

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

UDC: 616.61-06-053.2:577.112.854

BOZOROVA NIGINA SOBIRJONOVNA

SURUNKALI NEFRITIK SINDROMDA MOLEKULAR GENETIK
TADQIQOTLAR.

MONOGRAFIYA

Samarqand 2024

Surunkali nefritik sindromda molekular genetik tadqiqotlar.

Bozorova Nigina Sobirjonovna

Samarqand: 2024

Monografiyada bolalarda surunkali nefritik sindromning etiopatogenezini o'rganishdan iborat zamonaviy nefrologiyaning dolzarb muammosining mantiqiy asoslari va yangi yechimlari keltirilgan. Monografiyada bolalarda surunkali nefritik sindromning diagnostikasi, klinik ko'rinishi va taktikasi masalalari bo'yicha Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti jamoasi tomonidan olib borilgan izlanishlar va uzoq muddatli tadqiqotlar jamlangan.

Monografiya pediatrlar, umumiy amaliyot shifokorlari, magistrilar, klinik ordinatorlar va tibbiyot institutlari talabalari uchun mo'ljallangan.

Taqrizchilar:

SamDTU Ichki kasalliklar va kardoilogiya
kafedrasi mudiri, t.f.d., prof.:

Toshkentbaeva E.N.

Janubiy-Qozogiston tibbiyot akademiyasi
Bolalar kasalliklari kafedrasi
mudiri, t.f.n., prof.:

Nurmashev B.K.

MUNDARIJA

KIRISH	8
1-BOB. Bolalarda surunkali nefritik sindromning ta'rifi, diagnostikasi va tasnifi, tarqalishi va xavf omillari.....	12
1.1.Ta'sir mexanizmi, matritsali metalloproteinazalar va ularning to'qima ingibitorlari faoliyatini tartibga solish, surunkali nefritik sindromda genetik polimorfizmning ta'siri haqidagi zamonaviy g'oyalar	18
1.2. Bolalarda buyrak disfunktsiyasining rivojlanishida Sistatin C ning Klinik ahamiyat.....	24
1.3.Bolalarda surunkali nefritik sindromni tashxislash, davolash va oldini olishning hal qilingan va hal qilinmagan masalalari.....	36
2-BOB. Material va tadqiqot usullari	
2.1.Tekshirilayotgan bemorlarning klinik xususiyatlari	42
2.2.Tadqiqot usullari.....	45
2.2.1.So'rov o'tkazish.....	45
2.2.2. Klinik laboratoriya va funksional tadqiqot usullari.....	48
2.2.3.Turbidimetrik tadqiqot usuli	50
2.2.4. Molekulyar genetik tadqiqot usullari.....	52
3-BOB. SNSS bo'lgan bolalarda buyraklarning o'zgarishini klinik-laboratoriya xususiyatlari.	
3.1. Surunkali nefritik sindromli bolalarda buyraklar funksional holatining klinik ko'rinishi va laboratoriya ko'rsatkichlarining xususiyatlari	60
3.2. Surunkali nefritik indromli bemorlarning turli guruhlarida kreatinin va sistatin C o'rtasidagi munosabatlar	71

4- BOB. Surunkali nefritik sindromli bolalarda MMP9 VA TIMP2 genlarini molekulyar genetik tahlil natijalari.....	76
4.1. Surunkali nefritik sindromli bolalarda MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 polimorfizmining allellari va genotiplari chastotalarini taqsimlash xususiyatlari.	
4.2. TIMP genining rs11551797 polimorfizmining allellari va genotiplarining chastotalarini taqsimlash xususiyatlariSurunkali nefritik sindromli bolalarda (C536T).....	83
4.3. Surunkali nefritik sindromli bolalarda MMP9, TIMP2 genlarining polimorf markerlari va sistatin C darajasi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish.....	88
XULOSA.....	90
ADABIYOTLAR.....	110

QISTQARMALAR RO'YXATI

AAR	alanin aminopeptidaza
AG	arterial gipertenziya
JAHON	arterial bosim
ANR	Rossiya nefrologlari uyushmasi
ARB	angiotensin II retseptorlari blokerlari
GN	Glomerulonefrit
GUS	gemolitik uremik sindrom
DBP	diastolik qon bosimi
ACE	angiotensinga aylantiruvchi ferment ingibitorlari
AGAR	immunofluoresan tadqiqot
ITM	immunoturbodimetrik usul
MMP	matritsali metalloproteinazalar
NORR	Rossiya nefrologlari ilmiy jamiyati
NS	nefrotik sindrom
OGN	o'tkir glomerulonefrit
CHI	siydik tizimining organlari
OH	umumiy xolesterin
O.A	osmolyar faollik
PU, PU	proteinuriya, kunlik proteinuriya
RAAS	renin-angiotensin-aldosteron tizimi
RCT	randomize klinik sinovlar
RP	rivojlanish xavfi
BOG'	sistolik qon bosimi
GFT	glomerulyar filtratsiya tezligi
TIMP	metalloproteinazalarning to'qima inhibitori

FSGS	fokal segmentar glomeruloskleroz
CRF	surunkali buyrak etishmovchiligi
CKD	surunkali buyrak kasalligi
HNS	surunkali nefritik sindrom
NAG	n-asetilbeta-glyukozaminaza
NGAL	neytrofil jelatinoz bilan bog'liq lipokalin (neytrofil jelatinaz bilan bog'langan lipokain)

KIRISH

Mavzuning dolzarbligi. JSST ma'lumotlariga ko'ra, siydik tizimi kasalliklari hozirgi vaqtda bolalik davriga xos bo'lgan klinik patologiyaning asosiy shakllari orasida 2-o'rinni egallaydi va surunkali nefritik sindrom so'nggi 10 yil ichida barqaror rivojlanib, barcha buyrak kasalliklarining 36,76% ni tashkil qiladi. [c.2; c]. Surunkali nefritik sindrom dastlab buyraklarning immuno- yallig'lanish kasalligi bo'lib, glomeruli, tubulalar va interstitsial to'qimalarga zarar etkazadi [3; c]. So'nggi o'n yillikda surunkali buyrak kasalliklarining etiologiyasi va patogenezini o'rganish bo'yicha katta ishlar qilindi. Xorijiy va rus tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, irsiy omillarning murakkab o'zaro ta'siri yuzaga kelib, surunkali nefritik sindromli bemorlarning 30-50 foizida qonda yallig'lanish belgilarining ko'tarilishi kuzatiladi [4; v.] Buyrak patologiyasida gen darajasida yuzaga keladigan patologik jarayonlarni o'rganishga bag'ishlangan so'nggi yillardagi ishlarda surunkali nefritik sindromning patogenetik mexanizmlarini tizimli yallig'lanish reaksiyasining shakllanishi bilan faollashishi deb hisoblash mumkinligi aniqlanib, oksidlovchi stress mahsulotlarining ko'pligi va "proteoliz- antiproteoliz" tizimidagi nomutanosibligi natijasi sifatida qaralmoqda. Bularning barchasi to'qimalarni qayta qurish jarayonlarini kuchaytirishi mumkin. Matritsali metalloproteinazalar (MMP) to'qimalarni qayta qurishning asosiy effektorlari hisoblanaib, ularning ifodasi ontogeneznining turli bosqichlarida barcha to'qimalarda mavjud bo'lib, to'qimalarning intensiv qayta tuzilishi sharoitida faollashadi.

MMP larning to'qimalarda faolligi ularning genlarini ifodalash darajasiga va o'ziga xos to'qimalar ingibitorlari, TIMP larning mavjudligiga bog'liq. Patologiya rivojlanishining asosiy sabablaridan biri MMP va TIMP faolligi o'rtasidagi nomutanosiblikdir [5,6; c.]. MMP larning kasalliklar patogenezida ishtirok etishi ularni dori vositalari uchun jozibador nishonga aylantiradi [7; c.] MMP va TIMPlarni o'rganish uchun eng aniq rag'batlantiruvchi to'qimalarning strukturaviy buzilishlari bilan bog'liq kasalliklarni davolash zarurati hisoblanadi.

Hozirgi vaqtda olingan eksperimental va klinik tadqiqotlar natijalari MMP/TIMP tizimining kasalliklar patogenezidagi rolini tasdiqlaydi. Buyrakda

MMP-1,2,3,9,13,14 ning olti vakili aniqlangan. To'qimalarning ingibitorlari MMPlarni tartibga soladi va 1: 1 nisbatda bo'ladi. TIMP-2 ko'p qirrali inhibitordir. MMP-9 genlari, boshqa ko'plab genlar kabi, polimorfizm bilan tavsiflanadi. Polimorf genetik lokuslar fenotipda hech qanday o'zgarishlarga olib kelmasligi mumkin, lekin genlarni ifodalash darajasiga va oqsil mahsuloti miqdoriga ta'sir qiluvchi funktsional ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ko'pgina tadqiqotlarga ko'ra, gen mintaqalarining bitta nukleotid o'rnini bosishlari oqsil strukturasi o'zgarishiga sezilarli darajada ta'sir qiladi, bu kasallikning rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin bo'lgan kodlangan oqsilning buzilishiga olib keladi [8; c.]. Bugungi kunga kelib, 10 milliondan ortiq bitta nukleotid almashinuvi ma'lum. MMP-9 quyidagi polimorfik variantlarga ega: Rs2274755, rs2664538, rs2236416, rs2274756, rs13925. Ko'plab molekulyar genetik tadqiqotlar surunkali kasalliklarning rivojlanishi bilan bog'liq jarayonlarda ishtirok etadigan genlarning polimorfizmini o'rganishga bag'ishlangan. Eng ko'p o'rganilganlari quyidagi polimorf MMP genlari bo'lib, ular ushbu kasalliklarning patogeneza da rol o'ynaydi. Bular MMP-9, MMP-1, MMP-2 markerlaridir. Ushbu kasalliklarning patogeneza da muhim rol o'ynaydi. Bular MMP-9, MMP-1, MMP-2 markerlari. Ushbu kasalliklarning patogeneza da muhim rol o'ynaydi.

Hozirgi bosqichda patologik jarayonning rivojlanishi uchun potentsial xavf omillaridan biri sifatida nomzod genlarning polimorfizmi faol o'rganilmoqda. Shunday qilib, ushbu patologiya ning patogeneza da genetik polimorfizmlar assotsiatsiyasini o'rganish eng dolzarbdir. SNS rivojlanishida matritsali metalloproteinazalar tizimining isbotlangan ishtirokini hisobga olgan holda, biz o'z ishimizda MMP genlari va ularning to'qimalarining ingibitorlarining (TIMP) polimorf variantlarini o'rganishni muhim deb hisobladik.

Shunday qilib, markaziy asab tizimining tarqalishi va klinik o'zgaruvchanligi, glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishi indikatoriga moslashtirilgan.

I-BOB.

BOLALARDA SURUNKALI NEFRIT SINDROMI: MUAMMONING HOZIRGI HOLATI

1.1. Bolalarda surunkali nefritik sindromning ta'rifi, diagnostikasi va tasnifi, tarqalishi va xavfli omillari

Surunkali nefritik sindrom mikro-makrogematuriya, proteinuriya (kuniga 1 g gacha), shish va gipertenziya bilan tavsiflanadi. Bu birlamchi va ikkilamchi glomerulonefritning katta guruhidir. Nefritik sindrom har qanday yoshda yuzaga keladigan glomerulyar yallig'lanishning (glomerulonefrit) namoyonidir. Sabablari yoshga, mexanizmlar esa sababga bog'liqligi bilan namoyon bo'ladi.

Hozirgi vaqtda MKB ning 10-versiyasi amalda bo'lib, unga ko'ra, surunkali nefritik sindromga N-03 kodi berilgan. Morfologiyasi jihatdan surunkali nefritik sindromning nefrobiopstatdagi o'zgarishlarga ko'ra tasnifi quyidagi shartlarni ko'rsatadi:

N03.0 - Surunkali nefritik sindrom, kichik glomerulyar buzilishlar;

N03.1 - Surunkali nefritik sindrom, fokal va segmental glomerulonefrit;

N03.2 - Surunkali nefritik sindrom, diffuz membranali glomerulonefrit;

N03.3 - Surunkali nefritik sindrom, diffuz mezangial proliferativ glomerulonefrit;

N03.4 - Surunkali nefritik sindrom, diffuz endokapillyar proliferativ glomerulonefrit;

N03.5 - Surunkali nefritik sindrom, diffuz mezangiokapillyar glomerulonefrit; N03.6 - Surunkali nefritik sindrom, zich cho'kma kasalligi;

N03.7 - Surunkali nefritik sindrom, diffuz yarim oy glomerulonefrit;

N03.8 - Surunkali nefritik sindrom, boshqa kasalliklar

N03.9 Surunkali nefritik sindrom, aniqlanmagan

Epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, bolalar orasida glomerulonefritning tarqalishi 100 000 bolaga 7-20,5 ni tashkil qiladi. Kattalardagi buyrak kasalliklari

tarkibida surunkali glomerulonefrit bolalikdan boshlangan katta foizni tashkil qiladi. Nefritik sindrom bolalarda buyrak kasalligining og'ir sindromlaridan biri bo'lib, asoratlar va nogironlikning rivojlanishi bilan tavsiflanadi, keyinchalik yuqori moliyaviy xarajatlarga, gemodializ va buyrak transplantatsiyasiga olib keladi. Shu munosabat bilan nefrotik sindrom muhim rol o'ynaydi, bu bolalarda glomerulopatiyalarning og'ir variantlarini nazarda tutadi [34; c.].

So'nggi o'n yillikda kasallikning tarqalishi sezilarli darajada o'sdi, nefrologik patologiya bilan kasallanish tarkibida 36,76% ni tashkil etdi. Nefrologiya bo'limiga yotqizilgan bolalarda buyrak kasalliklari tuzilishida glomerulonefrit ikkinchi o'rinda turadi [75; c.]. Ilmiy tadqiqotlar natijalari ma'lumotlarini tahlil qilish asosida glomerulyar patologiya paydo bo'lish mexanizmi, immunitet tizimining T-hujayralari bo'g'inining u yoki bu ko'rinishda ifodalangan genetik nuqsoni, bu kasallikning asosiy sababi sifatida ko'riladi antigenik tuzilmaning buzilishi, shu jumladan, immun komplekslarning shakllanishi bilan patologik reaksiya tufayli immunitet tizimining faollashishidir. Keyin hosil bo'lgan komplekslar to'qimalarga joylashadi va to'qimalarning fagotsitotik hujayralarini o'z ichiga olgan immunopatologik jarayonlarning butun kaskadini qo'zg'atadi, immunitetning T-hujayra aloqasi elementlarini bloklaydi. Bu jarayonlar, o'z navbatida, bazal membrananing buzilishi bilan zararlangan hujayralar lizosomali fermentlarini faollashtiradi. Majburiy shart - bu T-limfotsitlar sonining kamayishi, buning natijasida qaytarilmas jarayon boshlanadir [43; c.].

Ko'p sonli hujayralarda bir vaqtning o'zida yallig'lanishga qarshi moddani paydo bo'lishi, masalan, sitokinlar tarmog'ining shakllanishi tufayli ularning tarmoq o'zaro ta'sirining to'qimalar stressining rivojlanishiga ta'sirini aniqlaydi. Yallig'lanishga qarshi to'qimalarning stressi turli yo'llar bilan namoyon bo'ladi va ularning barchasi tubdan farq qiladi. Ammo, shu bilan birga, bir xil signal yo'llari turli xil yallig'lanish va yallig'lanish jarayonlarida ishtirok etadigan hujayralarda mavjud bo'lgan jarayonlarga har xil turdagi faollashgan hujayralar kiradi, ularning hal qiluvchi roli immun tizimining hujayralariga tegishlidir. O'z vaqtida tashxis qo'ymaslik va kechiktirilgan davolanish ko'pincha kasallikning rivojlanishiga va

SNS rivojlanishiga, keyin esa o'sish va o'sishning kechikishiga olib keladi. bolaning rivojlanishi, nogironlik va hayotning sezilarli darajada qisqarishiga olib keladi.

Zamonaviy adabiyotlarga ko'ra, endogen kreatinin buyraklarning funktsional faolligi va filtratsiya faolligini o'lchash uchun birlik bo'lib xizmat qiladi. Kreatininni glomerulyar filtratsiya tezligining belgisi sifatida o'rganish 1926 yilda Pol Brandt Rebergning maqolasi nashr etilishi bilan boshlangan [86; c.].

Zamonaviy tibbiyotda laboratoriya tahlilida kerakli moddaning kontsentratsiyasini aniqlash va aniqlash uchun maxsus DNK segmentlarini tanib olishning immunologik usuliga asoslangan molekulyar diagnostika keng qo'llaniladi. Molekulyar diagnostikada DNKni tanib olish ko'proq keng tarqalgan v bo'lib, bu polimeraza zanjiri reaksiyasi (PCR) usuli hisoblanadi. Ushbu usul antigenler va DNKni aniqlashda qo'llanilishini keng isbotini topdi.

PZR (Polimeras zanjirli reaksiya) o'rganilayotgan to'plamda genetik ma'lumotlarning bo'limlarini, ko'plab boshqa DNK bo'limlari orasida inson DNK nukleotidlarining individual ketma- ketligini aniqlash va uni ko'p marta ko'paytirish imkonini beradi. PZR - shartli ravishda "in vitro" hujayradagi genetik ma'lumotni sintez qilish uchun biokimyoviy reaksiya sifatida belgilanishi mumkin.

Hozirgi vaqtda tibbiyotda zamonaviy texnologiyalar tufayli fundamental ilmiy tamoyillar shakllanmoqda va shuning uchun buyrak kasalliklarini molekulyar diagnostika qilish usullarini jadal rivojlantirish, umum e'tirof etilgan an'anaviy usullarni kengaytirish va molekulyar patofiziologiya bo'yicha qo'shimcha ma'lumotlar va tushunchalar berish zarurati tug'iladi. Prognozlarga ko'ra, siydik tizimi kasalliklarini tashxislash jarayonida asosiy rol kasallikning kechishini bashorat qiluvchi genlar va ularning o'zgarishlarini aniqlash uchun tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda. Kasallik prognozida matritsali metalloproteinaza va uning to'qima ingibitorlarining xromosomal polimorf genlaridagi o'zgarishlar, shuningdek, bu o'zgarish surunkali nefritik sindromda

qanday namoyon bo'lishi aniqlash muhim o'rin tutadi.

Buyrak kasalliklarining molekulyar diagnostikasi sohasidagi jadal taraqqiyot tibbiyotda alohida va ulkan yo'nalish - "molekulyar nefropatologiya" ni ochib beradi [78; c.]. Buyrak kasalliklarini molekulyar nefropatologiya nuqtai nazaridan keyingi o'rganish bir qator buyrak kasalliklarining patogenezini boshqa prizmalarini o'rganish va molekulyar kasalliklarni hisobga olgan holda individual terapiya bo'yicha ko'plab hal qilinmagan muammolarni hal qilish uchun platforma yaratish imkonini beradi [10; c.].

Bemorlarning nogironligi va hayot sifatining yomonlashishiga olib keladigan bir qator buyrak kasalliklari mavjud. Avvalo, bu buyraklarning funktsional faolligi, metabolik mahsulotlarning qoldiqlarini chiqarib yuborish muhimligi bilan bog'liq. Surunkali glomerulonefritning asosiy patogenetik mexanizmi tizimli yallig'lanishga qarshi immunitetning paydo bo'lishi, keyinchalik oksidlovchi stress elementlarining yuqori ishlab chiqarilishi, shuningdek, to'qimalarni qayta qurish va unga bog'liq jarayonlarni kuchaytiradigan "proteoliz-antiproteoliz" tizimi muvozanatining o'zgarishi hisoblanadi. [4,5; c.].

So'nggi yillardagi ilmiy adabiyotlarni tahlil qilish molekulyar diagnostikaning muhimligini va buyrak kasalliklarini tashxislashning klinik amaliyotiga molekulyar diagnostika usullarini tobora ko'proq joriy etishni ishonchli ko'rsatmoqda. So'nggi bir necha o'n yilliklar davomida ko'plab ilmiy ishlar surunkali glomerulonefrit patogenezini batafsil o'rganishga bag'ishlangan bo'lishiga qaramay, zamonaviy nefrologiyada ushbu kasallikning rivojlanish mexanizmi haqida aniq tushuncha mavjud emas va shunga mos ravishda surunkali glomerulonefritning patogenezini bo'yicha olimlar o'rtasida konsensus. Surunkali glomerulonefrit rivojlanishida irsiy omillarning roli bu sohada olib borilayotgan izlanishlar bilan isbotlangan, ammo yangi testlarni ishlab chiqishdagi taraqqiyot hozirgi kunga qadar juda sekin. Erta tashxis qo'yishning tez, samarali va aniq usullari, biroq, bemor bolalarda surunkali glomerulonefrit patogenezida molekulyar biologiyani o'rganishga bag'ishlangan ishlar soni hali ham oz bo'lib, ularning natijalari bir-biriga ziddir.

1.1. Ta'sir mexanizmi, matritsali metalloproteinazalar va ularning to'qima ingibitorlari faoliyatini tartibga solish, surunkali nefritik sindromda genetik polimorfizmning ta'siri haqidagi zamonaviy g'oyalar.

Matritsali metalloproteinazalar (MMP) 20-asr boshlarida kashf etilgan. Keyin MMP ning tanadagi bir qator muhim jarayonlarda, jumladan qon bosimining o'zgarishi, otoimmun kasalliklar (revmatoid artrit, Kron kasalligi) va boshqalarda yetakchi roli to'grisida xabarlar paydo bo'la boshladi.

Asosiy dalillar matritsa metalloproteinazalari to'qimalarni qayta tiklashning asosiy induktorlari ekanligi haqidagi taxminni qo'llab-quvvatlaydi. MMPlar endopeptidazalar oilasiga tegishli bo'lib, ularni 27 xil turlari mavjud. Ular ruxni va kaltsiyga bog'liq bo'lib hujayradan tashqari matritsani tashkil etuvchi oqsillarni parchalashi va qayta tiklashi mumkin. Hujayradan tashqari matritsa nafaqat qo'shimcha hujayra va to'qimalar jarayonlarini amalga oshirish uchun qo'shimcha platforma, balki boshqa funktsiyalar va jarayonlar ham xuddi shu joyda amalga oshiriladi. Masalan, hujayradan tashqari matritsaning elementlari orqali sikl va hujayra harakati apoptoz tartibga solinadi va o'sish omillari taqsimlanib, signallar hujayralarga birlashtirilib, MMPning noto'g'ri ishlashida turli kasalliklar rivojlanadi va hujayra o'limi sodir bo'ladi, ya'ni qayta tiklanish jarayoni buziladi. ECM yuzlab molekulalardan, jumladan proteoglikanlardan iborat; glikozaminoglikanlar; strukturaviy oqsillar (kollagen va elastin); adezyon oqsillari (fibronektin va laminin) va proteazlar (matrix metalloproteinazalari)[6, 13; c.]. MMP shuningdek, gormonlar, o'sish omillari va sitokinlar tomonidan boshqariladigan turli xil biologik va fiziologik jarayonlarda ishtirok etadilar [17; c.]. Ma'lum bo'lishicha, "sistein kaliti" faol bo'lmagan faza holatida fermentning regulyatsiyasini boshqaradi [102; c.]. Tanadagi atri metalloproteinazalari dastlab profermentlar (proMMP) sifatida sintezlanadi, keyinchalik og'ir metallar, simob (HgCl_2 ; simobning 4-aminofenilatsetati), natriy dodesil sulfat va xaotrop moddalarning proteolitik va proteolitik bo'lmagan birikmalari bilan faollashadi [104,10; c.]. Qoida tariqasida, ferment tarkibidagi propeptid uning faoliyatini nazorat qiladi. Bu jarayon sink bilan o'zaro ta'sirlashganda katalitik domenda

amalgam oshiriladi, so'ngra koordinatsion aloqa hosil bo'ladi. Propeptiddagi suv molekulasini neytral va rux ioni bilan bog'lanmaganligi sababli ferment faol bo'lmagan fazada qoladi. Faollashtirish matrix metalloproteinazalarni parchalash orqali amalgam oshirilishi mumkin. Bunga erishishning mumkin bo'lgan stsenariylaridan biri avtokataliz yoki atri metalloproteinazalarning boshqa vakillari bilan o'zaro ta'sir qilishdir.[103; c.]. Longley laboratoriyasida 1994 yilda rentgen kristallografiyasi tomonidan ixtiro qilingan texnikadan foydalanib, MMP katalitik domenlarining tuzilmalari yaratildi va keyinchalik kollagenaza molekularining kristal tuzilishi yaratildi [100; c.].

Hozirgi vaqtda spektroskopiya usullarining molekulyar diagnostikasining rivojlanishi bilan quyidagi struktura turlari aniqlangan: MMP-13, MMP-14, MMP- 16, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12. Pro-MMP-3 va pro-MMP-9 tuzilmalari to'liq o'rganilmagan.

MMP va TIMP molekularining ulanish mexanizmi va ularning nisbatlari o'rganildi. Bu yangi ingibitorlarni izlashda o'rganishning asosiy mexanizmi [101; c.]. Metalloproteinazalarning tuzilishi bo'yicha ko'plab tadqiqotlar davomida olingan ma'lumotlar ularning tuzilishi haqida juda ko'p ma'lumot berdi va ushbu fermentlar guruhining tuzilishining murakkabligini va ularning funktsiyalari ya'ni tuzilishining o'zgaruvchanligini tasdiqladi. Hujayra osti taqsimoti va ECM komponentlari uchun o'ziga xosligi asosida MMPlar membrana tipidagi matritsali metalloproteazlar (MT-MMP), kollagenazlar, jelatinazalar, stromelizinlar va matrilizinlarga bo'linadi. Kollagenazalar (MMP-1, MMP-8, MMP-13 va MMP-18) suyaklar va ligamentlar uchun zarur bo'lgan uch spiral fibrillar kollagenini buzadi. Jelatinazalar (MMP-2 va MMP-9) turli xil hujayra jarayonlarida, shu jumladan angiogenez va neyrogenezda ishtirok etadi; bu proteazlar bazal qatlamning molekularini o'zgartiradi, bu esa keyinchalik hujayra o'limiga olib keladi. Stromelizinlar (MMP- 3, MMP-10 va MMP-11) ECM segmentlarini buzadigan kichik proteazlardir. Matrilizinlar (MMP-7 va MMP-26) hujayra sirt molekularini qayta ishlaydi va ECM komponentlarini parchalaydi. MT-MMPlar kollagenolitik faollikka ega va ba'zi proteazlar va hujayra yuzasi komponentlarini

faollashtirishi mumkin [1,3; c.]. MMPlar ham tuzilishiga ko'ra sakkiz guruhga bo'linadi. Ulardan beshtasi ajralib chiqadi va uchta membranalardan bog'lanadi (MT-MMP) [9; c.]. XVFnining tarkibiy tahlil natijalari, turli nufuzli ilmiy markazlarning laboratoriyalarida olingan ma'lumotlar ularning tuzilishidagi 6 ta umumiy sohani aniqladi, bu ularning tuzilishining umumiylikni ko'rsatadi. MMP strukturasidagi har bir domen ma'lum rolni bajaradi va molekulaning u yoki bu funksiyasini ta'minlaydi. N-terminal signalizatsiya sohasi molekula tarkibida asosiy rol o'ynaydi. Pro deb ataladigan boshqa domen - bu tarkibida aminokislotalarning ma'lum bir ketma-ketligiga ega bo'lgan sink ionlarining faollik holatini nazorat qiluvchi domen ya'ni biokimyoviy jarayonlarda katalizator vazifasini bajaradi va MMP ishtirokida sodir bo'ladi. Katalitik domen biokimyoviy reaksiya jarayonida polipeptid zanjirining holatini tartibga soladi va sink bilan bilvosita o'zaro ta'sir qiladi va katalizda ishtirok etadi. Bog'lovchi deb ataladigan halqa ko'rinishidagi domen (inglizcha "bog'lanish") o'z tarkibida juda ko'p miqdordagi aminokislota prolin qoldiqlariga ega bo'lib, molekulalar bog'lanishlarning shakllanishini tartibga soladi. Maqsadli ingibitorlar bilan yangi hosil bo'lgan aloqalarni muvofiqlashtirish va muayyan rollarni bajarish, gemopexin domeni orqali amalga oshiriladi. Faqat membrana tipidagi MMPlar transmembran deb ataladigan so'nggi turdagi domenlarni o'z ichiga oladi. Bu domen transmembran va sitoplazmatik hududlarni, shuningdek turli glikolipidlarni o'z ichiga oladi [20, 26; c.].

Ba'zi inson MMPlari ularni endoplazmatik retikulumga yo'naltiruvchi signal peptidini, pro-substratni (rux bilan o'zaro ta'sir qiluvchi tiol guruhiga ega propeptidni va ularni faol bo'lmagan zimogenlar sifatida saqlaydigan propeptidni) va sink bilan bog'lovchi tuzilishga ega katalitik substratni o'z ichiga oladi. [1,2; c.]. MMP-23 II turdagi sekretsiyaga uchraydi va shuning uchun N-terminal signal ketma-ketligi yo'q. Ko'pgina MMPlar N-terminal signal ketma-ketligiga ega ekanligi aniqlandi va ular 100% proteaza sekretsiyasiga olib kelmaydi; signal ketma-ketliklari sec61 translokoni tomonidan samarasiz tan olinishi mumkin, buning natijasida oqsillarning muhim qismi sitoplazmada qoladi [14,17; c.].

MMP-2 ortologlarida samarasiz signal ketma-ketligini saqlab qolish bu sitoplazmada proteazaning muhim qismini saqlab qolish uchun selektiv bosimni ko'rsatadi. Bu MMP-2 hujayralardagi muhim, ammo noma'lum fiziologik funktsiyalarga ega degan fikrni qo'llab-quvvatlashi mumkin.

Promouterlar tuzilishiga ko'ra MMPlar uch guruhga bo'linadi:

1- guruhga MMP ning asosiy turlari kiradi, ularning promouterida AP-1 omili bilan bog'langan TATA-box mavjud. MMP ifodasining blokadasini rag'batlantirishga javob sifatida, interferonlar va interleukinlar tufayli yuzaga keladi.

2- guruhga TATA qutisini o'z ichiga olgan va AP-1 uchastkasi yo'q matritsali metalloproteinazalar (MMP-8, -11, -21) vakillari kiradi, bu ularni tartibga solishni sezilarli darajada osonlashtiradi.

Promouterida TATA qutisi bo'lmagan 3-guruh vakillari (MMP-2, -14, -28), o'sish omillari va sitokinlar ta'sirida o'zgarib turadigan MMP genining konstitutsiyaviy ekspressiyasiga ega [29; c.].

MMPlar endogen oqsil regulyatorlari bo'lgan metalloproteinazalarning (TIMPs) to'qima ingibitorlari tomonidan inhibe qilinadi. TIMP oilasi (TIMP-1-4) molekulyar og'irligi ≈ 21 kDa bo'lgan 184-194 aminokislotadan iborat oqsillardir. TIMP oilasiga o'xshash, ammo bir xil bo'lmagan proteazni inhibe qilish profillari mavjud [4, 8; c.]. TIMPlar ECMda eriydigan shaklda mavjud, ECM bilan bog'liq bo'lgan TIMP-3 bundan mustasno. Barcha TIMPlar teskari blokirovkalash orqali MMPlarni inhibe qiladi, 1:1 stoxiometrik komplekslarni hosil qiladi [8; c.]. TIMPlar hujayradan tashqari muhitdan MMPlarni faollashtirish, qabul qilish va olib tashlash uchun ham muhimdir. TIMP funktsiyasi ECM ning hujayra fenotipiga, hujayra yopishish molekulalariga, sitokinlarga, kimokinlarga va o'sish omillariga ta'sirini aniqlaydi.

