

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Аллергология ва иммунология
УДК-616.611-002

ЗИЯДУЛЛАЕВ Шухрат Худойбердиевич
Самаркандский Государственный
медицинский институт, Узбекистан
БАЗАРОВА Нигина Собиржоновна
Областная Детская Многопрофильная
больница, Самарканд, Узбекистан.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП) И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

For citation: Shukhrat Khudoyberdievich Ziyadullaev, Nigina Sobirzhonovna Bazarova Changes in polymorphic genes of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in chronic glomerulonephritis in children. Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 4, pp.174-178

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-4-26>

АННОТАЦИЯ

У детей гломерулонефрит - заболевание, характеризующееся быстрым прогрессированием и осложнением, которое вызвано необратимым процессом почечных клубочков. В настоящее время стали активно развиваться методы молекулярной диагностики, которые не только дополняют традиционные методы исследования, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии. Ожидается, что ключевую роль в диагностике болезней почек все большую роль играет определение генов и их изменение в процессе заболевания, которые прогнозирует течение заболеваний. Изменения хромосомных полиморфных генов матрикс-металлопротеиназы и ее тканевых ингибиторов, а также то, как это изменение проявляется при хроническом гломерулонефрите, были определены в прогнозе заболевания.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, матриксная металлопротеиназа, тканевый ингибитор.

ZIYADULLAEV Shukhrat Khudoyberdievich
Samarkand State Medical Institute. Uzbekistan.
BAZAROVA Nigina Sobirzhonovna
Regional Children's Multidisciplinary Hospital. Uzbekistan.

CHANGES IN POLYMORPHIC GENES OF MATRIX METALLOPROTEINASES (MMPs) AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

ANNOTATION

In children, glomerulonephritis is a disease characterized by rapid progression and complication caused by an irreversible process of the renal glomeruli. Currently, methods of molecular diagnostics have begun to actively develop, which not only complement traditional research methods, but also provide insight from the point of view of molecular pathophysiology. It is expected that a key role in the diagnosis of kidney disease is played by the identification of genes and their changes in the course of the disease, which predict the course of the disease. Changes in chromosomal polymorphic genes of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitors, as well as how this change manifests itself in chronic glomerulonephritis, were determined in the prognosis of the disease.

Key words: chronic glomerulonephritis, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor.

ЗИЯДУЛЛАЕВ Шухрат Худойбердиевич

Самарқанд Давлат Тиббиёт институти, Ўзбекистон.

БАЗАРОВА Нигина Собиржоновна

Вилоят болалар кўп тармоқли касалхонаси.

**СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПОЛИМОРФ ГЕНЛАРИ, ХАМДА УНИНГ ТЎҚИМАВИЙ
ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ ЎЗГАРИШИ**

АННОТАЦИЯ

Болаларда гломерулонефрит - бу буйрак гломеруласининг қайтарилмас ўзгаришининг тез ривожланиш ва асоратланиш билан тарифланган касаллик бўлиб, ҳозирги вақтда патогенетик жараёнларга баҳо беришда ММП ва унинг тўқимавий ингибиторларининг роли кўрсатилмоқда. Буйрак касаллигини аниқлашда касалликнинг ривожланишини олдиндан айтиб берадиган генларни аниқлаш ва уларнинг касалликдаги ўзгаришини аниқлаш замонавий нефрологиянинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланмоқда.

Калит сўзлар: сурункали гломерулонефрит, матриксали металлопротеиназа, тўқима ингибитори.

