

ОБСЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Ишкабулова Г.Дж.

*Кандидат медицинских наук, доцент кафедры
педиатрии лечебного факультета*

Рахмонкулов Ш.И.

*Студент педиатрического факультета
Самаркандского Государственного медицинского университета*

АННОТАЦИЯ Начало XXI века во всем мире ознаменовано ростом распространенности хронической болезни почек (ХБП) уже в детском возрасте, снижением качества жизни и социальной активности пациентов [1-6]. Морфологической основой дисфункции почек при ХБП является нефросклероз [7]. Изучить диагностическую и прогностическую значимость определения показателей цитокинового статуса сыворотки крови у детей с различными нозологическими формами заболеваний почек. Повышение уровня TNF- α сыворотки крови можно рассматривать как высокоспецифичный маркер хронизации острого пиелонефрита, тогда как снижение концентрации TNF-RII – отнести к показателям полной клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита. Повышение TNF- α и TNF-RI можно также рассматривать в качестве маркера аутоиммунного воспаления. Дефицит IL-2, IL-10 и TGF- β 3 при повышении IL-2 R в крови необходимо использовать как маркер воспалительных и аутоиммунных заболеваний почек, а повышение TGF- β 1 – как ранний маркер развития нефросклероза, особенно у больных с гломерулонефритом. Увеличение TNF- α /ИЛ-10 более чем в 4 раза дает возможность позиционировать его в качестве дополнительного диагностического критерия воспалительного и аутоиммунного процесса в почках. Увеличение экскреции с мочой TNF- α на фоне снижения ИЛ-10 с сохранением стабильно высоких концентраций TGF- β 1 является маркером воспаления и фиброза при воспалительных заболеваниях почек и гломерулонефритах. Своевременная нефропротективная терапия, направленная на торможение прогрессирования ХБП и ее осложнений, должна включать и модуляцию цитокинового статуса.

Ключевые слова. цитокины, хроническая болезнь почек, дети

АКТУАЛЬНОСТЬ

Детский возраст представляет собой уникальный период жизни человека, когда нефропротективные мероприятия наиболее эффективны. Поэтому поиск

биомаркеров повреждения почечной ткани, как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, имеет особое значение в педиатрии [7-11]. Участие цитокинов в патогенезе различных заболеваний почек подтверждено результатами ряда исследований последних лет [12-17]. Показано, что цитокины могут синтезироваться эпителиоцитами проксимальных канальцев, оказывая в дальнейшем пара или аутокринное влияние на клетки-мишени, стимулируя процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, роста и секреции [18, 19]. Несмотря на локальный характер действия, некоторые из них обнаруживаются в системном кровотоке и биологических жидкостях, что может иметь диагностическое значение при заболеваниях почек [20, 21]. Однако большая часть исследований в настоящее время посвящены цитокинам при отдельных группах или нозологических формах болезней почек без акцента на стадию ХБП и без сравнения изучаемых показателей в зависимости от первичного заболевания [12-17].

Цель исследования. Изучение диагностической и прогностической значимости определения показателей цитокинового статуса сыворотки крови у детей с различными нозологическими формами заболеваний почек.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 255 детей с различными заболеваниями почек. Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей. Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа - 16 детей с мочекаменной болезнью (МКБ) и дисметаболической нефропатией (ДМН) без инфекции, 2-я группа - 174 ребенка с микробно-воспалительными заболеваниями почек (МВЗП), 3-я группа - 65 детей с гломерулопатиями (ГН). Среди детей с МВЗП было 165 наблюдений с острым и хроническим пиелонефритом и 9 - с циститом. Развитие микробно-воспалительного процесса в мочевой системе было обусловлено следующими факторами: ВПР МВС - 40, из них пузырно-мочеточниковый рефлюкс - 11, гидронефроз - 10, удвоение почек - 9, кисты почек - 3, гипоплазия почки - 3, стеноз пиелоуретрального сегмента - 2, тазовая дистопия - 2; ДМН - 80; нейрогенный мочевой пузырь (НМП) - 26 детей. При ХБП в зависимости от стадии выявлена различная патология. При 1 ст. - это ДМН и НДМП (средний возраст детей 9,1 года), при 2 ст. - ВПР МВС (представленные выше) и ДМН (средний возраст детей 6,8 года). Причем, у больных с ХБП 2 ст. в 70% случаев отмечалось сочетание нескольких факторов. При 3 ст. - ПМР, рефлюкс-нефропатия (мальчик 16 лет и девочка 13 лет), при 4 ст. - гидронефроз обеих почек (мальчик 1 год), при 5 ст. - кистозная дисплазия обеих почек (мальчик 15 лет),

Длительность болезни во всех группах наблюдаемых больных была больше 3 мес. У каждого ребенка определена стадия ХБП согласно классификации

National Kidney Foundation-K/DOQI (2003) в соответствии с уровнем СКФ, рассчитанной по формуле Шварца (2009) [2, 3] (табл.1).

