ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ ММР-7 И ММР-9 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА: СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Абдукодиров Элдор Исроилович – д.м.н., доцент
Абдуллаева Муборак Беккуловна – д.м.н., доцент
Каланов Аслиддин Бахритдинович – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Было обследовано 87 больных с цереброваскулярными заболеваниями и инсультами в возрасте от 50 до 78 лет, средний возраст 67,9±4,8 лет. Выявленная тенденция к повышению уровня ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке у больных с цереброваскулярными заболеваниями можно расценивать как предиктор выраженности сосудисто-мозгового процесса.*

Ключевые слова: *матриксная металлопротеиназа (ММП-9), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП-1), цереброваскулярные заболевания.*

БОШ МИЯДА ҚОН АЙЛАНИШИНИНГ СУРУНКАЛИ БУЗИЛИШИДА ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ ВА ММР-7 ҲАМДА ММР-9 МАТРИКС МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ, ДИАГНОСТИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Абдуқодиров Элдор Исроилович – т.ф.д., доцент
Абдуллаева Муборак Беккуловна – т.ф.д., доцент
Каланов Аслиддин Бахритдинович – ассистент
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *87 нафар цереброваскуляр касалликлар ва инсульт билан оғриган, ёши 50 ёшдан 78 ёшгача бўлган беморлар текширилди. Уларнинг ўртача ёши 67,9±4,8 ёшни ташкил этди. Цереброваскуляр касалликлари бўлган беморлар қон зардобида ММП-9, ТИМП-1 ҳамда уларнинг нисбати даражасининг ошиш тенденцияси аниқланиб, бу ҳолат мия қон-томир жараёни оғирлигининг предиктори сифатида баҳоланиши мумкин.*

Калит сўзлар: *матрикс металлопротеиназа (ММП-9), матрикс металлопротеиназанинг тўқима ингибитори (ТИМП-1), цереброваскуляр касалликлар.*

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MATRIX METALLOPROTEINASES MMP-7 AND MMP-9 IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA: CURRENT MOLECULAR GENETIC MECHANISMS, DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

Abdukodirov Eldor Isroilovich – D.M.Sc., associate professor
Abdullaeva Muborak Bekkulovna – D.M.Sc., associate professor
Kalanov Asliddin Bakhritdinovich – assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *87 patients with cerebrovascular diseases and strokes aged from 50 to 78 years, average age 67.9±4.8 years, were examined. The revealed tendency to increase the level of MMP-9, TIMP-1 and their ratio in the serum in patients with cerebrovascular diseases can be regarded as a predictor of the severity of the cerebrovascular process.*

Keywords: *matrix metalloproteinase (MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1), cerebrovascular diseases.*

Актуальность. В патогенезе развитии острого или хронического нарушения мозгового кровообращения важное значение отводится состоянию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Проницаемость капиллярной стенки мозга, создающая эффект ГЭБ, обеспечивается слоем эндотелиальных клеток, соединенными между собой плотными контактами. С внешней стороны слой эндотелеоцитов окружен базальной мембраной. Базальная мембрана снаружи охватываются ножками астроцитов, это обеспечивает тесное взаимодействие нервной и циркуляторной системы и служит основанием для формулирования понятия о нейроваскулярном комплексе. Все вышеперечисленные образования составляют так называемый внеклеточный матрикс [1]. При инсультах, травмах, инфекциях происходит разрушение ГЭБ и внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами (ММП) [3, 5, 8].

ММП это семейство кальций зависимых содержащих цинк эндопептидаз, способных расщеплять все компоненты внеклеточного матрикса [2, 8, 10]. Наиболее часто при инсульте имеет значение желатиназа (коллагеназа IV) – ММП-9. Она участвует в разрушении ГЭБ, повышает проницаемость его с развитием отека мозговой ткани, эксайтоксичность, оксидативный стресс, нарушение репаративного действия ДНК и часто лейкоцитарную инфильтрацию [4, 6, 12]. Проницаемость ГЭБ и отек мозга часто способствует появлению кровоизлияний [5]. Однако, помимо разрушающего усугубляющего действия внеклеточного матрикса при инсульте, ММП у здоровых обладают динамическим ремодулирующим действием на внеклеточный матрикс и тем самым участвуют в процессе роста, развития, миграции клеток, ангиогенезе, регенерации и заживлении ран [8, 9]. В одних исследованиях изучалось действие тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). ТИМП-1 с высокой аффинностью связывает ММП-9 и тем самым блокирует его действие [7, 11]. Изучая механизмы действия ММП и ТИМП-1 на внеклеточный матрикс, можно будет ослабевать его патогенное действие и усиливать регенеративные свойства.