Сурункали гломерулонефрит - бу болалардаги энг оғир буйрак касалликларидан бири бўлиб, у асоратларнинг тез-тез ривожланиши ва касалликнинг авж олиши билан тарифланади. Сўнгги 10 йил ичида сурункали гломерулонефрит билан касалланиш барқарор ривожланиб бормоқда ва бу буйрак касалликларининг 36,8 фоизини ташкил қилади. ЖССТ маълумотларига кўра, сурункали гломерулонефрит сийдик тизимининг касалликлари ҳозирги вақтда буйрак патологиясининг болалик даврига ҳос асосий шакллари орасида 2-ўринни эгаллайди. Гломерулонефрит касаллиги билан ётқизилган болалар нефрология бўлимига буйрак касалликлари орасида иккинчи ўринда туради. Сурункали гломерулонефрит муаммосининг долзарблиги шундаки, болалик даврида касаллик билан оғриш, ногиронликка олиб келади ва буйрак этишмовчилигининг ривожланиши билан изоҳланади [1,2]. Ушбу касаллик авто иммун касаллик бўлиб, гломерулалар, тубулалар ва интерстициал тўқималарга зарарланиши, кейинчалик оксиллар структурасининг бузилиш омиллари тезда фаоллашади, бу эса органларнинг, тизимли зарарланишига олиб келиб, хужайрадан ташқари матрикса ишлашидаги узилишлар бириктирувчи тўқима касалликлари ва хужайралар ўлимига олиб келади. Организмдаги иммун тизим тўқималардаги склеротик жараёнларни тўхтатиш учун, матрикс металопротеиназани тўхташга ҳаракат қилади ва фаол модда тўқима ингибиторларини ишга солади. Сурункали гломерулонефритнинг патогенетик механизми тўқималарни қайта қуриш жараёнларини кучайтириши мумкин бўлган "протеолиз-антипротеолиз" тизимида оксидловчи стресс ва мувозанатнинг ортикча маҳсулотларини ҳосил бўлиши билан тизимли яллиғланиш реакциясини фаоллаштириш деб ҳисоблаш мумкин [3]. Матриксали металлопротеиназалар (ММП) турли сабабларга кўра тўқималарни қайта тиклашнинг асосий омиллари ҳисобланади. Булар оксиллар, улар онтогенезнинг турли босқичларида барча тўқималарда мавжуд бўлиб, интенсив қайта тикланиш шароитида нозик

тартибга солинади ва фаоллашади. Улар ҳужайра юзасида ҳам, ҳужайралараро бўшлиқда ҳам ажралиб чиқади ва физиологик ва патологик шароитларда ишлайди. Тўқималарда ММПларнинг фаоллиги уларнинг генларининг экспрессион даражаси ва активаторлар ва ўзига хос тўқима ингибиторлари - ТИМП мавжудлигига боғлиқ [4,5]. ТИМП бир вақтнинг ўзида ММП нинг концентрацияси ошиши билан ишлаб чиқарилади. Патологик шароитда, тегишли генларнинг транскрипцион фаоллиги билан тартибга солинадиган, ММПларнинг ишлаб чиқарилиши ошиши ва структурасининг ўзгаришлар юз беради, бу яллиғланиш реакциясининг кучайишига ва тўқималарнинг йўқ қилинишига олиб келади. Матритсали металлопротеиназлар (ММП) ва уларнинг тўқима ингибиторларининг (ТИМП) сийдик тизимининг патологиясидаги ролини ўрганишнинг долзарблиги унинг сезиларли даражада тарқалиши, болаларда такрорий буйрак касаллиги тенденцияси билан белгиланади [5,6]. Ҳозирги вақтда ММП ларнинг 27 хил турлари мавжуд, ҳар хил сурункали жараён учун алоҳида маркерлари мавжуд. Буйрак касалликларида эса ММП-9 ва унинг ингибитори ТИМП-2 кўрсаткичларида ўзгариш бўлади. Ҳозиргача олинган экспериментал ва клиник тадқиқотлар натижалари ММП / ТИМП тизимининг сурункали касалликларнинг патогенезидаги ролини тасдиқлайди. ММП-1,2,3,9,13,14 нинг олти вакили буйракларда аниқланди, тўқима ингибиторлари ММП ни тартибга солади ва 1: 1 нисбатда бўлади. ТИМП-2 универсал ингибитордир. ММП-9 генлари, бошқа кўплаб генлар сингари, полиморфизм билан ажралиб туради. Полиморфик генетик локуслар фенотипда ҳеч қандай ўзгаришларга олиб келмаслиги мумкин, лекин функционал таъсир кўрсатиши мумкин, бу ген экспрессион даражаси ва оксил маҳсулоти миқдорига таъсир қилади. Кўпгина тадқиқотлар натижаларига кўра, ген минтақаларида битта нуклеотид ўрнини босадиган моддалар касалликнинг ривожланишига ҳамроҳ бўлиши мумкин бўлган кодланган оксилнинг бузилишига олиб келадиган оксил таркибидаги ўзгаришга сезиларли таъсир қилади. 95% ҳолларда одам геномидаги генетик полиморфизм битта нуклеотид ўрнини босиш билан боғлиқ - СМП (инглизча Сингле нуклеотид полиморфизм - битта нуклеотиднинг полиморфизми) билан белгиланади. [7, 8]. Бугунги кунга келиб, 10 миллиондан ортиқ битта нуклеотид ўрнини босивчи полиморфизмлар мавжуд.