TIMPlar yonma-yon joylashgan ikkita domendan iborat (N-terminal va C-terminal domenlari). TIMPlar yonma-yon joylashgan ikkita domendan iborat (N-terminal va C-terminal domenlari). N-terminal domeni ba'zan "ingibitor domen"

deb ataladi. TIMPlar shuningdek, MMP inhibitsionidan mustaqil funktsiyalarga ega bo'lib, ular hujayra yuzasi retseptorlari bilan bevosita bog'lanadi. TIMP ning 28 ta turi ma'lum bo'lib, ulardan 4 tasi o'rganilgan. TIMP-2 universal ingibitor bo'lib, ko'pchilik tana hujayralari tomonidan chiqariladi. MMP-14, MMP-16, MMP-18, MMP-19 bundan mustasno, barcha turdagi MMPlarni inhibe qiladi (ayniqsa MMP- 9 va pro-MMP-9 bilan kuchli bog'lanadi) [6, 13; c.], MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP va MT5-MMP [7; c.]. TIMP-2 ko'pchilik to'qimalarda konstitutsiyaviy tarzda ifodalanadi, lekin o'sish omillari tomonidan qo'zg'atilgan emas. TIMP-3 matritsa oqsili sifatida ko'z va buyraklarning bazal membranalarida, TIMP-4 esa yurak, tuxumdonlar, buyraklar va oshqozon osti bezida ifodalanadi. O'zlarining o'ziga xos to'qimalarida TIMPlar sitokinlar, o'sish omillari va kimokinar tomonidan transkripsiya darajasida tartibga solinadigan konstitutsiyaviy yoki induktiv tarzda o'ziga xos ifodani namoyish etadilar [12]; c.]. TIMP-2 va TIMP-3 MMP-3 va MMP-7 ni TIMP-1 ga qaraganda kamroq darajada inhibe qiladi, bu ularning boshqa MMPlar uchun bema'niligidan farqli o'laroq [20; c.]. TIMP-3 sutemizuvchilar TIMPlari orasida noyobdir, chunki u MMPlarning kengroq diapazonini inhibe qiladi, shuningdek, ADAM va ADAMTS oilalarining bir nechta a'zolarini inhibe qiladi [9; c.]. TIMPlar shuningdek, MMPga bog'liq bo'lmagan oqsil o'zaro ta'siri orqali vositachilik qiladigan pleiotrop faollikka ega bo'lgan ko'p funktsiyali oqsillardir [19; c.]. TIMPlarning hujayra yuzasida (TIMP-2 va TIMP-3), matritsada (TIMP-3) va eruvchan shakllar ko'rinishida (TIMP-1, TIMP-2 va TIMP-4) universal signal regulyatorlari joylashishi ularni yaratadi [16; c.]. TIMPlar MMP proformalari (zimogenlari) bilan ham o'zaro ta'sir qiladi, lekin ingibitor sifatida emas: TIMP2 va TIMP-3 pro-MMP-9 bilan, TIMP-2 va TIMP-4 esa pro-MMP-2 bilan o'zaro ta'sir qiladi. Bunday hollarda faqat C-terminus ishtirok etadi, bu N-terminusni ikkinchi MMP molekulasiga bilan bog'lanish uchun bo'sh qoldiradi [15, 18; c.]. TIMPlar shuningdek, MMP faollashuvida va faol MMPlarning o'ziga xos substratlar bilan o'zaro ta'sirida vositachilik qilish orqali mumkin bo'lgan modulyatsiyada ishtirok etadilar [24; c.]. Sichqonlarda MMP ingibitorlari yordamida in vivo tadqiqotlar MMPlar xost infeksiyasi va himoyasida muhim rol

o'ynashini ko'rsatadi [25; c.]. MMP faoliyati asosan TIMP va 2-makroglobulin tomonidan inhibe qilinadi, shuningdek, ularning transkripsiya darajasida ECM komponentlari paydo bo'ladi[23; c.].

Tarkibida sink bo'lgan matritsali metalloproteinazalarning ingibitorlarini yaratish jarayoni asosan MMP va ACE ingibitorlariga qaratilgan bo'lib, bu proteinazlarning organizmdagi kontsentratsiyasining ortishi tufayli bir qator kasalliklarning paydo bo'lishiga olib keladi. Shunday qilib, hozirda MMP ingibitorlari izlashga katta e'tibor berilmoqda. Boshqa mavjud metalloproteinazalarning ingibitorlari MMP molekulalarining tuzilishini o'rganish uchun eksperimental loyihalardir va shuning uchun ularning soni kam.

Hozirgi vaqtda turli MMPlarning ingibitorlari uchun asosiy tuzilmaviy talablar o'rnatildi. Sink xelatlash guruhining (ZBG) mavjudligi asosiy talabdir. Shu kabi guruhlarining boshqa o'xshash turlari murakkab kimyoviy birikmalardir [106; c.]. Molekulalarning tuzilishini o'rganish asosida metalloproteinazalarning ingibitorlari tomonidan funktsiyalarni bajarish uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lgan qo'shimcha majburiy mezonlar aniqlandi. Ushbu mezonlardan biri o'z nomiga muvofiq inhibitor funktsiyasini aniqlaydigan funktsional guruhning mavjudligi. Turli fermentlarning molekulalari bilan van-der-Vaals bog'lanishida muhim rol o'ynaydigan yon zanjirning mavjudligi [2; c.]. Yuqorida tavsiflangan mezonlarga ko'ra, tuzilishida ma'lum farqlarga ega bo'lgan bir qator gomologik birikmalar mos keladi va shartli ravishda ushbu farqlarga qarab sinflarga bo'linadi: biologik, organik va turli kimyoviy birikmalar bilan birgalikda sintezlanadi. Ularning tuzilish bo'yicha bo'linishi ingibitorlarning ta'sir spektrini, xossalarini va tuzilishini aniqlash imkonini beradi, bu esa ingibitorlarni klinik amaliyotda qo'llashda muhim ahamiyatga ega [2, 25; c.].

Shuni ta'kidlash kerakki, tartibga solishning beshinchi darajasi keng tarqalgan bo'lib xabar qilinmagan va u faol proteazlarni hujayradan tashqari muhitdan tartibga solinadi bu qabul qilishni va tozalashni o'z ichiga oladi. Adabiyotlarning katta qismi transkripsiya darajasidagi (1-daraja) o'zgarishlar tahliliga asoslangan bo'lib, bu transkripsiyadan so'ng ajralib chiqadigan va faollashgan proteazalarning

regulyatsiyasi va biologik ahamiyatli faolligi haqida yetarlicha ma'lumot bermaydi [21, 31, 57; c.]. MMP faolligini post-transkripsiya darajasida, ayniqsa in vivo sharoitda tartibga solish bo'yicha bilimimiz yo'qligi, kelajakdagi tadqiqotlarda e'tiborga olishimiz kerak bo'lgan muhim nuqtadir.

MMP hujayradan tashqari matritsa oqsillarini gidrolizlaydi va bu matritsa metalloproteinazalarining asosiy xususiyatidir. Ko'pgina fiziologik jarayonlar organizm hujayralari va to'qimalarida MMPlarni ifodalash orqali amalga oshiriladi. Matritsali metalloproteinazalar to'qimalarning fagotsitoz hujayralari, hujayra immuniteti, biriktiruvchi to'qima hujayralari, shu jumladan suyak, teri va mushak to'qimalarining hujayralari, shuningdek o'simta hujayralari tomonidan sintezlanishi mumkin, ya'ni proliferatsiya va differentsiatsiya hujayralarda buzilgan. MMP ta'sirida hujayradan tashqari matritsaning turli qismlari va elementlarini yo'q qilish hujayradan tashqari matritsa bo'shlig'i strukturasi qayta tiklashga olib keladi va shu bilan asosiy tuzilish va gomeostazni saqlab qoladi. Uzluksiz davom etadigan yuqoridagi jarayon natijasida hujayralarning bir joydan ikkinchi joyga ko'chishi uchun foydalaniladigan bo'sh joy bo'shatiladi. Zararlantirilgan to'qimalarning regeneratsiyasi, angiogenez va embriogenez jarayonlari MMP ning sitoarxitektonika va hujayra migratsiyasiga ta'sir qilish qobiliyatiga asoslanadi [30, 42; c.]. Matritsa metalloproteinazalarining hujayralararo aloqalarga ta'sir qilish qobiliyati va shu bilan "hujayra-matritsa" o'zaro ta'sirini modulyatsiya qilish tana hujayralarining ko'payishi va differentsiatsiyasi jarayonlarida asosiy tamoyil hisoblanadi. Biologik faollik hujayradan tashqari matritsaning parchalanish mahsulotlariga ega bo'lishi mumkin. Masalan, kollagenning o'ziga xos parchalanishi jarayonida hosil bo'lgan qisqa zanjirli Pro-Gly-Pro peptid endotelial o'tkazuvchanlikni tartibga solishda ishtirok etadi va to'qimalarda yallig'lanish reaksiyasini qo'zg'atish qobiliyatiga ega [23, 29; c.]. Shu bilan birga, matritsa metalloproteinazalari biologik faol molekulalarni saqlash ombori bo'lgan hujayradan tashqari matritsadan o'sish omillari va sitokinlarni chiqarishi mumkin [36, 52; c.]. Kollagenning o'ziga xos parchalanishi paytida hosil bo'lgan qisqa zanjirli Pro-Gly-Pro peptid endotelial

o'tkazuvchanlikni tartibga solishda ishtirok etadi va to'qimalarda yallig'lanish reaksiyasini qo'zg'atish qobiliyatiga ega [23, 29; c.]. Shu bilan birga, matritsa metalloproteinazalari biologik faol molekulalarni saqlash ombori bo'lgan hujayradan tashqari matritsadan o'sish omillari va sitokinlarni chiqarishi mumkin.

MMPlarning substrat o'ziga xosligi, keyingi tadqiqotlar davomida aniqlanganidek, hujayradan tashqari matritsaning tarkibiy qismlarini qoniqtirmaydi. Bu fermentlar guruhi oqsil tuzilmalari, sitokinlar va xemokinlar vakillari, komplement tizimining elementlari va membrana oqsillari (E-kaderin, integrin,) bo'lgan tuzilishi asosida o'sish omillarini gidrolizlashga moyildir [26; c.]. Ushbu fermentlar guruhining ko'rsatilgan xususiyati ularga o'zlari harakat qiladigan maqsadlarni faollashtirishni boshlash va inhibe qilish qobiliyatini beradi. To'qimalar va organlarning normal fiziologik faoliyati matritsali metalloproteinazalarning hujayra tsikli va bo'linish jarayonlariga muvozanatli ta'siri, immun tizimining turli qismlarida jarayonlarning shakllanishi bilan ta'minlanadi [27, 28; c.]. Katta toifadagi biologik reaksiyalarni muvofiqlashtirish va MMP faolligini buzish patologik sharoitlarda ta'sir qiluvchi fermentlar jarayonini o'z ichiga oladi: yallig'lanish, autoimmun, yurak-qon tomir va onkologik kasalliklar [35-37; c.]. Altsgeymer va Parkinson kasalligi, ko'p skleroz, surunkali buyrak kasalligi, pastki ekstremitalarning varikoz kasalligi, trofik yaralar, sil, anafilaktoid purpura, nafas olish qiyinlashuvi sindromi va boshqa bir qator keng tarqalgan patologiyalar, mos keladigan tana to'qimalarida MMP kontsentratsiyasining o'zgarishi. qayd etildi. MMPlar turli kasalliklar patogenezida turli bo'g'inlarda ishtirok etganligi sababli ular ko'plab dori vositalarining ta'sirini qo'zg'atuvchi nuqtaga aylanadi [33, 41; c.].

Bugungi kunga qadar turli xil kasalliklarni maqsadli davolash uchun mo'ljallangan bir qator MMP ingibitorlari, shu jumladan kichik molekulyar og'irlikdagi ushbu guruhning birikmalari ishlab chiqilgan bo'lib, ular ushbu proteinazlarning tashqi va ichki joylariga ta'sir qilganda selektivlik xususiyatiga ega bo'lib, shu bilan modulyatsiya qiladi va xarakterli asosiy jihatlari, ularning xususiyatlarini o'zgartirish. Eksperimental sharoitda sintez qilingan ingibitorlar

biokimyoviy faollikning ko'plab yo'nalishlariga ega bo'lib, ular ba'zi joylarda bir-birining ta'sirini to'sib qo'yadi va kutilgan ta'sirni blokirovka qilishga olib keladi. Bu onkologik, neyrodegenerativ, autoimmun va boshqa bir qator kasalliklarni davolashda foydalanish uchun mo'ljallangan sintezlangan ingibitorlarning klinik sinovlarining yopilishining asosiy sababidir [48, 53; c.]. Eng ko'p ishlatiladigan metalloproteinaz ingibitorlari biokimyoviy reaksiyalarda ishtirok etish bilan ta'sir qilish mexanizmiga qarab 3 funktsional sinfga bo'linadi. Birinchi funktsional sinf ingibitorning fermentativ markazidan ajralib chiqadigan organik birikmalarni xelatlash qobiliyatiga ega bo'lgan ruxning metall ionlariga ta'siri bilan tavsiflanadi. Ikkinchi funktsional sinf faol markaz va kalitni blokirovka qilishga qodir, bu esa fermentning gidrolitik faolligini yanada to'xtatadi. Uchinchi funktsional sinf oqsil xarakteriga ega va bu sinf vakillarining harakati MMPlarga qaratilgan.

Vaqt o'tishi bilan, yuqoridagi ingibitorlar sinflarida:

I. Gidroksamik kislota qoldig'i mavjud bo'lgan ingibitorlar:

MMP ingibitorlarining 1-seriyasi biriktiruvchi to'qima kollagen molekulasining tuzilishiga asoslangan. Ushbu avlodda kollagenning asosiy tuzilishi saqlanib qoladi, amid aloqasi esa sink ionlarini bog'lashga qodir bo'lgan guruh bilan almashtiriladi. Sink ionlarini bog'laydigan gidroksamat guruhi mavjudligi sababli, bu guruh gidroksamatga asoslangan MMP ingibitorlari deb ataladi. Ushbu guruhning taniqli vakili kollagen oqsili bilan bir xil tuzilishga ega bo'lgan Marimastatdir [116, 117; c.].

Bemorlarda klinik sinovdan o'tkaziladigan birinchi matrixin ingibitorlari gidroksamatga asoslangan MMP ingibitorlari bo'lgan va shuning uchun gomologik tuzilishga ega bo'lgan ilomastat va batimastat edi. Ushbu avlod vakillari o'simta hujayralarida juda faol antitumor ta'sirga ega, ammo klinik tadqiqotlar natijalari qoniqarsiz deb baholandi. Bu fakt ushbu dorilar MMP subtiplari, shu jumladan ADAM proteaz oilasi a'zolarining keng doirasini inhiye qilishi mumkinligi bilan bog'liq edi. Shu munosabat bilan, ushbu dori-darmonlarni klinik amaliyotda qo'llash bemorlarning sezilarli sonida mushak va suyak og'rig'iga sabab bo'ldi

[116; c.].

II. Tiolga asoslangan inhibitorlar guruhi:

Rebimastat metalloproteinaza ingibitorlarining vakili bo'lib, molekulasiz tuzilishiga ko'ra tiol sinkni bog'lovchi guruhga asoslangan yuqori ta'sir spektriga ega [115; c.].

III. Pirimidinga asoslangan inhibitorlar guruhi:

Ro 28-2653 MMP-2, MMP-9 va membrana turi 1 (MT-1)-MMP uchun juda selektivdir. Ushbu vakil og'iz orqali biomavjudlik bilan antitumor va antiangiogenik xususiyatlarga ega. TACE va MMP-1 ning ingibitsiyoni gidroksamatga asoslangan ingibitorlar bilan ham kuzatilgan mushak-suyak tizimining nojo'ya ta'siriga olib keladi, yagona farq fermentlarni tejashdir. Eksperimental ravishda kalamushlarda burun saratonida o'simta hujayralarining o'sishini kamaytirish orqali ushbu birikma sichqonlarning yog' to'qimalariga o'rtacha ta'sir ko'rsatishi va tananing umumiy tizimlariga ta'sir qilmasligi, ya'ni harakatlar cheklangan mahalliy darajada sodir bo'lishi aniqlandi. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, asab-mushaklarning nojo'ya ta'sirlari sinfidan dori vositalaridan foydalanish minimal deb taxmin qilish mumkin [119; c.].

Ta'riflangan ingibitorlar sinfi laboratoriyada soddalashtirilgan sxema bo'yicha nisbatan qulay tarzda sintezlanadi, ular klinik samaradorlik talablariga javob beradi va klinik sinovlar natijalarini izohlash mumkin [115, 119; c.].

IV. Fosforni o'z ichiga olgan ingibitorlar guruhi:

a-bifenilsulfonilaminofosfonatlar fosfor ionlari asosidagi MMP ingibitorlari o'rganish uchun asosiy substrat hisoblanadi. Ushbu guruhning ingibitorlari MMP-2 uchun selektivdir, ular o'smaga qarshi terapiya va angiogenezni tuzatish uchun maqsad bo'lib xizmat qilishi mumkin. Karbamoilfosfonatning ma'lum ingibitori MMP-2 va MMP-9 ga ta'sir ko'rsatishga qodir, boshqa MMPlar esa jarayonda ishtirok etmaydi [117, 118; c.].

V. Sinkni bog'laydigan guruhga ega bo'lmagan inhibitorlar.

Fermentning faol markazining asosini tashkil etuvchi va katalitik sinkni xelatlash qobiliyatiga ega bo'lgan elementlarni tanlash MMP ingibitorlari progressiyaning mohiyatidir. MMPlarda katalitik domenning aniq o'xshashligi, ularning ingibitorlari ko'pincha selektiv emas. Aynan ingibitorlarning shu xossasi, boshqa MMP domenlari bilan bog'lanishning ijobiy ta'siri bilan birga ularni inhibe qiladi. Bu guruhning ingibitorlaridan foydalanilganda, nisbatan bir xil molekulyar tuzilishga ega bo'lgan holda katalitik domenlarning faolligi hisobiga selektivlik oshadi [107; c.]. Ingibitorning bunday modifikatsiyasining yorqin misoli sifatida ilomastatni ko'rib chiqish mumkin. Ilostat - uning tarkibida mavjud bo'lgan gidroksamat unga Zn^{2+} metalloproteinazalarini bog'laydigan keng spektrli ingibitor xususiyatlarini beradi [105, 116; c.].

2016 yilda bir guruh olimlar tomonidan gidroksamik kislota benzamid guruhlari bilan almashtirilgan ilomastatning yangi analoglarini sintez qilish ilomastatning selektivligining oshishiga olib keldi [116; c.]. Bu holda metalloproteinazalar bilan bog'lanish jarayoni katalitik domendan tashqarida sodir bo'lishi eksperimental ravishda isbotlangan, bundan tashqari, yuqoridagi analogning farmakokinetik xususiyatlari dastlabki shakldagidan ancha yaxshi [106, 108; c.].

VII. Tetratsiklin asosida sintez qilingan ingibitorlar guruhi.

MMPlarga qarshi ingibitiv faollikka ega antibakterial preparatlar. Ushbu antibiotiklar sink ionini xelatlaydi va shu bilan MMP faolligini inhibe qiladi. Tetratsiklinlarning proteolitik faollikka va MMP ifodasiga ta'sir qilish xususiyati aniqlangan.

Doksisiklin tetratsiklinlar oilasining a'zosi bo'lib, stomatologiya va tibbiyotda foydalanish uchun o'rganilgan yarim sintetik tetratsiklindir. Doksisiklinning periodontit va saratonga ta'siri o'rganildi. Oshqozon-ichak traktidan ushbu preparat deyarli to'liq so'riladi, biomavjudligi esa 95% ni tashkil qiladi. Og'iz orqali va parenteral foydalanish uchun mavjud. Preparat MMP-2 va MMP-9 ga qarshi ingibitiv ta'sir ko'rsatadi. Ko'pgina saraton holatlarida MMP-2 va MMP-9 faolligi

va ifodalanishining ortishi aniqlangan. Prognoz natijasida o'simtaning malignlik darajasi, metastazning tabiati bilan ifoda va faollikning oshishi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri proportsional bog'liqlik aniqlandi [115; c.].

Ahujaning yozishicha [84; c.] glomerulonefritli yosh bemor, steroid akne davolash uchun selektiv bo'lmagan MMP ingibitori tetratsiklin antibiotik doksisisiklinni boshlagan. Preparatni qo'llashni to'xtatish ko'payishi va preparatni qabul qilish proteinuriyaning pasayishi bilan birga keldi. Doksisisiklinning past dozalarini qabul qilganidan keyin diabetik nefropatiya bilan og'rigan bemorlarda proteinuriyaning kamayishi haqida xabar berilgan. Boshqa tomondan, MMP ingibitorlari yoki doksisisiklinning segmentar sklerozga ta'siri haqida ma'lumotlar yo'q.

Turli xil tuzilishga ega allellarning bir nechta guruhlari mavjudligi bilan tavsiflangan genetik polimorfizm ko'plab genlarga, shu jumladan MMP tuzilishini kodlovchi genlarga xosdir. Bunday holda, genlarning kombinatsiyasi fermentning funktsional xususiyatlarini o'zgartirishi mumkin, bu esa barqarorlikka ta'sir qiladi, fenotipik xususiyatlar esa sezilarli o'zgarishlarsiz qolishi mumkin. MMPlarning genetik xususiyatlarining bu xossasi ushbu guruh fermentlariga ularning tuzilishini kodlovchi genlarning ifodalanish darajasiga qarab funktsional xossalarini o'zgartirish imkoniyatini beradi, bu esa ontogenez jarayonida ushbu funktsiyalarni amalga oshirishda muhim ahamiyatga ega.

Ilmiy adabiyotlarga ko'ra, hozirgi kunga qadar MMPlarni kodlovchi polimorf genlarning tuzilishi, shuningdek, ularning funktsional yagona nukleotid polimorfizmi (SNP) orqali ifodalanish jarayoni eksperimental sharoitda o'rganilgan [32, 34; c.]. Ushbu fermentni kodlovchi genetik konstruktsiyaning modifikatsiya darajasiga qarab ferment faolligining o'zgaruvchanligi to'g'risidagi ma'lumotlarni olish uchun genetik muhandislik usullari qo'llanilgan. Shu bilan birga, genlarni o'rganish amaliyoti ekspressiyaning promotor transkripsiyasi faoliyatiga ta'sir qilish darajasini o'rganishga imkon beradi. Eng muhimi, bu o'zgarishlarning natijalari ekspressiya darajasiga sun'iy ta'sir qilish imkoniyatini yaratadi, shuning uchun ma'lum bir patologiyada muhim bo'lgan fermentlarning

faolligi va xususiyatlariga ta'sir qiladi [46, 51; c.].

Surunkali kasalliklarning rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan genlarning polimorfizmi ko'plab molekulyar genetik tadqiqotlar uchun qiziqish ob'ektidir. Ushbu kasalliklarning patogenezaida rol o'ynaydigan quyidagi polimorf MMP genlari eng ko'p o'rganilgan: MMP1 polimorf lokus-rs1799750, surunkali pankreatit, endometrioz, periapikal granuloma, glaukoma, o'tkir limfoblastik leykemiya, oshqozon, o'pka, siydik pufagi saratoni rivojlanishida [48; c.].

MMP-2 polimorfik lokusu-rs2285053 qizilo'ngach skuamoz hujayrali karsinoma, ko'krak saratoni va nazofarengial saraton rivojlanish xavfini kamaytirishda muhim ahamiyatga ega [48; c.].

MMP-9 polimorfik lokusu rs3918242 buyrak fibrozi, o'pka amfizemasi, miyokard infarkti, ishemik insult, surunkali o'pka obstruksiyasi, koronar yurak kasalligi va diabetes mellitus kabi patologik sharoitlarda ishtirok etadi [48; c.]. Hozirgi bosqichda patologik jarayonning rivojlanishi uchun potentsial xavf omillaridan biri sifatida nomzod genlarning polimorfizmi faol o'rganilmoqda.

1.2. Bolalarda buyrak disfunktsiyasining rivojlanishida sistatin C ning klinik ahamiyati

Hozirgi vaqtda klinik amaliyotda glomerulyar filtratsiya tezligini (GFT) baholashning keng qo'llaniladigan usuli qondagi endogen kreatinin miqdorini o'lchashga asoslangan. Bir qator muhim kamchiliklarga, shu jumladan tashxis qo'yishda noto'g'ri xulosalarga olib kelishi mumkin bo'lgan ko'plab omillarga bog'liq holda ushbu parametr kontsentratsiyasining o'zgarishiga qaramay, bu usul hali ham MDHning ko'plab mamlakatlarida GFTni o'lchashning asosiy parametri bo'lib qolmoqda. Bu moslashish mantiqiy ravishda GFT markerlarini yaratish va o'rganish uchun zarur shart-sharoitlarni yaratdi, ular orasida sistatin C ga qiziqish ortib bormoqda. Hozirgi vaqtda sistatin C GFT ni hisoblash orqali buyraklarning funktsional holatini baholash uchun muqobil markerdir [3; c.].

Sistatin C molekulasida oqsillar sinfining maxsus vakili bo'lib, 122 ta aminokislota qoldig'idan iborat bo'lib, Sistatin C ning molekulyar og'irligi 13 kDA

ni tashkil qiladi. Ushbu oqsil molekulasining maxsus tuzilishi unga hujayra organellalari bilan o'zaro ta'sir qilish va ma'lum tezlikda hujayra yadrolariga sintez qilish xususiyatini beradi, bu faqat ushbu turdagi oqsillarga xosdir. Ushbu birikma sistein proteinazalari sinfidan hujayradan tashqari oqsil ingibitorlari sinfining asosiy vakili - sistatinlarning genetik oilasi tomonidan tashkil etilgan II umumiy guruhdan tananing turli to'qimalarida lokalizatsiya qilingan fermentlar guruhidir [93]., 94; c.]

Sistatin C ning asosiy qismi qon plazmasida to'plangan va u buyraklar orqali tanadan chiqariladi [94; c.]. Sistatin C ning asosiy xususiyatlari:

- a) yadroni o'z ichiga olgan tananing barcha hujayralari sintez tezligi doimiysiga ega;
- b) buyraklar orqali chiqarilishida glomerulyar membrana orqali to'sqinliksiz filtrlash qobiliyati;
- c) buyrak to'qimasi sistatin C metabolizmining to'liq aylanishi sodir bo'lishi mumkin bo'lgan tanadagi yagona joy;
- d) nefronlarning proksimal kanalchalarida sintez va sekretsia qila olmaslik [95-97; c.].

Shuning uchun yuqoridagi xususiyatlarga ega bo'lgan organik birikma turli xil buyrak kasalliklarining tashxisi va natijalarini prognoz qilishda buyraklarning funktsional holatini baholash uchun universal marker bo'lishi mumkin. Ekstrakorporeal gemodializ terapiyasi bilan og'rigan bemorlar bilan o'tkazilgan klinik tadqiqot buning isboti bo'lib, taqqoslash guruhidagi tadqiqotga kiritilgan sog'lom kontingent bilan solishtirganda sistatin C kontsentratsiyasining 13 baravardan ko'proq ortganini ko'rsatdi [99; c.]. Bu va boshqa tadqiqotlar bu oqsilning buyrak funktsiyasini aniqlash uchun marker sifatida muhim rolini ko'rsatdi. Ba'zi hisoblangan qiymatlar asosida ruxsat etilgan glomerulyar filtratsiya tezligi ko'rsatkichlari o'rtasidagi sistatin C kontsentratsiyasi o'rtasidagi o'rnatilgan korrelyatsiyani tekshirishning ahamiyati, klinik amaliyotda foydalanish uchun qon zardobidagi sistatin C kontsentratsiyasi orqali GFTni hisoblash formulasini ishlab

chiqish [98; c.].

Klinik tadqiqotlar natijalari sistatin C ning bir qator boshqa potentsial oqibatlarini aniqladi, shu jumladan o'tkir buyrak shikastlanishining erta belgisi, buyrak transplantatsiyasi funktsiyasining ajoyib belgisi, yurak-qon tomirkasalliklari xavfi va transplantatsiya etishmovchiligi, shuningdek, sistatin C ning yanada aniqroq o'lchovi. tsirroz va saraton kasalliklari kabi ma'lum subpopulyatsiyalarda ishlaydi [121; c.]. Moreira va boshqalar. sistatin C qon zardobidagi kreatinin va boshqa belgilarga nisbatan qo'shimcha foyda keltirishi mumkin bo'lgan o'ziga xos kichik guruh, xususan, surunkali buyrak etishmovchiligining so'nggi bosqichi bo'lgan sub'ektlarda [122; c.].

Kreatinin uchun xos bo'lmagan plazma sistatin C kontsentratsiyasining qiymati turli jins va yoshdagi odamlarda bir xil ekanligi aniqlandi, bundan tashqari, ovqatlanish, turmush tarzi, etnik kelib chiqishi va mushak massasi bilan bog'liq jiddiy xatolar yo'q. Plazmadagi sistatin C ning sintez tezligining doimiy qiymatlari glomerulyar filtratsiya tezligi bilan belgilanadi. Sistatin C platsenta to'sig'iga kira olmasligi aniqlandi, bu uning kontsentratsiyasini neonatal va intrauterin aniqlashni muhim qiladi. Plazmadagi sistatin C kontsentratsiyasini bir marta o'lchash GFT ning ishonchli qiymatini aniqlash imkonini beradi [93; c.]. Sistatin C kontsentratsiyasi va buyrak kasalligining og'irligi o'rtasida bog'liqlik o'rnatildi: u faqat buyraklar orqali chiqariladi, filtratsiya tezligi qon plazmasidagi ushbu protein kontsentratsiyasiga bevosita bog'liq. O'tkazilgan klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, dastlabki bosqichlarda sistatin C kontsentratsiyasining qiymati o'zgarishga moyil bo'ladi, holbuki, Sarum sistatin C ga asoslangan glomerulyar filtratsiya tezligini hisoblash erta terapevtik aralashuv va ehtimol yaxshi natija uchun aniqroq va foydali bo'lishi mumkin.[120; c.].

Pediatrriyada GFTni aniqlashning ishonchli, qulay, minimal invaziv, qulay va tezkor usuli, ehtimol, kattalar populyatsiyasiga nisbatan ko'proq dolzarb va talabga ega. Nisbatan oddiy, birinchi qarashda siydik miqdorini aniqlash usullari yosh bemorlar bilan ishlashda sezilarli qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi va diagnostika jarayonini tashkil qilish va test natijalarini sharhlashda qo'shimcha to'siqlar

qo'yadi. Bolalardagi asab, endokrin tizim, fiziologik xususiyatlar bilan bog'liq bo'lgan siyish buzilishining turli xarakteri va tabiati zarur ma'lumotlarni olishni yanada qiyinlashtiradi. Binobarin, pediatriya amaliyotida siydik klirensi yordamida GFT hisob-kitoblarini keng qo'llash yuqoridagi holatlar tufayli ahamiyatsiz va qiyin bo'ladi. Bu fakt ilmiy hamjamiyatni tahlil uchun material olish jarayonini soddalashtirishga imkon beradigan va ishonchliroq bo'lgan ekzogen glomerulyar markerlar (radioaktiv bo'lmagan ioeksol) deb ataladigan plazma klirensi yordamida GFTni hisoblashning muqobil usullarini izlashga undadi. GFT hisoblash ko'rsatkichi, shunga qaramay, ular an'anaviy nefrologiya ob'ekti emas. Ushbu holatlar tufayli Sistatin C GFT belgisi sifatida ilmiy hamjamiyat e'tiborini haqli ravishda va haqli ravishda qozonmoqda. Bu yo'nalishda dunyoning turli markazlari va yetakchi klinikalarida ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda va bu tadqiqotlar natijalari buyraklar funksional holatining istiqbolli belgisi sifatida sistatin S ning mavqeini mustahkamlashdan dalolat beradi. tahlil uchun material olish jarayonini soddalashtirishga imkon beradigan va GFT hisoblashning ishonchli ko'rsatkichi bo'lgan ekzogen glomerulyar belgilar (radioaktiv bo'lmagan ioeksol) deb ataladi, ammo ular an'anaviy nefrologiya ob'ekti emas. Ushbu holatlar tufayli Sistatin C GFT belgisi sifatida ilmiy hamjamiyat e'tiborini haqli qozonmoqda. Bu yo'nalishda dunyoning turli markazlari va yetakchi klinikalarida ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda va bu tadqiqotlar natijalari buyraklar funksional holatining istiqbolli belgisi sifatida sistatin C ning mavqeini mustahkamlashdan dalolat beradi. Tahlil uchun material olish jarayonini soddalashtirishga imkon beradigan va GFT hisoblashning ishonchli ko'rsatkichi bo'lgan ekzogen glomerulyar belgilar (radioaktiv bo'lmagan ioeksol) deb ataladi, ammo ular an'anaviy nefrologiya ob'ekti emas. Bugungi kunda, 2021 yilga kelib, PubMed qidiruv qatori "Cystatin C" ("buyrak" yoki buyrak) 3800 dan ortiq nomlarni ishlab chiqaradi. Ushbu tadqiqotlardan olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, mavjud bo'lgan sistatin C tahlili bemorning buyrak holatini optimal baholash uchun tahlil spektrining ajralmas qismi bo'lishi kerak.

Shunday qilib, sistatin C buyraklarning funksional holatining ishonchli

ko'rsatkichi deb hisoblanishi mumkin. Shu bilan birga, sistatin C kreatininga qaraganda o'ziga xosdir va hatto kreatinin kontsentratsiyasining normal qiymatlari bo'lsa ham, buyrak kasalliklarini erta tashxislash uchun ishonchli marker bo'lib xizmat qilishi mumkin.

1.4. Bolalarda surunkali nefritik sindromni tashxislash, davolash va oldini olishning hal qilingan va hal qilinmagan masalalari

MMP va TIMPlarning salomatlikni saqlash va kasalliklarni nazorat qilishdagi roliga qiziqish ortdi. Ushbu molekulalarning tartibga solinishi patologik sharoitlarda qanday rol o'ynashini va bu molekulalar o'sish omillarining sekretsiasiga qanday xalaqit berishini tushunish uchun reaktiv kislorod turlari va sitokinlar kasalliklarni yaxshiroq davolash uchun ishlatilishi mumkin. MMP va TIMPlarning anormal regulyatsiyasi patologik sharoitlarda, jumladan yallig'lanish, to'qimalarni yo'q qilish, fibroz, anormal angiogenez, matritsaning zaiflashishi, mikrogial faollashuv, utoimun kasalliklar va kanserogeneza muhim rol o'ynaydi [54, 62; c.]. Bu birikmalar adezyon, hujayra proliferatsiyasi, migratsiya va apoptoz kabi jarayonlarda ishtirok etadi va bu jarayonlarni modulyatsiya qiluvchi bioaktiv molekulalarning parchalanishiga olib keladi [58; c.].

