



SURUNKALI GLOMERULONEFRIT KASALLIGIDA TUBULOINTERSTITIAL FIBROZ RIVOJLANISHIDA METALLOPROTEINAZALARNING AHAMIYATI.

Yodgorova S.O'.

Jabbarov O.O.

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
<https://doi.org/10.5281/zenodo.17292454>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 01-oktabr 2025 yil
Ma'qullandi: 05-oktabr 2025 yil
Nashr qilindi: 08-oktabr 2025 yil

KEYWORDS

matriks metalloproteinazalar,
TIMPlar, buyrak fibroz,
ekstrasellulyar matriks, TGF- β ,
surunkali buyrak kasalligi.

ABSTRACT

Surunkali glomerulonefritda (SGN) tubulointerstitsial fibroz rivojlanishi bu kasallikning og'irlashgan bosqichlarida ko'p uchraydigan patologik jarayonlardan biridir. Bu holat buyrak to'qimalarida (asosan naychalar va ularni o'rab turgan interstitsial to'qima) yallig'lanish va keyinchalik biriktiruvchi to'qimaning ortiqcha o'sishi (fibroz) bilan xarakterlanadi. Fibroz jarayonida normal parenxima to'qimasi o'rnini ortiqcha ekstrasellulyar matriks (ECM) komponentlari, jumladan kollagen, fibronektin va laminin egallaydi [2].

Fibroznining rivojlanishida ekstrasellulyar matriks qayta tuzilishi markaziy o'rin tutadi. Bu jarayon esa asosan matriks metalloproteinazalar (MMPlar) va ularning fiziologik ingibitorlari – TIMPlar (tissue inhibitors of metalloproteinases) orqali boshqariladi [3]. MMP/TIMP tizimining muvozanati normal sharoitda ECMning dinamik yangilanishini ta'minlaydi. Ammo patologik holatlarda ushbu muvozanat buzilib, ECMning haddan tashqari yig'ilishi yoki, aksincha, degradatsiyasi kuzatiladi [4].

So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar MMPlarning fibrozdagi ikkiyoqlama rolini ko'rsatmoqda. Bir tomondan, ularning ortiqcha faolligi to'qimalarni proteolitik shikastlanishiga olib keladi; ikkinchi tomondan, TIMPlarning ortishi MMP faolligini cheklab, kollagenning patologik yig'ilishini kuchaytiradi [5,6]. Shu sababli, MMPlar nafaqat fibroz patogeneza markaziy mexanizm, balki potensial biomarker va terapevtik nishon sifatida ham katta ahamiyat kasb etmoqda..

Matriks metalloproteinazalarning umumiy xarakteristikasi

Struktura va klassifikatsiya:

MMPlar – sink ioniga bog'liq endopeptidazalar bo'lib, 1960-yillarda kashf etilgan. Hozirgi vaqtda odam organizmida 28 ga yaqin MMP aniqlangan [7]. Ular substrat spetsifikligi va molekulyar tuzilishiga qarab bir necha guruhlarga bo'linadi:

- * Kollagenazalar: MMP-1, MMP-8, MMP-13 – kollagen I, II va III turlarini parchalashda asosiy fermentlar.

- * Gelatinazalar: MMP-2 (gelatinaza A) va MMP-9 (gelatinaza B) – denaturatsiyalangan kollagen va IV tip kollagenni degradatsiya qiladi.

- * Stromelizinalar: MMP-3, MMP-10, MMP-11 – turli glikoproteinlar va proteoglikanlarni parchalashda ishtirok etadi.

- * Matrilizinlar: MMP-7 va MMP-26 – kichikroq tuzilmaga ega bo'lib, keng substrat spetsifikligiga ega.

- * Membranaga bog'liq MMPlar (MT-MMPs): MMP-14, MMP-15 va boshqalar – hujayra yuzasiga joylashgan bo'lib, peritsellyulyar proteolizda ishtirok etadi [8,9]. Ularning umumiy strukturasida signal peptid, pro-peptid, katalitik domen va gemopeksin domeni mavjud. Katalitik domen sink ioni bilan bog'langan bo'lib, proteolitik faollikni ta'minlaydi.

Fiziologik funksiyalari

Normal sharoitda MMPlar:

- * to'qima qayta tuzilishi va rivojlanishida (embrional rivojlanish, organogenez),
- * angiogenez va yara bitishida,
- * hujayra migratsiyasi va invaziyasida,
- * immun javobda sitokin va kemokinlarni modulyatsiya qilishda muhim rol o'ynaydi [10,11].

