

## KALLIKREIN-KININ TIZIMI,

### SURUNKALI GLOMERULONEFRITDA PROTEAZA INGIBITORLARI.

**Tursunbaev Anvar Karimberdiyevich**-Toshkent davlat tibbiyot universiteti Oilaviy tibbiyotda bolalar kasalliklari kafedrasi dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi

**Karimova Nargiza Anvarovna**- Toshkent davlat tibbiyot universiteti Bolalar kasalliklari propedevtikasi kafedrasi katta o'qituvchisi, tibbiyot fanlari nomzodi.

**Maqsad:** Bolalarda glomerulonefritning turli klinik shakllarida kallikrein-kinin tizimi va proteaz inhibitorlarining holatini aniqlash.

**Tadqiqot materiallari va usullari:** Ushbu muammolarni hal qilish uchun 3 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan 85 nafar glomerulonefritli bola ko'rikdan o'tkaziladi.

**Natijalar va muhokama:** Birinchi guruhdagi bemorlarda KKSning sezilarli faollashuvi aniqlandi. K faolligi normadan 1,7 marta oshdi ( $p < 0,001$ ). Kompyuter darajasi 1,1 marta kamaydi ( $p < 0,01$ ).

**Xulosa:** KKS holati CGN ning turli klinik shakllarida ma'lum xususiyatlarga ega: CGN ning engil kursi proteaz tizimi tomonidan boshqariladigan KKSning aniq faollashishi bilan tavsiflanadi, ehtimol immun yallig'lanish tufayli.

**Kalit so'zlar:** Kallikrein-kinin tizimi, glomerulonefrit, bolalar.

**Цель:** определить состояние калликреин-кининовой системы и ингибиторов протеаз при различных клинических формах гломерулонефрита у детей.

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленных задач будет обследовано 85 детей, больных гломерулонефритом в возрасте от 3 до 15 лет.

**Результаты и обсуждение.** У больных первой группы выявлена значительная активация ККС. Активность К превышала норму в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). Уровень ПК был снижен в 1,1 раза ( $p < 0,01$ ).

**Выводы:** состояние ККС имеет определенные особенности при различных клинических формах ХГН: для легком течения ХГН характерна выраженная, контролируемая системой протеаз активация ККС, вероятно, обусловленная иммунным воспалением.

**Ключевые слова:** Калликреин-кининовая система, гломерулонефрит, дети.

**Objective:** to determine the state of the kallikrein-kinin system and protease inhibitors in various clinical forms of glomerulonephritis in children.

**Materials and methods of research:** To solve these problems, 85 children with glomerulonephritis aged from 3 to 15 years will be examined.

**Results and discussion:** In patients of the first group, significant activation of the KKS was revealed. K activity exceeded the norm by 1.7 times ( $p < 0.001$ ). The PC level was reduced by 1.1 times ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** the state of the KKS has certain features in various clinical forms of CGN: the mild course of CGN is characterized by pronounced activation of the KKS, controlled by the protease system, probably caused by immune inflammation.