Ma'lumki, bolalar amaliyotida buyrak kasalliklari aholi orasida keng tarqalgan va takroriy kursga moyil. Ushbu faktning fonida MMP va ularning ingibitorlarining ahamiyatini o'rganish, shubhasiz, katta ilmiy, klinik va tibbiy-ijtimoiy ahamiyatga ega.

Buyrakdagi MMP va TIMPlarning ifodalanishi murakkab va ifoda naqshlari to'liq tushunilmagan. Buyraklar MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, MMP-24, MMP-25, MMP-27, MMP-28, TIMP-1, TIMP-2 va TIMP-3 ni ifodalaydi. [55; c.].Buyrak funksiyasi buzilgan bemorlarda buyraklar ECM tarkibiy qismlarining o'zgarishi kuzatiladi, bu esa parenximaning buzilishiga olib keladi [60; c.]. Buyrak kasalliklarida MMPlarning roli yallig'lanish hujayralarini jalb qilish va yallig'lanish reaksiyasini tartibga soluvchi kemotaksisdir. MMPlar

TIMPlar bilan birga sitokinlarning faollashuvi va chiqarilishini, angiogenezni, xemotaksisni, ko'plab yallig'lanish hujayralarining proliferatsiyasini va apoptozini, shuningdek, epiteliya-mezenxima o'tishini tartibga soladi, ikkinchisi surunkali buyrak kasalliklarining rivojlanishiga olib keladi [63; c.]. MMP disregulyatsiyasi o'tkir buyrak shikastlanishi (AKI), glomerulonefrit, tubulointerstitial fibroz, diabetik nefropatiya, polikistik buyrak kasalligi va buyrak hujayrali karsinoma kabi o'tkir va surunkali buyrakning fiziologik va patologik jarayonlari bilan bog'liq [56; c.]. MMPlar MMP-9 faolligining ortishi tufayli qon tomir endoteliysi, glomeruli va quvurli epiteliy hujayralaridagi o'zgarishlarda ishtirok etadi, bu esa endotelial hujayralar degradatsiyasi va keyinchalik tomir o'tkazuvchanligining oshishi bilan bog'liq [52, 67; c.]. MMP-3 yangi terapevtik vosita va buyrak shikastlanishining biomarkeri hisoblanadi. In vitro tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, u surunkali buyrak shikastlanishi kontekstida fiziopatologik stimullar bilan tartibga solinadi [59; c.]. Bir qator tadqiqotlar surunkali glomerulonefritli bemorlarda MMP-9 va TIMP-2 zardobidagi yuqori darajalarini ko'rsatdi [68; c.]. TIMP oilasining to'rtta ma'lum a'zosi orasida TIMP-2 barcha TIMPlar uchun umumiy xususiyatlar bilan bir qatorda o'ziga xos xususiyatlarga ega. Umumiy xususiyatlar 12 ta sistein qoldiqlarini o'z ichiga oladi, ular N- va C-terminal domenlarida uchtdan 6 ta disulfid bog'lanishni tashkil qiladi. N-terminal domeni 1: 1 stoxiometrik nisbatda faol MMPlarga qattiq, ammo kovalent bo'lmagan bog'lanish uchun javobgardir. Masalan, u EGF R faollashuvini to'xtatib, EGF vositachiligidagi mitogen signalni bostiradi. TIMP-2 ifodasi ham normal, ham o'simta hujayralarida kuzatiladi.

TIMP-2 ning yuqori darajasi ko'krak bezi saratonida qisqaroq takrorlanishsiz va umumiy omon qolish bilan bog'liq. Tizimli sklerodermasi bo'lgan bemorlarda qon zardobidagi TIMP-2 darajasi ko'tariladi va bu bemorlarda teri lezyonlarining tarqalishi bilan bog'liq. Tuxumdon karsinomasida MMP-2 darajasining oshishi bilan TIMP-2 sekretsiyasi miqdori kamayishi aniqlandi. Nafas olish qiyinlashuvi sindromi bo'lgan erta tug'ilgan chaqaloqlarda traxeya suyuqligidagi MMP-8 darajasining oshishi bilan birgalikda TIMP-2 sekretsiyasi yana pasayadi (29)

Patogenezning turli yo'llari bo'lgan glomerulyar kasalliklarning ko'plab shakllari mavjud [71; c.]. Glomerulyar epiteliya mezangial hujayralar organizmda ishlab chiqarilgan boshqa immunogen oqsillarni taqlid qiluvchi epitoplarni ifodalashi mumkin. Mikroorganizmlar o'z antigenlarini ishlab chiqarish orqali buyraklarni yuqtirishi mumkin [57; c.]. Kuchaytiruvchi vositachilar (proteazlar va oksidantlar) bu yallig'lanishni kuchaytiradi va maqsadli xos antigenining joylashishiga qarab bazal membranalar ekstrakapillyar yoki endokapillyar proliferatsiya bilan shikastlanadi va mononuklear hujayralar infiltratsiyasini keltirib chiqaradi [63, 66; c.]. Makrofaglar, T-limfotsitlar va neytrofillar glomerulyar to'plamga kimyokinar sifatida kirib, kapillyarlar, mezangium va glomerulyar bazal membranani shikastlovchi ko'proq proteazalar va sitokinlar ishlab chiqaradi. Mononukulyar hujayralar o'zlari buyraklarga zarar etkazishi mumkin, chunki utoimun reaksiyalar gumoral immun reaksiyasini keltirib chiqaradi. Naychalarni qoldiqlar yoki tashqi siqilish bilan to'sib qo'yish funktsional ravishda glomerulyar nefronlarning shikastlanishiga olib keladi. Ikkinchi taklif qilingan mexanizm tomirlar va tubulalarning arxitekturasini o'zgartiradigan va shu bilan suv va eritmalarning normal quvurli tashishini buzadigan interstitsial o'zgarishlar (fibroz yoki interstitsial shish). Uchinchi mexanizm peritubulyar kapillyarlarning shikastlanishi tufayli qon tomir qarshiligining o'zgarishini o'z ichiga oladi. Naychali hujayralar yuqori darajada metabolik faoldir va natijada perfuziyaning pasayishi tubulalarning ishemik shikastlanishiga olib keladi. Keyinchalik, glomerulyar arteriolyar chiqishining buzilishi kamroq ishtirok etgan glomerulyarlarda intravaskulyar gipertenziya kuchayishiga olib keladi [69; c.]. Podositlar singari, glomerulyar filtratsiya to'sig'ining boshqa komponentlari filtratsiyaga ta'sir qilishi ma'lum..

Glomerulonefritda MMPlar ECM degradatsiyasining asosiy regulyatorlari, shuningdek, glomerulusdagi strukturaviy va funktsional yaxlitlik bo'lib, ular o'zgartirilganda glomerulyar bazal membrana (GBM) arxitekturasining degradatsiyasiga olib keladi [70; c.]. MMP va TIMPlarni tartibga solish glomerulyarlarda ECM ishlab chiqarish va degradatsiyasida gomeostazni

saqlashga yordam beradi, deb ishoniladi [46; c, 47; c.]. Glomeruloskleroz - buyrak kasalligi bilan bog'liq gistologik lezyonlarning eng keng tarqalgan turlaridan biri. Bu buyrak ECM sintezi va degradatsiyasi o'rtasidagi nomutanosiblik bilan bog'liq [56; c.]. MMP-2 va MMP-9 glomerulyar hujayralar, shu jumladan mezangial hujayralar va podotsitlar tomonidan ifodalanadi va chiqariladi va ularning vazifasi glomerulyar bazal membrananing aylanishini nazorat qilishdir. Suxanov G.A.ning yozishicha va boshqalar, asosiy guruhdagi surunkali glomerulonefrit bilan og'rigan 25 nafar bolani o'rganish natijasida bolalarning 1/5 qismi MMP-2 ning yuqori konsentratsiyasini ko'rsatdi va ushbu fermentning past konsentratsiyasi kiritilgan bolalarning 35% aniqlandi. Ushbu fermentning favqulodda past darajalari, ehtimol, tadqiqotga tasodifiy kiritilgan shaxslarning organizmining xususiyatlari bilan bog'liq va tadqiqot davomida olingan ortib borayotgan darajalarni qoplaydi. MMP-9 konsentratsiyasi ham o'rganildi, natijalar asosiy guruhdagi 25 bemorda ularning nazorat guruhidagi sog'lom bolalar bilan qiyosiy tahlilda 32,1% ga kamayganligini ko'rsatdi ($p < 0,05$). MMP konsentratsiyasining pasayishi kollagen parchalanishi va nefronlarda sklerotik jarayonlarning rivojlanishining bilvosita belgisidir. MMP-2 va MMP-9 ni ingibe qiluvchi TIMP-2, denaturatsiyalangan kollagenning parchalanishida bevosita ishtirok etuvchi fermentlar surunkali glomerulonefrit [44; c.]. K. Musial va boshqalar. 2015 yilda plazma va siydikda MMP-2, MMP-7 va MMP-9 konsentratsiyasi aniqlangan 41 KKD bilan kasallangan bolalarni o'z ichiga olgan tadqiqot o'tkazildi. Tadqiqot natijasida ushbu fermentlarning konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi tasdiqlandi, oqsil parchalanishi va buyrak to'qimasini qayta qurish jarayonlarining belgisi [119; c.].

MMP-9 jelatinazalar oilasiga mansub proteinazdir. Ushbu ferment biriktiruvchi to'qima matritsasining ma'lum oqsillarini parchalash qobiliyatiga ega, bu neoplazma va endotelial hujayralar harakatini soddalashtirish uchun sharoit yaratadi [109, 110; c.]. Bundan tashqari, bu fermentning ifodasi neoplazmalarning hujayralarida va ular tarkibiga kiradigan yallig'lanish infiltratida topilgan [111; c.]. Buyrak kasalliklari MMP-9 konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi bilan

davom etdi. Boshqa lokalizatsiyadagi patologik jarayonlar uchun bu qonuniyat aniqlanmagan [114; c.]. Ushbu fermentni o'rganishga bag'ishlangan bir qator klinik tadqiqotlar sog'lom buyrak to'qimalariga nisbatan glomerulonefritda buyrak to'qimalarida ushbu fermentning ifodalanish darajasining oshishini ko'rsatdi [112, 113; c.]. Ba'zi mualliflar MMPlarning kasallikning rivojlanishi va rivojlanishidagi rolini ta'kidlaydilar, bu esa: ehtimol MMP ishlab chiqarishning kamayishi yoki ularning ingibitorlari kontsentratsiyasining oshishi bilan bog'liq. TIMP ishlab chiqarish MMP faoliyatining post-translatsion modulyatsiyasi uchun muhim mexanizm bo'lib xizmat qiladi. MMP va TIMPlarda sitokin ta'siri ostida o'zgarishlar orqali glomerulyar bazal membrananing buzilishi buyrak kasalligi jarayonida muhim mexanizmdir. Buyrak kasalliklarida infiltratsiya qiluvchi immun hujayralar ham, rezident buyrak hujayralari ham yallig'lanishga qarshi sitokinlarni, shu jumladan IL-1 va TNF-a [45, 72; c.]. Hujayra siklini to'xtatish buyrak tubulali epiteliya hujayralarini himoya qilishda muhim rol o'ynaydi. G1 hujayraning siqib qo'yilishi AKI dan keyin himoya mexanizmi bo'lib, shikastlangan DNK replikatsiyasini oldini oladi. TIMP-2 hujayra shikastlanishining dastlabki bosqichida G1 hujayra siklining to'xtatilishi va in vivo bilan bog'liq [61; c.]. Tadqiqotlar ko'rsatadi TNF-a sitokinining quyidagi turli signal yo'llari orqali MMP-9 va TIMP2 ning mezangial ifodasiga boshqacha ta'sir ko'rsatishi: PKC, ERK 1/2 va p38 MAPK. Bu shuni ko'rsatadiki, yallig'lanishga qarshi sitokinlar buyrak kasalligining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi.

Hozirgi vaqtda deyarli barcha surunkali kasalliklarning, shu jumladan glomerulonefritning patogenezi yallig'lanishning ayrim molekulyar mexanizmlari bilan chambarchas bog'liq bo'lib, ular hali ham yaxshi tushunilmagan. Ko'p sonli nashrlar natijasida ko'plab tadqiqotlarda "yallig'lanish" atamasining ta'rifi klassik tushunchalardan ancha uzoqlashadi, chunki bu keng ko'lamli patologik jarayondir. Shu bilan birga, ushbu jarayonlarda aniqlangan molekulyar mexanizmlar o'zgarishlarning u yoki bu sinfiga tegishlimi yoki yo'qmi, ko'pincha aniq emas. Bu qonda yallig'lanish vositachilarining to'planishiga ham, tizimli yallig'lanish reaksiyasining (SIR) boshqa belgilarining mavjudligiga ham tegishli.

Aniqlanishicha, bu belgilar ekstremal fiziologik jarayonlardan tortib to kritik shok holatlarigacha o'zgarib turadi. Shuning uchun "yallig'lanish" umumiy va mahalliy molekulyar va hujayra mexanizmlarini aniqlash uchun bir nechta mustaqil umumiy patologik jarayonlarga bo'linishni talab qiladi. Shu nuqtai nazardan, surunkali glomerulonefrit yallig'lanish bilan bog'liq asosiy umumiy patologik jarayonlarning rolini tavsiflash uchun qulay materialdir. Ushbu kasallik rivojlanishining yakuniy bosqichiga qadar mumkin bo'lgan progressiv kurs bilan "surunkali buyrak kasalligi (CKD)" umumiy tushunchasiga birlashtirilgan.

Matritsa metalloproteinazalari sinkga bog'liq endopeptidazalar oilasiga mansub bo'lib, ular hujayradan tashqari matritsani qayta shakllantiradi va ECMning deyarli barcha komponentlarini buzish qobiliyatiga ega bo'ladi. ECM degradatsiyasi katta ahamiyatga ega, chunki u embrion rivojlanishi va angiogenez bilan bog'liq. Shuningdek, u hujayralarni tiklash va to'qimalarni qayta qurishda ishtirok etadi. MMP ifodasi o'zgarganda, bu anormal ECM degradatsiyasiga olib kelishi mumkin. Bu surunkali degenerativ kasalliklarning rivojlanishining asosiy sababidir. Bundan tashqari, bu jarayon neyrodegeneratsiya va saraton rivojlanishi bilan bog'liq. ECM ichida metalloproteinazalarning to'qima ingibitorlari MMPlarning proteolitik faolligini ingibe qiladi. TIMPlar ECM faolligi, to'qimalarni qayta qurish va hujayra xatti-harakatlarining muhim regulyatorlari hisoblanadi. Shuning uchun TIMPlar (MMPlarga o'xshash) angiogenez, hujayra proliferatsiyasi va apoptozni modulyatsiya qiladi.

MMP va TIMP o'rtasidagi nomutanosiblik ECMning ortiqcha to'planishi bilan birga keladi, bu keyinchalik surunkali jarayonning asoratlari xavfini oshiradi. MMP genlari polimorf bo'lib, MMP genlarining promotor lokuslarida oqsil mahsulotlarining nukleotidlarning ekspressiyasi va konsentratsiyasiga ta'siri aniqlangan.

Shunday qilib, bolalarda surunkali glomerulonefrit rivojlanishida genetik polimorfizmlar assotsiatsiyasini o'rganish eng dolzarb bo'lib tuyuladi. Surunkali glomerulonefritning rivojlanishida MMP tizimining isbotlangan ishtirokini hisobga olgan holda, biz MMP-9 genlarining polimorf variantlarini va ularning

TIMP-2 to'qimalarining ingibitorlarini o'rganishni o'z ishimizda muhim deb hisoblaymiz.

2- BOB. MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARI

2.1. Tekshirilayotgan bemorlarning klinik xususiyatlari

Ushbu istiqbolli tadqiqotga 2021-2022 yillarda Samarqand viloyat ko'p tarmoqli bolalar tibbiyot markazi Nefrologiya bo'limiga (bosh vrachi Azizov M.K.) statsionar davolanishga yotqizilgan 5 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan 102 nafar bemor bolalar qamrab olingan bo'lib, ularning ota-onalari o'z ixtiyori bilan yozma ravishda xabardor qilganlar. Ushbu tadqiqotda ishtirok etishga rozilik. Tadqiqot ob'ekti surunkali nefritik sindromli bolalar edi. Surunkali nefritik sindromli bolalarning yosh guruhlari bo'yicha taqsimlanishi 1-rasmda ko'rsatilgan. Nazorat guruhiga nisbatan yoshda, qulay oilaviy tarixga ega 27 nafar deyarli sog'lom bolalar kiritildi. 2.1.1-jadval.

Tekshirilayotgan bolalar tarkibi yoshi va jinsiga qarab

2.1.1-jadval

Ko'rikdan o'tgan bolalar	Qavat	Yosh			Jami
		5-7 yil	8-11 yosh	12-15 yosh	
CGN bilan og'rigan bolalar	yigitlar	24 (36,9%)	18 (27,7%)	23 (35,4%)	65 (100%)
	Qizlar	13 (35,1%)	13 (35,1%)	11 (29,8%)	37 (100%)
Nazorat guruhi	yigitlar	8(61,5%)	4(30,8%)	1(7,7%)	13 (100%)
	Qizlar	6(42,8%)	6(42,8%)	2(14,4%)	14 (100%)

Jami	51 (39,5%)	41 (31,8%)	37 (28,7%)	129 (100%)
------	---------------	---------------	------------	------------

Tadqiqot uchun bemorlarni tanlash inklyuziya / istisno mezonlariga muvofiq amalga oshirildi.

Tadqiqotga qo'shilish mezonlari:

- Bemorning ota-onasining imzolangan roziligi.
- Yoshi <18 yosh.
- Klinik, laboratoriya va funktsional usullar bilan tasdiqlangan surunkali nefritik sindrom (CNS).

Cheklash mezonlari:

- Bemorning ota-onasining tadqiqot uchun ma'lumotli roziligini imzolashdan bosh tortishi.
- Tizimli va metabolik kasalliklar doirasidagi ikkilamchi HNS.
- Siydik chiqarish yo'llarining takroriy va murakkab infeksiyalari.
- Hayotiy organlarning dekompensatsiyalangan kasalliklari bo'lgan bemorlar.

O'quv guruhlarida bolalar Samarqand ODTMMK bolalar konsultativ poliklinikasi bazasida klinik va laboratoriya tekshiruvidan o'tkazildi. Ma'lumotlar tahlili kasallik anamnezini to'plash, perinatal va genealogik anamnez, buyraklarning funktsional holatini baholash va maxsus biokimyoviy tadqiqot, OMS ultratovush tekshiruvi asosida amalga oshirildi. Biz tekshirilgan bolalarda jismoniy rivojlanish va uning uyg'unligini baholadik. Bolalarning jismoniy rivojlanishi tana massasi indeksining standart og'ish koeffitsienti (Standard Deviation Score - SDS) bo'yicha baholandi. Endilikda aniqlandiki, massa-balandlik indeksleri individual antropometrik ko'rsatkichlarga qaraganda ko'proq ma'lumotga ega bo'lib, ularning parametrlari etnik-hududiy omillar ta'siri bilan belgilanmaydi [68; c.].

"Surunkali nefritik sindrom" tashxisini qo'yishda tavsiyalar berilgan O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2018 yil 29 dekabrda "Aholiga nefrologik va gemodializ yordami ko'rsatishni takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi buyrug'i va tasnifi E.K.Petrosyan, S.S.Paunova va boshqalar (2015) (2.1.2-jadval). ICD-10 xalqaro tasnifiga ko'ra surunkali nefritik sindromning kodi surunkali glomerulonefritga (N-03) mos keladi.

2.1.2-jadval

Kurs va klinik variant	Morfologik variant	bosqichlar	Buyraklar ning funktsional holati
O'tkir: - Izolyatsiya qilingan siydik sindromi bilan - Nefritik sindrom bilan - nefrotik sindrom bilan	- Diffuz proliferativ endokapillyar GN - Minimal o'zgarishlar bilan	- Faol - Tugallanmagan - tiklanish - tiklanish	O'tkir buyrak etishmovchiligining bosqichlari
Subakut: tez progressiv	- Ekstrakapillyar (kressentik) GN - Nekrozing GN	- Kasallikning boshlanishi Aniq klinik ko'rinishlar davri	O'tkir buyrak etishmovchiligining bosqichlari

		Surunkali shaklga o'tish	Surunkali buyrak etishmov chiligining bosqichlari
--	--	--------------------------------	---

Surunkali: - takrorlanuvchi - doimiy - Progressiv - Izolyatsiya qilingan siydik sindromi bilan - Nefritik sindrom bilan - Nefrotik sindrom bilan (shu jumladan gematuriya va gipertenziya)	- Minimal o'zgarishlar - fokal segmentar glomeruloskleroz - Mesangioproliferativ GN - Membranoproliferati v GN-siqilgan konlarning kasalligi - - Membranoz nefropatiya - Nekrozing GN - Fibrillyar-immunotaktoid GN - CNSning boshqa morfologik shakllari	- Og'irlash - To'liq bo'lmagan reabilitatsiya - To'liq klinik va laboratoriya remissiyasi	O'tkir buyrak etishmovchiligi, surunkali buyrak etishmovchiligi bosqichlari
*GBM - glomerulyar bazal membrana			

Bemorlarni davolashda ular I.S.ning monografiyasida keltirilgan bolalarda nefritik sindromning patogenetik terapiyasi sxemasiga asoslandi. Ignatova va Yu.K. Veltishchev va so'nggi adabiyot ma'lumotlari, shuningdek, kasallikning namoyon bo'lishining individual xususiyatlari. Markaziy asab tizimining kuchayishi davrida barcha bolalar yotoqda dam olishdi, gipoxlorid dietasi (mos ravishda, elektrolitlar ajralishi) qabul qilindi, ro'za tutish kunlari belgilandi, shish sindromi mavjudligida hayvonlarning oqsillari va suyuqliklari cheklangan. Bemorlarning ahvoli yaxshilanib, ekstrarenal sindromlar bartaraf etilganda, parhez va vosita rejimi asta-sekin kengayib bordi. Kompleks terapiya natijasida markaziy asab tizimining barcha bolalari klinik remissiya holatida shifoxonadan chiqarildi. Remissiya davrida bemorlarga bitsillin-5, fitoterapiya, tejamkor parhez va jismoniyfaoliyatni cheklash tavsiya etilgan

2.1. Tadqiqot usullari

Bir kishi mustaqil ravishda ma'lum bir kasallikni aniqlash uchun so'rovnomadan o'tadi. AQShda o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, buyrak kasalligiga moyil bo'lgan odamlarni skrining qilish CNS bilan kasallangan bemorlarni aniqlashning eng samarali strategiyasidir [50; c.]. Chunki dastlabki bosqichlarda ko'plab buyrak kasalliklari asemptomatikdir. Surunkali bo'lsa, ular katta moliyaviy xarajatlarni, transplantatsiya va dializni talab qiladi.

CNSni aniqlashning bu usuli arzon va har bir klinikada feldsher yoki hamshira yordamida tekshirilayotgan bolani tekshirish mumkin. Biroq, kelajakda bu bolalar nozologik tashxis qo'yish, etiotrop, nefroprotektiv terapiyani tanlash uchun nefrologning majburiy birlamchi konsultatsiyasidan o'tishlari kerak. CNS uchun xavf omillarini baholash uchun biz quyidagi savollardan iborat so'rovnomani ishlab chiqdik: umumiy ma'lumotlar (jins, yosh), CNS uchun xarakterli shikoyatlar mavjudligi, nefrologik va oilaviy tarix, irsiyat (1-ilova).

1-ilova.

Surunkali buyrak kasalligi uchun xavf omillarini aniqlash uchun so'rovnoma.

1. Familiyasi ismi otasini ismi _____
2. *Hammasi tug'ilganda*
 - a) 2500 gr dan kam
 - c) 3000 gr dan kam
 - c) 3000 gr dan ortiq
 - e) 3500 gr dan ortiq
3. Neonatal davrda kasalliklar (28 kungacha).
 - a) ko'rilmagan
 - c) 1 marta kuzatilgan
 - v) 2 martadan ortiq kuzatilgan
 - e) 4 martadan ortiq kuzatilgan
4. Chaqaloqlik davridagi kasallik (1 yoshgacha)
 - a) ko'rilmagan

- c) 1 marta kuzatilgan
- v) 2 martadan ortiq kuzatilgan
- e) 4 martadan ortiq kuzatilgan

5. Ushbu kasallikning sababi nimada

- a) shamollash
- c) angina
- v) allergiya
- d) turkumda mavjud

6. Bolada qanchalik tez-tez shamollash bor.
- a) kasal bo'lmagan, sog'lom bola edi
 - v) kamdan-kam kasal bo'lgan
 - c) yiliga 2 marta
 - e) yiliga 2 martadan ortiq
7. O'tmishdagi kasalliklar
- a) shamollash
 - c) angina
 - v) allergiya
 - d) mavjud emas
8. Bola tez-tez og'riq qoldiruvchi vositalardan foydalanadimi?
- a) tez-tez
 - c) tez-tez emas
9. Bolaning jismoniy rivojlanishi yoshiga mos keladimi?
- a) kasallikning boshlanishidan oldin
 - v) bola to'yib ovqatlanmaydi
 - c) mos kelmaydi
 - e) xususiyatlarsiz
10. Ota-onalar va qarindoshlardagi allergik kasalliklar (bronxial astma, ürtiker, dori allergiyasi, allergik rinit).
- a) bor
 - c) mavjud emas
 - c) bilmayman
11. Ota-onalar va qarindoshlarda buyrak kasalligi bormi
- a) bor
 - c) mavjud emas
 - c) bilmayman
12. Ha bo'lsa, kimda bor?
- a) ota-onalar (I-darajali munosabatlar)
 - c) bobolar, buvilar (II darajali qarindoshlik)
 - v) xolalar, amakilar, jiyanlar, amakivachchalar, ota-onaning opa-singillari

d) bilmayman

13. Kasallikning birinchi klinik ko'rinishi?

a) yuzning shishishi

v) qoraygan siydik

v) tez-tez bosh og'rig'i

d) bilmayman

14. Yiliga qaytalanishning tez-tezligi?

a) 2 martadan kam

c) 2 martadan ortiq

c) har 3 oyda

e) har yili

15. Siydikning loyqa chiqishining tez-tezligi

- a) haftasiga 2 martadan kam
- v) haftasiga 2 martadan ortiq
- c) doimiy
- d) sezmagan

16. Qondagi kreatinin miqdori

- a) 80 mkmol/l
- c) 100 mkmol/l
- c) 100 mkmol/l dan ortiq
- e) 200 mkmol/l dan ortiq

17. Siydikdagi oqsil miqdori

- a) 1,0 g/l
- c) 3,0 g/l dan ortiq
- c) 3,0 g/l dan kam
- e) biroz

18. Qondagi karbamid miqdori

- a) 7 mmol/l
- c) 8,0 mmol/l dan ortiq
- c) 10,0 mmol/l dan ortiq
- e) biroz

19. Ertalab doimiy shish paydo bo'lishi

- a) massiv shishlar kuzatiladi
- c) ko'rilmagan
- v) ba'zan kuzatiladi
- e) engil shishish

20. Dizurik hodisalar mavjudmi

- a) kuzatiladi
- c) ko'rilmagan
- v) ba'zan kuzatiladi
- d) bilmayman

So'rov natijalarini baholash:

Ijobiy alomatlar: 12 dan kam - HNS rivojlanishining past ehtimoli. Ijobiy

alomatlar: CNS rivojlanishining 12-14 - 75% ehtimoli. Ijobiy alomatlar: CNS rivojlanishining 15-100% dan ortiq ehtimoli. Ushbu anketalar nafaqat CNS xavfini baholashga, balki unda aks ettirilgan xususiyatlarni hisobga olgan holda nefroprofilaktika va nefroproteksiyaning individual dasturini tuzishga imkon beradi.

2.1.1. Klinik laboratoriya va funksional tadqiqot usullari

Leykoformula bilan umumiy qon tekshiruvi; siydikning nisbiy zichligi va cho'kmasini o'rganish bilan umumiy siydik tahlili - leykotsitlar, eritrotsitlar

(binokulyar yorug'lik mikroskopi Primo Star Carl Zeiss GmbH), bakterioskopiya agar kerak bo'lsa, siydikni mikrobiologik tekshirish.

Qonni tekshirishning biokimyoviy usulidan foydalanish oqsil almashinuvi qon zardobida albumin, karbamid, kreatinin va siydik kislotasini aniqlash bilan (yarim avtomatik biokimyoviy analizator BA - 88A, SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD., Xitoy) baholandi.

Kasallikning rivojlanish tezligi quyidagi formula bo'yicha baholanadi:

$$\text{GFT ml/min/yil} = [(GFT2-GFT1) / T^* \text{ oy}] \times 12 \text{ oy (bir)},$$

Bu erda: GFT (1) ml / min / 1,73 m² - bemorning birinchi tashrifida glomerulyar filtratsiya tezligi, GFT (2) ml / min / 1,73 m² - bemorning ikkinchi tashrifida glomerulyar filtratsiya tezligi, T* (oylar) - ikki murojaat orasidagi vaqt davri.

Umumiy qabul qilingan tavsiyalarga muvofiq, GFTning yiliga 0,7-1 ml / min / 1,73 m² ga kamayishi fiziologik deb hisoblangan [128; c.], lekin progressiv, agar GFTning pasayishi yiliga > 1 ml/min/1,73 m² bo'lsa va yiliga >5 ml/min/1,73 m² tez rivojlansa [170; c.].

Glomerulyar filtratsiya tezligini aniqlash va endogen kreatinin klirensini hisoblash Shvarts formulasi (Y. Shvarts) bo'yicha amalga oshirildi.

$$C = \frac{K_{cx}V}{Kk} \times \frac{1,73}{\text{yil}}$$

Bu erda: S - tozalash ko'rsatkichi,

V - daqiqali diurez,

Ks - siydikda kreatinin,

Kk zardobdagi kreatininning ko'rsatkichidir.

Bemorning siydikini yig'ish qiyin bo'lgan hollarda qondagi kreatinin miqdorini aniqlash uchun Shvarts formulasi (Y. Shvarts) yordamida endogen kreatinin klirensini hisoblash:

$$\text{Ckr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,0484 \times \text{Pocm (cm)}}{\text{Scr (mmol/l)}}$$

S_{cr} - qondagi kreatinin miqdori. Bir yoshdan katta bolalar uchun 0,0616 koefitsienti olingan.

K - hisoblash koefitsienti

0,33 - 2 yoshgacha bo'lgan erta tug'ilgan chaqaloqlar uchun;

0,45 - 2 yoshgacha tug'ilgan bolalar uchun;

0,55 - 2 - 14 yoshdan oshgan o'g'il bolalar va 14 yoshdan oshgan qizlar uchun;

0,55 - 14 yoshdan oshgan o'g'il bolalar uchun;

L - balandligi (sm);

C_{cr} - qondagi kreatinin miqdori (qon zardobida mkmol / l)

Sistatin C bo'yicha glomerulyar filtratsiya tezligini aniqlash uchun uning darajasi Toshkent shahridagi SWISS LAB laboratoriyasida immunoturdimetrik usulda aniqlandi.

Buyraklarning strukturaviy holatini baholash uchun Siemens Acuson Antares versiyasi 4.0 qurilmasi (Ultratovushli skaner) yordamida OMS ning ultratovush diagnostikasi B rejimida (kulrang shkalada tasvir) amalga oshirildi. Dastlabki ultratovush tekshiruvda buyraklarning kattaligi, parenximaning qalinligi, parenxima qatlamining ekogenligi va bir xilligi baholandi.

2.1.2. Turbodimetrik usul.

Qon zardobida albumin, karbamid, kreatinin va siydik kislotasini aniqlash orqali oqsil almashinuvini baholash. Sistatin C bo'yicha glomerulyar filtratsiya tezligini aniqlash uchun uning darajasi Toshkent shahridagi SWISS-LAB laboratoriyasida immunoturdimetrik usulda aniqlandi.

Sistatin C ni yakka o'zi yoki kreatinin bilan birgalikda o'lchash GFTni aniqroq baholash va buyrak etishmovchiligi xavfini baholash imkonini beradi.

Zamonaviy tasniflash ikkita ko'rsatkichga asoslanadi -glomerulyar filtratsiya tezligi(GFT) va buyrak shikastlanishining belgilari (proteinuriya,albuminuriya). Ularning kombinatsiyasiga qarab, surunkali buyrak kasalligining besh bosqichi ajratiladi. (2.2.3-jadval)

2.2 GFT darajasi bo'yicha CKD tasnifi. (2015).

STAGE	TAVSIF	GFT, ml/min/1,73 m ²
C-1	Nefropatiya belgilari, normal GFT	> 90
C-2	Nefropatiya belgilari, GFTning biroz pasayishi	60-89
C-3A	GFTning o'rtacha pasayishi	45-59
S-3B	GFTning sezilarli pasayishi	30 - 44
C-4	GFTning keskin pasayishi	15 – 29
C-5	terminal surunkali buyrak etishmovchiligi	< 15

** GFT > 60 ml/min/1,73 m² bo'lsa, buyrak shikastlanishi belgilarining mavjudligi CKD diagnostikasi uchun majburiydir.*

Ko'pincha, GFT qon zardobidagi kreatinin darajasiga qarab hisoblanadi, ammo yaqinda tadqiqotchilarning e'tiborini buyraklarning filtrlash funksiyasini baholash uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan muqobil marker - Sistatin C jalb qildi. Shuni ta'kidlash kerakki, qondagi sistatin C konsentratsiyasi, kreatinindan farqli o'laroq, erkaklar, ayollar va bolalar uchun bir xil bo'ladi va deyarli mushak massasi, yoshi, jinsi, etnik kelib chiqishi, ovqatlanish va jismoniy faoliyatga bog'liq emas. Sistatin C 120 ta aminokislotadan iborat past molekulyar og'irlikdagi oqsil bo'lib, u glomerulyar bazal membranadan quvurli sekretsiyaga duchor bo'lmasdan erkin o'tish imkonini beradi. Shuning uchun sistatin C GFTning aniqroq belgisidir.

