UO'K: 61.616

AKSIAL SPONDILOARTRIT PATOGENEZIDA MATRIKSLI METALLOPROTEINAZALARNING ROLI

Nabiyeva D.A., Muhammadiyeva S.M., Israilov A.A., Raximzoda F.E.

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Исраилов А.А., Рахимзода Ф.Э.

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE PATHOGENESIS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Nabieva D.A., Mukhammadieva S.M., Israilov A.A., Rakhimzoda F.E.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Аксиальный спондилоартрит относится к группе хронических воспалительных заболеваний, возникающих вследствие генетической предрасположенности организма и проявляющихся в основном сакроилеитом. Отсутствие специфических клинических и лабораторных признаков на ранних стадиях заболевания приводит к задержке лечения. Кроме того, не все natsienты с аксиальным спондилоартритом адекватно отвечают на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли. Поскольку важную роль в патогенезе аксиального спондилоартрит играет воспаление, исследователи считают значимой роль матриксных металлопротеиназ, являющихся маркерами синовиального воспаления в суставах. Исследования показали, что определение уровня матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови имеет важное значение для ранней диагностики аксиального спондилоартрита, оценки тяжести заболевания и прогнозирования ответа организма на терапию ингибиторами TNF.

Ключевые слова: *аксиальный спондилоартрит, воспаление, фактор некроза опухоли, ингибитор TNF, матриксная металлопротеиназа, биомаркеры.*

Axial spondyloarthritis is a group of chronic inflammatory diseases that develop due to the genetic predisposition of the body and are mainly manifested by sacroiliitis. The absence of specific clinical and laboratory signs in the early stages of the disease leads to a delay in timely treatment. Moreover, not all axial spondyloarthritis patients respond adequately to tumor necrosis factor inhibitor therapy. All these factors serve as a stimulus for in-depth study of the pathogenesis of the disease and the identification of specific biomarkers. Since inflammation plays a key role in the pathogenesis of axial spondyloarthritis, researchers consider matrix metalloproteinases, which are markers of synovial inflammation in the joints, to be of significant importance. Studies have shown that determining serum matrix metalloproteinases levels is important for the early diagnosis of axial spondyloarthritis, assessment of disease severity, and prediction of the body's response to TNF inhibitor therapy.

Key words: *axial spondyloarthritis, inflammation, tumor necrosis factor, TNF inhibitor, matrix metalloproteinase, biomarkers.*

Обзоры

Spondiloartritlar (SpA) – sakroilial bo'g'imning zararlanishi bilan yuzaga chiqib, odatda, yoshlik davrida (45 yoshgacha) namoyon bo'ladi. SpAning tarqalish darajasi turlicha: Janubi-sharqiy Osiyoda 0,20%, Shimoliy Arktikada 1,61%, Shimoliy Amerikada 1,35%, Yevropada 0,54% [8]. SpA kasallik ko'proq qaysi sohada namoyon bo'lishiga qarab, aksial (axSpA) va periferik (pSpA) turlarga ajratiladi.

Suyaklardagi tuzilmaviy o'zgarishlarga ko'ra axSpA radiografik axSpA va noradiografik axSpA (nr-axSpA)ga bo'linadi. SpA klinikasida artrit belgilari bilan birga entezit, daktilit, uveit, psoriaz, ichakning yallig'lanishli kasalliklari kuzatiladi. Kasallikni tashxislashda HLA-B27ni aniqlash muhim hisoblanadi. HLA-B27 aksilozlovchi spondiloartrit (AS) va kamroq psoriatik artrit (PsA) patogenezi bilan bog'liq bo'lgan antigen hisoblanadi [2,10].

Aniq qon biomarkerlarining yo'qligi SpAni tashxislashning kechikishiga sabab bo'ladi. Ko'p qo'llaniladigan yallig'lanish ko'rsatkichlari – C-reaktiv oqsil va eritrotsitlar cho'kish tezligi (ECHT) nr-axSpAli bemorlarda, ko'pincha, me'yoriy diapazonda bo'ladi. Yuqori ko'rsatkich kasallik og'ir kechganda yoki o'tkir zo'rayganda kuzatiladi. Yuqori sezgir biomarkerlar kasallikka erta tashxis qo'yish va faolligini aniqlashga yordam berishi mumkin [6,12].