TIMPlar va muvozanat

MMPlarning faolligi TIMPlar (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4) tomonidan boshqariladi. TIMPlar MMPning katalitik domeniga bog'lanib, uning substrat bilan o'zaro ta'sirini to'sadi. Shu tariqa ular ECM degradatsiyasi va yig'ilishi o'rtasidagi nozik muvozanatni saqlaydi [12, 15]. Patologik jarayonlarda (masalan, buyrak fibrozida) bu muvozanat buziladi: TIMPlarning ortiqcha ekspressiyasi ECM yig'ilishini kuchaytiradi, MMP/TIMP nisbatining pasayishi esa fibroz darajasining oshishi bilan bog'liq deb topilgan [13,14].

MATRIKS METALLOPROTEINAZALARNING BUYRAK FIBROZIDAGI ISHTIROKI:

Buyrak fibrozining rivojlanishi barcha surunkali buyrak kasalliklarida (SBK) umumiy yakuniy patologik yo'l bo'lib, nefroskleroz, interstitsial fibroz va glomerulyar skleroz kabi jarayonlar bilan namoyon bo'ladi. Ushbu holat ECM (ekstrasellyulyar matritsa) komponentlarining me'yordan ortiqcha to'planishi, kollagenlar, fibronektin va lamininning yig'ilishi hamda fiziologik degradatsiya mexanizmlarining izdan chiqishi natijasida yuzaga keladi. [14,16,17].

Fibroz jarayonini boshqaruvchi asosiy molekulyar mexanizmlar orasida matriks metalloproteinazalar (MMP) va ularning tabiiy ingibitorlari – to'qima ingibitorlari (TIMP) muhim o'rin tutadi. MMP-lar sinkga bog'liq endopeptidazalar bo'lib, ular ECM komponentlarini parchalash orqali to'qima qayta tuzilishini (remodellasiyasini) ta'minlaydi. Normal sharoitda MMP va TIMP o'rtasidagi muvozanat to'qimalarning me'yoriy yangilanishini kafolatlaydi. Ammo bu muvozanat buzilganda, kollagen va boshqa struktur oqsillarning ortiqcha yig'ilishi yoki, aksincha, parchalanish jarayonining kuchayishi kuzatiladi.

So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, MMPlarning haddan tashqari faolligi yoki yetarli darajada susayishi har ikkisi ham buyrak fibrozini kuchaytirishi mumkin. Masalan, ayrim izoformalarning ortiqcha ekspressiyasi glomerulyar bazal membrana va interstitsial strukturani shikastlasa, boshqalari esa kollagen yig'ilishini tezlashtirib, fibrozni rag'batlantiradi. Shu sababli, MMPlarning buyrak fibrozidagi ishtiroki ikki tomonlama – ham himoya qiluvchi, ham zararli ta'sir ko'rsatishi mumkinligi ta'kidlanmoqda. [20,22].

Ushbu sharhda biz MMPlarning molekulyar mexanizmlari, ularning alohida izoformalardagi vazifalari, TIMPlar bilan o'zaro aloqasi, hayvon modellarida va klinik kuzatuvlarda olingan ma'lumotlar hamda terapevtik istiqbollarni ko'rib chiqamiz.

Matriks metalloproteinazalarning umumiy xarakteristikasi

Matriks metalloproteinazalar (MMP) – bu sink-ioniga bog'liq proteazalar oilasi bo'lib, ular ekstrasellyulyar matritsaning turli komponentlarini (kollagen, elastin, laminin, fibronektin va proteoglikanlar) parchalash qobiliyatiga ega. Hozirgi kunda insonda 25 dan ortiq MMP izoformasi aniqlangan. Ular substrat spetsifikligi va struktur xususiyatlariga qarab bir nechta guruhlariga bo'linadi:

- * Kollagenazalar (MMP-1, -8, -13): fibrillyar kollagenlarni parchalashda faol.
- * Gelatinazalar (MMP-2, -9): denaturatsiyalangan kollagen va jelatinni degradatsiya qiladi.
- * Stromelizinalar (MMP-3, -10): proteoglikan va fibronektinni nishonga oladi.
- * Matrilizin (MMP-7): keng substrat spektriga ega.
- * Membranaga bog'liq MMP-lar (MT-MMPs): hujayra yuzasiga birikib, lokal proteolitik faollikni ta'minlaydi.

Har bir MMP proferment shaklida sintez qilinadi va faollashishi uchun proteolitik kesilish talab etiladi. Ularning faoliyatini fiziologik sharoitda to'qima ingibitorlari (TIMP-1, -2, -3, -4) muvofiqlashtirib turadi. MMP/TIMP balansining o'zgarishi to'qimalarda remodelasiyaning buzilishiga olib keladi.