ММП-1 куйидаги полиморфик вариантларга эга:

рс5854, рс4707474, рс470221, рс11799750, рс484915.

ММП-2 куйидаги полиморфик вариантларга эга

рс2285053, рс243865

ММП-9 куйидаги полиморфик вариантларга эга:

Рс2274755, рс2664538, рс2236416, рс2274756, рс13925

ММП-9 полиморфик локус-рс3918242 буйрак фиброзида, ўпка амфиземасида, миокард инфарктида, ишемик инмда, ўпканинг сурункали обструктсияси, юрак томирлари касаллиги ва қандли диабетда патологик шароитларда қатнашади [12]. Ҳозирги босқичда номзод генларнинг полиморфизми патологик жараённинг ривожланишининг потенциал хавф омилларидан бири сифатида фаол ўрганилмоқда. ММП-9 ва ТИМП-2 ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши ҳужайрадан ташқари матриксанинг тўпланиши билан бирга сурункали гломерулонефритнинг асоратлар хавфини оширади. [10,11]

Манчестер университети олимлари (Буюк Британия) сурункали буйрак касаллиги билан боғлиқ бўлган 35 генни аниқладилар. Муаллифларнинг фикрига кўра, кашфиёт генетик жиҳатдан аниқланган касалликларни ўрганишда узоқ кутилган қадам бўлиб, даволанмаса, органларнинг йўқолишига олиб келади, дейилади университет сайтида. Тадқиқотчилар энг катта намуналардан бирида буйракларнинг генетик хусусиятларини таҳлил қилишга ёрдам берадиган РНК секвенсиясининг сўнгги авлодидан фойдаланишди. Жамоа аниқланган генлар эрта ташхис қўйиш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш имконини яратади. Ҳозирги вақтда кўплаб буйрак касалликлари морфологик, иммунологик ва клиник таснифларга эга, бу кўпинча асосий патофизиологик механизмларни тушунтирмайди, шунингдек, буйрак тўқимасидаги жараёнларни морфологик баҳоланиши чекланган. Ушбу

чекловлар аниқ ташхис қўйиш ва самарали даволанишни тайинлаш имкониятларини хавф остига қўяди.

Шундай қилиб, болаларда сурункали гломерулонефрит ривожланишининг патогенезидаги генетик полиморфизмлар ассоциациясини ўрганиш энг долзарб бўлиб қолмоқда.

Замонавий тиббиётда нафақат анъанавий усулларни тўлдирибгина қолмай, балки молекуляр патофизиология нуктаи назаридан тушунча берадиган буйрак касалликларини молекуляр диагностикаси усулларини фаол равишда ишлаб чиқиш зарурияти, фундаментал илмий қарашлар шакллантиришни мақсад қилиб қўяди. Буйрак касалликларини молекуляр диагностикаси усулларини фаол ишлаб чиқиш тиббиётнинг катта қисмини "молекуляр нефропатология" нинг ривожланишига замин яратади.