Elektron GFT kalkulyatorlari onlayn yoki shaxsiy kompyuterlar va mobil qurilmalar uchun alohida ilovalar yordamida mavjud.

Turbodimetrik usul sistatin C ga antikorlarni o'z ichiga olgan immunoza'rachalarni bog'lashga asoslangan. Sistatin C miqdorini aniqlash ishlab chiqaruvchi tomonidan taqdim etilgan protokolga muvofiq amalga oshirildi. Qon namunasi biokimyoviy tadqiqotlar qoidalariga muvofiq amalga oshirildi. Kubital venadan olingan qon 2 ml, zardob namunalarni 3000 g da 10 minut davomida

santrifuj qilish orqali olingan va muzlatgichda -7-10 daraja haroratda saqlanadi va maxsus idishda laboratoriyaga yetkaziladi. Biokimyoviy tadqiqotlar

"ConelabPrime60" (Finlyandiya) biokimyoviy analizatorida o'tkazildi. Ko'rsatkich standartlari qiymatlari har bir lot uchun xosdir, yangi to'plamdan foydalangandan so'ng yangi kalibrlash egri chizig'i hosil bo'ladi.

Turbodimetrik usul sistatin C konsentratsiyasini 0,4-8,0 mkg / L oralig'ida o'lchaydi. Sistatin C ko'rsatkichiga sezgirlikni aniqlashning pastki chegarasi 0,33 mkg / l ni tashkil qiladi.

Sistatin C miqdorini aniqlash zamonaviy usul bolalarda nefritik sindromni tashxislash va shunga o'xshash diagnostika usullariga qaraganda o'z vaqtida prognoz va davolash imkonini beradi.

2.2.4. Molekulyar genetik tadqiqot usullari

Ushbu tadqiqotda biz MMP-9 (A-8202G) rs11697325 polimorf genlari va ularning to'qimalarining ingibitorlari TIMP2(C536T) rs11551797 genetik tahlilini o'tkazdik. Mumkin bo'lgan yallig'lanish jarayonining faolligi, antioksidant himoya faolligi va qon tomir endoteliyasi funksiyasidagi o'zgarishlar haqida qo'shimcha ma'lumot olish uchun maxsus tadqiqot usullari o'tkazildi.

Proteinazlar va ularning ingibitorlari tarkibi quyidagi to'plamlar yordamida ferment immunoassay yordamida qon zardobida aniqlandi: MMP-1 - RayBio; MMP-2, MMP-9, TIMP-2 - R&D tizimlari; TIMP-1 - eBioscience; kreatinin - "Olvex Diagnosticum" (Sankt-Peterburg).

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi institutining immunoregulyatsiya laboratoriyasida MMP-9 polimorf genlari va ularning to'qima ingibitorlari TIMP2 genetik tadqiqotlari o'tkazildi. Bemorlarning qon leykotsitlari DNKsida va amalda sog'lom, gen polimorfizmi aniqlanadi. Izolyatsiya qilingan DNK standart nukleosorb usulida Diatom™ DNA Prep 200 to'plamlari (IsoGen Laboratoriyasi, Moskva, Rossiya) yordamida amalga oshiriladi. DNK namunalarini tiplash gen mintaqalari bo'lgan maxsus oligonukleotid primeri yordamida amalga oshiriladi PCR tahlili DNK Gen Pak™ PCRCore (Iso Gene Laboratory LLC) ni PCR kuchaytirish uchun reagentlar

to'plamidan foydalangan holda.

DNK izolyatsiyasi uchun material 3-5 ml hajmdagi kubital venadan venoz qon (qon namunalarini olish uchun Bekton-Dikkinson vakutainlari ishlatilgan) antikoagulyant konservant 15% tripotasyum EDTA (Etendianin-tetraasetik kislota) bilan. Keyingi qayta ishlash uchun qon $+4^{\circ}\text{C}$ dan yuqori bo'lmagan haroratda 24 soatgacha saqlanishi mumkin.

Genomik DNKni olish uchun qon hujayralari lizisining ikki bosqichli usuli ishlatilgan. RCLB buferida (Qizil hujayralar lizis buferi - eritrotsitlar lizis buferi) butun qonning butun hajmini 15-20 daqiqa davomida 1500 aylanish tezligida ikki marta santrifujlash orqali eritrotsitlar lizisi amalga oshirildi. RCLB dan foydalanish eritrotsitlarning osmotik zarbasini keltirib chiqaradi, bu ularning shishishi va keyinchalik yo'q qilinishiga olib keladi.

Vayron qilingan eritrotsitlarni o'z ichiga olgan supernatant ehtiyotkorlik bilan naychadan to'kilgan, qolgan supernatant aspiratsiya qilingan. Pastki qismida qolgan leykotsitlar aralashmasining laxtasi leykotsitlar aralashmasining hajmiga qarab miqdorda WCLB leykotsitlar lizis buferida (White cell lysis buffer, lysing buffer of leykotsitlar) lizing qilindi. WCLB, shuningdek, xona haroratida ham leykotsitlar massasi lizatlarini saqlash uchun konservant hisoblanadi. Bunday holatda lizatlar cheksiz muddatga saqlanishi mumkin edi.

Leykotsitlar massasi lizatlarini keyingi tozalash S. Miller va boshqalarga ko'ra spirtli tuz bilan davolash usuliga asoslangan. (1988) Stenford universiteti laboratoriyasi tomonidan taklif qilingan modifikatsiyada.

400 mkl leykotsitlar massasi lizatlariga 150 mkl 5M NaCl qo'shing, shakerda aralashtiriladi va muzga 10-20 minut qo'yiladi, so'ngra 1200 aylanish tezligida 15 daqiqa davomida sentrifuga qilinadi. Supernatant boshqa Eppendorf naychasiga olinadi va 100% muzdek sovuq etanol qo'shiladi. Yumshoq silkitish bilan aralashmada DNK molekulasi to'rtlamchi ipi paydo bo'ladi; aralashma 15 daqiqa davomida 1200 aylanish tezligida santrifuj qilinadi; supernatant chiqariladi va nay tubida qolgan oq rangdagi nuqta yana 80% li etanolida 1200 aylanishte tezligida 10 daqiqa davomida yuviladi. Supernatant drenajlanadi, qolgan spirt ehtiyotkorlik bilan chiqariladi, trubka spirt to'liq bug'lanib ketguncha ochiq qoldiriladi (12 soat

xona haroratida yoki termostatda 40-45 ° S haroratda 2 soat).

Spirt bug'langandan so'ng, quritilgan DNK bilan probirkaga 1:3 (TE:suv) pH 8,0 nisbatda distillangan suv bilan suyultirilgan TE (Tris-EDTA) eritmasiqo'shiladi.

Genning polimorf hududlarini genotiplash polimeraza zanjiri reaksiyasi (PCR) bilan allelga xos primerlar (SPF "Litex", Moskva) va agaroz jelida reaksiya mahsulotlarini elektroforetik aniqlash orqali amalga oshirildi, bu SNPlar ilgari tasdiqlangan va kichik allelga ega va bu chastotasi 1% yoki undan ko'p. O'rganilgan polimorf lokuslarda genotiplarning tarqalishi logistik regressiya tahlili va Fisherning aniq testi yordamida Hardy-Vaynberg muvozanatiga muvofiqligini tekshirish yordamida o'rganildi. Bemorlar va nazorat guruhidagi shaxslarning jinsi va yoshi bo'yicha yozishmalari hisobga olindi. Farqlar $p < 0.05$ da statistik ahamiyatga ega deb hisoblandi.

Kuchaytirish mahsulotlarini aniqlash va ularning uzunlik belgisiga nisbatan taqsimlanishi ultrabinafsha nurda (310 nm) 15 daqiqa davomida elektroforezdan so'ng yoki 10% PAAG 29:1 da 300 V kuchlanishda (har ikkala holatda ham diapazonda) amalga oshirildi va etidiy bromid bilan bo'yaladi. Uzunlik belgisi sifatida pUC19 plazmidining Msp1 digesti ishlatilgan.

2.1.3. Statistik tahlil usullari

Ushbu tadqiqot istiqbolli klinik tadqiqotdir. Tadqiqot natijalarini statistik qayta ishlash Microsoft Excel Windows 10 avtomatlashtirilgan dasturida va STATISTICA 8 va Statistics 17.0 statistik tahlil uchun dasturiy paketlarda amalga oshirildi. SPSS, SISA9.17®, Arlequin 3.5.2.

1. Miqdoriy ma'lumotlar uchun o'rtacha qiymat va standart og'ish ($M \pm m$) ni hisoblash bilan tavsiflovchi statistika usullari qo'llanildi. Tarqatishning normalligi bo'yicha miqdoriy ma'lumotlar Kolmogorov-Smirnov testi yordamida baholandi.

2. O'zgaruvchilar o'rtasidagi bog'liqlikning mavjudligi va kuchini tavsiflash uchun korrelyatsiya tahlili qo'llanildi. Korrelyatsiya tahlili Spearmanning darajali korrelyatsiya koeffitsientini (r) hisoblash yo'li bilan amalga oshirildi. Agar korrelyatsiya koeffitsienti $p < 0,05$ statistik ahamiyatga ega bo'lsa, munosabatlar

muhim deb hisoblanadi. Korrelyatsiyaning kuchi korrelyatsiya koeffitsienti (r) qiymatiga qarab baholandi:

$r \leq 0,25$ - zaif korrelyatsiya;

$0,25 < r < 0,75$ - o'rtacha korrelyatsiya;

$r \geq 0,75$ - kuchli korrelyatsiya.

3. Ikki mustaqil guruh o'rtasidagi miqdoriy ko'rsatkichlarni taqqoslash, ma'lumotlarning taqsimlanishiga qarab, Mann-Whitney U-testi yoki Student's t- testi yordamida amalga oshirildi. Ikkitadan ortiq mustaqil guruhlarini taqqoslashda Kruskal-Vallis testi yoki bir nechta taqqoslash uchun tuzatilgan dispersiya tahlili ishlatilgan.

4. Guruhlar o'rtasidagi sifat ko'rsatkichlari bo'yicha farqlar kutilmagan holatlar jadvallari yordamida va Pearson yoki Fisherning aniq testi bo'yicha χ^2 (xi-kvadrat) mezonini hisoblash orqali baholandi.

5. Ikkita sifat ko'rsatkichlarining o'zaro bog'liqligini miqdoriy ko'rsatkichlar nisbati va uning 95% ishonch oralig'i yordamida baholandi. Imkoniyatlar nisbatini hisoblash kutilmagan holatlar jadvallari asosida amalga oshirildi va omillar kombinatsiyasining ta'sirini baholash uchun ikkilik logistik regressiya qo'llanildi.

6. Kaltsiy oksalat kristalluriyasi bo'lgan bemorlarda HCRFning erta tashxisi uchun prognostik ahamiyatga ega bo'lgan omillarni aniqlash uchun umumiy diskriminant tahlili qo'llanildi. Usul xususiyatlar (mustaqil o'zgaruvchilar) kombinatsiyasi asosida ob'ektning ma'lum bir guruhga tegishliligini bashorat iladigan va diskriminant funksiya tenglamasi asosida hisoblangan modelni yaratishga asoslangan:

$$d = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

Bu erda d - ob'ektning ma'lum bir sinfga tegishli ekanligini aniqlash uchun ishlatiladigan diskriminant funksiyasining qiymati;

x_1 va x_n - ko'rib chiqilayotgan holatlarga mos keladigan o'zgaruvchilarning qiymatlari, b_1 va b_n - har bir o'zgaruvchining yakuniy natijaga qo'shgan hissasini aniqlaydigan koeffitsientlar

a -doimiydir, hissa koeffitsientlari va doimiysi diskriminant tahlili yordamida

hisoblanadi, shuning uchun (d) funktsiyaning qiymati ob'ektlarni maksimal aniqlik bilan tasniflaydi. Modelning diagnostik qiymati o'ziga xoslik, sezgirlik va bashorat qilish aniqligini hisoblash orqali aniqlandi.

7. Statistik gipotezalarni tekshirishda muhimlikning kritik darajasi 0,05 ga teng qabul qilindi ($p < 0,05$).

Shuningdek, tibbiy genetik statistikada quyidagi ko'rsatkichlar odatda qabul qilinadi:

1. Sog'lom va kasal odamlarda individual HLA o'ziga xosliklarining paydo bo'lish gen chastotasini hisoblash ma'lum bir allel sonining namunadagi shaxslar umumiy sonining ikki barobariga nisbati formulasi bo'yicha amalga oshiriladi:

$$GF = \frac{a}{2 \cdot n}$$

a - tadqiqotdagi allellar soni, n - fenotipida gen varianti mavjud bo'lgan shaxslar soni.

2. Gaplotiplar uchun asosiy ko'rsatkich - bog'lanish muvozanati (LD). Agar ikkita lokus o'rtasida muvozanatsiz bog'liqlik bo'lmasa, bu lokuslarning allel chastotalari bir-biridan mustaqil deb taxmin qilish mumkin. Lokuslar o'rtasida nomutanosiblik aloqasi mavjudligida yana bir holat ko'rib chiqiladi. Bunday holda, allel chastotalari bir-biriga bog'liq va, ehtimol, boshqa lokus yoki lokusda ma'lum bir allelning mavjudligi yoki yo'qligiga ta'sir qiladi. Agar LD (bu qiymat D belgisi sifatida ham yoziladi) nolga teng yoki nolga yaqin bo'lsa, demak, bu allellar o'rtasida bog'liqlik muvozanati yo'q. Agar allellar muvozanatsiz bog'lanishda bo'lsa, D ning qiymati ijobiy bo'ladi. D ham salbiy bo'lishi mumkin, keyin turli lokuslarning allellari kombinatsiyasining to'liq yo'qligi tendentsiyasi mavjud.

3. Gen chastotasi ikki allelli sistema uchun Hardi-Vaynberg qonunini hisobga olgan holda quyidagi formula bo'yicha aniqlanadi: $P = 1 - \sqrt{1 - A}$

Bu erda: P - gen chastotasi, A - mos keladigan antigenning chastotasi (fenotip) nazorat guruhida sodir bo'lgan hodisaning ehtimoli. Imkoniyatlar nisbati ko'rsatkichi quyidagi formula yordamida olingan favqulodda vaziyatlar jadvallari asosida hisoblab chiqilgan:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

5. Gen yoki gaplotip va o'rganilayotgan kasallik o'rtasidagi bog'lanish kuchini aniqlash uchun Xalden-Vulf formulasi yordamida kichik namunalar uchun nisbiy xavf ko'rsatkichi (xavf nisbiy) hisoblanadi:

$$RR = \frac{(a + 0.5) \times (d + 0.5)}{(b + 0.5) \times (c + 0.5)}$$

bu erda: a - bu gen uchun ijobiy bemorlar soni,

b-bu gen uchun salbiy bo'lgan bemorlar soni,

c - nazoratdagi ushbu gen uchun ijobiy odamlar soni,

d - nazoratdagi ushbu gen uchun manfiy shaxslar soni.

RR ning 1 ga teng bo'lgan qiymati bemorlar va nazorat guruhlarida genlarning paydo bo'lish chastotasida farqlar yo'qligini ko'rsatadi. $RR > 1$ (ijobiy assotsiatsiya) bu o'ziga xoslik bemorlar guruhida ko'proq qayd etilganligini bildiradi. $RR < 1$ (salbiy assotsiatsiya) bu genga ega bo'lgan odamlarda kasallik genga ega bo'lmaganlarga qaraganda kamroq bo'lishini anglatadi.

6. Taqqoslangan qiymatlarning ishonchliligi (p). U faktoriy jadvaldan χ^2 mezoni yordamida aniqlanadi va bu Xolden formulasi bilan hisoblanadi: $\chi^2 = W y^2$, bir erkinlik darajasini hisobga olgan holda - $df=1$, bunda:

$$W = \frac{y}{v}, \quad V = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \text{ va } y = 1n \text{ RR}$$

O'zgartirishdan so'ng yakuniy formula quyidagi shaklni oladi:

$$\chi^2 = \frac{\left[\frac{((a + 0.5) \times (d + 0.5))^2}{(b + 0.5) \times (c + 0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Agar a,b,c,d qiymatlarining kamida bittasi 1 ga teng bo'lsa, genlar va gaplotiplarning paydo bo'lish chastotasidagi farqlarning ahamiyati namunaning uzluksizligi uchun Yates uchun sozlangan χ^2 yordamida hisoblanadi:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 \cdot xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

χ^2 ning 3,841 dan oshgan qiymati (bu $p < 0,05$ ga to'g'ri keladi) taqqoslangan guruhlardagi chastota xarakteristikalari o'rtasidagi sezilarli farqning ko'rsatkichi sifatida qabul qilinadi.

7. Tadqiqotning aniqligini oshirish va assotsiatsiya mavjudligi to'g'risida noto'g'ri xulosa chiqarmaslik uchun "p" qiymati Bonferroni usuli bo'yicha tuzatiladi: $P_c = 1 - (1 - p) \cdot n$.

bu erda: p - p ning topilgan qiymati,

n - genlar soni, P_c - tuzatilgan p qiymati.

8. Olingan OR qiymatlarini umumiy populyatsiyaga loyihalash uchun biz quyidagi formulalar yordamida 95% ishonch oralig'i (95% CI) chegaralarini hisoblab chiqdik:

$$\text{Pastki chegara 95\% CI} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Yuqori chegara 95\% CI} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Olingan ma'lumotlarga asoslanib, agar ishonch oralig'i ta'sir etmaydigan chegaradan tashqarida topilgan bo'lsa, natija va omil o'rtasidagi bog'liqlikning ahamiyati isbotlangan deb hisoblanadi va 1 sifatida qabul qilinadi.

3.BOB. KLINIK VA LABORATORIYA XUSUSIYATLARI BO'LGAN BOLALARDA BUYRAKLARNING O'ZGARISHI

3.1. Surunkali nefritik sindromli bolalarda buyraklarning funktsional holatining klinik ko'rinishi va laboratoriya ko'rsatkichlarining xususiyatlari

Asosiy guruhda ushbu tadqiqotda surunkali nefritik sindromli 102 nafar bemor ishtirok etdi. CNS bilan og'rikan bemorlarning o'rtacha yoshi 4 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan $10,28 \pm 3,76$ ni tashkil etdi. Ulardan 65 (63,7%) bemor erkaklar va 37 (36,3%) ayol bemorlardir. Bemorlarning yosh guruhlari bo'yicha taqsimlanishi 3.1.1-jadvalda keltirilgan.

Bemorlarning yosh guruhlari bo'yicha taqsimlanishi 3.1.1-jadvalda keltirilgan. CNS bilan og'rikan erkak bolalar orasida 5 yoshdan 7 yoshgacha bo'lgan 24 (36,9%) bemor, 8 yoshdan 11 yoshgacha bo'lgan 18 (27,7%) va 12 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan 23 (35,4%) bemor. Markaziy asab tizimi bilan og'rikan ayol bolalar orasida 13 (35,1%) bemor 5 yoshdan 7 yoshgacha, 13 (35,1%) 8 yoshdan 11 yoshgacha va 11 (29,9%) bemor 12 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan. CNS bilan og'rikan erkak va qiz bolalar o'rtasida yosh guruhlari bilan solishtirganda, statistik jihatdan ahamiyatli farqlar topilmadi ($p=0,13$, $p=0,36$ va $p=0,07$).

Nazorat guruhi 27 nisbatan sog'lom bemorlardan iborat edi. Nazoratguruhidagi bemorlarning o'rtacha yoshi $7,96 \pm 2,28$ edi. Sog'lom bemorlarning yoshi 5 yoshdan 13 yoshgacha bo'lgan. Nazorat guruhidagi sog'lom erkak bolalar orasida 8 (61,5%) bemor 5 yoshdan 7 yoshgacha, 4 nafar (30,8%) 8 yoshdan 11 yoshgacha va 1 nafar (35,4%) 15 yoshli o'g'il bola edi. Nazorat guruhidagi sog'lom ayol bolalar orasida 6 (42,8%) bemor 5 yoshdan 7 yoshgacha, 6 nafar (42,8%) 8 yoshdan 11 yoshgacha va 2 nafar (14,4%) bemor 12 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan. Nazorat guruhidagi erkak va qiz bolalar o'rtasida yosh guruhlari bilan solishtirganda, statistik jihatdan ahamiyatli farqlar topilmadi ($p=0,27$, $p=0,51$ va $p=0,48$).

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning umumiy xususiyatlari 3.1.1-jadvalda keltirilgan.

3.1.1-jadval.

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning demografik xususiyatlari.

Ko'rikdan o'tgan bolalar	Qavat	Yosh			Jami
		5-7 yil	8-11 yosh	12-15 yosh	
HNS bilan kasallangan bolalar	yigitlar	24 (36,9%)	18 (27,7%)	23 (35,4%)	65 (100%)
	Qizlar	13 (35,1%)	13 (35,1%)	11 (29,8%)	37 (100%)
Nazorat guruhi	yigitlar	8(61,5%)	4(30,8%)	1(7,7%)	13 (100%)
	Qizlar	6(42,8%)	6(42,8%)	2(14,4%)	14 (100%)
Jami		51 (39,5%)	41 (31,8%)	37 (28,7%)	129 (100%)

CNS bilan og'rigan bemorlar glomerulonefrit shakliga qarab shartli ravishda 3 guruhga bo'lingan. Birinchi guruh glomerulonefritning nefrotik shakli bo'lgan 36 nafar (35,3%) bemordan iborat edi. Ikkinchi va uchinchi guruhlariga markaziy asab tizimining gematurik va aralash shakllari bo'lgan 35 (34,3%) va 31 (30,4%) bemorlar kiradi.

CNS bilan og'rigan barcha bemorlar o'tkir bosqichda yotqizilgan. Shikoyatlar va klinik ko'rinishlar asosan tipik bo'lib, adabiyotlarda qayta-qayta tasvirlanganlarga mos keladi [15;28;31;50;51; c.] (3.1.2-jadval).

3.1.2-jadval

Jarayonning faolligi davrida surunkali nefritik sindromli bemorlarda shikoyatlarning xususiyatlari

	Surunkali nefritik sindrom		
Shikoyatlarning tabiati	Nefrotik shakl (n=36)	Gematurik shakl (n=35)	Aralash (n=31)
Ishtahaning pasayishi	20 (55,6%)	14(40%)	19 (62,3%)
Bosh og'rig'i	10 (27,8%)	13 (37,1%)	19 (61,3%)
Ko'ngil aynishi, qusish	8 (22,2%)	13 (37,1%)	15 (48,4%)
Qorin va lomber mintaqada og'riq	11 (30,6%)	19 (54,3%)	16 (51,6%)
Umumiy shish	27 (75%)	1(2,9%)	17 (54,8%)
Cheklangan shish	6(16,7%)	12 (34,3%)	10 (32,3%)
Kuniga siydik miqdorining kamayishi	29 (80,6%)	2(5,7%)	24 (77,4%)
Siydik chiqarishning kamayishi	17 (47,2%)	2(5,7%)	12 (37,7%)
Siydik rangi o'zgarishi:	13 (36,1%)	18 (51,4%)	18 (58,1%)

3.1.2-jadvaldan ko'rinib turibdiki, markaziy asab tizimining nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda keng tarqalgan shish (mos ravishda 75%;5,84%), diurezning pasayishi (80,6% va 77,4%), siydik shaffofligining o'zgarishi shikoyatlari bilan ajralib turadi. Shu bilan birga, kasallikning nefrotik va aralash shakllari belgilaridagi farqlar ham aniqlandi. Markaziy asab tizimining aralashshakli bo'lgan bemorlarda nefrotik shaklga nisbatan bosh og'rig'i (mos ravishda 61,3% va 27,8%), ko'ngil aynishi va qusish (mos ravishda 48,4% va 22,2%), qorin va bel sohasidagi og'riqlar ko'proq uchraydi. (51,6% va 30,6% mos ravishda) va siydik rangi o'zgarishi (mos ravishda 58,1% va 36,1%).

Markaziy asab tizimining gematurik shakli bo'lgan bemorlarda qorin va bel mintaqasida og'riqlar (54,3%), yalpi gematuriya (51,4%), ishtahaning yo'qolishi va

vazn yo'qotish (40,0%) ko'rsatilgan. Markaziy asab tizimining nefrotik va aralash shakllari bilan solishtirganda, gematurik shakli bo'lgan bemorlarda umumiy shish (2,9%), siydikning bir miqdorining kamayishi (5,7%) va siyishning kamayishi (5,7%) kabi alomatlar sezilarli darajada kamroq bo'lgan.

Bemorlar kasalxonaga yotqizilganida 17 (16,7%) bemorning ahvoli og'ir, 29 (28,4%) bemorning o'rtacha og'irligi aniqlangan. Kasallikning og'irligi ekstrarenal va buyrak belgilarining kombinatsiyasi bilan baholandi.

Ob'ektiv tadqiqotda bemorlarning ko'pchiligida umumiy intoksikatsiya sindromi 33 (32,6%) tashxisi qo'yilgan bo'lib, u letargiya, emotsional ohang va ishtahaning pasayishi, terining rangbarangligi, markaziy asab tizimining ishida o'tadigan o'zgarishlar bilan namoyon bo'ldi. asab tizimi.

Bemorlarning 66,7 foizida letargiya va charchoq qayd etilgan. Ba'zi bemorlar bosh og'rig'i 57,4%, takroriy qorin og'rig'i 31,3%, ko'ngil aynishi va qayt qilish, oliguriya, siydik va tashnalik rangi o'zgarishidan shikoyat qildilar.

Bemorlarning 56,1 foizida qon bosimining oshishi kuzatildi. Markaziy asab tizimining nefrotik shakli bo'lgan bemorlarda va aralash shakldagi barcha bolalarda qorin bo'shlig'ida erkin astsit suyuqlik tufayli qorinda og'riq ko'payishi qayd etilgan, 2 astsitda effuzion perikardit, 1 tasida - ekssudativ plevrit.

Biz tomonidan olingan natijalarga ko'ra, markaziy asab tizimining nefrotik shakli bo'lgan bemorlarning 85,7 foizida va aralash shakldagi bemorlarning 58,4 foizida gipoproteinemiya (42-55 g/l), 76,7 foizida giperkolesterolemiya (8,7-9,8 mmol/l) bo'lgan.

Bundan farqli o'laroq, gematurik shaklga ega bo'lgan CNS bilan og'rigan bemorlarda qon zardobidagi umumiy protein miqdori va giperkolesterolemiyaning sezilarli darajada pasayishi aniqlanmadi.

Giperkoagulyatsiya sindromi turiga ko'ra qon ivish tizimidagi o'zgarishlar markaziy asab tizimining nefrotik kasalligi bo'lgan bemor bolalarning 74,4 foizida, gematurik bemorlarning 62,6 foizida va markaziy asab tizimining aralashgan bemorlarning 77,5 foizida aniqlangan.

3.1.3-jadval

CNS bo'lgan bolalarda siydik sindromining xususiyatlari.

Bemorlar guruhi		CNS: nefrotik shakl (n=36)	HNS: gematurik shakl (n=35)	HNS: aralash shakl (n=31)
Ko'rsatkichlar				
Protei nuriya	Kuniga 3 g gacha	-	22 (62,9%)	12 (38,7%)
	3-5 g / kun	22 (61,1%)	-	9 (29%)
	Kuniga 5 g dan ortiq	14 (38,9%)	-	10 (32,3%)
Gema turiya	Yalpi gematuriya	-	2 (5,7%)	-
	Cho'kma mikroskopiya si:eritrotsitlar butun ko'rish maydonini qamrab oladi	-	10 (28,6%)	1 (3,2%)
	Siydikni kliniktahlil qilish 10 dan 40 gachaer.vp / sp	-	23 (65,7%)	8 (25,8%)
Silind ruriya	Gialin	13 (36,1%)	3 (8,6%)	9(29%)
	Donli	11 (30,6%)	4 (11,4%)	13 (41,9%)
	Epiteliy	8 (22,2%)	16 (45,7%)	3(9,7%)
	Eritrotsitlar	4 (11,1%)	12 (34,3%)	6(19,4%)

Markaziy asab tizimining kuchayishining eng katta faolligi davrida siydik sindromi kasalliklarning boshqa klinik ko'rinishlari orasida etakchi o'rinni egalladi. 3.1.3-jadvaldan ko'rinib turibdiki, nefrotik shakldagi markaziy asab tizimida uproteinuriya mavjudligi bilan namoyon bo'ladi (kuniga 3 dan 5 g gacha - 61,1%; 5g dan yuqori - 38,9% - siydik cho'kindisida sezilarli o'zgarishlar. Shu bilan birga, turli yosh guruhlarida proteinuriya davomiyligi har xil bo'lgan. Shuningdek, markaziy asab

tizimining nefrotik shakli bo'lgan bemorlarda gialin (13 bemor - 36,1%), donador (30,6%) va epiteliy (22,2%) gipsleri tez-tez aniqlangan.

Markaziy asab tizimining gematurik shaklida asosiy ko'rinishlar gematuriya va silindruriya bo'lib, siydik cho'kindisida eritrotsitlar (34,3%) va epiteliy (45,6%) gipsleri ustunlik qiladi. 22 nafar (62,9%) bemorda sutkada 3 g gacha proteinuriya kuzatildi. Yalpi gematuriya faqat 2 (5,7%) bemorda kuzatilgan. Siydikni umumiy tahlil qilishda 10 nafar (28,6%) bemorda eritrotsitlar butun ko'rish maydonini qoplagan, 23 (65,7%) bemorda esa ko'rish sohasida 10 dan 40 gacha eritrotsitlar aniqlangan.

Markaziy asab tizimining aralash shaklida asosiy ko'rinishlar proteinuriya, mikrogematuriya va silindruriya bo'lib, siydik cho'kindisida eritrotsitlar (19,4%) va donador (41,9%) bo'laklari ustunlik qiladi. 12 nafar (38,7%) bemorda sutkada 3 g gacha proteinuriya, 9 nafar (29%) bemorda 3 dan 5 g gacha proteinuriya, 10 (32,3%) bemorda 5 g dan ortiq proteinuriya kuzatildi. Markaziy asab tizimining aralash shakli bo'lgan bemorlarda makrogematuriya kuzatilmadi. Siydikning umumiy tahlilida 1 (3,2%) bemorda eritrotsitlar butun ko'rish maydonini qoplagan, 8 nafar (25,8%) bemorda esa ko'rish sohasida 10 dan 40 gacha eritrotsitlar aniqlangan.

Markaziy asab tizimining klinik ko'rinishlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, 47 nafar bemorda (46,1%) davolanish vaqtida kasallikning kuchayishi kasallik belgilari paydo bo'lishi - shish, diurezning pasayishi, bosh og'rig'i, siydikning qorayishi tufayli aniqlangan. O'tkir faringit yoki o'tkir respirator virusli infektsiyadan keyin paydo bo'ldi. Qolgan 43 nafar bemorda (42,2%) bemor tibbiy muassasaga GN klinikasi tufayli emas, balki boshqa qandaydir kasallik tufayli murojaat qilganida, 12 nafar bolada (11,7%) profilaktik tekshiruvlar vaqtida markaziy asab tizimining kuchayishi aniqlangan.

Natijalarga ko'ra, markaziy asab tizimining nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda qondagi kreatinin darajasi ($165,4 \pm 1,41$ va $161,1 \pm 13,4$) SNS ning nefritik shakli bo'lgan bemorlarda kreatinin qiymatidan sezilarli darajada yuqori edi ($122,3 \pm 11,8$).mkmol/l). Shunga o'xshash natijalar sistatin C darajasini

tahlil qilishda ham kuzatildi. Markaziy asab tizimining nefritik shakli bo'lgan bemorlarda sistatin C darajasidan sezilarli darajada past edi ($1,8 \pm 0,3$).mg/l).

Shuningdek, nefrotik ($73,6 \pm 7,8$) bemorlarda kreatinin uchun GFT ko'rsatkichlari sezilarli darajada yuqori bo'lgan.ml/min/1,73 m²) va aralash ($72,0 \pm 0,25$ ml/min/1,73 m²) shakli markaziy asab tizimining nefritik ($68,4 \pm 1,23$ ml/min/1,73 m²) shakliga ega bemorlarga nisbatan (3.4-jadval).

Xuddi shunday, nefrotik kasalligi bo'lgan bemorlarda sistatin C GFT ko'rsatkichlari sezilarli darajada yuqori edi ($56,5 \pm 6,5$).ml/min/1,73 m²) va aralash ($52,3 \pm 3,8$ ml/min/1,73 m²) shaklda markaziy asab tizimining nefritik ($44,3 \pm 2,7$ ml/min/1,73 m²) shakli bo'lgan bemorlarga nisbatan (3.1 .4-jadval).