MMPlarning asosiy fiziologik vazifalari quyidagilardan iborat:

- * To'qimalarni yangilanishi va regeneratsiyasi;
- * Angiogenez jarayonida kapillyarlarning shakllanishi;
- * Yallig'lanish jarayonida leykotsitlarning migratsiyasi;
- * Hujayra signallarini modulyatsiya qilish (integrinlar, sitokinlar bilan o'zaro ta'sir).

Buyrak to'qimasida MMPlar bazal membrana yaxlitligi, glomerulyar filtratsiya barerining funksional holati va interstitsial to'qimalarning normal yangilanishida asosiy rol o'ynaydi. Shu sababli, ularning ekspressiyasi yoki faolligidagi o'zgarish fibroz jarayonini bevosita boshqaruvchi omillardan biri hisoblanadi. [21,22,25].

Matriks metalloproteinazalarning buyrak fibrozidagi molekulyar mexanizmlari

Buyrak fibrozining patogeneza asosiy bosqichlardan biri — bu ekstrasellyulyar matritsa (ECM) komponentlarining ortiqcha yig'ilishi va qayta tuzilish jarayonining izdan chiqishidir. Ushbu jarayonni bevosita nazorat qiluvchi omillardan biri MMP/TIMP tizimi hisoblanadi. Normal sharoitda MMP-lar kollagen, fibronektin, laminin kabi oqsillarni parchalab, to'qima yangilanishini ta'minlaydi, TIMP esa ushbu faollikni fiziologik darajada ushlab turadi. Fibroz rivojlanishida esa bu muvozanat buzilib, bir necha molekulyar mexanizmlar ishga tushadi. [20,21].

1. ECM degradatsiyasi va ortiqcha yig'ilishi

* MMP-2 va MMP-9 gelatinazalari kollagen IV, laminin va jelatinni parchalash orqali glomerulyar bazal membrananing yaxlitligini nazorat qiladi. Ularning ortiqcha faolligi bazal membrana buzilishiga, filtratsiya barerining shikastlanishiga olib keladi.

* Shu bilan birga, ayrim holatlarda MMP ekspressiyasining susayishi (masalan, MMP-2 va MMP-9 ning past darajasi) ECMning parchalash qobiliyatini kamaytirib, kollagen va fibronektinning ortiqcha to'planishiga, natijada fibrozning kuchayishiga sabab bo'ladi.

2. Eitelial-mezenximal tranzitsiya (EMT)

EMT — buyrak fibrozining asosiy mexanizmlaridan biri bo'lib, unda tubulyar eitelial hujayralar fibroblast-simon fenotipga o'tadi. Bu jarayon TGF- β 1 tomonidan faollashtiriladi va ko'pincha MMP-lar bilan o'zaro bog'liq:

* MMP-2 va MMP-9 E-kadherin degradatsiyasini rag'batlantirib, hujayralararo kontakti buzadi va EMT jarayonini tezlashtiradi.

* MMP-7 (matrilizin) β -kateninni parchalash orqali Wnt/ β -katenin yo'liga ta'sir qiladi va fibrogen hujayralar faolligini oshiradi.

3. TGF- β signal yo'li bilan o'zaro ta'sir

TGF- β — fibrozning markaziy sitokini hisoblanadi. U fibroblastlarni miofibroblastlarga differensiyalashni rag'batlantiradi va ECM sintezini kuchaytiradi.

* MMP-lar TGF- β ning latent shaklini faollashtirib, uning fibrogen ta'sirini kuchaytirishi mumkin.

* Boshqa tomondan, TGF- β MMP-lar ekspressiyasini ham modulyatsiya qiladi: masalan, MMP-2 va MMP-9 ekspressiyasini oshirib, TIMP darajasini ham ko'taradi, bu esa murakkab o'zaro ta'sir mexanizmini shakllantiradi.

4. Yallig'lanish va immun jarayonlar

Fibroz doimiy yallig'lanish fonida rivojlanadi.

* Makrofaglar tomonidan ajratiladigan MMP-12 elastinni parchalab, interstitsial tuzilmani buzadi va pro-yallig'lanish mediatorlarining faollashishiga hissa qo'shadi.

* MMP-lar yallig'lanish sitokinlari (IL-1 β , TNF- α) ning prekursor shakllarini faollashtirishi orqali immun jarayonlarni kuchaytiradi.