Целью нашего исследования- проанализировать современные данные о роли эндотелиальной дисфункции, матриксных металлопротеиназ MMP-7 и MMP-9, тканевого ингибитора TIMP-1 и молекулярно-генетических факторов в патогенезе хронической ишемии мозга, а также оценить их диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение.

Материалы и методы. Нами было обследовано 87 больных с цереброваскулярными заболеваниями и инсультами в возрасте от 50 до 78 лет (42 мужчин и 45 женщин, средний возраст 67,9±4,8 лет) находившихся на лечении и обследовании в неврологическом отделении Ташкентского государственного стоматологического института. В качестве группы контроля использовали 10 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола. Т Все пациенты распределены на 4 группы в зависимости от степени выраженности ЦВЗ: 1 группа больные с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 1 степени 21 больной, 2 группа больные с ДЭ 2 степени 22 больных, 3 группа больные с ишемическим инсультом (ИИ) 23 больных, 4 группа больные с геморрагическим инсультом (ГИ) 21 больной. В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда, со злокачественными опухолями, диффузными заболеваниями соединительной ткани, циррозом печени, острыми инфекционными заболеваниями. Неврологический диагноз выставляли по клинико-неврологическому осмотру и данных нейровизуализационных исследований. Концентрации ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке определены с помощью стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, Австрия). Измерение проводилось на планшетном спектрофотометре Plate Reader (Hospitex Diagnostics, Италия). Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере с использованием программного пакета Microsoft Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение.

В результате проведенных нами исследований в крови концентрации показателей ММП-9 и ТИМП-1 у больных и КГ (табл.1) менялись в зависимости от выраженности нарушения мозгового кровообращения. Причем, если показатели ММП-9 имели тенденцию к увеличению с увеличением выраженности нарушения мозгового кровообращения, то показатели ТИМП-1 также имели тенденцию к повышению с увеличением выраженности нарушения мозгового кровообращения, только при свершившейся мозговой катастрофе (ИИ и ГИ) показатели ТИМП-1 имели тенденцию к снижению, причем при ИИ более выраженно.

Также было выявлено более наглядные цифровые показатели вычисления соотношения ММП-9/ТИМП-1. Как видно из табл.1 индекс ММП-9/ТИМП-1 имеет тенденцию к увеличению с увеличением выраженности недостаточности мозгового кровообращения, достигая пиковых значений при свершившихся мозговых катастрофах (ИИ и ГИ), с некоторыми меньшими значениями при ГИ.

Таблица 1.

Показатели ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови и индекс ММП-9/ТИМП-1 в зависимости от выраженности нарушения мозгового кровообращения

	ММП-9 нг/мл	ТИМП-1 нг/мл	ММП-9/ТИМП-1
КГ, n=15	114,5±4,31	871,5±35,3	0,131±0,001
ДЭ 1 ст., n=21	157,6±3,33*	916,4±28,1*	0,172±0,001*
ДЭ 2 ст., n=22	194,3±2,91*	1021,8±25,4*	0,190±0,001*
ИИ, n=23	236,7±3,35*	761,4±21,4*	0,311±0,001*
ГИ, n=21	235,6±3,72*	854,2±22,3*	0,276±0,001*

*Примечание: * - p<0,05 между показателями КГ и групп больных*

Обсуждение. Известно, что при цереброваскулярных заболеваниях и при инсульте продукция ММП-9 может быть индуцировано в нейронах, олигодендроцитах, эндотелеоцитах, астроцитах, микроглиоцитах, макрофагах и нейтрофилах присутствующих в очаге – то есть в ГЭБ и внеклеточном матриксе [3, 5, 8]. И чем больше идет площадь поражения тканевого матрикса или выраженный цереброваскулярный процесс, тем, возможно, происходит больше продукции ММП-9. ММП-9 повышает проницаемость ГЭБ, вызывает отек тканей, эксайтотоксичность и оксидативный стресс [4, 6, 12]. Происходит дальнейшее разрушение внеклеточного матрикса с образованием порочного круга.