**Key words:** Kallikrein-kinin system, glomerulonephritis, children.

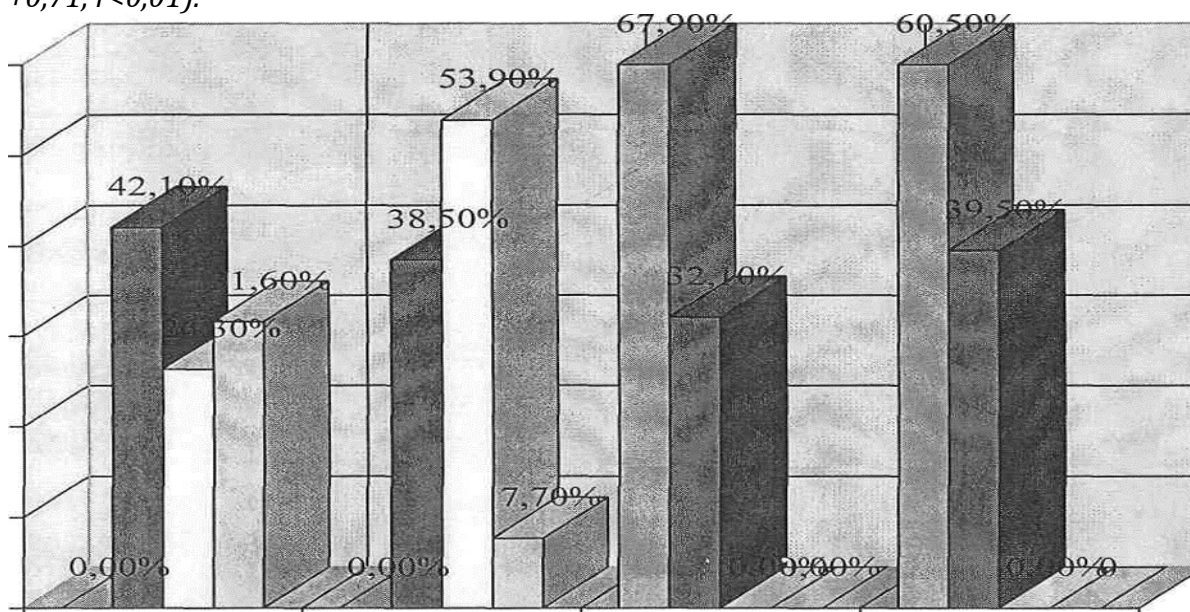
**Muammoning dolzarbligi.** Glomerulonefrit (GN) zamonaviy nefrologiyada markaziy o'rin egallaydi. Ushbu patologiyaning tibbiy-ijtimoiy ahamiyati bolalar orasida keng tarqalganligi, kasallikning barqaror rivojlanishi va muqarrar ravishda buyrak yetishmovchiligiga olib kelishi bilan izohlanadi (1,2). O'tgan o'n yillikda bolalar orasida siydik tizimi kasalliklarining birlamchi shakllari 2,5–3 baravar ko'paygan (Shtulko B.I., 2002). M.S. Ignatova (2000) ma'lumotlariga ko'ra, glomerulonefritning turli shakllaridan aziyat chekayotgan bolalar barcha nefrologik bemorlarning 20% dan ortig'ini tashkil etadi. GNning noqulay kechishi ayrim hollarda bolalik davridayoq buyrak yetishmovchiligining rivojlanishiga, erta nogironlikka va hatto o'limga olib keladi. Shu sababli ushbu kasallikning patogenetik mexanizmlarini o'rganish va yo'naltirilgan terapiyani ishlab chiqish dolzarb masala hisoblanadi. Shu bilan birga, gipofizar-buyrakusti tizimining (GBS) holati GNning asosiy sindromlari, ayniqsa gipertenziya sindromining shakllanishida muhim rol o'ynaydi (3,4,5,6). Kattalarda surunkali glomerulonefritda renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS) va kalikrein-kinin tizimi (KKS) holati bo'yicha ko'plab tadqiqotlar mavjud, biroq bolalar kontingentida plazmadagi RAAS va KKS yetarlicha o'rganilmagan (Madeddy P., 2021). Bu tizimlarga klinik qiziqish ularning yuqori biokimyoviy faolligi, xususan, kininlarning tomirlarni kengaytirish, arterial bosimni pasaytirish va tomir o'tkazuvchanligini oshirish xususiyatlari bilan bog'liq (7,8), bu jihatdan ular angiotenzinga qarama-qarshidir (9,10). Biroq ularning o'zaro aloqasi, glomerulonefrit patogenezidagi birgalikdagi roli va buyraklarda surunkali jarayonning rivojlanishiga ta'siri hali yetarlicha o'rganilmagan. Shuningdek, bolalarda GNning turli shakllarida RAAS, GBS, KKS va gemokoagulyatsiya tizimining markaziy hamda organ gemodinamikasini boshqarishdagi o'rni hozircha to'liq aniqlanmagan.

**Tadqiqot maqsadi:** bolalarda glomerulonefritning turli klinik shakllarida kalikrein-kinin tizimi va proteaza ingibitorlarining holatini aniqlash, shuningdek, KKSning ayrim ko'rsatkichlarining gemodinamik buzilishlarning shakllanishiga ta'sirini baholash orqali kasallik og'irligini aniqlash.

**Materiallar va tadqiqot usullari.** Belgilangan vazifalarni hal etish uchun 3 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan 85 nafar glomerulonefrit bilan og'rikan bola tekshirildi. Surunkali GN bilan og'rikan bemorlarda qonda kalikrein, prekallikrein va proteaza ingibitorlarining miqdori o'rganildi, shulardan 69 nafari dinamik kuzatuvda bo'ldi. Nazorat guruhini 20 nafar sog'lom bola tashkil etdi (jadval 1).