5. Mikrosirkulyatsiya va gipoksiya

* Fibroz jarayonida interstitsial kapillyarlar yo'qoladi, gipoksiya kuchayadi. Gipoksiyaga javoban HIF-1 α (hypoxia-inducible factor) faollashadi, bu esa ayrim MMP-larning (xususan, MMP-2) ekspressiyasini oshiradi.

* Shu bilan birga, TIMP-larning ortishi ECM degradatsiyasini cheklab, kapillyarlar atrofida fibrozni kuchaytiradi.

6. Umumiy mexanizm

MMP/TIMP tizimi buyrak fibrozida ikki tomonlama rol o'ynaydi:

* Ortib ketgan MMP faolligi → bazal membrana buzilishi, yallig'lanishning kuchayishi, EMT tezlashishi.

* Susaygan MMP faolligi → ECM komponentlarining ortiqcha yig'ilishi, kollagenlarning degradatsiyasi sustlashishi.

Shu sababli, fibroz jarayonida MMP-larning roli har doim patologiyaning bosqichi va izoformaga bog'liq tarzda o'zgarib turadi.

Har bir MMP izoformasining buyrak fibrozidagi roli

Buyrak fibrozida turli MMP izoformalarning ishtiroki bir xil emas. Ayrimlari fibrozni rag'batlantirsa, boshqalari himoya qiluvchi vazifani bajaradi. Quyida eng ko'p o'rganilgan asosiy MMP-lar ko'rib chiqiladi.

1. MMP-2 (gelatinaza A)

MMP-2 asosan kollagen IV, laminin va jelatinni parchalashda ishtirok etadi.

* Hayvon modellarida diabetik nefropatiya va obstruktiv nefropatiyada MMP-2 ekspressiyasining ortishi glomerulyar bazal membrana va tubulyar bazal membrananing buzilishi bilan bog'liq deb topilgan [4].

* MMP-2 faolligining ortishi EMT jarayonini tezlashtirishi ko'rsatib o'tilgan.

* Biroq, ayrim tadqiqotlarda MMP-2 ning past darajasi ECM parchalanishining sustlashishi va fibrozning kuchayishi bilan bog'liq [24].

➡ Demak, MMP-2 ning roli kontekstdan kelib chiqib ikki tomonlama: ham fibrozni tezlashtirishi, ham uni sekinlashtirishi mumkin. [18,19].

2. MMP-9 (gelatinaza B)

MMP-9 yallig'lanish jarayonida faol bo'ladi va kollagen IV hamda jelatinni nishonga oladi.

* Buyrak transplantatsiyasi va glomerulonefritlarda MMP-9 darajasining ortishi interstitsial fibroz va yallig'lanish darajasi bilan bevosita korrelyatsiya qilgan [4].

* MMP-9 faolligining ortishi tubulyar epitelial hujayralarda E-kadherin degradatsiyasi orqali EMTni tezlashtiradi.

* Klinika darajasida MMP-9 siydikda biomarker sifatida taklif qilingan [13].

3. MMP-7 (matrilizin)

MMP-7 keng substrat spektriga ega va fibrozda alohida rol o'ynaydi.

* MMP-7 β -kateninni parchalash orqali Wnt/ β -katenin signal yo'lini faollashtiradi va fibroblastlar proliferatsiyasini kuchaytiradi.

* Hayvon modellarida MMP-7 ekspressiyasining ortishi fibroz jarayonini keskin kuchaytirgan [3].

* Buyrak biopsiyalarida MMP-7 darajasi fibroz darajasi bilan yuqori darajada bog'liq ekanligi ko'rsatilgan.

4. MMP-12 (makrofag elastaza)

MMP-12 asosan makrofaglarda ishlab chiqariladi va elastinni parchalash xususiyatiga ega.

* Surunkali interstitsial yallig'lanishda MMP-12 ning ortishi kapillyarlarning degradatsiyasiga va gipoksiyaning kuchayishiga olib keladi.

* MMP-12 faolligi yallig'lanish mediatorlari (TNF- α , IL-1 β) ni faollashtirish orqali fibroz jarayonini rag'batlantiradi.

* Eksperimental modelda MMP-12 ning genetik nokauti interstitsial fibrozni kamaytirgani aniqlangan [1].

5. Membranaga bog'liq MMP-lar (MT-MMPs, masalan, MMP-14)

MT1-MMP (MMP-14) hujayra membranasida joylashgan bo'lib, mahalliy ECM degradatsiyasini ta'minlaydi.

* MMP-14 fibroblastlarning miofibroblastlarga aylanishi jarayonida muhim rol o'ynaydi.

* MMP-14 MMP-2 ni faollashtiruvchi asosiy proteaza bo'lib, shu orqali fibroz mexanizmlarini bilvosita kuchaytiradi.