Преобладали дети с 1-й и 2-й стадией ХБП. Поэтому показатели цитокинового профиля детей с ХБП С3-5 стадией (ХПН) использовали только для оценки воспалительного индекса (ВИ), который рассчитывали как соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [13, 14].

Средний возраст обследованных детей: 1-я группа - $10,7 \pm 2,7$ года, 2-я группа - $8,7 \pm 0,7$ года, 3-я группа - $9,1 \pm 1,1$ года, $p > 0,1$. По половому составу в 1-й и 3-й группах преобладали мальчики (87,5 и 60% соответственно), а во 2-й - девочки (83,3%).

Всем обследуемым было выполнено количественное определение в сыворотке крови следующих цитокинов: TNF- α (tumor necrosis factor α , фактор некроза опухоли альфа), TNFRI и TNFRII (tumor necrosis factor I and II receptor, рецепторы I и II к фактору некроза опухоли), IL-10 (interleukin-10, интерлейкин-10), TGF β_1 и TGF β_3 (transforming growth factor- β , трансформирующий фактор роста- β 1-го и 3-го типов), IL-2 (interleukin-2, интерлейкин-2), IL-2-SR (interleukin-2 solublereceptor, растворимый рецептор к интерлейкину-2). Забор крови осуществляли у каждого ребенка в утреннее время натощак, далее образцы крови хранили при -76°C .

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от стадии ХБП

Стадии ХБП	Болезни органов мочевой системы (абс., %)					
	ДМН и МКБ (n=16)		МВЗП (n =174)		ГН (n =65)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
C1	13	81,3	145	83,3	56	86,2
C2	3	18,7	25	14,4	6	9,2
C3	0	0	1	0,6	2	3,1
C4	0	0	2	1,1	1	1,5
C5	0	0	1	0,6	0	0
Всего	16	100	174	100	65	100

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10» («StatSoft», США), «Microsoft Excel 10». Для оценки показателей цитокинов применяли непараметрическую статистику и анализ качественных данных («U-критерий Манна-Уитни», p - значение двустороннее, расчет значения критерия корреляции R, медианы и квартилей). Для оценки цитокинового профиля крови у детей 3-й группы (МВЗП) использовали параметрическую статистику: средние величины признаков (M),

ошибки средних величин ($\pm m_x$), для оценки статистической значимости полученных результатов в расчетах применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждения. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа, TNF- α) - это провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами [20, 21]. В нашем исследовании у всех больных с заболеваниями почек уровень TNF- α в крови выше, чем у здоровых детей, причем достоверно выше у детей с МВЗП и ГН (табл. 2). Интересен тот факт, что у всех больных с заболеваниями почек уровень TNF- α в моче также достоверно выше (собственные исследования), чем у здоровых детей, наиболее высокий его показатель был обнаружен в группе больных с гломерулонефритами [24], что совпадает с данными других исследователей [14, 5-7]. И.И. Жизневская и соавт. (2014) показали, что дебют гломерулопатий независимо от дальнейшего их течения характеризовался высоким уровнем ФНО-альфа, что свидетельствует о выраженности воспалительного иммунопатологического процесса в почках при изучаемой патологии [14].

При выполнении бинарного логистического регрессионного анализа и построении ROC- кривой для показателя TNF- α определялось расположение кривой в левом верхнем углу как у детей с МВЗП, так и у детей с ГН. Интервал AUC под кривой для данных групп наблюдения был практически одинаковым (0,8). Это доказывает, что качество модели (по экспертной шкале) очень хорошее.