Ролью ТИМП-1 является ингибирование – связывание ММП-9 и тем самым приостанавливается его патогенное действие [7, 11]. При медленно прогрессирующим цереброваскулярным процессе с увеличением ММП-9 скорее всего происходит компенсированное увеличение ТИМП-1. Однако, при свершившейся мозговой катастрофе – таким как инсульт, происходит усиленная продукция ММП-9 с усиленным связываем имеющегося ТИМП-1 и снижением его концентрации в организме. Возможно, этим объясняются полученные нами данные.

Вывод.

Выявленная тенденция к повышению уровня ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке у больных с цереброваскулярными заболеваниями можно расценивать как предиктор выраженности сосудисто-мозгового процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иноятова С.О., Маджидова Я.Н., Абдукодиров Э.И. Зависимость цереброваскулярной патологии от выраженности эндотелиальной дисфункции//Научно-практический журнал «Неврология» 4(100), 2024.С.-6-8

2. Иноятова С.О. Совместное взаимодействие полиморфизмов генов SOD2, EDN1, eNOS в развитии цереброваскулярных заболеваний // Журнал неврологии и Нейрохирургических исследований Том 6 №5 2025 ISSN- 2181-0982; С.-105-110.

3. Иноятова С.О., Адамбаев З.И., Маджидова Я.Н., Бобоев К.Т. Оценка ассоциации полиморфизма T786C гена eNOS с развитием инсульта в выборке пациентов с цереброваскулярными заболеваниями//Замонавий тиббиёт журнали №2 (9),2025 ISSN:2992-8958. С-1119-1126.

4. Inoyatova S.O., Adambaev Z.I., Madzhidova Ya.N. Boboev Q.T., Abdukodirov E.I. Assessment of the Association of Ala16Val Polymorphism of the SOD2 Gene with Stroke Development in a Sample of Patients with Cerebrovascular Diseases//American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(4): 1099-1103 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251504.50. p-ISSN:2165-901X/ e-ISSN:2165-9036. P.- 1099-1103.

5. Иноятова С.О. EDN1 генидаги Lys197 Asn полиморфизми цереброваскуляр касалликлар ривожланиш хавфи омили сифатида// Ўзбекистон Ҳарбий Тиббиёти, 2025 йил, 3-сон. №01-07/1410/33. С.-145-153.

6. Иноятова С.О. Эффективность комплексной терапии хронической ишемии мозга атеросклеротического генеза//Тиббиётда янги кун 7 (81) 2025 ISSN- 2181-712 EISSN 2181-2187. С.-67-73.

7. Inoyatova S.O., Adambaev Z.I., Madzhidova Ya.N. Boboev Q.T., Abdukodirov E.I. Association Lys197Asn Polymorphism in the EDN1 Gene as a Risk Factor for Endothelial Dysfunction and cerebrovascular Diseases//American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(8):2562-2569. DOI: 10.5923/j.ajmms.20251508.30. p-ISSN:2165-901X/ e-ISSN:2165-9036. P.- 2562-2569.

8. Иноятова С.О. Влияние полиморфизма Val16Ala гена SOD2 на развитие инсульта и его тяжести течения//Илмий ва инновацион терапия №4 (2025). ISSN 2181-418X. С.- 3-15.

9. Иноятова С.О. Взаимодействие полиморфизмов генов SOD2, EDN1и eNOS как фактор риска развития цереброваскулярных заболеваний//Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии Том 12,№7 (2025). ISSN2181-4988. С.-54-60 стр.

10. Иноятова С.О. Роль гомоцистеинемии и С-реактивного белка в развитии цереброваскулярных заболеваний//Журнал гуманитарных и естественных наук, Выпуск № 26 (09). Том 1.2025г. С-209-218.

11. Иноятова С.О. Комбинированное влияние полиморфизмов генов SOD2, EDN1, NOS3 на развитие сосудистых заболеваний головного мозга: генетические, биохимические и клинические корреляции//Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси.

12. Иноятова С.О. Инсультнинг генетик омиллари//Тиббиётда янги кун 7 (69) 2024 ISSN-2181-712. С.- 394-401.

13. Маджидова Я.Н., Иноятова С.О. Когнитивные нарушения, нарушения сна и качество жизни у больных с Хронической ишемией мозга II- стадии//Научно-практический журнал «Неврология» 4 (96),2023. Стр- 96.