**Natijalar va muhokama.** Birinchi guruh bemorlarida KKSning sezilarli faollashuvi qayd etildi. Kalikreinning faolligi me'yordan 1,7 baravar yuqori bo'ldi ( $r < 0,001$ ). Prekalikrein darajasi esa 1,1 baravar kamaydi ( $r < 0,01$ ). Proteaza ingibitorlarining faolligi ishonarli darajada oshdi (IP – 1,18 baravar,  $r < 0,01$ ; ag-MG – 1,4 baravar,  $r < 0,01$ ). Dinamika davomida barcha KKS ko'rsatkichlari normallashti. XGNning latent shaklida KKS parametrlari o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqlik tahlili natijasida kalikrein faolligi va proteaza ingibitorlari miqdori o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlangan (korrelyatsiya koeffitsienti: ed-IP +0,44,  $r < 0,05$ ; SS2-MG +0,54,  $r < 0,01$ ). Shuningdek, K va PK o'rtasida teskari korrelyatsiya kuzatildi ( $g = -0,56$ ,  $r < 0,01$ ). Bunday KKS komponentlari nisbatlari odatdagi yallig'lanish, jumladan immun jarayonlari bilan bog'liq faollashuvni aks ettiradi. Dinamik kuzatuvda KKS ko'rsatkichlarining me'yorga qaytishi XGNning latent shaklida mavjud kompensator imkoniyatlarning yetarli ekanligini ko'rsatadi. Aralash shakldagi XGNda KKS holati yanada chuqurroq o'zgarishlarga uchradi. PK darajasi nazoratdan farq qilmagan, ammo K faolligi pasaygan (1,4 baravar,  $r < 0,05$ ). Kasallik zo'rayishi

davrida plazmaning ingibitor potentsiali oshgan (IP – 1,18 baravar,  $r < 0,01$ ; X2-MG – 1,7 baravar,  $r < 0,01$ ). Remissiya davrida KKSdagi muvozanat tiklanmagan bo'lsa-da, proteaza ingibitorlari me'yoriy darajaga qaytgan. Korrelyatsion tahlil KKSda sezilarli disbalansni aniqladi: K va PK o'rtasida hech qanday bog'liqlik kuzatilmadi. IP va MG faolligi K bilan zaif korrelyatsiyalangan ( $g = -0,37$ ,  $r < 0,05$  va  $g = -0,4$ ,  $r < 0,05$  mos ravishda). Bunday o'zgarishlar KKSning biokimyoviy tuzilmasidagi aloqalarning buzilishini va uning holdan toyishini aks ettiradi. Ushbu depressor tizimining dezorganizatsiyasi belgilarining dinamikada ham saqlanib qolganligi qayd etildi: PK darajasi K faolligiga juda zaif ta'sir ko'rsatgan ( $g = -0,37$ ,  $r < 0,05$ ), asosiy proteaza ingibitori MG K faolligi bilan biroz korrelyatsiyalangan ( $g = -0,41$ ,  $r < 0,05$ ), IP va K o'rtasida esa hech qanday bog'liqlik aniqlanmagan. Uchinchi klinik guruh — nefrotik shakldagi XGN bilan og'rigan bemorlar — KKSda chuqur buzilishlar bilan tavsiflandi. Kasallikning og'ir klinik namoyonlari davrida PK darajasi sezilarli darajada oshgan (1,28 baravar,  $r < 0,001$ ), shu bilan birga K faolligi ham 1,8 baravar ortgan ( $r < 0,001$ ). Antiproteazalar qarama-qarshi yo'nalishda javob bergan: IP faolligi kamaygan (2,25 baravar,  $r < 0,001$ ), ag-MG darajasi esa oshgan (1,93 baravar,  $r < 0,001$ ). Ko'rinib turibdiki, XGNning ushbu klinik shaklida KKSning tartibsiz faollashuvi yuz beradi, bunga sezilarli kininemiya dalil bo'la oladi. Bu holatda K va MG o'rtasida zaif to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik mavjud ( $g = +0,55$ ,  $r < 0,05$ ), IP bilan esa hech qanday bog'liqlik kuzatilmaydi. Kasallik belgilari yo'qolgach, KKS va proteaza ingibitorlari o'rtasidagi muvozanat tiklanadi va depressor tizimining faoliyati nazorat ostiga olinadi (K va IP o'rtasida korrelyatsiya  $+0,6$ ,  $r < 0,05$ ; K va OS2-MG o'rtasida  $+0,71$ ,  $r < 0,01$ ).