SpA patogenezi hali hanuz to'liq tushuntirilmagan. SpA bu ko'p omilli kasalliklar guruhi bo'lib, u irsiy (HLA-B27) va atrof-muhit omillarining o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladi. Genetik markerlar orasida xromosoma 6pdagi HLA lokusidagi allellar eng informativ hisoblanadi [4].

HLA-B27 geni axSpAga moyillikni yuzaga keltiradi, lekin buning sababi to'liq tushuntirilmagan. Bu gen 132 xil alleldan iborat bo'lib, 105 turdagi oqsilni kodlaydi [15]. Bu allellarning ayrimlari AS bilan bog'liq, ayrimlari esa bog'liq emas.

Immun hujayralar, odatda, yallig'langan bo'g'imlargacha kirib borib, hujayra tashqarisidagi matriks (ECM) bilan aloqa qiladi. ECM bu erimaydigan murakkab molekulalar aralashmasidan iborat bo'lib, uning tarkibiga kollagenlar, lamininlar, fibronektin, entaktin va geparin sulfat proteoglikanlari kiradi. ECMlar hujayra uchun mustahkam tayanch vazifasini bajarib, sitokinlar va o'sish omillari uchun rezervuar bo'lib xizmat qiladi. Shuningdek, u o'z molekulalari orqali yashirin biologik axborotni ham saqlaydi [17]. ECM molekulalarining muntazam nazoratli parchalanib yangilanib turishi hujayralarning tashqi muhit bilan o'zaro ta'siri, normal fiziologik funksiyalarni bajarishi va ko'p hujayrali organizmlar rivojlanishi uchun muhim o'rin tutadi [8,10].

Bo'g'imlardagi sinovial membrana va tog'ayda mavjud bo'lgan ECM uzluksiz qayta tuzilish jarayonidan o'tadi. Gomeostaz sharoitida bu jarayon bo'g'imlarning butunligini ta'minlaydi. Tog'aydagi ECM, asosan, II-tip kollagendan iborat bo'lib, shuningdek, IX-, XI-tip kollagenlar va proteoglikan aggrekan ham mavjud. Xondrotsitlar tog'ay hajmining 2%ini tashkil etsada, u ECMlar yangilanishi va qayta tuzilishida muhim rol o'ynaydi. Tog'ay matritsaning boshqa muhim tarkibiy qismlariga leytsinga boy proteoglikanlar kiradi, jumladan, dekoring, fibromodulin, biglikan [9].

Tog‘ayning qayta tuzilish jarayoni xondrotsitlar tomonidan amalga oshiriladi. Suyaklarda esa qayta tuzilish siklida osteoklastlar yetakchi rol o‘ynaydi. Revmatoid artrit va boshqa artritlar patogenezini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, IL-1b kabi yallig‘lanish mediatorlariga javoban xondrotsitlar tezda proteoglikanlar ajratib chiqaradi va ularni qisqa vaqt ichida qayta sintezlaydi [12,13]. Biroq kollagen bunga qaraganda ancha tez parchalanadi. Bu mexanizm spondiloartritda sakroilial bo‘g‘imlarning yemirilish jarayonida ham kuzatilishi mumkin. Kollagen va suyakning parchalanishiga, asosan, matriks metalloproteinazalar (MMP) sabab bo‘ladi. Bu – sinkka bog‘liq endopeptidazalar oilasi bo‘lib, ular ECM tarkibidagi aksariyat komponentlarni parchalash xususiyatiga ega.

Metalloproteinazalar – sinkka bog‘liq proteazalarning metzintsinlar deb ataluvchi oilachasiga mansub fermentlardir. Bu oilachaga yana quyidagilar kiradi: adamlizinlar (ADAMs), trombospondinlarga o‘xshash xususiyatlarga ega ADAMlar (ADAMTSs), astasinlar, serralizinlar, pappalizinlar [11]. “Matriks metalloproteinaza” atamasi ushbu fermentlarning asosiy ikkita xususiyatidan kelib chiqadi: faolligining metal ioniga (sinkka) bog‘liqligi, ECMning tarkibifagi oqsillarni parchalash qobiliyati [1,14]. Bundan tashqari, metalloproteinazalar nafaqat ECM substratlarini, balki hujayra yuzasidagi ayrim molekulalarni va hujayra tashqarisidagi boshqa oqsillarni ham parchalaydi [16].