Известно, что множественные активности TNF реализуются через два типа рецепторов - тип 1 и тип 2 [20]. Растворимые рецепторы связывают и нейтрализуют TNF- α . Показатель TNFRte крови у всех больных выше, чем у здоровых детей, но достоверных различий между всеми группами детей не обнаружено, причем наиболее высокий TNFRfu детей с гломерулонефритами в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. TNFRII в крови у всех наблюдаемых больных детей (группы 2-4) ниже, чем у здоровых. Самый низкий показатель TNFRII в крови обнаружен в группе детей с МВЗП, что статистически значимо ($p < 0,05$) (табл. 2).

При анализе содержания TNF- α в крови у детей с острым ($n=35$) и хроническим пиелонефритом ($n=80$) (ПН) в динамике заболевания выявлено достоверное его повышение при остром пиелонефрите по сравнению с показателями контрольной группой ($n=22$) ($21,87 \pm 5,23$ и $4,28 \pm 0,67$ пг/мл соответственно; $p \leq 0,005$). Установлено достоверное увеличение TNF- α и у детей с хроническим пиелонефритом при обострении болезни ($n=43$), частичной ($n=10$) и полной клиниколабораторной ремиссии ($n=27$) по сравнению с контрольной группой ($26,25 \pm 4,77$; $19,44 \pm 3,51$; $17,52 \pm 3,47$ пг/мл соответственно $p \leq 0,001$) (рис. 1). В исследованиях О.Г. Быковой (2013, 2014)

также статистически доказано повышение TNF- α в крови у детей на всех стадиях хронического пиелонефрита [16, 9].

При анализе показателей растворимого рецептора II фактора некроза опухоли- α выявлено значительное достоверное снижение растворимого рецептора II фактора некроза опухоли- α в крови у больных с острым пиелонефритом ($1381,81 \pm 167,79$ пг/мл; $p \leq 0,002$) по сравнению с показателем контрольной группы ($2897,94$ пг/мл) (рис. 2).

При хроническом пиелонефрите также определено достоверное снижение уровня sTNFRII в крови у больных на всех стадиях, при этом более значимое его снижение отмечено в активной стадии ($1766,37 \pm 118,11$ пг/мл; $p \leq 0,02$). В стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии показатель sTNFRII равен $1813,83 \pm 155,49$ пг/мл ($p < 0,05$) и полной клинико-лабораторной ремиссии - $1993,24 \pm 159,46$ пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с показателем контрольной группы ($2897,94$ пг/мл) (рис. 2).

Таблица 2

Содержание TNF- α и его растворимых рецепторов I и II типа в сыворотке крови у детей с заболеваниями почек

Группы наблюдения	Контрольная группа (1)	Дети с МКБ и ДМН (2)	Дети с МВЗП (3)	Дети с ГН (4)	Уровень значимости (p)
Показатель	1	2	3	4	
TNF- α , пг/мл	(n=50) 4,8 (2,2–7,9)	(n=10) 8,1 (2,2–12,5)	(n=74) 14,1 (4,0–27,8)	(n=21) 11,4 (2,4–39,7)	$p_1 - p_3 < 0,01$ $p_1 - p_4 < 0,05$
TNF- α RI, пг/мл	(n=50) 712,3 (703,3–814,1)	(n=3) 724,3 (397,7–774,5)	(n=19) 754,6 (694,4–830,4)	(n=17) 926,4 (795,4–1056,9)	
TNF- α RII, пг/мл	(n=50) 3000 (2895,2–3150,4)	(n=8) 2277,5 (1999,1–3169,9)	(n=54) 1732,7 (1287,6–2369,6)	(n=18) 2279,3 (1874,9–2836,7)	$p_1 - p_3 < 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей М (Q25-Q75). $P_1 - p_2$ - достоверность различий между здоровыми детьми и детьми с МКБ и ДМН; $p_2 - p_3$ - достоверность различий между здоровыми детьми и детьми МВЗП; $p_1 - p_4$ - достоверность различий между пациентами с ГН и здоровыми детьми.

Таблица 3

Содержание IL-2 и его растворимого рецептора в сыворотке крови у детей с заболеваниями почек

Показатель	Здоровые дети	Дети с МКБ и ДМН	Дети с МВЗП	Дети с ГН	Уровень значимости (p)
	1	2	3	4	
IL-2, пг/мл	(n=50) 9,0	(n=2) 7,1	(n=21) 0,4	(n=16) 10,4	$p_1 - p_3 < 0,001$ $p_3 - p_4 < 0,05$

		(3,7-19,9)	(6,3-7,8)	(0,3-62,2)	(0,3-970,5)	
IL-2	R,	(n=50)	(n=2)	(n=21)	(n=16)	
пг/мл		356,4	544,3	436,2	458,4	
		(207,3-564,1)	(325,1-763,4)	(180,7-971,9)	(307,3-861,2)	



Рис. 1. Концентрация TNF-α в крови у детей с пиелонефритом.