14. Мухсинова, М. Х., Хужаева, Ф. С., & Абдувохидов, Ж. З. (2021). Малые аномалии сердца у детей. Re-health journal, (2 (10)), 173-181.

15. Мухсинова, М. Х., Убайдуллаева, О. Х., Гулнора, М. А., & Аташикова, Р. М. (2021). Особенности течения острых обструктивных бронхитов и бронхиолитов у детей раннего возраста при коррекции их иммуномодулином. Re-health journal, (1 (9)), 110-116.

16. Иноятова С.О. Эндотелиальная дисфункция у больных с ишемическим инсультом//Приволжский межрегиональный неврологический форум с международным участием. Неврология и соматика: коморбидный больной, Нижний Новгород, 18 апреля,2024г., 26 стр.

17. Абдуллаева М.Б., Маджидова Ё.Н., Нажмиддинов С.О. Антиагрегантная терапия во вторичной профилактике инсульта у больных с транзиторными ишемическими атаками //Журнал: Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. –Ташкент. -2008. -№3. -с. 109-112. (14.00.00: №17)

18. Абдуллаева М.Б., Маджидова Ё.Н., Раимова М.М., Состояние церебральной гемодинамики у больных с транзиторно-ишемическими атаками //Журнал: Неврология. –Ташкент. -2016.-№ 4.- с. 4-6. (14.00.00: №4)

19. Абдуллаева М.Б., Раимова М.М. Роль церебральной дисгемии у больных с транзиторно-ишемическими атаками в развитии ишемических инсультов //Журнал: Неврология. –Ташкент. -2017.-№4.- с. 71-72. (14.00.00: №4)

20. Абдуллаева М.Б., Маджидова Ё.Н., Абдуллаева Н.Н., Хидоятова Д.Н. Место антиоксидантной и антигипоксической системы в лечении ишемического инсульта, обзор данных клинической эффективности мексидола //Журнал: Неврология. –Ташкент. -2019.- №3. - с. 74-77. (14.00.00: №4)

21. Абдуллаева М.Б., Маджидова Ё.Н. Особенности нейровизуализационной диагностики транзиторно ишемических атак //Журнал: Неврология. –Ташкент. -2019. -№2. –с. 13-15. (14.00.00: №4).

22. Раимова М.М., Маматова Ш.А. Бахадирова М.О. Оценка эффективности терапии инсомнических расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии II степени с экстрапирамидными нарушениями. // Журнал Неврологии и нейрохирургических исследований – Ташкент, 2023. – Том 4, № 2. – С.31-34. (ОАК Раёсатининг 2024 йил 27 сентябрдаги 361/6 –сон қарори).

23. Раимова М.М., Маматова Ш.А., Ёдгарова У.Г. Спектр экстрапирамидных нарушений у постинсультных больных // Журнал Биомедицины и практики – Ташкент, 2024. – Том 9, №1. – С.237-241. (14.00.00; №24).

24. Раимова М.М., Маматова Ш.А. Клинические проявления постинсультных экстрапирамидных нарушений // Журнал Неврология – Ташкент, 2024. – Том 97, № 1. – С.58-60. (14.00.00; № 4).

25. Раимова М.М., Мухамедсаидова И.А. Оценка эффективности терапии инсомнических расстройств при синдроме беспокойных ног // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2025. – Volume 2, Issue 19. – 158-161 стр. (14.00.00; ОАК Раёсатининг 2023 йил 5 майдаги 337-сон қарори)

26. Раимова М.М., Мухамедсаидова И.А. Иккиламчи безовта оёқлар синдромининг клиник неврологик, нейропсихологик хусусиятлари ва уларнинг ҳаёт сифати ва кундалик фаолиятига таьсири // Журнал Неврология. – 2025. – №2 (102) – 37-40 бет. (14.00.00; № 4)

27. Raimova M.M., Mukhamedsaidova I.A. Restless legs syndrome in the context of chronic kidney disease. (Clinical case) // Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – № 6, Vol.1. – P. 86-89. (14.00.00; ОАК Раёсатининг 2020 йил 30 июльдаги -283/7.1-сон қарори)

28. Раимова М.М., Мухамедсаидова И.А. Қандли диабет фонидаги безовта оёқлар синдромининг клиник-биокимёвий хусусиятлари ва даволаш аспектлари // Тиббиётда янги кун – 2025. – №7(81). – 522-525 бет. (14.00.00; № 22)