Буйрак касалликларини молекуляр биология нуктаи назаридан кейинги ўрганиш бизга кўплаб касалликларнинг патогенезини янгидан кўриб чиқишга ва беморнинг генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал терапия нуктаи назаридан бир қатор муаммоларни ҳал қилишга имкон беради. Молекуляр диагностика усулларининг ривожланиши тобора ўзаро таъсирнинг турли даражаларида патологияни ўрганишга шахсий ёндашувнинг истиқболларини тобора кенгайтиради, натижада ДНК, РНК, оксиллар ва уларнинг метаболитларини сифатли баҳолашни таъминлаб, янги биомаркерларни аниқлашга имкон беради.

Шундай қилиб, молекуляр диагностикага бўлган эҳтиёж аста-секин нефрологик беморларни текширишнинг кундалик клиник амалиётига ўтмоқда. Сўнгги йилларда ўтказилган кўплаб тадқиқотлар сурункали гломерулонефритнинг ривожланиш ва ривожланиш механизмларини батафсил ўрганиб чиқди. Кўпгина касалликлар генетик жиҳатдан аниқланади, аммо ҳозирги кунга қадар янги тестларни ишлаб чиқишда қийинчилик тугдирмоқда. Ўртача умр кўриш давомийлигини ошириш учун курашнинг замонавий стратегияси хавфни эрта ва аниқ ташхислаш ва асоратларни прогноз қилиш имконини берадиган муҳим ва такрорланадиган биологик тестларни излаб топишга қаратилган. Шунга қарамай, касал болаларда сурункали гломерулонефрит патогенезида молекуляр биологияни ўрганишга бағишланган ишлар сони ҳали ҳам оз ва уларнинг натижалари этнетик сабабларга кўра қарама-қарши [13]. Матриксали металлопротеиназа тизимининг сурункали гломерулонефрит ривожланишида исботланган иштирокини ҳисобга олган ҳолда, биз ўз ишимизда ММП-9 генларининг полиморфик вариантлари ва уларнинг тўқима инхибиторлари ТИМП-2 ҳақидаги энг янги адабиёт маълумотларини тўплашни муҳим деб ҳисобладик. Буйрак тўқимасидаги ўткир яллиғланиш жараёнларида ТИМП-1 ММП-9 ингибитори бўлиб, у ферментнинг фаол каталитик марказига боғланиб, унинг фаоллигини блоклайди ва улар орасидаги нисбат ўзгаради. Коптокчалардаги жараён чуқурлашган сари ТИМП-2 жараёнга қўшилади, чунки у универсал ингибитор бўлиб, ҳужайрадан ташқари матрикса оксилларини парчаланишини олдини олади. ММПлар ва уларнинг инхибиторлари фаоллигининг номуносивлиги ҳужайрадан ташқари матрикса ва гломерулалар облитерацияни тўпланишига олиб келади, бу эса буйрак томирлари фиброзиси ва склерозининг ривожланишига ёрдам беради. Ушбу бузилишлар филтрлаш ва реабсорбция жараёнларига таъсир қилади. [8,9].

Шундай қилиб, протеиназалар ва уларнинг ингибиторларининг номуносивлиги яллиғланиш фаоллиги нефросклерознинг ривожланишининг белгиси бўлиб хизмат қилади. Ўтказилган тадқиқотлар ММП ва уларнинг ингибиторларининг тўқималарнинг кўпайиши жараёнида ҳам, нефропатияларнинг ривожланишида ҳам муҳим ролини кўрсатмоқда. ММП ва ТИМП ферментларнинг протеолитик фаоллигини бошқаради ва ҳужайрадан ташқари матрикса ва базал мембраналарни қайта тузишда иштирок этади. Олинган маълумотлар скрининг механизмларини такомиллаштириш ва буйрак патологиясининг дастлабки босқичларида олдини олиш билан болаларда буйрак касаллигининг ривожланиш механизмлари ҳақидаги янги ғояларни тушунишга ёрдам беради.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.