3.1.4-jadval

SNS bilan og'rigan bemorlarda buyraklar faoliyatini laboratoriya tadqiqotlari natijalari

Ko'rsatkichlar	Nefrotik shakl	jade shakli	aralash shakl	Buyrak etishmovchiligi darajasi
Kreatinin (mkmol/l)	$165,4 \pm 1,41$	$122,3 \pm 11,8$	$161,1 \pm 13,4$	
GFT (kreatinin bo'yicha) ml/min/1,73 m ²	$73,6 \pm 7,8$	$68,4 \pm 1,23$	$72,0 \pm 0,25$	II
Sistatin (mg/l)	$1,52 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,2$	
GFT (sistatin tomonidan) ml/min/1,73 m ²	$56,5 \pm 6,5$	$44,3 \pm 2,7$	$52,3 \pm 3,8$	III-a

Tadqiqotda surunkali nefritik sindromli bemorlarda albumin va qon karbamid darajasi ham tahlil qilindi. 3.1.5-jadvaldan ko'rinib turibdiki, markaziy asab tizimi bilan og'rigan bemorlarning qon zardobidagi albumin va karbamid darajasi nazorat guruhidagi sog'lom bolalarnikidan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qiladi.

Masalan, asosiy guruhdagi bemorlarning qondagi albumin darajasi sog'lom

odamlarning o'rtacha darajasidan 1,65 baravar past ($p<0,001$). Shuningdek, asosiy guruhdagi bemorlarda qon kreatinin darajasi sog'lom odamlarga nisbatan 1,79 baravar ko'paygan ($p<0,001$).

3.1.5-jadval

SNS bilan og'rig'an bemorlarning umumiy guruhida albumin va qon karbamidini laboratoriya tadqiqotlari natijalari.

	Asosiy Guruh (n=102)	Nazorat guruhi (n=27)	Mann-Whitney testi p-qiyamati
Albumin (g/l)	25.8±4.3	42.5±7.3	<0,001
Karbamid (mmol/l)	12.2±5.bir	6.8±3.bir	<0,001

Surunkali nefritik sindromning turli shakllari bilan og'rig'an bemorlarda albumin va qon karbamid darajasi ham tahlil qilindi. CNSning turli guruhlaridagi bemorlarning qon zardobida albumin va karbamid miqdori 3.1.6-jadvalda keltirilgan.

3.1.6-jadval

SNS bilan og'rig'an bemorlarning kichik guruhlarida albumin va qon karbamid ko'rsatkichlarining laboratoriya tadqiqotlari natijalari.

	Surunkali nefritik sindrom		
	Nefrotik shakl (n=36)	Gematurik shakl (n=35)	Aralash (n=31)
Albumin g/l	21.1±5.9	27.5±6.4	28.8±6.6
Karbamid mmol/l	14.1±7.3	8.7±7.9	13.9±6, Sakkiz

Anamnestik ma'lumotlarni tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, hammasi nefritik sindromli bolalar (35 bemor) normal tug'ilish vazniga ega (3000-3500 gramm). Natijalarga ko'ra, bemorlarning 6 foizi tug'ilish vazni 3000 grammdan kam bo'lgan. Bemorlarning ko'pchiligi tug'ilishda 3000 grammdan (65%) yoki 3500 grammdan

(29%) ortiq vaznga ega (3.7-jadval).

Nazorat guruhida bu ko'rsatkich asosiy guruh ko'rsatkichlariga o'xshash edi. Ma'lumotlarni tahlil qilganda, 25 bemor (92,5%) normal tana vazniga (>3000) ega ekanligi aniqlandi. Shu bilan birga, 2 bemor (7,4%) kam vaznga ega. Bemorlarning ko'pchiligi tug'ilishda 3000 grammdan (65%) yoki 3500 grammdan (29%) ortiq vaznga ega (3.1.7-jadval).

3.1.7-jadval

Bemorlarning tug'ilishdagi vazni bo'yicha taqsimlanishi

Tana massasi indeksi (gramm)	Asosiy Guruh (n=102)	Nazorat guruhi (n=27)	Mann-Whitney testi p-qiymati
Kamroq < 3000	6 (6%)	2 (7,4%)	NA
Ko'proq > 3000	66 (65%)	19 (70,3%)	0,67
Ko'proq > 3500	30 (29%)	6 (22,2%)	0,53

Aniqlanishicha, 41,1% (42) bolalarda markaziy asab tizimining rivojlanishini qo'zg'atuvchi etiologik omil yallig'lanish kasalliklari, 15,7% (16) hollarda markaziy asab tizimining rivojlanishi oldingi allergik kasalliklar bilan bog'liq. Bemorlarning 35,4% (36) da irsiy moyillik aniqlangan va 7,8% hollarda (8) kasallikning klinik ko'rinishidan 2-3 hafta oldin boshqa sabablar bo'lgan (3.1.8-jadval).

3.1.8-jadval

CNS bemorlari orasida xavf omillarini taqsimlash.

Yo'q.	Ta'sir qiluvchi omillar	n(%)
bitta	irsiy moyillik	36 (35,4%)
2	Allergiya	16 (15,7%)
3	Sovuq, tonsillit (nazofaringit)	42 (41,1%)
4	Boshqa omillar	8 (7,8%)

Nefritik sindromning turli shakllarining klinik ko'rinishini aniqlash uchun biz kuchayishni ham, remissiya davomiyligini ham aniqladik.

3.1.9-jadval

CNS bilan og'rigan bemorlarni kasallikning davomiyligi, oldingi soni va

oldingi kuchayishi remissiya davomiyligi bo'yicha taqsimlash.

Tahlil qilingan ko'rsatkichlar	HNS: nefrotik shakl (n=36)	CNS: gematurik shakl (n = 35)	CHC: aralash shakl (n = 31)
Kasallikning davomiyligi			
2-3 yil	12 (33,3%)	14 (40%)	10 (32,3%)
4-5 yil	13 (36,1%)	12 (34,3%)	12 (38,7%)
5 yildan ortiq	11 (30,6%)	9(25,7%)	9(29%)
Oldingi remissiyaning davomiyligi			
1 yildan kam	15 (41,7%)	17 (48,6%)	18 (58%)
1-2 yil	13 (36,1%)	12 (34,3%)	10 (32,3%)
2 yildan ortiq	8 (22,2%)	6 (17,1%)	3 (9,7%)
Oldingi alevlenmelar soni			
Yiliga 3 martagacha	21 (58,3%)	23 (65,7%)	17 (54,8%)
Yiliga 4-5 marta	13 (36,1%)	11 (31,4%)	10 (32,3%)
Yiliga 5 martadan ko'proq	2(5,6%)	1(2,9%)	4(12,9%)

3.1.9-jadval shuni ko'rsatadiki, kasallikning davomiyligi va oldingiremissiyasi, shuningdek, CNS ning solishtirilgan shakllari o'rtasidagi oldingi kuchayishlar soniga ko'ra, bu ko'rsatkichlar amalda farqlanmaydi. CNSning turli shakllari bo'lgan guruhlarda kasallikning davomiyligida sezilarli farqlar topilmadi.

Kasallikning 2-3 yil davom etishi nefrotik shaklda 12 nafar bemorda (33,3%), gematurik shaklda 14 bemorda (40,0%) va markaziy asab tizimining aralash shaklida bo'lgan

10 nafar bemorda (32,3%) aniqlangan. Kasallikning 4-5 yil davom etishi nefrotik shaklda 13 nafar bemorda (36,1%), gematurik shaklda 12 nafar bemorda (34,3%) va markaziy asab tizimining aralash shaklida bo'lgan 12 nafar bemorda (38,7%) aniqlangan. Kasallikning 5 yildan ortiq davom etishi nefrotik shaklga ega 11 nafar bemorda (30,6%), 9 nafar bemorda (25%)

CNSning turli shakllari bo'lgan guruhlarda oldingi remissiya davomiyligiga ko'ra, markaziy asab tizimining aralash shakli bo'lgan guruhda kichik farqlar topilgan. Shunday qilib, 1 yildan kamroq oldingi remissiya asosan markaziy asab tizimining aralash shakli bo'lgan bemorlarda (18 bemor - 58,0%), nefrotik (15 bemor - 41,7%) va kasallikning gematurik shakllari (17 bemor) bilan og'rigan bemorlarda sodir bo'lgan. - 48,6%). Barcha uch guruhdagi bemorlarning nisbatan teng soni 1 yildan 2 yilgacha kasallik remissiyasiga ega (mos ravishda 13 bemor (36,1%), 12 bemor (34,3%) va 10 bemor (32,3%) 2 yildan ortiq davom etgan oldingi remissiyaning tahlil qilganda, nefrotik bemorlardan farqli o'laroq, 2 yildan ortiq davom etgan avvalgi remissiya markaziy asab tizimining aralash shakli bo'lgan bemorlarda (3 bemor - 9,7%) eng kam bo'lganligi aniqlandi.

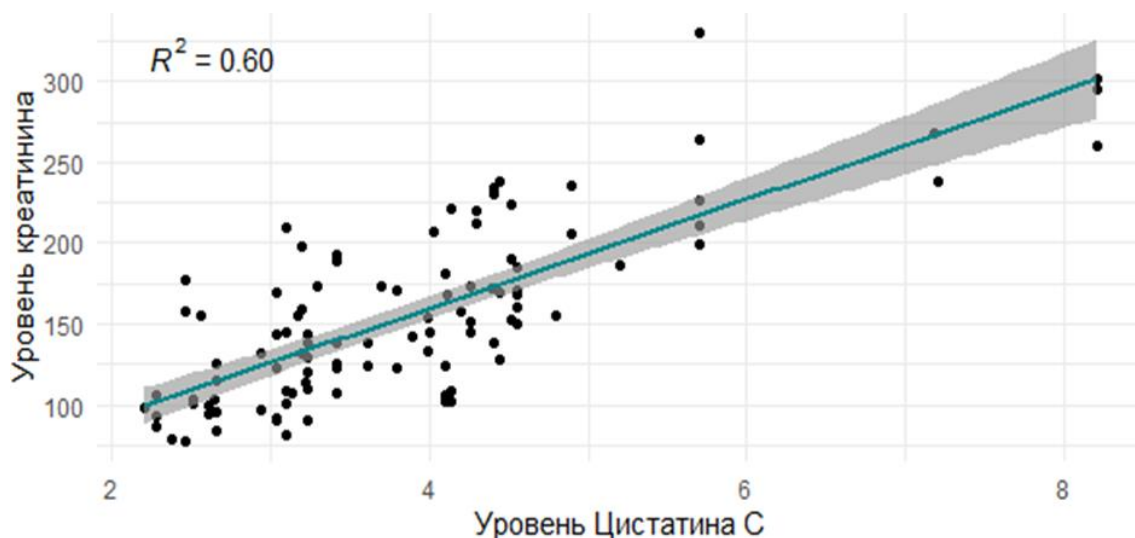
CNSning turli shakllari bo'lgan guruhlarda oldingi kuchayishining davomiyligida sezilarli farqlar yo'q edi.

Shunday qilib, kuzatilgan bemorlarning klinik va laboratoriya xususiyatlari markaziy asab tizimining ayrim shakllaridan aziyat chekadigan bolalarda ushbu ko'rsatkichlarning zo'ravonligi va dinamikasining geterogenligini tasdiqlaydi.

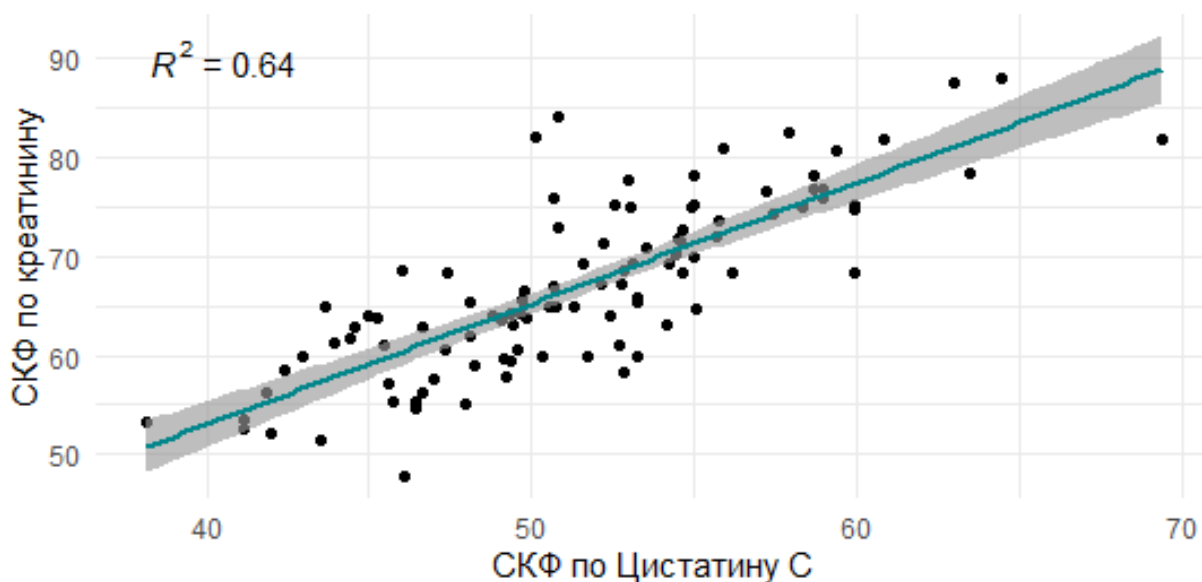
3.2 Surunkali nefritik sindromli bemorlarning turli guruhlarida kreatinin va sistatin C o'rtasidagi munosabatlar

Bemorlarning umumiy guruhida kreatinin va sistatin C o'rtasidagi munosabatlarni o'rganish uchun biz o'zgaruvchilar o'rtasidagi korrelyatsiya darajasini aniqlash uchun chiziqli regressiyani amalga oshirdik.

3.2.1-rasmdan ko'rinib turibdiki, bemorlarning umumiy guruhidagi kreatinin va sistatin C darajalari o'rtasidagi Spearman darajali korrelyatsiya koeffitsienti qiymatlariga ko'ra sezilarli darajada o'rtacha korrelyatsiya darajasi aniqlandi ($R^2 = 0,60$, $p < 0,001$).



3.2.1-rasm. Bemorlarning umumiy guruhida kreatinin va sistatin C darajalari o'rtasidagi chiziqli munosabatlarning natijalari.

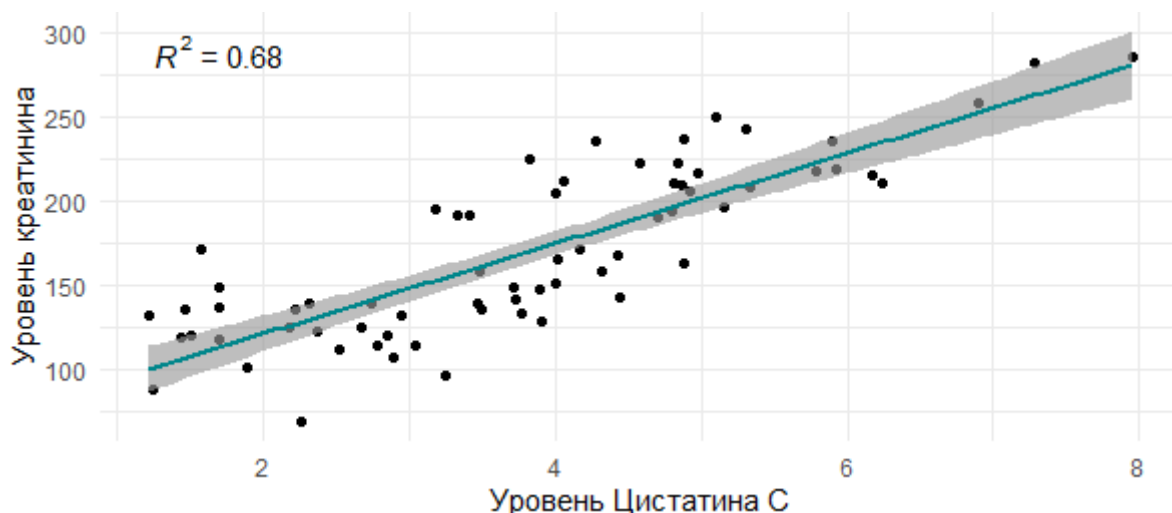


3.2.2-rasm. Bemorlarning umumiy guruhida kreatinin va sistatin C uchun GFT ko'rsatkichlari o'rtasidagi chiziqli munosabatlarning natijalari.

Keyinchalik, sistatin C va kreatinin uchun glomerulyar filtratsiya tezligi ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlik tahlil qilindi. 3.2.2-rasmdan ko'rinib turibdiki. Sistatin C va kreatinin uchun glomerulyar filtratsiya tezligi ko'rsatkichlari o'rtasida Spearman darajasidagi korrelyatsiya koeffitsienti ($R^2 = 0,64$, p -qiymati $< 0,001$) qiymatlariga ko'ra sezilarli darajada o'rtacha korrelyatsiya darajasi aniqlandi.

Keyingi bosqichda o'zgaruvchilar o'rtasidagi korrelyatsiya darajasini aniqlash uchun chiziqli regressiya usulidan foydalangan holda CNS ning nefrotik va aralash shakllari bilan og'rigan bemorlar guruhida kreatinin va sistatin C darajasi o'rtasidagi

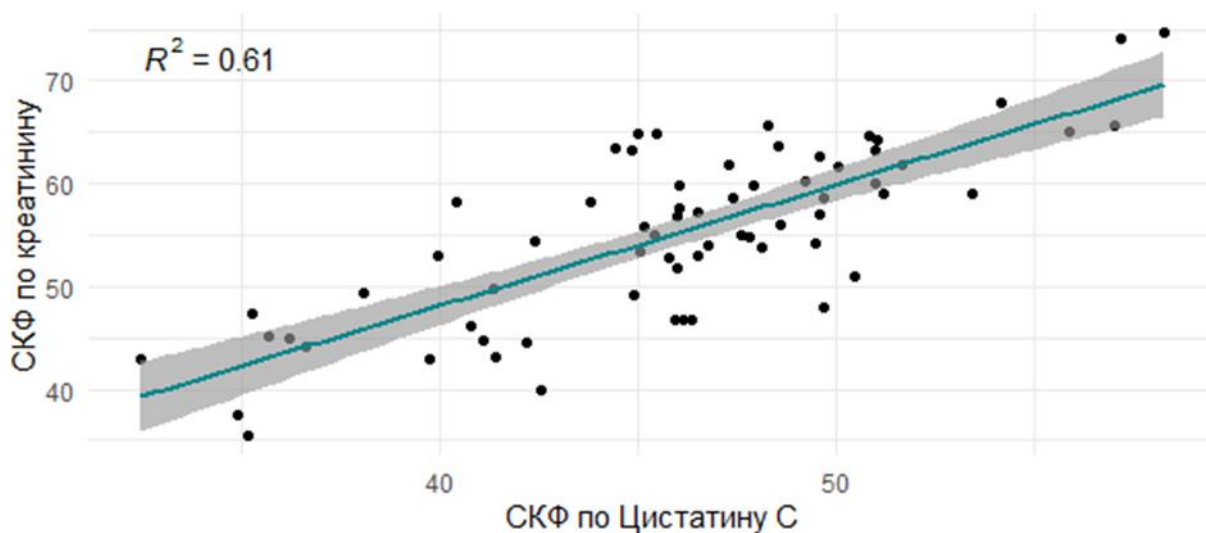
bog'liqlikni o'rganish o'tkazildi.



3.2.3-rasm. CNS ning nefrotik va aralash shakllari bilan kreatinin va sistatin C darajalari o'rtasidagi chiziqli munosabatlarning natijalari.

3.2.3-rasmdan ko'rinib turibdiki, markaziy asab tizimining nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda kreatinin va sistatin C darajalari o'rtasidagi Spearman darajali korrelyatsiya koeffitsienti qiymatlariga ko'ra sezilarli darajada o'rtacha korrelyatsiya darajasi o'rnatildi ($R^2 = 0.68$, p -qiymati < 0.001).

Shuningdek, nefrotik va markaziy asab tizimining aralash shakllari bo'lgan bemorlarda sistatin C va kreatinin uchun glomerulyar filtratsiya tezligi o'rtasidagi korrelyatsiya aloqasini tahlil qildik. 3.2.4-rasmdan ko'rinib turibdiki, CNS ning nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda sistatin C va kreatinin uchun glomerulyar filtratsiya tezligi o'rtasida Spearman darajasidagi korrelyatsiya koeffitsienti qiymatlari bo'yicha sezilarli darajada o'rtacha korrelyatsiya darajasi aniqlandi. ($R^2 = 0.61$, p -qiymati < 0.001).



3.2.4-rasm. CNS ning nefrotik va aralash shakllari bilan kreatinin va sistatin C darajalari o'rtasidagi chiziqli munosabatlarning natijalari.

Shunday qilib, CNS bilan og'rig'an bemorlarning umumiy guruhida kreatinin va sistatin C o'rtasida ijobiy chiziqli korrelyatsiya o'rnatildi.

4- BOB. Surunkali nefritik sindromli bolalarda MMP9 VA TIMP2 GENLARINING MOLEKULAR-GENETIK TAHLILI NATIJALARI.

4.1. Surunkali nefritik sindromli bolalarda MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 polimorfizmining allellari va genotiplarining chastotalarini taqsimlash xususiyatlari.

Matritsali metalloproteinazalar (MMP) - hujayradan tashqari matritsaning yangilanishi va qayta tuzilishi uchun mas'ul bo'lgan ruxga bog'liq proteolitik fermentlar oilasi (ular kollagenazalar, jelatinazalar, stromelizinlar, matrilizinlar va boshqalar oilalarini o'z ichiga oladi) [146; c.827-39].Turli patologik sharoitlarda MMPlar nospesifik yallig'lanish javobining komponenti hisoblanadi [124; c. 72- 76]. Metalloproteinazalarning (TIMP) va α 2-makroglobulinning to'qimalar ingibitorlari in vivo tabiiy MMP ingibitorlari bo'lib xizmat qiladi. Buyrak shikastlanishini erta tashxislashning istiqbolli belgilaridan biri matritsa metalloproteinaza-9 (MMP-9) hisoblanadi. Katta yoshdagi buyrakda MMP-9 matritsasi asosan to'plovchi kanal hujayralarida va kamroq darajada proksimalkanalchalar va podotsitlarda namoyon bo'ladi. Matritsali metalloproteinazalar endopeptidazalardir ular nafaqat hujayradan tashqari matritsaning (ECM) tarkibiy qismlarini parchalaydi, balki ECM bilan bog'liq bo'lmagan molekulalarni, shu jumladan turli o'sish omillari va ularning bog'lovchi oqsillarini ham o'zgartiradi [160; c. 298-330].

MMP9, shuningdek, yallig'lanish patogenezida ishtirok etuvchi hujayralar bazal membranasiga (T hujayralari, mononuklear fagotsitlar, sinovial fibroblastlar va boshqalar) kirib borishiga yordam beradi [47; c.]. Shuning uchun MMP genlarining turli xil polimorf variantlarining bolalarda glomerulonefritning klinik ko'rinishlari bilan bog'lanishini o'rganish katta amaliy qiziqish uyg'otadi.

Bemorlar guruhida MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplash ishlari olib borildi va amalda sog'lom shaxslar bilan solishtirganda olingan natijalarning qiyosiy tahlili o'tkazildi.

3.10-jadval. umumiy guruhda MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genlarining allellari va genotiplarining chastotalarini taqsimlash bo'yicha tadqiqotlar natijalari keltirilgan.CGN bo'lgan bolalar.

4.1.1-jadval.

Kasal va sog'lom bolalarda MMP9 (A-8202G) genining allel va genotip chastotalarini taqsimlash.

Gen MMP9 (A-8202G)	Asosiy guruh n=102 n(%)	Nazorat guruhi n=67 n(%)	ch2	YOKI (95% CI)
A	77 (37,75%)	68 (50,75%)	2,674 (p=0,101998)	0,461 >0,704> 1,073
G	127 (62,25%)	66 (49,25%)		0,932 >1,421> 2,167
A/A	13 (12,75%)	16 (23,88%)	3,527 (p=0,060)	0,207 >0,466> 1,045
A/G	51 (50,0%)	36 (53,73%)	0,225 (p=0,634)	0,464 >0,861> 1,597
G/G	38 (37,25%)	o'n besh (22,39%)	4,152 (p=0,041)	1,021 >2,058> 4,148

Eslatma. ch2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiyxavf

4.1.1-jadvaldan ko'rinib turibdiki. bemorlarning umumiy guruhida MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 sezilarli darajada muhim GG genotipi aniqlandi, bu bemorlar guruhida nazoratga qaraganda 1,66 marta tez-tez aniqlangan (OR= 2,058; ch2=4,152 (p=0,041584); 95% CI:0,464 >0,861> 1,597). MMP9 genining AA genotipi (A-8202G) rs11697325 sezilarli bo'lishga moyil edi. Natijalarimiz, shuningdek, MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 AA genotipining mavjudligi himoya ta'siriga ega ekanligini va nazorat guruhida ko'proq tarqalganligini ko'rsatdi

(OR = 0,466; $\chi^2 = 3,527$ ($p=0,060362$); 95% CI: $0,207 > 0,466 > 1,045$), ammo olingan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, olingan ma'lumotlar Pearson bo'yicha ishonchlilikka erisha olmadi. Natijalar tahliliga ko'ra, MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining AG genotipining mavjudligi kasallik bilan sezilarli aloqaga ega emas va asosiy va nazorat guruhlarida bir xil darajada aniqlangan (OR = 0,861). $\chi^2=0,225$ ($p=0,634$); 95% CI: $0,464 > 0,861 > 1,597$).

MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining A va G allellarini tahlil qilganda, G alleli markaziy asab tizimi bilan og'rigan bemorlarda ko'proq (mos ravishda 62,25% va 49,25%), A allellari esa eng ko'p sog'lom shaxslarda kuzatilganligi aniqlandi. MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 A va G allellarining chastota taqsimoti statistik jihatdan ahamiyatli natijalarni aniqlamadi, lekin MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 G allelining mavjudligi sezilarli bo'lishga moyil edi (OR = 1,42; $\chi^2=2,674$ ($p=0,101998$); 95% CI: $0,932 > 1,421 > 2,167$).

Adabiyot manbalarini tahlil qilish natijasida MMP9 (A8208G) va TIMP2 (C5367) genlarining polimorfizmlari va bolalarda surunkali nefritik sindromning rivojlanishi o'rtasidagi mumkin bo'lgan assotsiatsiyalarni tahlil qilishga bag'ishlangan bitta tadqiqot topilmadi. Ammo shu bilan birga, bir nechta tadqiqotlar topildi, ularning maqsadi kattalar populyatsiyasida ushbu genlarning genetik polimorfizmlari va kalsifikatsiyalangan aorta stenozi o'rtasidagi bog'liqlikni, shuningdek homilador ayollarda 1 trimestrda spontan abortlarning rivojlanishini o'rganish edi. Misol uchun, Mashkina va boshqalar (2016) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda MMP9 genining patologik genotiplarining mavjudligi (rs11697325) homilador ayollarning birinchi trimestrida spontan abort qilish xavfini oshirishi aniqlandi. Ushbu natijalar MMP9 genlarining polimorfizmi (rs11697325) bo'lgan shaxslarning tanasida patologik o'zgarishlar rivojlanish xavfini ko'rsatadi.

Keyinchalik, glomerulonefritning nefrotik shakli bilan og'rigan bemor bolalar guruhida MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplanishi o'tkazildi va olingan natijalarning qiyosiy tahlili amaliy jihatdan sog'lom shaxslar bilan taqqoslandi. 4.1.2-jadval. guruhdagi MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genlarining allellari va genotiplarining

chastotalarini taqsimlash bo'yicha tadqiqotlar natijalari bolalar nefrotik shakl bilan.

4.1.2-jadval.

Nefrotik shakli bo'lgan bemorlarda va sog'lom bolalarda MMP9 (A-8202G) genining allellari va genotiplarining chastota taqsimoti

MMP9 geni (A-8202G)	Kasal, n=36 n(%)	Nazorat, n=67 n(%)	ch2	YOKI (95% CI)
A	27 (37,50)	68 (50,75)	3,307 (p=0,068982)	0,324 >0,582> 1,045
G	45 (62,50)	66 (49,25)		0,957 >1,717> 3,083
A/A	6 (16,67)	16 (23,88)	0,726 (p=0,394338)	0,225 >0,638> 1,805
A/G	15 (41,67)	36 (53,73)	1,364 (p=0,242922)	0,271 >0,615> 1,394
G/G	15 (41,67)	15 (22.39)	4,216 (p=0,04004)	1,03 >2,476> 5,952

Eslatma. ch2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiyxavf

4.1.2-jadvalda guruhdagi MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genlarining allellari va genotiplarini genotiplash bolalar nefrotik natijalari bilan keltirilgan. Bemorlarning o'rganilayotgan kichik guruhida MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining sezilarli darajada muhim GG genotipi aniqlandi, bu bemorlar guruhida nazoratga qaraganda 1,86 marta tez-tez aniqlangan (OR = 2,476; ch2 =4,216 (p=0,04004); 95% CI:1,03 >2,476> 5,952).).

Tahlillarga ko'ra, MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 AG genotipining mavjudligi kasallik bilan sezilarli aloqaga ega emas edi, lekin u nazorat guruhining sog'lom odamlarida biroz ko'proq uchraydi (OR = 0,615; ch2). =1,364 (p=0,242922); 95% CI: 0,271 >0,615> 1,394)

Umumiy guruhdan farqli o'laroq, MMP9 genining AA genotipi (A-8202G) rs11697325 sezilarli bo'lishga moyil emas edi. Biroq, olingan ma'lumotlardan

ko'rinib turibdiki, allel variantlari sezilarli bo'lishga moyil edi, lekin Pearsonga ko'ra haqiqiy ahamiyatga ega emas edi. Shunday qilib, MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining GG genotipining mavjudligi bolalarda glomerulonefritning nefrotik shakli rivojlanishining prognozi bo'lib xizmat qilishi mumkin. MMP9 (A- 8202G) rs11697325 genining A va G allellarini tahlil qilganda, G alleli nefrotik CNS bilan og'rigan bemorlarda ko'proq (mos ravishda 62,50% va 49,25%), A allel ko'proq sog'lom odamlarda kuzatilganligi aniqlandi. MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 A va G allel chastotalarining taqsimlanishi statistik jihatdan ahamiyatli natijalarni ko'rsatmadi, lekin MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 G allelining mavjudligi sezilarli bo'lish tendentsiyasiga ega (OR = 1,717). $\chi^2=3,307$ ($p=0,068982$); 95% CI: 0.

Shunday qilib, MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining GG genotipining mavjudligi bolalarda kasallikning nefrotik shakli rivojlanishining prognozi bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Keyinchalik, glomerulonefritning gematurik shakli bilan og'rigan bemor bolalar guruhida MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplari o'tkazildi va olingan natijalarning qiyosiy tahlili amaliy jihatdan sog'lom shaxslar bilan taqqoslandi. 3.5.1-jadvallarda. guruhdagi MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genlarining allellari va genotiplarining chastotalarini taqsimlash bo'yicha tadqiqotlar natijalaribolalargematuriya bilan.

4.1.3-jadval.

Bemorlarda MMP9 (A-8202G) genining allellari va genotiplarining chastota taqsimoti gematurik shakl va sog'lom bolalar.

MMP9 geni (A-8202G)	Kasal, n=35 n(%)	Nazorat, n=67 n(%)	χ^2	yoki (95% CI)
A	29 (41,43)	68 (50,75)	1,601 ($p=0,205812$)	0,383 > 0,687 > 1,231
G	41 (58,57)	66 (49,25)		0,812 > 1,457 > 2,612

A/A	4 (11,43)	16 (23,88)	2,261 (p=0,132633)	0,126 >0,411> 1,343
A/G	21 (60,00)	36 (53,73)	0,366 (p=0,54495)	0,564 >1,292> 2,96
G/G	10 (28,57)	15 (22,39)	0,475 (p=0,490661)	0,546 >1,387> 3,52

Eslatma. χ^2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiy xavf

4.1.3-jadvalda ko'rsatilganidek, MMP9 geni (A-8202G) rs11697325 va guruhdagi allellar va genotiplarni genotiplash bolalar nefrotik tahlili natijalari bilan bog'liq. Bemorlarning tadqiqot kichik guruhida muhim assotsiatsiyalar topilmadi. MMP9 genining GG genotipi (A-8202G) rs11697325, bu ikkala guruhda ham bir xilda aniqlangan (OR= 1,387; $\chi^2=0,475$ (p=0,490661); 95% CI:0,546 >1,387>3,52). Tahlillarga ko'ra, MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 AG genotipining mavjudligi kasallik bilan sezilarli bog'liqlikka ega emas edi, lekin nazorat guruhiga (OR) nisbatan CNS gematurik shakli bo'lgan bemorlarda biroz tez-tez uchraydi. =1,292; $\chi^2=0,366$ (p=0,54495); 95% CI: 0,564 >1,292 > 2,96). Umumiy guruhdan farqli o'laroq, MMP9 genining AA genotipi (A-8202G) rs11697325 sezilarli bo'lishga moyil emas edi. Biroq, olingan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, allel variantlari sezilarli bo'lishga moyil edi, lekin Pearsonga ko'ra haqiqiy ahamiyatga ega emas edi.

Gematurik CNS bilan og'rigan bemorlarda MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining A va G allellarini tahlil qilganda, G alleli gematurik CNS bilan og'rigan bemorlarda (mos ravishda 58,57% va 49,25%) va allel ko'proq sog'lom odamlarda uchraydi. MMP9 geni (A-8202G) rs11697325 A va G allel chastotalarining taqsimlanishi statistik jihatdan ahamiyatli natijalarni aniqlamadi (OR=1,457; $\chi^2=1,601$ (p=0,205812); 95% CI: 0,812 >1,462>).