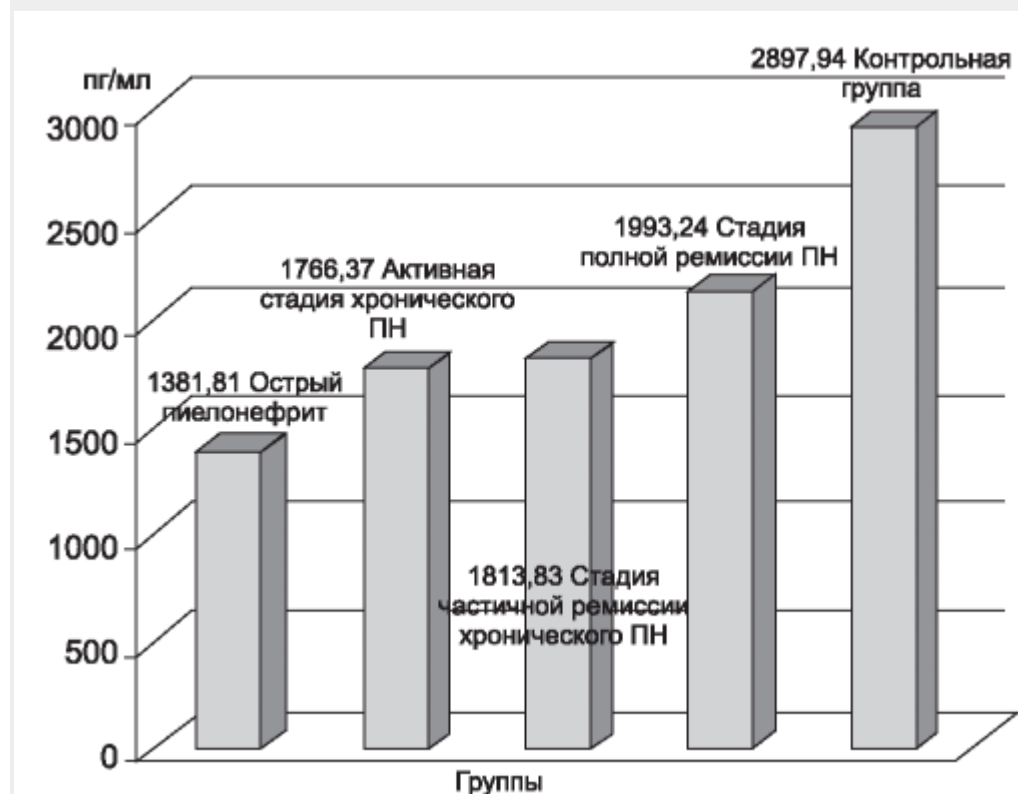


Рис. 2. Концентрация sTNFRII в крови у детей с пиелонефритом.

Интерлейкин-2 (IL-2) - растворимый гликопротеид, являющийся провоспалительным цитокином, медиатором иммунитета и воспаления. Он продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию [20]. В нашем исследовании IL-2 в крови у больных с МВЗП достоверно ниже по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,001$). Однако уровень рецептора IL-2 R выше у всех детей с заболеваниями почек по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 3). В исследованиях, проводимых нами ранее, показатель IL-2 в моче у всех больных достоверно ниже по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,05$). Самый низкий показатель оказался у детей с обменными нарушениями. Однако уровень рецептора IL-2 R в моче достоверно выше у детей с МВЗП и детей с ГН по сравнению с группой здоровых детей. Самый высокий статистически значимый показатель зарегистрирован у детей с МВЗП, что вполне закономерно ($p < 0,05$) [4].

IL-10 относится к группе противовоспалительных цитокинов [20]. В нашем исследовании показатель IL-10 в крови у больных детей всех групп оказался достоверно меньше, чем в контрольной группе (табл. 4). Самый достоверно значимый низкий показатель IL-10 в крови обнаружен в группе детей с МВЗП ($p < 0,001$). Полученные данные совпадают с данными других исследователей [12, 15].