* Transplantatsiyadan keyingi interstitsial fibrozda MMP-14 ekspressiyasi yuqori darajada aniqlangan.

Umumiy tahlil

* Fibrozni tezlashtiruvchi MMP-lar: MMP-7, MMP-9, MMP-12, MT1-MMP.

* Kontextga bog'liq (ikki tomonlama) rol o'ynovchi MMP-lar: MMP-2, MMP-9.

* Fibrozga qarshi potentsial himoya qiluvchi MMP-lar: ayrim holatlarda MMP-2 va MMP-9 (agar ECM parchalanishi sust bo'lsa).

Demak, MMP izoformalarning fibrozdagi roli bir xil emas — ular ko'pincha patologiyaning bosqichi, yallig'lanish darajasi va TIMPlar bilan muvozanatga qarab farq qiladi.

MMP/TIMP nisbatining klinik ahamiyati:

Matriks metalloproteinazalar (MMP) va ularning tabiiy ingibitorlari – to'qima ingibitorlari (TIMP) o'rtasidagi muvozanat buyrak to'qimalarining me'yoriy remodellasiyasi uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Agar MMP faolligi TIMP ta'siridan ustun bo'lsa, bazal membrana va interstitsial tuzilmalarning ortiqcha degradatsiyasi yuz beradi. Aksincha, TIMPning ustunligi ECM komponentlarining parchalashini cheklab, fibrozni kuchaytiradi. Shu sababli MMP/TIMP nisbatining buzilishi surunkali buyrak kasalliklarining turli bosqichlarida kuzatiladigan eng muhim patogenetik omillardan biridir.

1. Klinik kuzatuvlarda MMP/TIMP muvozanati

* Surunkali buyrak kasalligi (SBK) bo'lgan bemorlarda qondagi MMP-2 va MMP-9 darajasining oshishi, ammo shu bilan birga TIMP-1 va TIMP-2 darajasining ham yuqoriligi qayd etilgan. Bu esa fibroz jarayonining uzluksiz kechayotganidan dalolat beradi [10].

* Diabetik nefropatiyada siydikdagi MMP-2 va MMP-9 ning ortishi, ammo TIMP-1 darajasining yuqori bo'lishi fibrozning progressiv kechishini ko'rsatadi [4,5].

* Glomerulonefritlarda MMP-9/TIMP-1 nisbatining oshishi faol yallig'lanish bilan bog'liq bo'lsa, TIMPning ustunligi fibroz bosqichiga xosdir.

2. Biomarker sifatida ahamiyati

* Siydikdagi MMP-2 va MMP-9 darajasi tubulointerstitsial fibroz darajasini prognoz qilish uchun taklif etilmoqda [13].

* MMP-7 siydikda erta bosqich fibroz uchun sezgir biomarker sifatida aniqlangan; u biopsiya natijalari bilan yaxshi korrelyatsiya qilgan [2].

* TIMP-1 va TIMP-2 darajasi esa fibrozning kech bosqichini prognoz qilishda muhim hisoblanadi.

3. Prognozda ahamiyati

* MMP/TIMP nisbatining buzilishi buyrak transplantatsiyasida ham klinik ahamiyatga ega. Transplantatsiyadan keyingi interstitsial fibrozda TIMP-1 darajasining yuqori bo'lishi graftning uzoq muddatli funksional yetishmovchiligi bilan bog'liq [7].

* SBKning progressiyasida MMP-2/TIMP-2 va MMP-9/TIMP-1 nisbatlari buyrak funksiyasining pasayish tezligini oldindan ko'rsatishi mumkinligi ta'kidlanmoqda.

4. Umumiy mexanizm

* Yuqori MMP/TIMP nisbati → ECM degradatsiyasi > sintez → bazal membrana buzilishi, filtratsiya barerining shikastlanishi, yallig'lanishning kuchayishi.

* Past MMP/TIMP nisbati → ECM parchalanishi < sintez → kollagen va fibronektin ortiqcha to'planishi, fibrozning tezlashishi.

Shunday qilib, MMP/TIMP nisbatining o'zgarishi fibroz jarayonining bosqichi va dinamikasini belgilovchi asosiy molekulyar markerlardan biri hisoblanadi.

Eksperimental va klinik tadqiqotlar tahlili

1. Eksperimental tadqiqotlar

Hayvon modellarida olib borilgan tadqiqotlar MMP-larning fibroz jarayonidagi ikki tomonlama rolini yaqqol ko'rsatadi.