Shunday qilib, ushbu tadqiqotda MMP9 geni (A-8202G) rs11697325 GG genotipining mavjudligi bolalarda glomerulonefritning gematurik shaklini rivojlanishi bilan bog'liq emas edi.

Keyinchalik, MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797

genotiplash glomerulonefritning aralash shakli bilan kasallangan bolalar guruhida o'tkazildi va natijalarning qiyosiy tahlili amalda sog'lom odamlar bilan taqqoslandi.

4.1.4-jadval.

Bemorlarda MMP9 (A-8202G) genining allellari va genotiplarining chastota taqsimoti HNS va sog'lom bolalarning aralash shakli.

MMP9 geni (A-8202G)	Kasal, n=31 n(%)	Nazorat, n=67 n(%)	ch2	YOKI (95% CI)
A	21 (33,87)	68 (50,75)	4,869 (p=0,027336)	0,266 >0,497> 0,929
G	41 (66,13)	66 (49,25)		1,076 >2,012> 3,76
A/A	3 (9,68)	16 (23,88)	2,736 (p=0,098135)	0,092 >0,342> 1,274
A/G	15 (48,39)	36 (53,73)	0,243 (p=0,622384)	0,344 >0,807> 1,894
G/G	13 (41,94)	15 (22,39)	3,968 (p=0,046369)	1,002 >2,504> 6,257

Eslatma. ch2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiyxavf

4.1.4-jadvallarda guruhdagi MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2(C536T) rs11551797 genlarining allellari va genotiplarini genotiplash natijalari bolalar HNS ning aralash shakli bilan keltirilgan.

Bemorlarning o'rganilayotgan kichik guruhida MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 ning sezilarli darajada muhim allel varianti A aniqlandi, bu OR= 0,497

bo'lgan bemorlarning ushbu kichik guruhida himoya qiymatiga ega; ch2=4,869 (p=0,027336);95% CI:0,266 >0,497> 0,929, allel uchun G ham muhim qiymatlarni ochib berdi (OR= 2,012; ch2=4,869 (p=0,027336); 95% CI:1,076 >2,012> 3,76). Genotiplarning tarqalishini tahlil qilganda, MMP9 genining GG genotipi (A-8202G) rs11697325 bemorlar guruhida nazoratga qaraganda 1,9 marta tez-tez aniqlangan (OR= 2,504; ch2=3,968 (p=0,046369); 95% CI:1,002 >2,504> 6,257).

Umumiy guruhdan farqli o'laroq, MMP9 genining AA genotipi (A-8202G) rs11697325 sezilarli bo'lishga moyil emas edi.

Shunday qilib, TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplash natijasida bemorlarning ushbu kichik guruhida hech qanday muhim assotsiatsiyalar topilmadi, bu kichik namuna hajmiga bog'liq bo'lishi mumkin va, ehtimol, namunaning kengayishi bilan polimorfik marker sezilarli qiymatlarga yetadi.

Shunday qilib, olingan ma'lumotlarning tahlili MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining GG genotipi va glomerulonefrit rivojlanishi, xususan, uning nefrotik va aralash shakllari o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi. Aniqlangan assotsiatsiyalar o'rganilayotgan patologiya muhim diagnostik va prognoztik belgisi bo'lib xizmat qilishi mumkin.

4.1. Polimorfizmning allellari va genotiplarining chastotalarini taqsimlash xususiyatlari Surunkali nefritik sindromli bolalarda TIMP2 genining (C536T) rs11551797

TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplash natijasida bemorlarning umumiy guruhida muhim assotsiatsiyalar topilmadi, bu kichik namuna hajmi bilan bog'liq bo'lishi mumkin va, ehtimol, namunaning kengayishi bilan bu polimorfik marker sezilarli qiymatlarga etadi. (4.2.1-jadval).

4.2.1-jadval.

Kasal va sog'lom bolalarda TIMP2 (C536T) - rs11551797 genining allellari va genotiplarining chastota taqsimoti

Gen	Asosiy guruh n=102	Nazorat guruhi n=67	ch2	yoki (95% CI)
TIMP2 (C536T) rs11551797	n(%)	n(%)		
Bilan	200 (98,04%)	132 (98,51%)	0.2 (p=0,654)	0,224 > 0,758 > 2,567
T	4 (1,96%)	2 (1,49%)		0,39 > 1,32 > 4,472

S/S	98 (96,08%)	65 (97,01%)	0,104 (p=0,747)	0,134 >0,754> 4,236
S/T	4 (3,92)	2 (2,99)	0,104 (p=0,747)	0,236 >1,327> 7,453
T/T	0(0%)	0(0%)		

Eslatma. χ^2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiy xavf

4.2.1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, bemorlarning umumiy guruhida TIMP2 (C536T) rs11551797 genining muhim genotiplari va allellari aniqlanmagan. TIMP2 genining (C536T) rs11551797 TT genotipi na bemorlarda, na sog'lom nazoratchilarda topilmadi. Asosiy guruhning 4 (3,92%) bemorida va 2 (2,99%) sog'lom odamda aniqlangan TIMP2 genining (C536T) CT genotipini tahlil qilganda, CNS bilan statistik jihatdan ahamiyatli aloqalar topilmadi (OR= 1,327; $\chi^2=0,104$ (p =0,747); 95% CI:0,236 >1,327> 7,453) TIMP2 genining (C536T) CC genotipiga nisbatan. TIMP2 genining (C536T) CC genotipi hamo'rganilayotgan sub'ektlarda kasallikning mavjudligi yoki yo'qligi bilan bog'liq emas edi (OR =0,754; $\chi^2=0,104$ (p=0,747); 95% CI:0,134 >0,754> 4,236). TIMP2 genining (C536T) C va T allellarini tahlil qilganda, CNS va sog'lom odamlarda C va T allellarini taqsimlashda sezilarli farqlar aniqlanmadi (OR = 1,32; $\chi^2 = 0,2$ (p = 0,654); 95). % CI: 0,39 > 1,32 > 4,472).

4.2.2-jadval

Nefrotik CNS va sog'lom bolalarda TIMP2 (C536T) genining allellari va genotiplarining chastota taqsimoti

TIMP2 geni (C536T) rs11551797	Kasal, n=36 n(%)	Nazorat, n=67 n(%)	χ^2	YOKI (95% CI)
Bilan	71 (98,61)	132 (98,51)	0,004 (p=1)	0,096 >1,076> 12,07
T	1 (1,39)	2 (1,49)		0,083 >0,93> 10,43

S/S	35 (97,22)	65 (97.01)	0,004 (p=1)	0,094 >1,077> 12,299
S/T	1 (2,78)	2 (2,99)	0,004 (p=1)	0,081 >0,929> 10,604
T/T	0 (0)	0 (0)		

Eslatma. χ^2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiy xavf

4.2.2-jadvaldan ko'rinib turibdiki, nefrotik CNS bilan og'rigan bemorlar guruhida TIMP2 (C536T) rs11551797 genining sezilarli darajada muhim genotiplari va allellari aniqlanmagan. TIMP2 genining TT genotipi (C536T) rs11551797 bemorlar va sog'lom odamlarning ushbu guruhida topilmadi. Nefrotik markaziy asab tizimiga ega bo'lgan 1 (2,78%) bemorda va 2 (2,99%) sog'lom odamda aniqlangan TIMP2 genining (C536T) CT genotipini tahlil qilishda statistik jihatdan ahamiyatli bog'liqlik topilmadi (OR = 0,92; χ^2 = 0,004 (p=1); 95% CI: 0,081 > 0,929 > 10,604) TIMP2 genining (C536T) CC genotipiga nisbatan. TIMP2 genining (C536T) CC genotipi ham o'rganilayotgan sub'ektlarda kasallikning mavjudligi yoki yo'qligi bilan bog'liq emas edi (OR = 1,077; χ^2 = 0,004 (p=1); 95% CI: 0,094 > 1,077 > 12,299). TIMP2 genining (C536T) C va T allellarini tahlil qilganda, nefrotik CNS bilan og'rigan bemorlar va sog'lom odamlar o'rtasida C va T allellarini taqsimlashda sezilarli farqlar topilmadi (OR = 0,93; χ^2 = 0,004 (p = 1); 95% CI: 0,083 > 0,93 > 10,43). TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplash natijasida bemorlarning ushbu kichik guruhida muhim assotsiatsiyalar topilmadi. Ushbu natijalar kichik namuna bilan bog'liq bo'lishi mumkin va, ehtimol, namunaning kengayishi bilan bu polimorf marker sezilarli ko'rsatkichlarga etadi (4.2.2-jadval).

4.2.3-jadval

Bemorlarda TIMP2 (C536T) rs11551797 genining allellari va genotiplarining chastota taqsimoti CNS va sog'lom bolalarning gematurik shakli.

TIMP2 geni (C536T) rs11551797	Kasal, n=35 n(%)	Nazorat, n=67 n(%)	χ^2	YOKI (95% CI)
-------------------------------------	---------------------	-----------------------	----------	---------------

Bilan	69 (98,57)	132 (98,51)	0,001 (p=1)	0,093 >1,045> 11,734
T	1 (1,43)	2 (1,49)		0,085 >0,957> 10,736
S/S	34 (97,14)	65 (97.01)	0,001 (p=1)	0,092 >1,046> 11,955
S/T	1 (2,86)	2 (2,99)	0,001 (p=1)	0,084 >0,956> 10,924
T/T	0 (0,00)	0 (0,00)		

Eslatma. χ^2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiy xavf

4.2.3-jadvaldan ko'rinib turibdiki, markaziy asab tizimining gematurik shakli bo'lgan bemorlar guruhida TIMP2 (C536T) rs11551797 genining muhim genotiplari va allellari aniqlanmagan. TIMP2 genining TT genotipi (C536T) rs11551797 bemorlar va sog'lom odamlarning ushbu guruhida topilmadi. Nefrotik markaziy asab tizimiga ega bo'lgan 1 (2,78%) bemorda va 2 (2,99%) sog'lom odamda aniqlangan TIMP2 genining (C536T) KT genotipini tahlil qilishda statistik ahamiyatga ega bo'lgan bog'liqlik topilmadi (OR = 0,956; χ^2 = 0,001 (p=1); 95% CI: 0,084 >0,956> 10,924) TIMP2 genining (C536T) CC genotipiga nisbatan.

TIMP2 genining (C536T) CC genotipi ham o'rganilayotgan sub'ektlarda kasallikning mavjudligi yoki yo'qligi bilan bog'liq emas edi (OR = 1,046; χ^2 = 0,001 (p=1); 95% CI: 0,092 >1,046> 11,955).

TIMP2 genining (C536T) C va T allellarini tahlil qilganda, C va T allellarining gematurik CNS bo'lgan bemorlar va sog'lom odamlar o'rtasida taqsimlanishida sezilarli farqlar topilmadi (OR = 0,957; χ^2 = 0,001 (p = 1); 95% CI : 0,085 >0,957> 10,736).

Nefrotik shakli bo'lgan bemorlarning umumiy guruhi va kichik guruhidan farqli o'laroq, kasallikning gematurik shakli bo'lgan bemorlarda o'rganilgan allel variantlari va genotipik birikmalarning paydo bo'lish chastotasida sezilarli farqlar yo'q edi.

4.2.4-jadval

Bemorlarda TIMP2 (C536T) rs11551797 genining allellari va genotiplarining

chastota taqsimoti CNS va sog'lom bolalarning nefrotik shakli

TIMP2 geni (C536T) rs11551797	Kasal, n=31 n(%)	Nazorat, n=67 n(%)	ch2	YOKI (95% CI)
Bilan	60 (96,77)	132 (98,51)	0,637 (p=0,424808)	0,063 >0,455> 3,304
T	2 (3,23)	2 (1,49)		0,303 >2,2> 15,991
S/S	29 (93,55)	65 (97,01)	0,651 (p=0,419924)	0,06 >0,446> 3,324
S/T	2 (6,45)	2 (2,99)	0,651 (p=0,419924)	0,301 >2,241> 16,699
T/T	0 (0)	0 (0)		

Eslatma. ch2 – Pearson ishonchlilik indeksi; YOKI - nisbiyxavf

4.2.4-jadvaldan ko'rinib turibdiki, aralash markaziy asab tizimiga egabemorlar guruhida TIMP2 (C536T) rs11551797 genining muhim genotiplari va allellari aniqlanmagan. TIMP2 genining TT genotipi (C536T) rs11551797 ham bemorlar va sog'lom odamlarning ushbu guruhida topilmadi. Nefrotik markaziy asab tizimiga chalingan 2 (6,45%) bemorda va 2 (2,99%) sog'lom odamda aniqlangan TIMP2 genining (C536T) KT genotipini tahlil qilganda, statistik ahamiyatga ega bo'lgan assotsiatsiya ham yo'q edi (OR = 2,241; $\chi^2 = 0,651$ (p=0,419924); 95% CI: 0,301 >2,241> 16,699) TIMP2 genining (C536T) CC

genotipiga nisbatan. TIMP2 genining (C536T) CC genotipi ham o'rganilayotgan sub'ektlarda kasallikning mavjudligi yoki yo'qligi bilan bog'liq emas edi (OR

=0,446; $\chi^2 = 0,651$ (p=0,419924); 95% CI: 0,06 >0,446> 3,324).

TIMP2 genining (C536T) C va T allellarini tahlil qilganda, aralash markaziy asab tizimiga ega bo'lgan bemorlar va sog'lom odamlar o'rtasida C va T allellarini taqsimlashda statistik jihatdan muhim farqlar yo'q edi (OR = 2,2; $\chi^2 = 0,637$ (p = 0,424808)); 95% CI: 0,303 >2,2> 15,991).

4.3.Surunkali nefritik sindromli bolalarda MMP9, TIMP2 genlarining polimorf markerlari va sistatin C darajasi o'rtasidagi munosabatni o'rganish.

Dissertatsiya tadqiqotining maqsad va vazifalariga ko'ra, MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplarini sistatin C darajasiga qarab tahlil qildik. Natijalarga ko'ra, darajasi bemorlarning umumiy guruhida. Sistatin C ning AA genotipi aniqlangan bemorlarga nisbatan AG genotipi bilan 1,56 marta va patologik GG genotipida mos ravishda 2,06 baravar yuqori bo'lgan. Nazorat guruhi bilan solishtirganda, AG va GG genotiplari bo'lgan bemorlarda sistatin C ning o'rtacha yuqori darajalari aniqlandi, AA genotipli bemorlarda esa sistatin C ning o'rtacha darajasi nazorat guruhidan statistik jihatdan farq qilmadi (4.3.1-jadval).).

4.3.1-jadval Umumiy guruhdagi markaziy asab tizimi bilan og'rigan bemorlarda va sog'lom bolalarda MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotiplariga qarab sistatin C ning o'rtacha qiymatlari

MMP9 (A-8202G) rs11697325	Asosiy Guruh (n=102)	Nazorat guruhi, (n=67)	p-qiymati
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

Umumiy guruhdagi bemorlar va sog'lom bolalarda TIMP2 (C536T) rs11551797 genotipiga qarab sistatin C indekslarini solishtirganda sezilarli farqlar aniqlanmadi (4.3.2-jadval).

4.3.2-jadval

CNS va sog'lom bolalarda rs11551797 genining TIMP2 (C536T) genotiplariga qarab sistatin C ning o'rtacha qiymatlari

Genotip TIMP2 (C536T) rs11551797	Asosiy Guruh (n=102)	Nazorat guruhi, (n=67)	p-qiymati
CC	1,94±2,85	1,41±2,31	0,22
KT	2,18±2,93	1,25±2,26	0,40
TT	0,0	0,0	NA

Sistatin C darajasi MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplari va CNSning turli shakllariga qarab tahlil qilindi. Natijalarga ko'ra, glomerulonefritning nefrotik va aralash shakllari bilan og'rigan bemorlarda sistatin C darajasi AG genotipi bilan 1,57 va 1,92 marta, patologik GG genotipi bilan kasallangan bemorlarga nisbatan mos ravishda 2,42 va 2,27 marta yuqori bo'lgan AA genotipi. Shu bilan birga, kasallikning gematurik shakli bo'lgan bemorlarda, shuningdek nazorat guruhining sog'lom bolalarida MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotiplariga qarab sistatin C darajasida sezilarli farqlar aniqlanmadi (jadval). 4.3.3).

4.3.3-jadval.

CNS va sog'lom bolalarda MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotipiga qarab sistatin C ning o'rtacha qiymatlari

MMP9 (A-8202G) rs11697325	HNS: gematurik shakl (n=35)	HNS: aralash shakl (n=31)	HNS: nefrotik shakl (n=36)	Nazorat guruhi, n=67
AA	1,94±2,34	1,81±2,41	1,89±2,35	1,23±2,55
AG	2,04±2,41	3,49±2,56**	2,98±1,34**	1,22±1,47
GG	1,85±2,39	4,11±2,67**	4,58±2,72**	1,12±2,04
Eslatma: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001				

CNS ning turli shakllari bo'lgan bemorlarda va sog'lom bolalarda TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplariga qarab sistatin C parametrlarini tahlil qilganda ham sezilarli farqlar topilmadi (4.3.4-jadval).

CNS va sog'lom bolalar bilan kasallangan bemorlarning turli guruhlarida TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplariga qarab sistatin C ning o'rtacha qiymatlari.

4.3.4-jadval

Genotip TIMP2 (C536T) rs11551797	HNS: gematurik shakl (n=35)	HNS: aralash shakl (n=31)	HNS: nefrotik shakl (n=36)	Nazorat guruhi, (n=67)
CC	1,89±1,73	1,88±1,92	1,96±2,01	1,41±2,31
KT	1,97±1,78	-	2,24±2,52	1,25±2,26
TT	0,0	0,0	0,0	0,0
Eslatma: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001				

Shunday qilib, olingan ma'lumotlarning tahlili MMP9 geni (A-8202G) rs11697325 ning AG va GG genotiplari va surunkali hepatit C bilan og'rigan bemorlarda sistatin C darajasi o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi, xususan,

aniqroq o'zgarishlar kasallikning nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda kuzatiladi. Aniqlangan assotsiatsiyalar o'rganilayotgan patologiyani muhim diagnostik va prognostik belgisi bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Keyingi bosqichda biz genlar orasidagi bog'lanishni tahlil qildik MMP9 (A-8202G) rs11697325, TIMP2 (C536T) rs11551797 va sistatin C darajasining oshishi ($> 2,0\text{mg/l}$ vs $< 2,0\text{mg/l}$) kasallikning nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda. 4.3.5-jadvaldan ko'rinib turibdiki, kasallikning nefrotik va aralash shakllari bilan og'rigan bemorlar guruhida sezilarli darajada ahamiyatli allel varianti G va MMP9 genining GG genotipi (A-8202G) rs11697325 aniqlangan. Bemorlar guruhida G allel varianti nazorat guruhiga qaraganda 1,64 marta tez-tez aniqlangan ($\text{OR} = 1,647$; $\chi^2 = 3,94$ ($p = 0,046$); 95% CI: $1,006 > 1,647 > 2,695$).

Bundan tashqari, G Ushbu genning GG genotipi bemorlar guruhida nazoratga qaraganda 2,57 marta tez-tez aniqlangan ($\text{OR} = 2,578$; $\chi^2 = 4,46$ ($p = 0,034$); 95% CI: $1,070 > 2,578 > 6,212$). Natijalarimiz, shuningdek, MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 AA genotipining mavjudligi himoya ta'siriga ega ekanligini va nazorat guruhida ($\text{OR} =$) ko'proq tarqalganligini ko'rsatdi. $0,387$; $\chi^2 = 4,46$ ($p = 0,034$); 95% CI: $0,161 > 0,387 > 0,934$), va ko'pincha sistatin C darajasi past bo'lgan bemorlarda.

Tahlillarga ko'ra, MMP9 genining (A-8202G) rs11697325 AG genotipining mavjudligi kasallik bilan sezilarli darajada bog'liq emas edi, lekin sog'lom nazoratchilarda biroz ko'proq bo'lgan ($\text{OR} = 1,551$; $\chi^2 = 0,91$ ($p = 0,337$)). 95% CI: $0,632 > 1,551 > 3,804$).

MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplari kreatinin darajasiga qarab tahlil qilindi. Natijalarga ko'ra, bemorlarning umumiy guruhida kreatinin darajasi AA genotipi aniqlangan bemorlarga nisbatan AG genotipida 1,28 marta va patologik GG genotipida mos ravishda 1,46 marta yuqori bo'lgan. Nazorat guruhi bilan solishtirganda, AG va GG genotiplari bo'lgan bemorlarda o'rtacha kreatinin darajasi sezilarli darajada yuqori bo'lgan, AA genotipli bemorlarda esa o'rtacha kreatinin nazorat guruhidan statistik jihatdan farqqilmagan. (4.3.5-tab)

Umumiy guruhdagi markaziy asab tizimi bilan og'rigan bemorlarda va sog'lom

bolalarda MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotipiga qarab kreatininning o'rtacha qiymatlari.

4.3.5-jadval.

MMP9 (A-8202G) rs11697325	Asosiy Guruh (n=102)	Nazorat guruhi, (n=67)	p-qiymati
AA	119,7±21,48	89,3±18,51	0,39
AG	153,6±25,27	86,47±17,14	<0,001
GG	174,82±20,91	93,12±15,03	<0,001

Umumiy guruhdagi bemorlar va sog'lom bolalarda TIMP2 (C536T) rs11551797 genotipiga qarab kreatinin indekslarini solishtirganda sezilarli farqlar aniqlanmadi (4.3.6-jadval).

4.3.6-jadval

Genotip TIMP2 (C536T) rs11551797	Asosiy Guruh (n=102)	Nazorat guruhi, (n=67)	p-qiymati
CC	117,4±20,85	86,6±18,31	0,12
KT	109,2±17,93	92,34±19,36	0,35
TT	0,0	0,0	NA

MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplariga va CNSning turli shakllariga qarab kreatinin darajasi tahlil qilindi.

(4.3.7-jadval). Natijalarga ko'ra, glomerulonefritning nefrotik va aralash shakllari bilan og'rigan bemorlarda sistatin C darajasi AG genotipi bilan 1,57 va 1,92 marta, patologik GG genotipi bilan kasallangan bemorlarga nisbatan mos ravishda. Shu bilan birga, AA genotipi 2,42 va 2,27 marta yuqori bo'lgan

kasallikning gematurik shakli bo'lgan bemorlarda, shuningdek, nazorat guruhining sog'lom bolalarida MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotiplariga qarab sistatin C darajasida sezilarli farqlar topilmadi.

4.3.7-jadval

CNS va sog'lom bolalarda MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotipiga qarab sistatin C ning o'rtacha qiymatlari

MMP9 (A-8202G) rs11697325	HNS: gematurik shakl (n=35)	HNS: aralash shakl (n=31)	HNS: nefrotik shakl (n=36)	Nazorat guruhi, n=67
AA	116,2±12,34	124,5±15,41	132,7±21,3	87,7±14,8
AG	114,84±13,71	152,93±25,76* *	168,11±20,1**	92,67±16,47
GG	119,95±12,48	173,21±21,77* *	172,85±28,7**	93,2±19,24
Eslatma: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001				

CNSning turli shakllari bo'lgan bemorlar va sog'lom bolalarda TIMP2 (C536T) rs11551797 genotipiga qarab kreatinin parametrlarini tahlil qilishda ham sezilarli farqlar aniqlanmadi (4.3.8-jadval).

4.3.8-jadval

Genotip TIMP2 (C536T) rs11551797	HNS: gematurik shakl (n=35)	HNS: aralash shakl (n=31)	HNS: nefrotik shakl (n=36)	Nazorat guruhi, (n=67)
CC	112,5±19,73	123,8±29,2	128,1±24,01	88,5±13,51
KT	121,4±12,42	-	135,4±28,84*	93,51±21,26
TT	0,0	0,0	0,0	0,0
Eslatma: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001				

Shunday qilib, olingan ma'lumotlarning tahlili MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining AG va GG genotiplari va CNS bilan og'rigan bemorlarda kreatinin darajasi o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi, xususan, bemorlarda aniqroq o'zgarishlar kasallikning nefrotik va arash shakllari kuzatiladi. Aniqlangan assotsiatsiyalar o'rganilayotgan patologiyaaning muhim diagnostik va prognostik belgisi bo'lib xizmat qilishi mumkin.

XULOSA

JSST ma'lumotlariga ko'ra, hozirgi vaqtda bolalar orasida siydik tizimi kasalliklari asosiy klinik kasalliklar orasida yetakchi o'rinni egallaydi. So'nggi 10 yil ichida markaziy asab tizimining sezilarli rivojlanishi kuzatildi, bu barcha buyrak kasalliklarining 35% dan ortig'ini tashkil qiladi. CNS glomeruli, tubulalar va interstitsial to'qimalarning shikastlanishi bilan yuzaga keladi, ammo kelajakda immun bo'lmagan progressiv omillar tezda yo'qoladi. So'nggi yillardagi ishlarda markaziy asab tizimi va tizimli yallig'lanish reaksiyasining faollashuvi o'rtasidagi bog'liqlik aniqlandi va ikkinchisi, o'z navbatida, "proteoliz-antiproteoliz" tizimidagi nomutanosiblik bilan bog'liq. Bunday o'zgarishlar to'qimalarni qayta qurishning kuchayishi sabablari hisoblanadi, bunda MMPlar muhim rol o'ynaydi va MMP va TIMP faolligi o'rtasidagi nomutanosiblik, tadqiqotlarga ko'ra, CNS patogenezida katta rol o'ynaydi.

Tadqiqotlarga ko'ra, oqsil tarkibidagi o'zgarishlar hatto MMP-9 genining bo'limlarini bitta nukleotid bilan almashtirish kodlangan oqsilning buzilishiga olib kelganda ham sodir bo'lishi mumkin, bu esa markaziy asab tizimining rivojlanishiga hamroh bo'lishi mumkin. Matritsali metalloproteinazalar (MMP) 20- asr boshlarida kashf etilgan. Keyin organizmdagi bir qator muhim jarayonlarda, jumladan, qon bosimining o'zgarishi, autoimmun kasalliklar (revmatoid artrit, Kron kasalligi) va boshqalarda MMPlarning yetakchi roli haqida xabarlar paydo bo'la boshladi.

Kuchli dalillar matritsa metalloproteinazalari to'qimalarni qayta qurishning asosiy induktorlari ekanligi haqidagi taxminni qo'llab-quvvatlaydi. MMPlar endopeptidazalar oilasiga tegishli bo'lib, ular o'z ichiga oladi 28 a'zo. Ular ruxni o'z ichiga oladi, kaltsiyga bog'liq va hujayradan tashqari matritsani tashkil etuvchi

oqsillarni parchalashi va qayta qurishi mumkin. Hujayradan tashqari matritsa (ECM) nafaqat qo'shimcha hujayra va to'qimalar jarayonlarini amalga oshirish uchun qo'shimcha platforma, balki boshqa funktsiyalar va jarayonlar ham xuddishu joyda amalga oshiriladi. Masalan, hujayradan tashqari matritsaning elementlari orqali sikl va hujayra harakati, apoptoz tartibga solinadi va o'sish omillari taqsimlanadi va signallar hujayralarga birlashtiriladi, MMPlar ishlamay qolganda esa turli kasalliklar rivojlanadi va hujayralar nobud bo'ladi, ya'ni qayta qurish jarayoni buziladi. ECM yuzlab molekulalardan, jumladan proteoglikanlardan iborat; glikozaminoglikanlar; strukturaviy oqsillar (kollagen va elastin); adezyon oqsillari (fibronektin va laminin) va proteazlar (matrix metalloproteinazalari). MMP gormonlar, o'sish omillari va sitokinlar tomonidan boshqariladigan turli xil biologik va fiziologik jarayonlarda ham ishtirok etadi.

Bugungi kunga kelib, MMP-9 ning CG patogenezida muhim rol o'ynaydigan bir nechta polimorf variantlari (rs2274755, rs2664538, rs2236416, rs2274756, rs13925) mavjudligi ma'lum. MMP tizimining CG rivojlanishida isbotlangan ishtirokini hisobga olgan holda, biz o'z ishimizda MMP genlarining polimorf variantlarini va tegishli to'qimalar ingibitorlari - TIMPlarni o'rganishni muhim deb hisobladik. Shunday qilib, markaziy asab tizimining tarqalishi va klinik o'zgaruvchanligi, glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishi indikatoriga moslashtirilgan rivojlanish tezligi, xavf omillari va immunosuppressiv terapiyaning uzoq muddatli prognozga ta'sirini o'rganish. Kasallik, ilmiy munozaralar mavzusi bo'lib qolmoqda, bu esa ushbu muammoni keyingi o'rganish uchun zarur shart- sharoitlarni yaratadi va uning dolzarbligini belgilaydi.

Surunkali glomerulonefrit muammosining dolzarbligi kasallikning tarqalishi bilan emas, balki kasallikning kechishi va buyrak etishmovchiligining rivojlanishi bilan izohlanadi. Nefritik sindromning rivojlanishining sabablari yarmidan ko'p hollarda noma'lum va o'rganilmagan. Ushbu tadqiqotning maqsadi o'rganish va bolalarda surunkali nefritik sindromning klinik va patogenetik ahamiyatini baholash edi.

Maqsadga erishish uchun quyidagi tadqiqot vazifalari belgilandi:

□ Bolalarda surunkali nefritik sindrom kechishining klinik belgilarini aniqlash.

Surunkali nefritik sindromli bolalarda MMP-9, TIMP-2 genlarining polimorf varianti allellari va genotiplari chastotalarining o'zbek populyatsiyasida tarqalishini o'rganish.

- MMP-9, TIMP-2 genlarining sistatinning sarum konsentratsiyasi bilan bog'lanishini ko'rib chiqish. Bolalarda surunkali nefritik sindromda C.
- Biokimyoviy va molekulyar genetik tadqiqotlar asosida buyraklarning funktsional holatining ko'rsatkichi va MMP-9, TIMP-2 genlarining bolalarda surunkali nefritik sindromning rivojlanishiga qo'shgan hissasi sifatida sistatin C qiymatini aniqlash.

Hozirgi vaqtda ICD 10-versiyasi amal qiladi. ICD-10 ga ko'ra, surunkali nefritik sindromga N03 kodi beriladi, chunki glomerulonefritning tasnifi hali ham noaniq va tashxisning morfologik turlari buyrak biopsiyasi asosida amalga oshiriladi. Surunkali glomerulonefrit va surunkali nefritik sindrom hamma joyda bir xil kodga amal qiladi (№ 03).

Surunkali nefritik sindrom mikro/makrogematuriya, o'rtacha proteinuriya (kuniga 1 g gacha), zich shish va gipertenziya bilan tavsiflanadi. Bu birlamchi va ikkilamchi glomerulonefritning katta guruhidir.

Nefritik sindrom har qanday yoshda yuzaga keladigan glomerulyar yallig'lanishning (glomerulonefrit) namoyonidir. Sabablari yoshga, mexanizmlar esa sababga bog'liq. Nefritik sindrom birlamchi va ikkilamchi glomerulonefritdir.

Surunkali glomerulonefrit ham o'tkir, ham birlamchi surunkali nefritning natijasi bo'lishi mumkin. Ko'pincha kasallikning etiologiyasini aniqlash juda qiyin yoki umuman mumkin emas. Shunday qilib, surunkali glomerulonefritning paydo bo'lishiga irsiy moyillikning roli aniqlanadi. Surunkali glomerulonefrit glomerulonefrit bilan og'rigan bemorlarning asosiy qismini tashkil qiladi, bu o'tkir glomerulonefritdan sezilarli darajada oshadi.

Epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, bolalar orasida glomerulonefritning tarqalishi 100 000 bolaga 7-20,5 ni tashkil qiladi. Kattalardagi buyrak kasalliklari tarkibida surunkali glomerulonefrit bolalikdan boshlangan katta foizni tashkil qiladi. Nefritik sindrom bolalarda buyrak kasalligining og'ir sindromlaridan biri bo'lib, asoratlar va nogironlikning rivojlanishi bilan tavsiflanadi, keyinchalik katta moliyaviy xarajatlarga ega: gemodializ va buyrak transplantatsiyasi. Shu munosabat bilan nefritik sindrom muhim rol o'ynaydi, bu bolalarda glomerulopatiyalarning og'ir variantlarini nazarda tutadi.

Tadqiqotimiz Samarqand viloyat bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazi (SODMMK, bosh vrachi professor Azizov M.K.) negizida olib borildi.

Tadqiqot boshida biz bemorni individual kuzatish xaritasini ishlab chiqdik, shu jumladan bemorning hayoti va kasalligi tarixi, genealogik va biotibbiyot anamnezi to'g'risidagi ma'lumotlar, shuningdek, bolaning klinik va paraklinik tekshiruvi natijalari;

Ushbu tadqiqotda markaziy asab tizimi bilan og'rigan 102 bemor va 5-15 yoshli 27 sog'lom bolalar ishtirok etdi. Biz bolalarning 41,1 foizida (42) markaziy asab tizimining rivojlanishini qo'zg'atuvchi etiologik omil yallig'lanish kasalliklari,

15,7% (16) hollarda markaziy asab tizimining rivojlanishi oldingi allergik kasalliklar bilan bog'liqligini aniqladik. Bemorlarning 35,4% (36) da irsiy moyillik aniqlangan va 7,8% hollarda (8) kasallikning klinik ko'rinishidan 2-3 hafta oldin boshqa sabablar bo'lgan.