В крови нами исследованы противовоспалительные цитокины: TGF- β_1 и TGF- β_3 . Выявлено, что уровень цитокина TGF β_1 у пациентов 4-й группы достоверно (и закономерно) выше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Интересно, что уровень цитокина TGF β_3 у детей с обменными заболеваниями оказался также выше, чем у здоровых детей. У детей с МВЗП и ГН показатель TGF- β_3 в крови оказался достоверно ниже по сравнению с детьми контрольной группы (см. табл. 4).

Таблица 4

Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у детей с заболеваниями почек

Показатель	Здоровые дети	Дети с МКБ ДМН	Дети с МВЗП	Дети с ГН	Уровень значимости (p)
	1	2	3	4	
IL-10, пг/мл	(n=50) 36,7	(n=8)	(n=78) 10,0	(n=24)	$p_1 - p_2 < 0,05$ $p_1 -$

	(20,7-60,1)	14 ,5 (6, 4-25,8)	(1, 9-26,8)	12, 6 (6, 8-38,1)	$p_3 < 0,001$ $p_1 - p_4 < 0,01$
TGF- β_1 , нг/мл	(n=50)) 15,1 (12,4-36,8)	(n=2) 18 ,5 (1 3,9-22,9)	(n=12) 18, 2 (12 ,2-22,3)	(n=13) 35, 5 (22 ,3-43,6)	$p_1 - p_4 < 0,05$
TGF- β_3 , пг/мл	(n=50)) 112,2 (106,0-126,4)	(n=8) 12 3,3 (4 6,7-291,5)	(n=74) 63, 6 (19 ,3-110,7)	(n=13) 52, 1 (29 ,9-92,8)	$p_1 - p_3 < 0,05$ $p_1 - p_4 < 0,05$

Основной биологический эффект IL-2, благодаря которому он получил название ростового фактора лимфоцитов, заключается в стимуляции пролиферации различных клеточных типов [20]. IL-2 стимулирует клеточное деление как Т-лимфоцитов хелперов, синтезирующих его в ответ на антигенную стимуляцию, так и Т-лимфоцитов киллеров, действующих по ауто- кринному и паракринному типу. Кроме того, IL-2 в В-лимфоцитах стимулирует выработку антител, в моноцитах - продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность [20, 1]. В ряде работ выявлено, что в лимфоцитах больных с идиопатическим нефротическим синдромом отмечаются высокие концентрации ИЛ-2, при этом уровень ИЛ-2 повышен при обострении и остаётся нормальным в ремиссии [14, 8]. Доказано, что в реализации поражения почек при хронической герпес-вирусной инфекции имеет значение нарушение клеточного иммунного ответа вследствие измененной функции инфицированных вирусом В-лимфоцитов и моноцитов. Так у детей с герпетической инфекцией и мембранозной нефропатией выявлена резко сниженная продукция IL-2 [9]. В нашем исследовании IL-2 крови у больных с МВЗП достоверно ниже по сравнению с группой здоровых детей ($p < 0,001$). Однако уровень его рецептора IL-2 R выше у всех детей с заболеваниями почек, но достоверных различий обнаружено не было. Нами выявлена положительная корреляция между TNF- α и IL-2 R ($R = 0,51$) в крови у детей с ГН. Таким образом, воспалительные и аутоиммунные реакции у дефицитных по IL-2 больных детей можно объяснить снижением

клеточного иммунитета, развитием лимфопролиферации и аутоиммунных расстройств. Повышение уровня IL-2 R можно отнести к маркерам воспаления [20].

Установлено, что показатель IL-10 в крови у здоровых детей достоверно выше, чем у наблюдаемых больных с заболеваниями почек. В исследовании, проводимом нами ранее, показатель IL-10 в моче у больных детей всех групп также оказался меньше, чем у здоровых детей. Самый достоверно значимый низкий показатель IL-10 в моче обнаружен в группе детей с МВЗП ($p < 0,05$), что закономерно, учитывая патогенез этих заболеваний [20]. Это объяснимо с учетом известных данных о свойствах данного цитокина: IL-10 - противовоспалительный цитокин, супрессирующий продукцию провоспалительных цитокинов и являющийся существенным ингибитором клеточного иммунитета [20,19]. Нами выявлена положительная корреляционная связь между IL-10 и IL-2 ($R = 0,91$) в крови у детей с МВЗП, что доказывает роль дефицита цитокинов ИЛ-10 и IL-2 в снижении клеточного иммунного ответа у больных с заболеваниями почек.