* Obstruktiv nefropatiya modeli (UUO – unilateral ureteral obstruction):

Sichqonlarda UUO modeli fibrozni o'rganish uchun keng qo'llaniladi. Ushbu modelda MMP-2 va MMP-9 ekspressiyasi erta bosqichlarda keskin oshib, ECM parchalanishi va bazal membrana buzilishiga olib keladi. Biroq, fibroz kech bosqichida TIMP-1 ortib, MMP faolligi cheklanadi va kollagenning ortiqcha yig'ilishi kuchayadi [1,2].

* Diabetik nefropatiya modeli:

Streptozototsin bilan induksiya qilingan diabetik sichqonlarda MMP-2 va MMP-9 ning ekspressiyasi dastlab oshadi, ammo kasallikning surunkali bosqichida TIMP-1 va TIMP-2 ko'tarilib, fibroz jarayoni ustunlik qiladi. Shuningdek, MMP-7 ekspressiyasining ortishi fibroz jarayonining asosiy belgilaridan biri sifatida qayd etilgan [3].

MMP gen nokauti modellarida:

* MMP-9 (-/-) sichqonlarda fibroz darajasi kamayganligi, bu izoforma fibrozni rag'batlantirishini ko'rsatadi [4].

* MMP-12 (-/-) sichqonlarda esa interstitsial yallig'lanish va kapillyar degradatsiya sezilarli darajada kamaygan [1].

* MMP-7 (-/-) modellarida Wnt/ β -katenin signal yo'lining sustlashishi fonida fibrozning ham kamayishi kuzatilgan.

2. Klinika tadqiqotlari

Odamlarda olib borilgan tadqiqotlar MMP/TIMP tizimi biomarker va prognoz ko'rsatkichlari sifatida muhimligini ko'rsatadi.

* Surunkali buyrak kasalligi (SBK):

Bemorlarning qon zardobida MMP-2, MMP-9, TIMP-1 va TIMP-2 darajasi oshgan, ammo TIMPning ustunligi fibrozning asosiy belgisi sifatida qayd etilgan [5].

* Glomerulonefrit:

Biopsiya namunalari va siydik tahlillarida MMP-9 darajasining oshishi faol yallig'lanish bilan, TIMP-1 darajasining yuqoriligi esa fibroz bosqichi bilan bog'liq bo'lgani ko'rsatildi [4].

* Diabetik nefropatiya:

Bemorlarning siydigida MMP-2 va MMP-9 darajalari erta bosqichlarda ko'tarilgan va bu ularni fibrozning erta biomarkeri sifatida qo'llash mumkinligini ko'rsatgan [5,6]. Shuningdek, MMP-7 siydik darajasi biopsiya natijalari bilan to'liq mos kelgan va erta prognoz uchun taklif etilgan [3].

* Buyrak transplantatsiyasi:

Graft biopsiyalarida MMP-14 (MT1-MMP) va TIMP-1 ning yuqori ekspressiyasi interstitsial fibroz va tubulyar atrofiyaning (IF/TA) rivojlanishi bilan bevosita bog'liq ekanligi aniqlangan. TIMP-1 darajasi graft funksional yetishmovchiligining mustaqil prediktori sifatida tavsiya qilingan [7].

3. Umumiy tahlil

* Hayvon modellarida: fibrozning erta bosqichida MMP-lar ortadi, lekin keyinchalik TIMP ustunligi fibrozni kuchaytiradi.

* Odamlarda: qonda, siydikda va biopsiyalarda MMP va TIMP darajalari kasallik bosqichiga qarab o'zgaradi va ular diagnostik va prognoz biomarkerlari sifatida muhim ahamiyatga ega.

* MMP-7 va MMP-9 klinik biomarker sifatida eng istiqbolli ko'rsatkichlar hisoblanadi.

Terapevtik istiqbollar:

Matriks metalloproteinazalar (MMP) va ularning tabiiy ingibitorlari (TIMP) buyrak fibrozining patogenezi markaziy rol o'ynagani sababli, ushbu tizimni nishonga olish fibrozni davolashda istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

1. MMP ingibitorlari

* Kichik molekulali MMP ingibitorlari:

Doksisiklin kabi preparatlar nospesifik MMP ingibitorlari sifatida qo'llanilib, yallig'lanishni kamaytirish va ECM to'planishini nazorat qilishda samarali ekanligi ko'rsatilgan [9]. Biroq, klinik qo'llanmada uzoq muddatli samaradorlik va nojo'ya ta'sirlar muammosi mavjud.

* Selektiv MMP ingibitorlari:

* MMP-9 ga qarshi ingibitorlar – hayvon modellarida fibroz va proteinuriya darajasini kamaytirgan.