Ishimizning birinchi bosqichida o'rganilayotgan guruhlardagi bolalar Samarqand ODMPMK va Samarqand shahar 3-sonli bolalar maslahat poliklinikasi bazasida klinik-laboratoriya tekshiruvidan o'tkazildi.

Ma'lumotlar tahlili kasallikning anamnezini, perinatal va genealogik anamnezini yig'ish, buyraklarning funktsional holatini baholash va maxsusbiokimyoviy tadqiqot o'tkazish, buyraklarni ultratovush tekshiruvi asosida amalga oshirildi. Buyraklarning strukturaviy holatini baholash uchun Siemens Acuson Antares versiyasi 4.0 qurilmasi (Ultratovushli skaner) yordamida OMS ning ultratovush diagnostikasi B rejimida (kulrang shkalada tasvir) amalga oshirildi. Dastlabki ultratovush tekshiruvida buyraklarning kattaligi, parenximaning qalinligi, parenxima qatlamining ekojenligi va bir xilligi baholandi.

Umumiy klinik tadqiqot shikoyatlarni aniqlash, ob'ektiv holatni tekshirish, shishning vizual va palpatsiya tekshiruvini o'z ichiga oladi.

Qonni tekshirishning biokimyoviy usulidan foydalanish qon zardobida albumin, karbamid, kreatinin va siydik kislotasini aniqlash bilan oqsil almashinuvini baholash amalga oshirildi.

“Surunkali nefritik sindrom” tashxisini qo'yishda O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2018-yil 29-dekabrda “Aholiga nefrologik vagemodializ yordami ko'rsatishni yaxshilash chora-tadbirlari to'g'risida”gi buyrug'ib bilan berilgan tavsiyalar va JSST xalqaro tasnifidan foydalanilgan.

CNS bilan og'rigan bemorlar kasallikning shakliga qarab shartli ravishda 3 guruhga bo'lingan.

Markaziy asab tizimining klinik ko'rinishlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, 47 bemorda (46,1%) davolanish vaqtida kasallikning kuchayishi kasallik belgilari paydo bo'lishi - shish, diurezning pasayishi, bosh og'rig'i, siydikning qorayishi

tufayli aniqlangan. o'tkir faringit yoki o'tkir respirator virusli infeksiyadan keyin paydo bo'ldi. Qolgan 43 nafar bemorda (42,2%) bemor tibbiy muassasaga GN klinikasi tufayli emas, balki boshqa qandaydir kasallik tufayli murojaat qilganida, 12 nafar bolada (11,7%) profilaktik tekshiruvlar vaqtida markaziy asab tizimining kuchayishi aniqlangan.

CNS bilan og'rigan barcha bemorlar o'tkir bosqichda yotqizilgan. Shikoyatlar va klinik ko'rinishlar asosan tipik bo'lib, adabiyotda qayta-qayta tasvirlanganlarga mos keladi.

Markaziy asab tizimining nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda keng tarqalgan shish (mos ravishda 75%; 84%), diurezning pasayishi (80,6% va 77,4%) va siydik shaffofligi o'zgarishi shikoyatlari bilan ajralib turadi.

Markaziy asab tizimining gematurik shakli bo'lgan bemorlarda qorin va lomber mintaqadagi og'riqlar (54,3%), yalpi gematuriya va vazn yo'qotish ko'proq qayd etilgan. Bemorlar kasalxonaga yotqizilganida 17 (16,7%) bemorning ahvoli og'ir, 29 (28,4%) bemorning o'rtacha og'irligi aniqlangan. Kasallikning og'irligi ekstrarenal va buyrak belgilarining kombinatsiyasi bilan baholandi.

Ob'ektiv tadqiqotda bemorlarning ko'pchiligida umumiy intoksikatsiya sindromi 33 (32,6%) tashxisi qo'yilgan bo'lib, u letargiya, emotsional ohang va ishtahaning pasayishi, terining rangparligi, markaziy asab tizimining ishida o'tadigan o'zgarishlar bilan namoyon bo'ldi.

Olingan natijalarga ko'ra, bemorlarning 56,1 foizida qon bosimining ko'tarilishi kuzatilgan. Markaziy asab tizimining nefrotik shakli bo'lgan bemorlarda va aralash shakldagi barcha bolalarda qorin bo'shlig'ida erkin astsit suyuqlik tufayli qorinning ko'payishi qayd etilgan, 2 astsitda effuzion perikardit, 1 tasida - ekssudativ plevrit.

Siydik sindromi markaziy asab tizimining faol kuchayishi davrida kasallikning boshqa klinik ko'rinishlari orasida etakchi o'rinni egallaganligi aniqlandi, nefrotik shakldagi markaziy asab tizimida proteinuriya mavjudligi

(kuniga 3 dan 5 g gacha) namoyon bo'ladi. 61,1%, sutkada 5 g dan ortiq - 38 bemorda) siydik cho'kmasida .9% sezilarli o'zgarishlar. Turli yosh guruhlarida proteinuriya davomiyligi har xil edi.

Markaziy asab tizimining gematurik shaklida asosiy ko'rinishlar gematuriya va silindruriya bo'lib, siydik cho'kmasida eritrotsitlar va epitelial qalqonlar ustunlik qiladi. Shunday qilib, kuzatilgan bemorlarning klinik va laboratoriya xususiyatlari markaziy asab tizimining individual shakllari, aralash va nefrotik shakllar bilan og'rigan bolalarda ushbu ko'rsatkichlarning zo'ravonligi va dinamikasining heterojenligini tasdiqlaydi.

Biz so'rovda qatnashganlar orasida so'rov o'tkazdik. So'rov irsiy moyilligi bo'lgan oilalarda o'tkazildi, bu kasallikning dastlabki bosqichlarini aniqlash imkonini beradi. CNSni aniqlashning bu usuli arzon va har bir klinikada feldsher yoki hamshira yordamida tekshirilayotgan bolani tekshirish mumkin. Biroq, kelajakda bu bolalar nozologik tashxis qo'yish, etiotrop, nefroprotektiv terapiyani tanlash uchun nefrologning majburiy birlamchi konsultatsiyasidan o'tishlari kerak. CNS uchun xavf omillarini baholash uchun biz quyidagi savollardan iborat so'rovnomani ishlab chiqdik: umumiy ma'lumotlar (jins, yosh), CNS uchun xarakterli shikoyatlar mavjudligi, nefrologik va oilaviy tarix, irsiyat (1-ilova). Ushbu anketalar nafaqat CNS xavfini baholashga imkon beradi,

So'nggi paytlarda tadqiqotchilarning katta e'tiborini buyraklarning filtratsiya funksiyasini baholash uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan muqobil marker - sistatin C. Odatda jalb qildi. GFT qon zardobidagi kreatinin darajasiga qarab hisoblanadi, ammo shuni ta'kidlash kerakki, qondagi sistatin C kontsentratsiyasi, kreatinindan farqli o'laroq, erkaklar, ayollar va bolalar uchun bir xil bo'ladi va deyarli mushak massasi, yoshga bog'liq emas. jinsi, etnik kelib chiqishi, ovqatlanish odatlari va jismoniy tayyorgarligi. Sistatin 120 ta aminokislotadan iborat past molekulyar og'irlikdagi oqsil bo'lib, u glomerulyar bazal membranadan quvvurli sekretsiyaga duchor bo'lmasdan erkin o'tish imkonini beradi.

Sistatin C tahlili o'tkazildi, uning darajasi Toshkentdagi SWISS-LAB laboratoriyasida (Avstriya laboratoriyasi) immunoturbodimetrik usulda aniqlangan. asos solgansistatin C ga antikorlarni o'z ichiga olgan immunopartikullarning bog'lanishi haqida. Sistatin C miqdorini aniqlash ishlabchiqaruvchi tomonidan taqdim etilgan protokolga muvofiq amalga oshirildi, Qon namunasi biokimyoviy tadqiqotlar qoidalariga muvofiq amalga oshirildi. Kubital venadan qon 2 ml dan olinadi, zardob namunalarni 3000 g da 10 minut davomida santrifuj qilish orqali olingan va muzlatgichda -7-10 daraja haroratda saqlanadi va maxsus idishda laboratoriyaga yetkaziladi. Biokimyoviy tadqiqotlar "ConelabPrime60" (Finlyandiya) biokimyoviy analizatorida o'tkazildi. Ko'rsatkich standartlari qiymatlari har bir lot uchun xosdir, yangi to'plamdan foydalangandan so'ng yangi kalibrlash egri chizig'i hosil bo'ladi.

Turbodimetrik usul sistatin C konsentratsiyasini 0,4-8,0 mkg / L oralig'ida o'lchaydi. Sistatin C ko'rsatkichiga sezgirlikni aniqlashning pastki chegarasi 0,33 mkg / l ni tashkil qiladi.

Sistatin C ni mustaqil ravishda yoki kreatinin bilan birgalikda o'lchash GFTni aniqroq baholashni va buyrak etishmovchiligi xavfini baholashni ta'minlaydi. Kreatinin yordamida GFTni aniqlashda nefrotik shaklda GFT 73,6%, aralash shaklda esa 72%, sistatin C bilan GFTni aniqlashda ko'rsatkichlar darajasi kreatinin bilan GFTdan past bo'lgan (56,6, 52,3). Sistatin C miqdorini aniqlash zamonaviy usulbolalarda nefritik sindromni tashxislash va shunga o'xshash diagnostika usullariga qaraganda o'z vaqtida prognoz va davolash imkonini beradi. Shuning uchun sistatin C GFTning aniqroq belgisidir.

Biz MMP-9 (A-8202G) rs11697325 polimorf genlari va ularning to'qimalarining ingibitorlari TIMP2(C536T) rs11551797 molekulyar genetik tahlilini o'tkazdik. Mumkin bo'lgan yallig'lanish jarayonining faolligi, antioksidant himoya faolligi va qon tomir endoteliasidagi funktsiyasidagi o'zgarishlar haqida qo'shimcha ma'lumot olish uchun maxsus tadqiqot usullari o'tkazildi.

Proteinazlar va ularning ingibitorlari tarkibi quyidagi to'plamlar yordamida ferment immunoassay yordamida qon zardobida aniqlandi: MMP-1 - RayBio; MMP-2, MMP-9, TIMP-2 - R&D tizimlari; TIMP-1 - eBioscience; kreatinin - "Olvex Diagnosticum" (Sankt-Peterburg).

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi institutining immunoregulyatsiya laboratoriyasida MMP-9 polimorfgenlari va ularning to'qima ingibitorlari TIMP2 genetik tadqiqotlari o'tkazildi. Bemorlarning qon leykotsitlari DNKsida va amalda sog'lom, gen polimorfizmi aniqlanadi. Izolyatsiya qilingan DNK standart nukleosorb usulida Diatom™ DNA Prep 200 to'plamlari (IsoGen Laboratoriyasi, Moskva, Rossiya) yordamida amalga oshiriladi. DNK namunalarini tiplash gen mintaqalari bo'lgan maxsus oligonukleotid primeri yordamida amalga oshiriladi PCR tahlili DNK Gen Pak™ PCRCore (Iso Gene Laboratory LLC) ni PCR kuchaytirish uchun reagentlar to'plamidan foydalangan holda.

Natijalarimiz shuni ko'rsatdiki, bemorlarning umumiy guruhida MMP-9 geni (A-8202G) rs11697325 patologik genotipi va CNS o'rtasida statistik jihatdan muhim bog'liqlik mavjud. Shuningdek, MMP-9 genining AA genotipi (A-8202G) rs11697325 himoya ta'sirini ko'rsatdi va sog'lom bolalar guruhida tez-tez uchraydi, ammo muhim aloqalar topilmadi. TIMP2 (C536T) rs11551797 va CNS o'rtasidagi munosabatlarni o'rganishda bemorlarning umumiy guruhida hech qanday muhim assotsiatsiyalar topilmadi.

Ushbu tadqiqot, shuningdek, CNS ning individual shakllari va MMP-9 (A- 8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genlari o'rtasidagi munosabatni o'rgandi.

Glomerulonefritning nefrotik shakli bo'lgan bemorlarda MMP9 (A-8202G) rs11697325 genining patologik GG genotipi sezilarli darajada keng tarqalgan, ammo umumiy guruhda bo'lgani kabi, TIMP2 (C536T) rs11551797 va nefrotik nefrotiklar o'rtasida sezilarli aloqalar yo'q. topildi.

Glomerulonefritning gematurik shakli bo'lgan bemorlarni genotiplashda MMP9 (A-8202G) rs11697325, TIMP2 (C536T) rs11551797 genlari va kasallikka moyillik o'rtasida statistik ahamiyatga ega bo'lgan bog'lanishlar aniqlanmadi.

CNS ning gematurik shaklidan farqli o'laroq, markaziy asab tizimining aralash shakli bo'lgan bemorlarda MMP9 genining GG genotipi (A-8202G) rs11697325 va glomerulonefritning ushbu shakli o'rtasida sezilarli bog'liqlik kuzatildi. Ammo, boshqa guruhlarda bo'lgani kabi, markaziy asab tizimining aralash shakli va TIMP2 geni (C536T) rs11551797 genotiplari o'rtasida sezilarli bog'liqlik topilmadi.

Bundan tashqari, glomerulonefritning nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda sistatin C darajasi bemorlarda patologik genotiplar mavjudligida sezilarli darajada oshdi. HNS ning oldingi shakllaridan farqli o'laroq, sistatin darajasida kasallikning gematurik shakli bo'lgan bemorlarda. MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotiplariga qarab sezilarli farqlar topilmadi.

Joriy tadqiqotda namunalar hajmi bilan bog'liq ba'zi cheklovlar mavjud edi. Shuning uchun MMP9 (A-8202G) rs11697325, TIMP2 (C536T) rs11551797 gen polimorfizmlarining CNS bilan bog'lanishini tasdiqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

Ushbu ish bolalarda surunkali nefritik sindromning rivojlanishida MMP9 genining (A-8202G) rs 11697325 GG genotipi bilan yaqin aloqada bo'lish tamoyilini isbotladi, bu uning muhim diagnostik va prognostik belgisi bo'lib xizmat qilishi mumkin. patologiya. Shuningdek, MMP-9 genlarining polimorfizmi, TIMP-2 ingibitorlari va CNS bo'lgan bolalarda sistatin C o'rtasidagi sezilarli bog'liqlik isbotlangan. Bemorlarning umumiy guruhida kreatinin va sistatin C o'rtasidagi munosabatlarni o'rganish uchun biz o'zgaruvchilar o'rtasidagi korrelyatsiya darajasini aniqlash uchun chiziqli regressiyani amalga oshirdik.

Bemorlarning umumiy guruhidagi kreatinin va sistatin C darajalari o'rtasidagi Spearman darajasidagi korrelyatsiya koeffitsienti qiymatlariga ko'ra sezilarli darajada o'rtacha korrelyatsiya darajasi aniqlandi ($R^2 = 0,60$, $p\text{-qiymati} < 0,001$).

Keyinchalik, sistatin C va kreatinin uchun glomerulyar filtratsiya tezligi ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlik tahlil qilindi. Sistatin C va kreatinin uchun glomerulyar filtratsiya tezligi ko'rsatkichlari o'rtasida Spearmanning darajali korrelyatsiya koeffitsienti ($R^2 = 0,64$, $p\text{-qiymati} < 0,001$) qiymatlari bo'yicha sezilarli darajada o'rtacha korrelyatsiya darajasi aniqlanganligi isbotlangan.

Keyingi bosqichda o'zgaruvchilar o'rtasidagi bog'liqlik darajasini aniqlash uchun chiziqli regressiya usulidan foydalangan holda CNS ning nefrotik va aralashshakllari bo'lgan bemorlar guruhida kreatinin va sistatin C darajasi o'rtasidagimunosabatlarni o'rganish o'tkazildi. Shuningdek, nefrotik va markaziy asab tizimining aralash shakllari bo'lgan bemorlarda sistatin C va kreatinin uchun glomerulyar filtratsiya tezligi o'rtasidagi korrelyatsiya aloqasini tahlil qildik. CNS ning nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda Cystatin C va kreatinin bo'yicha glomerulyar filtratsiya tezligi ko'rsatkichlari o'rtasida Spearman darajasidagi korrelyatsiya koeffitsienti ($R^2 =$) qiymatlariga ko'ra sezilarli darajada o'rtacha korrelyatsiya darajasi aniqlangan. $0,61$, $p\text{-qiymati} < 0,001$).

Natijalarimiz sistatin C bolalarda surunkali nefritik sindromning aniqdiagnostik va prognostik belgisi ekanligini isbotlaydi.

MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplari sistatin C darajasiga qarab tahlil qilindi.

Natijalarga ko'ra, bemorlarning umumiy guruhida sistatin C darajasi AA genotipiga ega bo'lgan bemorlarga nisbatan AG genotipi bilan 1,56 marta va patologik GG genotipi bilan mos ravishda 2,06 marta yuqori bo'lgan. Nazorat guruhi bilan taqqoslaganda, AG va GG genotiplari bo'lgan bemorlarda sistatin C ning o'rtacha yuqori darajalari aniqlandi, AA genotipiga ega bo'lgan bemorlarda esa sistatin S ning o'rtacha darajasi nazorat guruhidan statistik jihatdan farq qilmadi.

Natijalarga ko'ra, glomerulonefritning nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda sistatin C darajasi AA genotipiga ega bo'lgan bemorlarga nisbatan AG genotipi bilan 1,58 va 1,93 marta va patologik GG genotipi bilan 2,44 va 2,27 marta yuqori bo'lgan. Shu bilan birga, kasallikning gematurik shakli bo'lgan bemorlarda, shuningdek, nazorat guruhining sog'lom bolalarida MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotiplariga qarab sistatin C darajasida sezilarli farqlar topilmadi.

Bizning natijalarimiz shuni ko'rsatadiki, sistatin C kreatiniga nisbatan bolalarda surunkali nefritik sindromning aniq diagnostik va prognostik belgisidir.

Biz amalga oshirdik va kreatinin darajasiga qarab MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplarini tahlil qilish. Natijalarga ko'ra, bemorlarning umumiy guruhida kreatinin darajasi AA genotipi aniqlangan bemorlarga nisbatan AG genotipida 1,28 marta va patologik GG genotipida mos ravishda 1,46 marta yuqori bo'lgan. Nazorat guruhi bilan solishtirganda, AG va GG genotiplari bo'lgan bemorlarda o'rtacha kreatinin darajasi sezilarli darajada yuqori bo'lgan, AA genotipli bemorlarda esa o'rtacha kreatinin nazorat guruhidan statistik jihatdan farq qilmagan.

CNSning turli shakllarida MMP9 (A-8202G) rs11697325 va TIMP2 (C536T) rs11551797 genotiplariga qarab kreatinin darajasini tahlil qilish. U glomerulonefritning nefrotik va aralash shakllari bilan og'riqan bemorlarda sistatin C darajasi AA genotipiga ega bo'lgan bemorlarga nisbatan AG genotipi bilan 1,57 va 1,92 marta va patologik GG genotipi bilan mos ravishda 2,42 va 2,27 marta yuqori ekanligini ko'rsatdi. . Shu bilan birga, kasallikning gematurik shakli bo'lgan bemorlarda, shuningdek, nazorat guruhining sog'lom bolalarida MMP9 (A-8202G) rs11697325 genotiplariga qarab sistatin C darajasida sezilarli farqlar topilmadi.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi dissertatsiyada muhokama qilingan muammolarni hal qilish usullari bolalarda nefritik sindromning diagnostikasi va prognoziga zamonaviy ilmiy va amaliy tushunchalar va yondashuvlarga asoslanganligi bilan asoslanadi. Matematik statistikaning zamonaviy usullaridan foydalangan holda ishlangan natijalar asosida, masalan, Student t-testi va ishonch

intervallari va ishonch ehtimolliklarini hisoblash bilan o'zgarishlarni tahlil qilish, ish uchun xulosalar taklif qilindi. Barcha surunkali kasalliklar, shu jumladan surunkali nefritik sindrom, yomondavolash eng arzon va eng samarali bo'lgan dastlabki bosqichlarda o'zini namoyon qiladi va beparvo qilingan holatda hayot sifatining sezilarli darajada pasayishiga va natijada erta o'limga olib keladi. Bir vaqtning o'zida barcha kasalliklarning oldini olish mumkin emas. Ha, bu shart emas - axir, har bir kishi ulardan faqat bir nechtasini uchratish imkoniyatiga ega. Va bu kasalliklar to'plami tasodifiy emas. Bizning sog'lig'imiz holati va kelajakdagixavf-xatarlar haqidagi ma'lumotlar faqat genlarimizda mavjud. Har bir inson salomatligining o'ziga xos genetik xaritasiga ega. Kasalliklarning genetik xavfini aniqlash sog'lom turmush tarzining ajralmas qismidir. Ba'zi kasalliklar uchun genetika hal qiluvchi rol o'ynaydi, boshqalari uchun u faqat tashqi omillar (ko'p faktorli kasalliklar) ta'sirida o'zini namoyon qiladi. Genlar organizmdagi biokimyoviy jarayonlarga bevosita ta'sir ko'rsatadigan ba'zi oqsillarning tuzilishi haqida ma'lumotni o'z ichiga oladi.

Faqat genetik kasalliklarning ta'rifi, balki multifaktorial kasalliklarning rivojlanish ehtimolini baholash ularning oldini olish va davolashda sezilarli darajada yordam beradi. DNK tahlili bizga qaysi kasallik bilan eng ko'p irsiymoyillik borligini aniqlashga imkon beradi. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, ushbu kasalliklarning oldini olish uchun oldindan choralar ko'rish uchun shaxsiy dastur ishlab chiqiladi.

Bolalarda surunkali nefritik sindromning klinik belgilari quyidagilardan iborat: kasallikning bosqichma-bosqich rivojlanishi, o'rtacha og'irlikdagi holat, ishtahani yo'qotish, qusish, qorinda og'riq, cheklangan shish, oliguriya va irsiy moyillik bo'lib, kasallikning klinik ko'rinishlarining eng yuqori chastotasi kasallikning nefrotik va aralash shakllari bilan og'rigan bemorlarda topilgan.

MMP9 va TIMP genlarining polimorfik variantining allel va genotip chastotalarining tarqalishini o'rganishda bolalarda surunkali nefritik sindromning rivojlanishida MMP9 genining GG genotipi (A) bilan yaqin aloqada ekanligi aniqlandi va bu patologiya ning muhim diagnostik va prognostik belgisi bo'lib xizmat qiladi.

Kasallikning nefrotik va aralash shakllari bo'lgan bemorlarda MMP-9 polimorf genlari indekslari va sistatin C ning sarum kontsentratsiyasi o'rtasida bog'liqlik aniqlandi. TIMP-2 genotiplari indekslari va sistatin C ning sarum kontsentratsiyasi o'rtasida hech qanday bog'liqlik topilmadi.

Biokimyoviy va molekulyar genetik tadqiqotlarga asoslanib, sistatin C kreatininga nisbatan surunkali nefritik sindromli bolalarda GFTni baholash uchun aniqroq diagnostik marker ekanligi aniqlandi. Surunkali nefritik sindromning rivojlanishi bilan MMP9 geni (A-8202G) rs11697325 GG genotipining kasallikning shakli, xususan uning

nefrotik va aralash shakllari rivojlanishi bilan bog'liqligi aniqlandi. Bu o'zgarishlar kelajakda buyrak kasalliklari profilaktikasida muhim rol o'ynaydi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Axmedjanova N.I., Aslanova D.Sh., Yuldashev B.A., Abdurasulov F.P., Xolova N.N. Bolalarda surunkali buyrak kasalligida anemiyaning biokimyoviy ko'rsatkichlarga ta'siri // Biologiya va tibbiyot muammolari. -Samarqand, 2016.- S. 28-31.
2. Axmedjanova N.I. “Bolalarda surunkali pielonefritni tashxislash va davolash usuli”: Usul.tavsiyalar.- Toshkent, 2018.-22 b.
3. Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A. Bolalarda surunkali pielonefritni davolash usuli. Monografiya. Riga (Latviya), 2018.- 247 b.
4. Axmedjanova N.I., Dilmurodova K.R., Axmedjanov I.A. Surunkali pielonefritli bolalarda endogen intoksikatsiya ko'rsatkichlari // Fan va ta'lim. - Praga, 2014. -No 9. - B. 6-7.
5. Bayko SV Bolalardagi surunkali buyrak kasalligi: ta'rifi, tasnifi va diagnostikasi // Nefrologiya va dializ. - 2020. - T. 22. - Yo‘q. 1. - S. 53-70.
6. Barinov IV Bolalarda surunkali buyrak etishmovchiligi diagnostikasini optimallashtirish, natijalar prognozi va oldini olish: dis. – Samara davlat tibbiyot universiteti, 2020 yil.
7. Beglyarov R.O. Surunkali glomerulonefritli bolalarda immunologik reaktivlik // Amaliy tibbiyot jurnali. – 2018. – V. 5. – yo‘q. bitta.
8. Beglyarov R.O. Surunkali glomerulonefritli bolalarda yallig'lanishga qarshisitokinlar va fagotsitar faollik // Pediatriya. Sharqiy Yevropa. - 2018 yil - 26-b.
9. Velkov VV Sistatin C: glomerulyar filtratsiya tezligining aniq ko'rsatkichi va preeklampsianing erta belgisi // Laboratoriya. - 2010. - 10-son. - S. 18-22.

10. Vyalkova A. A. va boshqalar. Bolalardagi surunkali buyrak kasalligi // Nefrologiya. - 2019. - T. 23. - Yo‘q. 5. - S. 29-46.
11. Ganusevich I.I. Malign neoplazmalarda matritsali metalloproteinazalarning (MMP) roli. II. MMPlarning o'smalarning angiogenezi, invaziyasi va metastazlaridagi ishtiroki. Onkologiya 2010; (2): 108-17. [Ganusevich II Malign o'smalarda rolli matritsa metalloproteinazalari (MMP). II MMPlarning o'smalarning angiogenezi, invaziyasi va metastazlaridagi ishtiroki. Onkologiya = Onkologiya 2010;(2):108– 17
12. Gershtein ES, Mushtenko VV, Korotkova EA, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, Kazantseva IA, Kushlinskiy NE. Buyrak saratoni bilan og'rigan bemorlarning qon zardobidagi matritsali metalloproteinazalar-2, 7, 8, 9 va ularning 1-toifa to'qimalarining inhibitori: klinik va morfologik bog'liqliklar. Klinik tibbiyot almanaxi. 2017;45(2): 94–101. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101.
13. Gershtein ES, Ognerubov NA, Kushlinskiy NE. O'simta bilan bog'liq proteazlar va ularning to'qimalarining ingibitorlari. In: Kushlinskiy EMAS, Krasilnikov MA, ed. O'smalarning biologik belgilari: fundamental va klinik tadqiqotlar. M.: Rossiya Tibbiyot fanlari akademiyasining nashriyoti; 2017. p. 197–230.
14. Glik B., Pasternak J. Molekulyar biotexnologiya. Prinsiplari va qo'llanilishi. - M. - Mir. – 2002 yil
15. Glomerulonefrit: darslik / O.V. Tirikova, I.A. Filatov; ed. N. M. Kozlova; Rossiya Sog'liqni saqlash vazirligining FGBOU VO ISMU, fakultet terapiyasi kafedrası. - Irkutsk: IGMU, 2017. - 44 p.
16. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. (2019). Matritsali metalloproteinazalar va ularning ingibitorlari. Farmakokinetika va farmakodinamikasi. 2(5), 3–16.
17. Grishchenko A.V., Zhambalova L.M., Dmitrieva A.V. (2011). Bolalarda buyrak kasalliklarida matritsali metalloproteinazalar va ularning ingibitorlari. Insonfanlari, 1(3), 8-27.

18. Daminov B. T., Maxmudova N. R. Surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bemorlardalipid buzilishlarining o'rni // Doktorning xabarnomasi. - 5-bet.
19. Jabborov O. O., Tursunova L. D. Uslubiy qo'llanma. nefrotik sindrom. – 2019 yil.
20. Jabborov A. A. va boshqalar. Nefrotik sindromli surunkali glomerulonefritli bemorlarda antiplatelet terapiyasining samaradorligini baholash // Avitsenna. –2019. – yo‘q. 41. - S. 45-54.
21. Jmurov DV va boshqalar Surunkali buyrak kasalligi //Kollokvium-jurnal. – Goloprstan viloyat bandlikka ko‘maklashish markazi, 2020. – №. 12 (64). - S. 28-
22. Ismoilov I.Ya., Skvortsov V.V. Surunkali glomerulonefrit // Hamshira. 2018. №6.
23. Ishkabulov D.U., Axmedov Yu.M., Ishkabulova G, Ergashev A. Bolalarda surunkali buyrak yetishmovchiligi: buyrak yetishmovchiligi bosqichida surunkali buyrak kasalligining kechishi, davolash va prognozini baholashning zamonaviy usullari. Vrach byulleteni 2008; (1): 73-83
24. Karimdjanov I. A., Iskanova G. X., Raxmanova L. K. Surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bolalarda maqsadli organlarning shikastlanishi // Tibbiyot: nazariya vaamaliyot. - 2019. - T. 4. - Yo‘q. S. - 241-242-betlar.
25. Komarova O. V., Tsygin A. N., Kucherenko A. G. va boshqalar. Sistatin C CKD RDO bo'lgan bolalarda buyrak funktsiyasining belgisi sifatida // Nefrologiya va dializ. - 2010. - V.12, 4-son. - B.15-17.
26. Krutova A.S. – 2020. – yo‘q. 1 (79). - 11-15-betlar.
27. Kushnirenko SV Sistatin C: surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bolalarda buyrak funktsiyasini baholash va prognozi // Urologiya = Urologiya. - 2019. - T. 23. - Yo‘q. 3. - S. 257-263.
- Kushlinskiy Yun, Aliev MD. Birlamchi suyak sarkomasi bo'lgan bemorlarning qon
28. IV, Soloviev NE, Babkina IV, Kuznetsov IN, Korotkova EA, Ten EA, Bulycheva zardobida o'sma bilan bog'liq matritsali metalloproteinazalar. Molekulyar tibbiyot. 2014;(1):43–6.

29. Kushlinskiy EMAS, Gershteyn ES. Yo'g'on ichak saratoni patogenezi va klinik kursida matritsali metalloproteinazalar va plazminogen faollashtirish tizimining tarkibiy qismlari. Patogenez. 2013;11(3):4–12.
30. Lepsheeva A. Yu. Bolalarda Surunkali GLOMERULONEFRIT Omillari // Biotibbiyot fanlarining dolzarb muammolari. - 2019. - S. 327-328.
31. Loboda A.M., Markevich V.E. Turli ishemik nefropatiyalarda neonatal qon balg'amida sistatin C va kreatininni tayinlashning diagnostik ahamiyati // Neonatologiya -2012. - № 2 (37). - C.142-148.
32. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L. Matritsa metalloproteinazalari: ularning sitokin tizimi bilan aloqasi, diagnostik va prognostik salohiyat // Immunologiya, allergologiya, infektologiya. - 2016. - No 2. - B. 11–22.
- [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL va boshqalar. Matriksnye metalloproteinazy: ikh vzaimosvyaz's systemoi tsitokinov, diagnosticheskii va prognosticheskii potentsial. Immunologiya, allergologiya, infektologiya. 2016; 2:11–22.
33. Maxmudov X. U. U., Axmedjanova N. I. Bolalarda surunkali glomerulonefrit kursining xususiyatlari va klinik-laborator ma'lumotlari // Fan va ta'lim yutuqlari. –2021. – yo‘q. 7 (79). – S. 69-71.
34. Morozov S.L., Dlin V.V., Suxorukov V.S., Voronkova A.S. Molekulyar nefropatologiya: buyrak kasalliklarini tashxislashda yangi imkoniyatlar. Rosvestn perinatol va pediatri 2017; 62:(3): 32-36.
35. Raimqulova N. R., Daminov B. T., Jabbarov A. A. Surunkali glomerulonefritli bemorlarda lipid almashinuvining buzilishi va statinlar samaradorligini baholash // Nefrologik seminar. - 2006. - T. 2006. - S. 125.
36. Raxmanova L.K., Daminov B.T., Karimova U.N. Uslubiy yordam vositalari. Bolalarda surunkali glomerulonefrit. 2017 yil.
37. Raxmanova L.K., Iskandarova I.R. BOLALARDA Surunkali GLOMERULONEFRIT PROGRESSIYASINI XAVF FAKTORI // Qayta salomatlik jurnali. – 2021. – yo‘q. 1. - S. 229-237.