**1-rasm. Patologik eukinetik va giperkinetik shakli**

Aralash shakldagi XGN bilan og'rigan bemorlarda ham KKSning faollashuvi qayd etilgan, biroq bu holat uchinchi klinik guruhdagiga nisbatan kamroq ifodalangan edi. PKning biroz pasayishi (1,06 baravar,  $r < 0,05$ ) K faolligining oshishi (1,3 baravar,  $r < 0,05$ ) bilan birga kechgan. Shu bilan birga, IP darajasi 1,9 baravar kamaygan ( $r < 0,01$ ), MG esa 1,2 baravar oshgan ( $r < 0,05$ ). Korrelyatsion tahlil shuni ko'rsatdiki, Kning mo'tadil oshishi proteaza tizimining yetarli faollikka ega emasligi bilan bog'liq bo'lib, yuqori ag-MG darajasi plazma qonida yetarli ingibitor potentsialni ta'minlay olmagan (K va MG o'rtasidagi korrelyatsiya  $r = -0,17$ ,  $r < 0,05$ ). Dinamika davomida PK darajasi me'yordan farq qilmagan, K esa nazoratga nisbatan 1,3 baravar past bo'lgan ( $r < 0,05$ ). IPning normallashuvi va ag-MG faolligining ortishi K darajasining pasayishiga olib kelgan (K va IP o'rtasida  $g = -0,58$ ,  $r < 0,05$ ; K va MG o'rtasida  $g = -0,62$ ,  $r < 0,05$ ). **Xulosa.** Shunday qilib, KKSning holati XGNning turli klinik shakllarida o'ziga xos xususiyatlarga

ega: yengil kechuvchi shakllarda proteaza tizimi tomonidan nazorat qilinadigan KKS faollashuvi immun yallig'lanish bilan bog'liq bo'lishi mumkin; depressor tizimining kuchli turg'un holatda toliqishi gipertonik shaklning rivojlanishiga olib keladi; proteaza tizimidagi disbalans va natijada KKSning nazoratsiz faollashuvi nefrotik shaklga xosdir; aralash shakldagi XGNda esa kininiemiya proteaza tizimi disfunktsiyasi tufayli kuzatiladi. Qon plazmasidagi proteaza ingibitorlari va PK miqdori jigar oqsil-sintetik funksiyasining holatini aks ettiradi. XGNning barcha shakllarida MGning barqaror yuqori darajada bo'lishi va nefrotik shakldagi bemorlarda jigar qon aylanishining buzilishi fonida PK sintezining ortishi jigar funksiyasining uzoq muddatli kompensatsiyasidan dalolat beradi.

#### Adabiyotlar:

1. Тареева И.Е. Нефрология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2014. – 688 с.
2. Чиж А.С. Почка. Болезни, профилактика и лечение. – Минск: Беларус. Навука, 2019. – 238 с.
3. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – №1. – С. 24-29.
4. Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина, 2005.
5. Лоскутова В.Л., Чупрова А.В. Связь нарушений фосфолипидной активации свертывания крови с гиперлипидемией при первичном нефротическом синдроме у детей. // Педиатрия. – 2022. – №2. – С. 105-108.
6. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A markers for renal and cardiovascular risk factors //Hypertension.2022. –Vol. 23. –P. 195-199.
7. Zoccali C., Malla Maci F., Cuzzola F., Leonardis D. Reproducibility of the response o short-term low salt intake in essential hypertension //J. Hypertens. –2018. Vol. 14. –P. 1455-1499.
8. Bantis C., Ivens K., Kreusser W. Et al. Influence of genetic polymorphism's of the renin anqiotensin system of IgA nephropathy // EDTA Congress, Vienna, Austria 24-27.06, 2001. Abstracts. Neprol. Dial. Ransplant. –2021. –Vol.16. –P.65.
9. Cattran D.C., Greenwood C., Ritchie S. Long-term benefits of anqiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy // Amer. J. Kidney Dis. –2014. –Vol. 23. N2. –P. 247-254.
10. Garg R.S. Yusuf for the Collaborative Group on ACE ingibitor Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. –2019. –Vol. 273. –P. 1450-1456.
11. Greenberg B. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD Echocardiography Substudy // Circulation. –2021. –Vol. 91. –P.2573-2581.