TGF- β - противовоспалительный цитокин, белок, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции большинства клеток. Семейство трансформирующих ростовых факторов (TGF) у человека включает 3 основных: TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 [20]. Цитокины семейства TGF имеют различное биологическое действие: изменение пролиферации клеток, в большинстве случаев - подавление; усиление формирования внеклеточного матрикса за счет активации синтеза его компонентов и подавления деградации; иммуносупрессивное действие [20]. При развитии патологии TGF β_1 является основным медиатором формирования фиброза и вероятно в группе больных с ГН, где он достоверно выше в крови, чем у здоровых детей ($p < 0,05$), этот цитокин можно рассматривать как ранний маркер развития нефросклероза. Показатель TGF- β_3 достоверно снижен у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и у детей с ГН по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$). Это объяснимо с учетом известных данных о его свойствах: TGF- β_3 - противовоспалительный цитокин, супрессирующий продукцию провоспалительных цитокинов и являющийся существенным ингибитором клеточного иммунитета [20, 21]. Нами выявлена сильная положительная корреляционная связь между IL- 10 и TGF- β_3 ($R = 0,88$) в крови у детей с МВЗП. В собственных исследованиях, проводимых нами ранее, выявлено, что уровень цитокина TGF β_1 в моче у пациентов 3-й и 4-й групп достоверно (и закономерно) выше, чем у детей контрольной группы ($U_{221}/0,035$, $p < 0,05$ и $169/0,033$, $p < 0,05$ соответственно) [24]. Интересно, что уровень цитокина TGF β_3 в моче у детей с обменными заболеваниями оказался

достоверно выше, чем у здоровых детей, что требует дальнейшего исследования и обсуждения [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патологические процессы, лежащие в основе ХБП, сопровождаются изменением уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Гиперпродукция и дефицит цитокинов при ренальной дисфункции способствуют усилению и развитию воспаления различного характера, фиброза и нефросклероза. Предупреждение неблагоприятного исхода и ранняя диагностика (1-2 стадии) ХБП у детей - одна из актуальных проблем детской нефрологии. Своевременная нефропротективная терапия, направленная на торможение прогрессирования ХБП и ее осложнений, должна включать и коррекцию цитокинового статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Kidney Foudation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. Am J Kidney Dis 2002; (39)
2. National Kidney Foudation, s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003; (111): 1416-1421
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 2012; (27): 363-373
4. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. Нефрология 2015; 3(19): 65-71 [Zorin IV, Vialkova AA. Predicting the progression of tubulo-interstitial kidney damage in children with reflux-nephropathy. Nephrologiya 2015; 3(19): 65-71]
5. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Еремеева С.И. и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лабораторное дело -1975.- №4 -с 205-206.
6. Кулакон В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные проблемы анти микробной терапии И профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии //Акушерство и гинекологии.- 2004.-1С3-6
7. Нуруллаев Р.Б. Инфекции мочевого тракта эшемиология и факторы риска // Бюлл.ассоциац врачей Узбекистана.-2003.-N1.-С.88-94.
8. Савельева Г.М. Панина О.Б., Сичинава ЛГ и др. Пренатальный период и его значение в развитии плода к новорожденного //Акушерство и гинекология- 2004.-No2. -С. 60-62