* MMP-7 ga qarshi vositalar – Wnt/ β -katenin signalini susaytirib, tubulointerstitsial fibrozni pasaytirgan.

2. TIMP modulyatorlari

TIMPlar fiziologik sharoitda proteaz faoliyatini muvozanatlashtiradi. Ammo fibrozda TIMP-1 va TIMP-2 haddan tashqari ortib, MMP faolligini cheklab, kollagenning patologik yig'ilishiga olib keladi.

* Antisens oligonukleotidlar va siRNA texnologiyasi: TIMP-1 ekspressiyasini pasaytirish orqali MMP faolligini tiklash va ECM degradatsiyasini yaxshilash mumkinligi hayvon modellarida isbotlangan [8].

* Farmakologik modulyatorlar: TIMP-MMP muvozanatini tiklashga qaratilgan dorilar hali klinik amaliyotga kiritilmagan, ammo eksperimental bosqichda istiqbolli natijalar ko'rsatmoqda.

3. Signal yo'llarini nishonga olish

* TGF- β yo'li: TGF- β fibrozning asosiy induktori bo'lib, uning blokadasini (anti-TGF- β antitanachalari, SMAD3 ingibitorlari) MMP/TIMP nisbatini normallashtirish orqali fibrozni kamaytirgan.

* Wnt/ β -katenin yo'li: MMP-7 ushbu yo'l orqali fibrozni rag'batlantiradi. Wnt signalini bloklovchi vositalar (ICG-001, DKK1) hayvon modellarida fibrozni kamaytirgan.

* Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS): Angiotenzin II MMP-2 va TIMP-1 ekspressiyasini oshiradi. RAAS blokatorlari (ACE ingibitorlari, ARB) fibroz jarayonida MMP/TIMP muvozanatini tiklashda qo'shimcha ta'sir ko'rsatadi.

4. Kombinatsiyalangan strategiyalar

* MMP ingibitorlari + antifibrotik dorilar (pirfenidon, nintedanib) kombinatsiyasi sinovdan o'tkazilmoqda.

* Antioksidantlar (N-asetilsistein, resveratrol) MMP/TIMP balansini modulyatsiya qilish orqali fibrozni pasaytirishi mumkin.

* Gen terapiyasi – CRISPR/Cas9 orqali MMP va TIMP genlarining maqsadli tahriri istiqbolli yoʻnalish sifatida koʻrilmogda.

5. Klinik istiqbollar

* Hozircha MMP/TIMP tizimini nishonga oluvchi maxsus antifibrotik dori klinik amaliyotda yoʻq.

* Lekin mavjud RAAS blokatorlari, anti-TGF- β strategiyalari, hamda antifibrotik molekulalar (pirfenidon, nintedanib) buyrak fibrozini sekinlashtirishda muhim rol oʻynaydi.

* MMP-lar esa yaqin kelajakda biomarker sifatida klinik amaliyotga kengroq tatbiq etilishi kutilmogda.

Matriks metalloproteinazalar (MMP) va ularning tabiiy ingibitorlari (TIMP) buyrak fibrozining patogenezaida murakkab va ikki tomonlama rol oʻynaydi. Normal sharoitda ular ekstrasellyulyar matriks (ECM) homeostazini taʼminlasa, patologik jarayonlarda ularning disbalansi fibroz rivojlanishiga olib keladi.

Eksperimental tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, fibrozning erta bosqichlarida MMP-2, MMP-7 va MMP-9 ning ortiqcha faollashuvi bazal membrana va interstitsial toʻqimalarda strukturaviy buzilishlarni kuchaytiradi. Keyingi bosqichlarda esa TIMP-1 va TIMP-2 ning ustunligi MMP faolligini cheklab, kollagen va boshqa matriks komponentlarining ortiqcha yigʻilishiga sabab boʻladi. Shu tarzda MMP/TIMP muvozanati buzilishi fibroz jarayonini davomli va progressiv qiladi.

Klinik tadqiqotlar esa MMP va TIMP darajalari surunkali buyrak kasalligi, glomerulonefrit, diabetik nefropatiya va transplantatsiya bilan bogʻliq fibrozning diagnostik va prognostik biomarkerlari sifatida katta ahamiyatga ega ekanini koʻrsatdi. Xususan, MMP-7 va MMP-9 siydik va zardobdagi darajalari fibroz jarayonining erta bosqichini aniqlash va kasallikning ogʻirligini baholashda istiqbolli koʻrsatkichlardir.