1. Баширова З. Р, (2013). Роль матриксных металлопротеиназ в прогрессировании наследственных заболеваний почек. Клиническая Нефрология, 8–11.
2. Суханова Г.А., Терентьева А.А., Кувшинов Н.Н. (2015). Роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых и ингибиторов в развитии осложнений при заболеваниях почек у детей. Бюллетень сибирской медицины, 14 (3), 9-35
3. Sukhanova G.A, Terentyeva A.A, Kuvshinov N.N. (2015). The role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the development of complications in kidney disease in children. Bulletin of Siberian Medicine, 14 (3), 9-35
4. Тирикова О.В., Филатова И.В. (2017). Гломерулонефриты. (1-е изд). Иркутск. МУ. Tirikova O.V, I.A. Filatov I.V. (2017). Glomerulonephritis. (1st ed). Irkutsk MU.
5. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. (2019). Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2 (5), 3–16.
6. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. (2019). Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2 (5), 3–16.
7. Ning C, Min Hu, Raouf A. Kh. (2017). Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. Prog Mol Biol Transl Sci. 147-173.
8. Kobusiak-Prokopowicz M., Krzysztofik J., Kaaz K., Jolda-Mydlowska B., Mysiak A. (2018.) MMP-2 and TIMP-2 in patients with heart failure and chronic kidney disease. Open Medicine, 13 (1), 237-246
9. Liu C., Lu X., Mao Z., Kang H., Liu H., Pan L., Hu J., Wang L., Zhou F. (2017). The diagnostic accuracy of urinary TIMP-2, for acute kidney injury in adults. A prisma-compliant meta-analysis. Medicine, 96 (27), 74-84.
10. Levin M., Udi Y., Solomonov I., Sagi I. (2017). Next Generation Matrix Metalloproteinase Inhibitors – Novel Strategies Bring New Prospects. Biochim Biophys, 6 (17), 48-89.
11. Леонтьева Ю.А., Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Новикова В.М., Ревенкова Л.А. и др. (2017). Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ-2 и -9 и их тканевых ингибиторов у детей с пиелонефритом. Клин.нефрология. 5, 7-54.
12. Морозов С.Л., Длин В. В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. (2017). Молекулярная нефропатология, новые возможности в диагностике заболеваний почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 62 (3), 32-36.
13. Мельник А.А. (1018) Фокально-сегментарный гломерулосклероз, генетический анализ и целевая терапия. Клин.нефрология, 7 (1), 35-49.
14. Melnik A.A. (1018). Focal segmental glomerulosclerosis, genetic analysis and targeted therapy. Clinical Nephrology, 7 (1), 35-49
15. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. (2017). Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. Альманах клинической медицины, 45 (4), 266–279
16. Турдибеков Х.И., Зиядуллаев Ш.Х., Холлиев Р.Х., Низомов Б.У. Современные взгляды на генетические механизмы формирования бронхиальной астмы, Журнал биомедицины и практики, №SI-2.2020 стр.260-269
17. Tashkenbaeva E.N., Ziyadullayev Sh.X., Nasirova Z.A., Kadirova F.Sh. Yusupov Sh.Sh. Kamalov Z. Role of immuno-inflammatory in the patogenesis of clinical variants of coronary heart disease Journal of Clinical Reviews Vol 7, Issue 1, 2020. P. 189-191.
18. Sokhiba Khakimova Ziyadullayevna, Dildora Atokhodjaeva Alisherovna Features of pain syndrome of patients with brucellosis if damaged nervous system Medico-legal Update, October-December 2020, Vol. 20, No. 4