9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью трибарбитуроновой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1997. - с 66-68
10. Таболин В.А., Вербицкий В.И. Чугунова О.А. и др Динамическое наблюдение детей, имевших нефропатию в неонатальном периоде // Педиатрия. - 2000. - N3. С 42-47.
11. Тугушева Ф.А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом Часть 1 // Нефрология.-2001. - Том 5. -№1.-С 19.27
12. Токона З.З., Фролова О.Г. Материнская смертность при гестозах./Акуш.гинекол-1998 №5.-С.9 11.
13. Расудь-Зале Ю.Г., Борников В.Т., Гафаров Ф.Б. и др. Особенности течения и исходы беременности и родов у женщин с тяжелым гестозом в репродуктивном анамнезе // Журн. теорет и клинич. мед. (узб)-2002 N 6 С 61-64
14. Мазур Л.И П профилактика поражений репродуктивной системы у девочек /девушек с пиелонефритом Нефрологические чтения (избранные вопросы клинической нефрологии детского возраста). Самара -2000 - с 77-85.
15. Шабалов Н.П. /Неонатология, I том. СПб. Специальная литература. - 1997. - 494 с
16. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Нарушение минерального обмена и формирования костной ткани у плода новорожденного при осложненной гестозом беременности // Росс вест. перинат, и педиатрии.-2004. - Том 49, N1-С.10-15
17. Dj, I. G., & Kholmuradova, Z. E. (2023). CHANGE OF FUNCTIONAL KIDNEY RESERVE IN CHILDREN IN DYSMETABOLIC NEPHROPATHIES. International Journal of Medical Sciences And Clinical Research, 3(10), 47-54.
18. Ishkabulova, G. D., Kudratova, G. N., Kholmuradova, Z. E., & Ibragimova, Y. B. (2023). MODERN METHODS FOR ASSESSING THE COURSE, TREATMENT, AND PROGNOSIS OF CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN. British Medical Journal, 3(1).
19. Djankurazovna, I. G., Ergashevna, K. Z., & Islamjon, R. S. (2024). ON THERAPEUTIC TACTICS FOR CHRONIC SECONDARY PYELONEPHRITIS IN CHILDREN. International Journal of Advance Scientific Research, 4(01), 78-85.
20. Djonxurozovna, I. G., & Shahzod, R. (2023). BOLALARDA BUYRAKLARNING FUNKTSIONAL ZAXIRASINING DIZMETABOLIK NEFROPATIYALARDA O'ZGARISHI. ЖУРНАЛ ГЕПАТО- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, 4(2).

21. Djankurazovna, I. G., Islomjon ogli, R. S., & Xayrullaevna, A. S. (2024). ACUTE AND DISEASE WITH GLOMERULONEPHRITIS CYTOKINE BALANCE IN SICK PATIENTS. American Journal Of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation, 4(03), 36-43.
22. Ишкатулова, Г. Д. (2023). SURUNKALI IKKILAMCHI PIELONEFRITNI DAVOLASH XUSUSIYATLARI. ЖУРНАЛ ГЕПАТО-ГASTРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, 4(3).
23. Ишкатулова, Г. Д., & Холмуродова, З. Э. (2022). Фосфолипидная структура и состояние перекисного окисления липидов эритроцитарных мембран у новорожденных от матерей с гестозом, сочетанным хроническим пиелонефритом. Журнал Биомедицины и практики, (3-С71), 77.
24. Ishkabulova, G. D., & Kholmuradova, Z. E. Functional state of the kidneys in Newborn born From Mothers With Pre-Eklampsia. World Bulletin of Public Health (WBPH).-2022 Semtember,-c75-78, 15.
25. Ishkabulova, G. D., & Kholmuradova, Z. E. (2021). CHANGE OF THE STATE OF THE FUNCTIONAL RESERVE OF KIDNEYS IN DYSMETABOLIC NEPHROPATHIES (URATURIA) IN CHILDREN. Scientific progress, 1(6), 820-824.
26. Ishkabulova, G. J., Khaidarova, K. R., Kudratova, G. N., & Kholmuradova, Z. E. (2020). Comparative assessment on the effect of different methods of corrective therapy on lipid metabolism and homeostatic renal function. European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 7(3), 2794-2800.
27. Sigitova O.N. , Salikhov J.W. , Maksudova A.N et.al.Membranes destabilization (MD) in active glomerulonephritis (GN): Etiopathogenic aspects and correction. //Congress of the EDTA-Era XXXIV-th: Abstracts.-Geneva, 1997.
28. Schwars P. , Rhein W.A. Tokopherol ein vitamin mit multiplexen therapeutischen Angriffspunkten und indikationen. ///J. Naterheilk, 1990. –V.24. N2.
29. Tsvetkova S, Chernookova V, Efremova R et al, Surfactant therapy in newborns with hyaline membrane disease. //Akush Ginekolog, 2000, №2, -P, 12-14
30. Zmurov V.A. , Malishevsky M.B. , Akimov S.J. Lipid polymorphonuclear leucocyte membranes and cytokines products in patients with chronic glomerulonephritis. //International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts-Madrid, 1995.