38. Roit A, Brostoff J, Meil D. Immunologiya. - M. - Mir. - 2001 yil
39. Saipova D.S., Ro'zmetova I.A., Egamberdieva D.A. Surunkali BUYRAK KASALIKLARI BO'LGAN Bemorlarda GEMODINAMIK PARAMETRELARNI BAHOLASH // Sharqiy Yevropa ilmiy jurnali. - 2016. - T. 14. - Yo'q. 1. - S. 98- 102.
40. Sahataliyeva R. R. BOLALARDA SURUNLI GLOMERULONEFRIT VA UNING DAVOSI // Iqtisodiyot va jamiyat. – 2021. – yo‘q. 1-2. - S. 399-403.
41. Semeshina O.V. va boshqalar. Bolalarda surunkali buyrak kasalligida qon zardobining sitokin profilining diagnostik ahamiyati // Nefrologiya. - 2018. - T. 22. - Yo‘q. 4. - S. 81-89.
42. Seti S., Ferventsa FK Glomerulonefritning tasnifi va morfologik tavsifiga standartlashtirilgan yondashuv // Nefrologiya. - 2019. - T. 23. - Yo‘q. 4. - S. 27-35.
43. Smirnov A.V., Natochin Yu.V. Nefrologiya: fundamental va klinik // Nefrologiya. -2019. - T. 23. - Yo‘q. 4. - S. 9-26.
44. Suxanova G.A., Terentyeva A.A., Kuvshinov N.N. (2015). Bolalarda buyrak kasalliklarida asoratlarni rivojlanishida matritsali metalloproteinazalar va ularning to'qimalari va ingibitorlarining roli. Sibir tibbiyoti byulleteni, 14 (3), 9-35
45. Spirina L.V., Kondakova I.V., Klisho E.V. Metalloproteinazalar malign neoplazmalarda neoangiogenez regulyatorlari sifatida. Sibir Onkologiya jurnali 2007; (1): 67-71. [Spirina LV, Kondakova IN, Klisho EV va boshqalar. Metalloproteinazlar saraton kasalligida neoangiogenez regulyatorlari sifatida. Sibirskiy onkologicheskiy jurnali = Sibir onkologiya jurnali 2007; (1): 67-71.
46. Chizh K. A., Tushina A. K. Surunkali buyrak kasalligi: patogenez, klinikasi, tashxisi. – 2020 yil.
47. Herrington S. va boshqalar Molekulyar klinik diagnostika. Usullari. - M. Mir. – 1999 yil
48. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matritsa metalloproteinazalariva ingibitorlari: tasnifi, ta'sir mexanizmi. Akusherlik va ayollar kasalliklari jurnali 2012; LXI(1): 113–125.; c.]

49. Abdulloh SH, Shalaby SM, Pasha HF, ElShal AS, Abu El-Saud AM. Romatoid artrit va osteoartritli bemorlarda matritsali metalloproteinaza 1 va 3 haplotiplarining o'zgarishi va ularning sarum darajasi. Genet testi Mol biomarkerlari. 2012;16(1):15–20. doi: 10.1089/gtmb.2011.0003.
50. Abdullaeva V.K. va boshqalar. Affektiv buzilishlarning xususiyatlari va surunkali buyrak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarning gemodializ bilan almashtirish terapiyasiga muvofiqligi // Farmatsevtika tadqiqotlari xalqaro jurnali. - 2020. - T. 12. - Yo'q. 4. - S. 531-535.
51. Ahmedjanova NI, Mamatqulov H.M. Bolalarda surunkali pielonefritda mintaqaviy limfatik antibakterial terapiya va immunokorreksiyaning immunologikqadriyatlarga ta'siri //Nefrologiya (Sankt-Peterburg). - 2009. - T. 13. - Yo'q. 2. - S. 75-80.
52. Ahuja TS. Doksisiklin glomerulonefritda proteinuriyani kamaytiradi. Am J BuyrakDis. 2003;42:376-380.
53. Ali, M.A.; Chou, A.K.; Kandasami, AD; Fan, X.; West, LJ; Krouford, B.D.;Simmen, T.; Schulz, R. Matritsa metalloproteinaz-2 ning sitozolik nishonga olish mexanizmlari. J. Hujayra. fiziol. 2012, 227, 3397–3404.
54. Amar S, Minond D, Fields GB. ECMni o'zgartiruvchi metalloproteinazalarni inhibe qilish uchun mo'ljallangan birikmalarning klinik ta'siri. Proteomika. 2017. doi: 10.1002/pmic.201600389.
55. Anvarovich ID va boshqalar. Sklerodermiya bilan og'rigan bemorlarda matritsali metalloproteinazalarning faolligi va ularning ingibitorlari // Evropa fanlari sharhi. – 2017. – yo'q. 11-12. – S. 67-70.
56. Arpino, V.; Brok, M.; Gill, SE TIMPlarning hujayradan tashqari matritsa proteolizini tartibga solishdagi roli. Matritsa Biol. 2015, 44–46, 247–254.
57. Bardwell, L.; Zou, X.; Nie, Q.; Komarova, NL Hujayra signalizatsiyasida o'ziga xoslikning matematik modellari. Biofizika. J. 2007, 92, 3425–3441. [PubMed; c.]
58. Belo VA, Luizon MR, Carneiro PC, Gomes VA, Lacchini R, Lanna CM, Souza Costa DC, Tanus-Santos JE. Metabolik sindromning xavf omillari va MMP-2

genetik o'zgarishlarining bolalik semizligida aylanma MMP-2 darajalariga ta'siri.

Mol Biol Rep. 2013;40(3):2697–704. doi: 10.1007/s11033-012-2356-

59. Bieniaś B., Sikora P., (2018). Siydik metalloproteinazalari vametalloproteinazalarning to'qimalarining ingibitorlari nefrotik sindromli bolalarda buyrak fibrozis uchun potentsial erta biomarkerlar. Tibbiyot, 97(8), 64-97.
60. Brown WM, Dziegielewska KM Sistatin super oilasining do'stlari va munosabatlari - yangi a'zolar va inqilob // Protein fani. - 1997. - V. 6. - B. 5-12.
61. Braun, L.M.; Foks, H. L.; Xazen, S.A.; LaNoue, KF; Rannels, S.R.; Lynch, CJ. MMP-2 matritsasining bazal membrana komponentlarida yetishtirilgan adipotsitlarning ko'p hujayrali tashkil etilishidagi roli. Am. J Fiziol. Hujayra fiziol. 1997, 272, C937–C949.
62. Bui TP, Hoang AN, Le PL, Pham BT, Nguyen LTT, Do HM, Ta TV, Trinh TH. Vetnamlik kolorektal saraton bilan og'rigan bemorlarda matritsa Onkol Lett. modeli. J Vasc Res. 2003;40(4):329–43. 2017;13(4):2097–2104 doi:
63. Checa M, Ruiz V, Montaña M, Velázquez-Cruz R, Selman M, Pardo A. MMP-1 metalloproteinazalari.10.3892/ol.2017.5680.
64. Chase AJ, Nyuby AC. Qon tomirlarida matritsali metalloproteinaza (matrixin) genlarini tartibga solish: patologik qayta qurish uchun ko'p bosqichli ishga olish polimorfizmlari va idiopatik pulmoner fibroz xavfi. Hum Genet. 2008;124(5):465–
72. doi: 10.1007/s00439-008-0571-
65. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matritsa metalloproteinazalari: qon tomirlarini shakllantirish va qayta qurishda hujayra xatti-harakatlarining yallig'lanish regulyatorlari. Yallig'lanish vositachilari. 2013; 2013: 928315. doi: 10.1155/2013/928315.
66. Cheng Z, Limbu MH, Vang Z, Liu J, Liu L, Zhang X, Chen P, Liu B. Surunkali buyrak kasalligida MMP-2 va 9. Int J Mol Sci. 2017;18(4). 10.3390/ijms1804076.

67. Cieplak P, Strongin A.Y. Matritsa metalloproteinazalari - bo'linish ma'lumotlaridan . Biochim Biophys Acta. 2017.
68. pii: S0167-4889 (17) 30064-2. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.010.
69. Kui, N.; Xu, M.; Xalil, RA Matritsa metalloproteinazalarining biokimyoviy va biologik atributlari. Prog. Mol. Biol. Tarjima. fan. 2017, 147, 1–73.
70. Daminov BT, Maxmudova NR Surunkali buyrak kasalliklari bo'lgan bemorlarda lipid spektri qiymatlarining xususiyatlari // Evropa fanlari sharhi. – 2018. – yo‘q. 7-8. - S. 91-92.
71. Daminov BT, Raimqulova NP Surunkali glomerulonefritli bemorlarda simvastatin terapiyasining lipid qon spektriga va azot oksidiga ta'siri // Likars'ka Sprava. - 2008. - yo'q. 7-8. - S. 57-60.
72. Di Carlo A. Inson onkotsitomasi va buyrak hujayrali karsinomasining zardobida va siydikida matritsa metalloproteinaz-2 va -9. Oncol Rep 2012;28(3): 1051–6. DOI: 10.3892/or.2012.1864. PMID: 22711190.
73. Domagala, Z.; Da browski, P.; Kurlej, V.; Porvolik, M.; Voznyak, S.; Kacala, R. R.; Gworys, B. Inson homilalarida magistral devorda lanugo naqsh rivojlanishining ketma-ketligi. Adv. Klin. Exp. Med. 2017, 26, 967–972.
74. Dufour A., Sampson NS, Zucke S., Cao J. Hujayra migratsiyasida matritsa metalloproteinazalarining gemomeksin domenining roli. Hujayra fiziologiyasi 2008; 217 (3): 643-51. DOI: 10.1002/jcp.21535. PMID: 18636552
75. Egeblad, M.; Werb, Z. Saraton rivojlanishida matritsa metalloproteinazalari uchun yangi funktsiyalar. Nat. Rev. Saraton 2002, 2, 161-174.
76. Erofilu Giannakopoulou, Vasiliki Pardali, Efseveia Frakolaki, Vasileios Siozos, Vassilios Myrianthopoulos, Emmanuel Mikros, Martin C. Teylor, Jon M. Kelly, Niki Vassilaki, Grigoris Zoidis. Flaviviridae viruslari va Trypanosoma turlarining gidroksamatga asoslangan kuchli inhibitorlariga nisbatan iskala gibridizatsiyasi strategiyasi. MedChemComm 2019, 10(6), 991-1006. DOI: 10.1039/C9MD00200F
76. Fallata, AM; Wyatt, RA; Levesque, JM; Dufour, A.; Umuman olganda, CM; Krouford, B.D. Zebrafish mushaklarida hujayra ichidagi lokalizatsiya va saqlangan

ketma-ketlik xususiyatlari Sarkomerga texnik xizmat ko'rsatishda jelatinaza A oy nuri uchun rollarni taklif qiladi. Biomeditsinalar 2019, 7, 93.

77.Freitas-Rodriguez S, Folgueras AR, LópezOtin C. Qarishdagi matritsa metalloproteinazalarining roli: to'qimalarni qayta qurish va undan tashqari. S0167-4889(17)30118-0.doi: Biochim Biophys Acta. 2017. pii: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.

78. Fulda, S.; Gorman, A.M.; Xori, O.; Samali, A. Uyali stressga javoblar: Hujayraning omon qolishi va hujayra o'limi. Int. J. Hujayra. Biol. 2010, 2010, 214074. [PubMed; c.]

79. Gen Li, Yu Su, Yu-Hang Yan, Jia-Yi Peng, Qing-Qing Dai, Xiang-Li Ning, Cheng-Long Chju, Chen Fu, Maykl A Makdonof, Kristofer J Schofield, Cheng Xuang, Guo-Bo Li. MeLAD: metalloenzim-ligand assotsiatsiyasi uchun integratsiyalangan manba. Bioinformatika 2019, 513 <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz648>

80. Greenlee, KJ; Verb, Z.; Xeradmand, F. O'pkada matritsali metalloproteinazalar: Ko'p, ko'p va ko'p qirrali. fiziol. Rev. 2007, 87, 69–98.

81. Grubb A, Lofberg H. Inson g-izi. Konsentratsiya o'lchovlarining tuzilishi, funktsiyasi va klinik qo'llanilishi. Scand J Clin Lab Invest 1985;45(Ilova 177):7- 13.

82. Grubb A., Nyman U., Byork J. va boshqalar. Kattalar uchun buyrak kasalliklarini bashorat qilish tenglamasida dietani o'zgartirish bilan solishtirganda glomerulyar filtratsiya tezligi uchun oddiy sistatin C-ga asoslangan bashorat tenglamalari va bolalar uchun Shvarts va Counahan-Barratt bashorat qilish tenglamalari // Klin. Kimyo. - 2005. - V. 51. - B.1420-1431.

83. Gusev, EY; Zotova, NV Uyali stress va umumiy patologik jarayonlar. Curr. Farm. Des. 2019, 25, 251–297. 84.

84. Hall A. Sistatin C ning biologik o'ziga xosligi uchun strukturaviy asoslar // Biologik kimyo jurnali. - 1995.- jild. 270.-P.5115-5121.

85. Han G, Vey Z, Lu Z, Cui H, Bai X, Ge H, Zhang V. Matritsa metalloproteinaz 1 - 1607 1G> 2G polimorfizmi va saraton xavfi o'rtasidagi assotsiatsiya: 19706 sub'ektni o'z ichiga olgan meta-tahlil. *Int J Clinic Exp Med*. 2014;7(9):2992–9.
86. U M, Vang V, Xan X, Huang V. Matritsa metalloproteinaz-1 rs1799750 polimorfizm va glaukoma: meta-tahlil. *Oftalmik gen.*: 2017;38(3):211–6. doi: 10.1080/13816810.2016.1193877
87. Hieronimus B, Pfohl J, Busch C, Graeve L. Membrana-turi 4 matritsali metalloproteinaza (MT4-MMP) va uning melanomadagi turli shakllarining ifodasi va tavsifi. *Hujayra fiziol biokimyosi*. 2017;42(1):198–210. doi: 10.1159/000477311.
88. Xou, C.; Miao, Y.; Vang, X.; Chen, C.; Lin, B.; Hu, Z. Matritsa metalloproteinazalarining ifodasi va soch aylanishida matritsa metalloproteinazalarining to'qima inhibitori. *Exp. Med*. 2016, 12, 231–237.
89. Huang HL, Vu S, Xsu Tayvanda 11 LA, Teng MS, Lin JF, Sun YC, Ko YL. q21-22 xromosomasida matritsali metalloproteinaza genlari yaqinida aylanma MMP1 darajalari bilan bog'liq genetik variantlar: semizlik bilan o'zaro ta'sir. *BMC Med Genet*. 2013;14:30. doi: 10.1186/1471-2350-14-30
90. Huang R, Deng L, Shen A, Liu J, Ren X, Xu DL. MMP1, 3, 9 va TIMP3 genlari polimorfizmining Xitoy Xan aholisida izolyatsiyalangan sistolik gipertenziya bilan birlashishi. *J Med Sci*. 2013;10(7):840–7. doi: 10.7150/ijms.5728.
91. Yablonska-Trypuc, A.; Mateychik, M.; Rosochacki, S. Matritsa metalloproteinazalari (MMPs), kollagen degradatsiyasida asosiy hujayradan tashqari matritsa (ECM) fermentlari, saratonga qarshi dorilar uchun maqsad sifatida. *J Enzim. Inhib. Med. Kimyo*. 2016, 31, 177–183.
92. Jekson, H. V.; Defamie, V.; Waterhouse, P.; Khokha, R. TIMPs: Saraton kasalligidako'p qirrali hujayradan tashqari regulyatorlar. *Nat. Rev. Saraton* 2017, 17, 38-53.
93. Jillian M Cathcart, Jian Cao. MMP ingibitorlari: o'tmish, hozirgi va kelajak. *Bioscience chegaralari*. 2015;20(7):1164–1178. DOI: 10.2741/4365

94. Yoxannes Karges, Xui Chao, Gilles Gasser. Fotodinamik terapiya ilovalari uchun Pluronic F-127/Poloxamer-407 bilan Ruteniy (II) Polipiridin kompleksining polimerik inkapsulyatsiyasini sintezi, tavsifi va biologik baholashi. Yevropa noorganik kimyo jurnali 2020, 2020 (34), 3242-3248. DOI: 10.1002/ejic.202000545
95. Yoxanson, N.; Saarialho-Kere, U.; Airola, K.; Herva, R.; Nissinen, L.; Vestermarck, J.; Vuorio, E.; Xayno, J.; Kähäri, VM Kollagenaz-3 (MMP-13) inson homilasuyagi rivojlanishida gipertrofik xondrositlar, periosteal hujayralar va osteoblastlar tomonidan ifodalanadi. *dev. Dyn.* 1997, 208, 387–397.
96. Jonatan Rittle, Makkenzi J. Field, Maykl T. Green, F. Akif Tezcan. Funktsional metalloproteinlarni loyihalash uchun samarali, bosqichma-bosqich iqtisodiy strategiya. *Tabiat kimyosi* 2019, 11(5), 434-441. <https://doi.org/10.1038/s41557-019-0218-9>
97. JuSNSiewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, Laudanski W, Dzięgielewski P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 va TIMP2 mRNK ifodasi qizilo'ngach saratonida. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(2):295–9. doi 10.18388/abp.2016_1408
98. Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, Gupta V, Gupta A, Bhattacharya S, Mahapatra NR, Swarnakar S. MMP7 -181A assotsiatsiyasi "Oshqozon saratoni xavfi bilan G promouter polimorfizmi: nikotinning differensial allel-spesifik inklyuziyaga ta'siri. of cAMP-Response Element-Binding Protein (CREB) *J Biol Chem* 2015;290(23): 14391–406 doi: 10.1074/jbc.M114.630129

99. Kim TH, Mars WM. Sichqoncha jigarini qayta tiklash jarayonida Pro-MMP-2 va Pro-MMP-9 ning ifodalanishi va faollashishi. *gepatologiya*. 2003;31(1):75– 82. DOI: 10.1002/hep.510310114.
100. Kobusiak-Prokopowicz M., Krzysztofik J., Kaaz K., Jolda-Mydlowska B., Mysiak A. (2018.) MMP-2 va TIMP-2 yurak etishmovchiligi va surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bemorlarda. *Ochiq tibbiyot*, 13 (1), 237-246
101. Kurzawski M, Modrzejewski A, Pawlik A, Drożdżik M. Varikoz tomirlari bo'lgan bemorlarda matritsa metalloproteinaz genlarining (MMP1 va MMP3) polimorfizmi. *ClinExp Dermatol*. 2009;34(5):613–7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03166.x.
102. Kyhse-Andersen J, Shmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Tez, avtomatlashtirilgan zarrachalar bilan mustahkamlangan turbidimetrik usul bilan aniqlangan sarum sistatin C glomerular uchun sarum kreatininidan yaxshiroq markerdir. *filtrlash tezligi*. *Clin Chem* 1994; 40: 1921-6.
103. Levin M, Udi Y, Solomonov I, Sagi I. Keyingi avlod matritsasi yangi istiqbollarni olib keladi. metalloproteinaz inhibitörleri – yangi strategiyalar S0167-4889(17)30161-1. doi: Biochim Biophys Acta 2017. pii 0.1016/j.bbamcr.2017.06.009
104. Li J, Vang JM, Liu YH, Zhang Z, Xan N, Vang JY, Xue SH, Vang P. MMP-2 ni nishonga olish orqali mikroRNA-106b ning trofoblastlarning bostirib kirishi va ko'payishiga ta'siri. *Chjunxua Fu Chan Ke Za Chji*. 2017;52(5):327–332. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.05.007.
105. Liang, H.; Syu, J.; Syue, M.; Jekson, C. Suyak rivojlanishi va patologiyasida matritsa metalloproteinazalari: Hozirgi bilim va potentsial klinik yordam. *uchrashdi. Med*. 2016, 3, 93–102.
106. Lin H., Pan JC, Zhang FM va boshqalar. Matritsa metalloproteinaz-9 aniq hujayrali buyrak saratoni hujayralari tomonidan vaskulogenik mimikriya uchun

talab qilinadi. O'rol Onkol 2015;33(4):9–16. DOI: 10.1016/j. urolonc.2014.12.007.PMID: 25618297.

107. Liu D, Duan W, Guo H, Xu X, Bai Y. Matritsa metalloproteinazalarining promotor hududlarida polimorfizmlar o'rtasidagi bog'lanishning meta-tahlili va kolorektal saraton xavfi. Int J Kolorektal Dis. 2011;26(9):1099–105. doi: 10.1007/s00384-011-1198-

108. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, Zhao HQ, Xan Y, CL, Yao RY, Pan XD. Ishemik insultning pastki turlari bilan matritsali metalloproteinaza-3 gen polimorfizmlarining assotsiatsiyasi. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2013;30(4):461–6. doi: 10.3760/cma.j.is 9406.2013.04.018.

109. Maskos K. Fiziologik va farmakologik ingibitorlar bilan kompleksda MMPlarning kristall tuzilmalari. biokimyo. 2005;87:249–263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.11.019>.

110. McCawley LJ, Matrisian L.M. Matritsa metalloproteinazalari: ular endi faqat matritsa uchun emas!

111. Savdogar N, Lakka SS, Ali AN. Matritsa metalloproteinazalari: o'pka saratonida ularning funktsional roli. kanserogenez. 2017. doi: 10.1093/carcin/bgx063. metalloproteinazalarining prognostik roli: tizimli ko'rib chiqish va meta-tahlil. onkotarget. 2017;8(19):32309–21. doi: 10.18632/oncotarget.15907.

115. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, Axtar F, Islam F, Khan WA, den Hollander AI, Qamar R, Ahmad A. Mol Vis. 2013;19:441–7.

116. Montes AH, Valle-Garay E, Alvarez V, Pevida M, Garsiya Peres E, Meana A, Asensi V. MMP1dagi funktsional polimorfizm osteomielit rivojlanishiga ta'sir qilishi mumkin. J Bone Miner Res. 2010;25(4):912–9. doi: 10.1359/jbmr.091013.

117. Morris DR, Biros E, Cronin O, Kuivaniemi H, Golledge J. Qorin bo'shlig'iaorta anevrizmasi bilan matritsa metalloproteinazalarining genetik variantlari va meta-tahlil. Yurak.
118. Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Erta o'tkir buyrak shikastlanishini aniqlashda buyrak funksiyasining belgisi sifatida sarum sistatin C. Hindistonlik J Nephrol. 2013;23(3):180-183. doi: 10.4103/0971-4065.111840
119. Musiał K, Bargenda A, Zwolińska D. Surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bolalarda siydik matritsasi metalloproteinazalari va ularning hujayradan tashqari induktori EMMPRIN. Muvaffaqiyatsizlik. 2015;37(6):980–4.
120. Nagase H, Visse R, Murphy G. Matritsa metalloproteinazalari va TIMPlarning tuzilishi va funksiyasi. Kardiovasc Res. 2006;69(3):562–73.
121. Naini AE, Harandi AA, Moghtaderi J va boshqalar. Doksisisklin: diabetik proteinuriyani kamaytirish bo'yicha uchuvchi tadqiqot. Men J Nefrolman. 2007;27:269-273
122. Ning C, Min Xu, Rauf A. Kh. (2017). Matritsali metalloproteinazalarning biokimyoviy va biologik atributlari. Prog Mol Biol Transl Sci. 147-173.
123. Ortega, N.; Behonick, DJ; Werb, Z. Endoxondral ossifikatsiya paytida matritsani qayta qurish. Trends Cell Biol. 2004, 14, 86–93.
124. Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I, Raljevic D, Samsa DT, Bastiancic L, Miskulin R, Boban M, Laskarin G. Koroner yurak kasalligining dastlabki bosqichida immunologik-yallig'lanish belgilari va endotelial disfunktsiya o'rtasidagi korrelyatsiya. tibbiy farazlar. 2018 yil 1-iyun;115:72-6.
125. Pei JS, Hsu PC, Chou AK, Tsai SP, Bau DT. Matritsa metalloproteinaz-1 genotipi bolalik davridagi leykemiya qattiq bo'lmagan o'sma xavfiga hissa qo'shadi. Antikanser

126. Peng Q, Xu Y. Matritsa metalloproteinaz-1ning promotor polimorfizmlari va oshqozon saratoni xavfi o'rtasidagi assotsiatsiya. Onco ularni nishonga oladi. 2015;8:2519–26. doi: 10.2147/OTT.S83004.
127. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Inson matritsasi metalloproteinaza-2 genida yangi, funktsional genetik variantlarni aniqlash: Sp1 ning allelga xos transkripsiyani tartibga solishdagi roli. J
128. Qiao ZK, Li YL, Lu HT va boshqalar. Buyrak hujayrali karsinomada matritsali metalloproteinazalarning to'qimalar darajasi va metalloproteinazalarning to'qimalar inhibitörlerinin ifodasi. Jahon J Surg Oncol 2013;11:1–6. DOI:10.1186/1477-7819-11-1. PMID: 23281640.
129. Raffetto JD, Xalil R.A. Qon tomirlarini qayta qurish va qon tomir kasalliklarida matritsali metalloproteinazalar va ularning inhibitörleri. Pharmacol. 2008;75(2):346–59.
130. Rawlings ND va Barrett AJ Sistatin superfamiliyasi oqsillarining evolyutsiyasi // Molekulyar evolyutsiya jurnali. - 1990. - jild. 30. - B. 60-71.
131. Rehberg PB. Buyrak faoliyati bo'yicha tadqiqotlar. Inson buyragida filtratsiya va reabsorbtsiya tezligi. Biochem J 1926; 20: 447-60.
132. Ribeiro BF, de Araujo CRF, dos Santos BR, de Almeida Freitas R. Kalsifikatsiya qiluvchi kistik odontogen o'simtada matritsa metalloproteinazalarining 1, 2, 7, 9 va 26 immunohistokimyoviy ifodasi. Og'iz jarrohligi. Oral Med. Og'iz yo'li. Og'zaki radiol. endod. 2011; 112(5): 609-15.
133. Richards TJ, Park C, Chen Y, Gibson KF, Piter Choi AM, Selman M, Pilewski J, Kaminski N, Zhang Y. FOXA2 tomonidan matritsa metalloproteinaz 7 ning allelga xos transaktivatsiyasi va korrelyatsiyaidiopatik pulmoner fibrozda plazma darajasi. Am J Physiol O'pka hujayrasi Physiol. 2012;302(8):L746–54. doi: 10.1152/ajplung.00319.2011.
134. Ricketts C, Zeegers MP, Lubinski J, Maher ER. Oilaviy va sporadik buyrak hujayrali karsinomasida CDH1, IGFBP3, MMP1, MMP3, STK15 va VEGFdagi

germline variantlarini tahlil qilish. PLOS One. 2009;4(6):e6037. doi: 10.1371/jurnal.pone.0006037.

Ets bog'lanish joyini yaratadi va transkripsiyani kuchaytiradi. Saraton

136. Sharov, A.A.; Shroder, M.; Sharova, T.Y.; Mardaryev, A.N.; Peters, E.M.; Tobin, DJ; Botchkarev, VA Matrix metalloproteinase-9 soch kanalining shakllanishini tartibga solishda ishtirok etadi. J. Tergov. Derm. 2011, 131, 257– 260.
137. Shen LC, Chen Y.-K., Xsue SS, Shou SY. Ameloblastomada kislotali va sistein va matritsali metalloproteinazalarga boy osteonektin/sekretlangan oqsilning ifodasi. J. Oral Patol. Med. 2010; 39(3): 242-9.
138. Song J, Peng P, Chang J va boshqalar. Tanlangan sink bo'lmagan MMP-2 ingibitorlari: o'simtaga qarshi metastazli yangi benzamid Ilomastat analoglari. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(9):2174–2178. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.03.064.
139. Shri Manjari K, Nallari P, Balakrishna N, Vidyasagar A, Prabhakar B, JyotiA, Venkateshvari A. Matriks metalloproteinaz-1 geni -1607 (1G/2G) (rs1799750) promotor polimorfizmining surunkali MMP-1 ning aylanma darajalariga ta'siri pankreatit. Biokimyoviy gen. 2013;51(7–8): 644–54. doi:
140. Stack MS, Itoh Y, Young TN va boshqalar. Matritsali metalloproteinazalarning (MMP) lyuminescent söndürme tadqiqotlari: simob faollashganda proMMP-2/TIMP-2 kompleksining strukturaviy qayta tashkil etilishiga dalil. Ark. Biokimyo. Biofizika. 1996;333(1):163–169. DOI: 10.1006/abbi.1996.0377
141. Sternlicht, MD; Werb, Z. Matritsa metalloproteinazalari hujayra xatti-harakatlarini qanday tartibga soladi. Annu. Rev. celldev. Biol. 2001, 17, 463-516.

142. Tanaka, T.; Tsuchiya, R.; Xozumi, Y.; Nakano, T.; Okada, M.; Goto, K. Diacylglycerol Kinase tomonidan P53 va NF-KB ning o'zaro regulyatsiyasi z. Adv. Biol. Regul. 2016, 60, 15–21. [PubMed; c.]
rivojlanish xavfini oshiradi
144. Vadillo-Ortega, F.; Estrada-Gutierrez, G. Erta tug'ilishda matritsali metalloproteinazalarning roli. bjog. Int. J. Obstet. Ginekol. 2005, 112 (1-ilova), 19–
145. Verma RP, Hansch C. Matritsa metalloproteinazalari (MMP): kimyoviy-biologik funktsiyalar va (Q) SAR.
146. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinazalari va metalloproteinazalarning to'qima inhibitörleri: tuzilishi, funktsiyasi va biokimyosi. Circ Res. 2003;92(8):827–
147. Vang, X.; Xalil, RA Matrix metalloproteinazalari, qon tomirlarini qaytaqurish va qon tomir kasalliklari. Adv. Farm. 2018, 81, 241–330.
148. Webster, G.A.; Perkins, N.D. NF-kB va P53 o'rtasidagi transkripsiyaviyo'zaro suhbat. Mol. hujayra. Biol. 1999, 19, 3485–3495. [Kross Ref; c.] 61. Chittiboyina, S.; Bay, Y.; Lelievre, SA Oksidlanish stressi kontekstida mikro muhit-hujayra yadrosi aloqasi. old. celldev. Biol. 2018 yil, 6, 23.
149. Whittaker M, Floyd CD, Brown P va boshqalar. Matritsa metalloproteinaz inhibitörlerini loyihalash va terapevtik qo'llash. Kimyo. Rev. 1999;99(9):2735–2776. DOI. 10.1021/cr9804543.
150. Wu S, Ma C, Shan S, Zhou L, Li W. Matritsa metalloproteinazalarining yuqori ifodasi 16 kolorektal karsinomada agressiv malign xatti-harakatlar va yomon omon qolish natijasi bilan bog'liq. ilmiy vakili. 2017;7:46531. doi: 10.1038/srep46531.
151. Yan C, Boyd D.D. Matritsa metalloproteinaza gen ifodasini tartibga solish. J hujayra fiziol. 2007;211(1):19–26.

Yan Y, Liang H, Li T, Li M, Li R, Qin X, Li S. MMP-1, MMP-2 va MMP-9 gen polimorfizmlari va siydik pufagi saratoniga moyillik: meta-tahlil. *Tumor* 2014;35(4):3047–52.doi: 10.1007/s13277-013-1395-6.

152. Yang H, Liu J, Fan Y, Guo Q, Ge L, Yu N, Zheng X, Dou Y, Zheng S. MMP genlari va endometrioiz xavfining turli mumkin bo'lgan promotor polimorfizmlari o'rtasidagi uyushmalar: meta-tahlil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:174–88. doi: 10.1016/j. ejogrb.2016.08.015.

153. Yang L, Song X, Chju J, Li M, Ji Y, Vu F, Chen Y, Cui X, Xu J, Vang L, Cao Y, Vey Y, Chjan V, Li F. O'simta bostiruvchi mikroRNK-34a hujayra migratsiyasini inhibe qiladi. va qizilo'nga SNSing skuamoz hujayrali karsinomasida MMP-2/ MMP-9/FNDC3B ni nishonga olish orqali bosqinchilik. 2017;51(1):378–88. doi:

154. Yari K, Rahimi Z, Moradi MT, Rahimi Z. MMP-2 -735 C alleli ko'krak bezi saratoniga moyillik uchun xavf omilidir. *Osiyo Pac J Saraton Oldingi.* 2014;15(15):6199–203.

155. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. Koronar aterosklerozning rivojlanishi inson stromelizin-1 promotorining keng tarqalgan genetik varianti bilan bog'liq bo'lib, bu gen ekspressiyasining pasayishiga olib keladi. *J Biol Chem.* 1996;271(22): 13055–60.

156. Yelim Yi, Jiyeon Xan, Min Xi Park, Nahye Park, Eunju Nam, Xi Kyung Jin, Jae-sung Bae, Mi Xi Lim. 1,10-fenantrolin hosilalarining kislota sfingomielinazava Zn(II)-amiloid-b ga nisbatan sozlanishi tartibga soluvchi faolligi. *Kimyoviy aloqalar* 2019, 55 (42), 5847-5850. <https://doi.org/10.1039/C9CC01005J>

157. Yu C, Zhou Y, Miao X, Xiong P, Tan V, Lin D. Metalloproteinaz-2 matritsasining promouteridagi funktsional haplotiplar qizilo'ngach saratoni paydo bo'lishi va metastaz xavfini taxmin qiladi. *Saraton Res.* 2004;64(20):7622–8.

158. Yue Zhong, Yu-Ting Lu, Ying Sun va boshqalar. Saraton uchun matritsali metalloproteinaz inhibitori dori dizaynidagi so'nggi imkoniyatlar. *Giyohvand*

moddalarni aniqlash bo'yicha ekspert fikri. 2017;13(1):75–87. DOI: 10.1080/17460441.2018.1398732

159. Zakiyanov O, Kalousova M, Zima T, Tesař V. Buyrak kasalliklarida matritsa metalloproteinazalari: tanqidiy baholash. Buyrak va qon bosimi tadqiqoti. 2019;44(3):298-330.
160. Zitka O, Kukacka J, Krizkova S va boshqalar. Matritsali metalloproteinazalar. Hozirgi tibbiy kimyo. 2010;17(31):3751–3768. DOI: 10.2174/092986710793213724