Terapevtik nuqtai nazardan, MMP/TIMP tizimini nishonga olish fibrozni kamaytirishning muhim yoʻnalishi hisoblanadi. MMP ingibitorlari, TIMP modulyatorlari, TGF- β va Wnt/ β -katenin signal yoʻllarini bloklovchi vositalar, shuningdek RAAS blokatorlari bu borada muhim imkoniyatlarni taqdim etmogda. Ammo hozircha klinik amaliyotda fibrozni toʻliq nazorat qiluvchi maxsus MMP/TIMP maqsadli preparatlar mavjud emas. Umuman olganda, MMP-lar nafaqat fibrozning molekulyar mexanizmlarini tushunishda, balki erta tashxis, prognoz va davolashning istiqbolli biomarkerlari sifatida ham katta ahamiyatga ega. Kelgusidagi tadqiqotlar ushbu tizimni yanada chuqur oʻrganib, yangi antifibrotik strategiyalar ishlab chiqishga xizmat qilishi mumkin.

Adabiyotlar roʻyxati:

1. Leppert D, Waubant E, Galaray R, Bunnett NW, Hauser SL. T cell gelatinases mediate basement membrane transmigration in vitro. *J Immunol.* 2001;157(2):506–512.
2. Zeisberg M, Khurana M. Role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med.* 2006;84(8):556–567.
3. Zhou D, Tan RJ, Lin L, Zhou L, Liu Y. Activation of Wnt/ β -catenin signaling in renal fibrosis: a novel therapeutic target. *Kidney Int.* 2010;80(6):593–603.

4. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. **Adv Chronic Kidney Dis.** 2011;18(4):271–275.
5. Thrall KM, Clay Bunn R, Fowlkes JL. Matrix metalloproteinases: their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy. **Endocrine.** 2009;35(1):1–10.
6. Liu Y, Wang J, Ni Z. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases expression in patients with chronic kidney disease. **Ren Fail.** 2014;36(8):1231–1237.
7. Ho J, Wiebe C, Gibson IW, Rush DN, Nickerson PW. Immune monitoring of kidney allografts. **Am J Kidney Dis.** 2010;55(3):360–373.
8. Yoshida T, Kurella Tamura M, Ubara Y, Hoshino J. Pathophysiology and management of fibrotic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant.** 2013;28(3):505–512.
9. Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW, Galaray RE, Reidy MA. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. **Circ Res.** 2001;75(3):539–545.
10. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. **Nat Rev Nephrol.** 2011;7(12):684–696.
11. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? **Fibrogenesis Tissue Repair.** 2014;7(4):1–14.
12. Tan RJ, Zhou D, Liu Y. Signaling crosstalk between tubular epithelial cells and interstitial fibroblasts after kidney injury. **Kidney Int.** 2016;90(6):1189–1198.
13. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. **Circ Res.** 2003;92(8):827–839.
14. Guo JK, Cantley LG. Cellular maintenance and repair of the kidney. **Annu Rev Physiol.** 2010;72:357–376.
15. Boor P, Floege J. Renal fibrosis: novel insights into mechanisms and therapeutic targets. **Nat Rev Nephrol.** 2011;7(12):684–696.
16. Liu N, Guo JK, Pang M, Tolbert E, Ponnusamy M, Gong R, et al. Genetic or pharmacologic blockade of EGFR inhibits renal fibrosis. **J Am Soc Nephrol.** 2012;23(5):854–867.
17. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy ZA. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? **Clin J Am Soc Nephrol.** 2008;3(2):505–521.
18. LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, Teng Y, Cooke VG, Woda C, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. **Nat Med.** 2013;19(8):1047–1053.
19. Tan RJ, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases. **Am J Physiol Renal Physiol.** 2012;302(11):F1351–F1361.
20. Yu L, Border WA, Anderson I, McCourt M, Huang Y, Noble NA. Combining TGF- β inhibition and angiotensin II blockade results in enhanced antifibrotic effect. **Kidney Int.** 2004;66(5):1774–1784.
21. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. **Nat Rev Nephrol.** 2020;16(5):269–288.
22. Karsdal MA, Daniels SJ, Holm Nielsen S, Bager CL, Rasmussen DGK, Loeys B, et al. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. **Liver Int.** 2020;40(4):736–750. (Buyrak fibrozida ECM biomarkerlar bilan solishtiruv uchun ham qo'llaniladi).

23. Leung JC, Chan LY, Tam KY, Tang SC, Lam MF, Lai KN. Regulation of tubular epithelial cell-induced myofibroblast activation by MMP-2 and MMP-9. *Kidney Int.* 2005;67(2):560–573.
24. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(2):212–222.
25. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(5):264–276.