MMPlar oilasi 28ta a’zodan iborat bo‘lib, ular kollagenazalar, jelatinazalar, membrana turidagi metalloelastazalar, stromelizinlar, matrilizinlar, anamlelilizinlar va tasniflanmagan kichik guruhlarga bo‘linadi [5]. Har bir MMP bir nechta funksional domenlardan tashkil topgan: N-uchli signal peptid domeni (sekretsiya uchun mas’ul); propeptid domeni (katalitik markazdagi sink ioni bilan o‘zaro ta’sir qiluvchi konservativ sistein qoldig‘ini o‘z ichiga oladi); haemopeksinsimon domen (“propeller”shaklidagi tuzilishga ega). MMPlar, odatda, nofaol holatda bo‘lib, bu propeptid domenidagi konservativ sistein bilan katalitik markazdagi sink ionining bog‘lanishi orqali ta’minlanadi. Propeptid qismi olib tashlanganda yoki sistein-sink bog‘i uzilganda, “sistein-switch” mexanizmi orqali fermentlar faollashadi [18,19].

MMPlardagi oqsil miqdori va ferment faolligi orqali nazorat qilinadi:

Gen darajasida MMPlarning ekspressiyasi turli o‘sish omillari, gormonlar, sitokinlar, xemokinlar, o‘sma-induktorlar hamda hujayra-hujayra yoki hujayra-ECM kabi o‘zaro ta’sirlar orqali boshqariladi [15];

Posttranskripsion darajada MMPlar ekspressiyasi mRNKning barqarorlashuvi orqali boshqariladi [17];

Epigenetik o‘zgarishlar ham MMPlar ekspressiyasiga ta’sir qilishi aniqlandi [16].

Propeptid domenining ajralishi quyidagi mexanizmlar orqali sodir bo‘ladi:

- **Proteoliz** (serin proteazalar yoki boshqa MMPlar ta’sirida);
- **Sistein qoldig‘ining oksidlanishi** (neytrafillar ajratgan kislorod ionlari orqali);

Denaturantlar ta’sirida tuzilmaviy buzilish;

- **ph pastligi** [18-20].

MMPlar faolligi ECM strukturaviy komponentlariga yoki hujayra retseptorlariga yopishishi orqali boshqariladi. Shuningdek, ular hujayra ichiga endotsitoz orqali kirib, lizosomal parchalanish yoki qayta ishlash yo‘li bilan ham faoliyati nazorat qilinadi [18-20]. MMPlarning ikkita asosiy ingibitori mavjud: a2-makroglobulin, metalloproteinazalar to‘qima ingibitori (TIMPlar). Ular qonda va ektrasellulyar bo‘shliqda MMPlar faolligini samarali tarzda boshqaradi [2,7].

MMPlar turli hujayralardan ishlab chiqariladi: yallig‘lanish hujayralaridan, stromal hujayralardan, epitelial va endotelial hujayralardan. So‘nggi tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, MMP8 va MMP9 metalloproteinazalar kalprotektin bilan stimulyatsiya qilinganida periferik qondagi mononuklear hujayralar tomonidan ishlab chiqarilgan [2,3]. Kalprotektin darajasi axSpA bilan og‘rigan bemorlar qon zardobida oshganligi aniqlangan. Shuningdek, u sinovial yallig‘lanish, suyak eroziyasi va tog‘ay shikastlanishida muhim rol o‘ynashi isbotlangan [17].

Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, MMPlar, ayniqsa, MMP3 sitokinlar ta’sirida bo‘g‘imlardagi yallig‘lanish paytida hosil bo‘ladi. SpA bilan kasallangan bemorlarning bo‘g‘im ichi to‘qimalarida MMP3 darajasi periferik qondagi mononuklear hujayralarga qaraganda ancha yuqori bo‘ladi [15]. Bu qon zardobidagi MMP miqdorini o‘lchash orqali SpAni aniqlash, kasallik og‘irligini baholash va TNF-ingibitorlari bilan davolashga sezuvchanligini oldindan aniqlashga imkon berishi mumkin. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, MMP3 miqdori SpA bilan kasallanganda sog‘lom odamlarga qaraganda yuqoriroq bo‘ladi. Shuningdek, qondagi MMP3 miqdorining oshishi AS rivojlanish xavfini oshiradi [7]. MMP3 ko‘rsatkichlarining yuqori bo‘lishi, ko‘pincha, kasallik og‘irligi bilan bog‘liq va periferik bo‘g‘imlarning ham shikastlanishini ko‘rsatadi. Lekin MMP3 darajasi bilan kasallik faolligi indekslari o‘rtasidagi bog‘liqlik ba’zan qarama-qarshi natijalarni beradi [8,9,12]. Shuningdek, MMP3 va II tip kollagen parchalanish mahsuloti (CTX-II) birgalikda kasallikning progressiyasini oldindan aytishda foydali bo‘lishi mumkin [4].

Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, MMP3 miqdorining bazal ko‘rsatkichi va ma’lum vaqt davomida o‘zgarishi PsA va ASda TNF-ingibitorlari bilan davolashga nisbatan reaksiyani oldindan aytib berishi mumkin. Tadqiqotda etanersept bilan davolanyotgan 43 nafar PsAli bemorda: davolanishdan oldin barcha ko‘rsatkichlar (MMP3, C-reaktiv oqsil, qon tomir o‘sishini rag‘batlantiruvchi omil – VEGF) sog‘lom odamnikiga qaraganda yuqori bo‘lgan, olti oylik davolashdan so‘ng faqat MMP3 darajasi pasaygan [3]. Shu sababli MMP3 kasallikni davolash jarayoniga erta javob reaksiyasini baholashda foydali biomarker sifatida tavsiya etilmoqda.

PsA bemorlarida o‘tkazilgan tadqiqotlarda, 24 nafar bemor adalimumab bilan davolangan. 12 haftalik davolashdan so‘ng qonda MMP3 darajasi sezilarli darajada pasayganligi aniqlangan, lekin boshqa ehtimoliy biomarkerlarda bunday o‘zgarish bo‘lmagan [4]. Shuningdek, MMP13 darajasi ham sinovial to‘qimalarda pasaygani aniqlangan [19].

Yallig‘lanish jarayonini muvoffaqiyatli davolash ASga xos bo‘lgan suyak va bo‘g‘imning shikastlanishini tuzatishga yordam berishi mumkin, bu yangi suyak hosil bo‘lishi va suyak zichligining oshishi orqali yuz beradi [5].

Bundan tashqari, MMP3ning periferik artrit bilan bo‘g‘liqligi isbotlangan. Tadqiqotda periferik artrit bo‘lgan erkak bemorlar etanersept bilan 3 va 12 oylik

davolashdan so‘ng qondagi MMP3 darajasi sezilarli darajada kamaygan, ammo faqatgina aksial shakli bo‘lgan bemorlarda bu o‘zgarish kuzatilmagan [3,6]. MMP3 periferik bo‘g‘imlarning sinovial qavatida joylashgan fibroblastlar va makrofaglar tomonidan ishlab chiqariladi [15]. Tadqiqotchilar, shuningdek, qondagi MMP3 darajasi erkak AS bemorlarda ayollarnikiga qaraganda yuqori ekanligini aniqlashgan. Ular testosteron gormoni MMP3 geni va oqsili ishlab chiqarilishini kuchaytirishini isbotlashgan [4].

Xulosa

1. Yuqoridagilardan kelib chiqib SpA, xususan AS patogenezida MMPlarni chuqurroq o‘rganish xozirgi revmatologiyaning dolzarb muammolaridan sanaladi. Tanadagi suyuqliklardagi MMP miqdorini aniqlash SpAni aniqlash va dorilarga javobini baholash uchun aniq biomarker bo‘lishi mumkin.

2. MMPning miqdorini aniqlash boshqa biomarkerlarga qaraganda ishonchli ma’lumotlarni beradi. Shu sababli bu yo‘nalishda tadqiqotlar davom ettirilishi lozim.

Adabiyotlar ro‘yxati bilan tahririyatda tanishish mumkin

AKSIAL SPONDILOARTRIT PATOGENEZIDA MATRIKSLI METALLOPROTEINAZALARNING ROLI

Nabiyeva D.A., Muhammadiyeva S.M.,
Israilov A.A., Raximzoda F.E.

Aksial spondiloartrit surunkali yallig‘lanishli kasallik guruhi bo‘lib, organizmdagi genetik moyillik tufayli yuzaga chiqadi va, asosan, sakroiliit bilan namoyon bo‘ladi. Kasallikning erta bosqichlarida o‘ziga xos klinik va laborator belgilarning yo‘qligi kasallikni o‘z vaqtida davolashning kechikishiga olib keladi. Qolaversa, aksial spondiloartrit bo‘lgan bemorlarning hammasi ham o‘sma nekrozi omili ingibitoriga yetarlicha javob bermaydi. Bularning barchasi kasallikning patogenezini chuqur o‘rganish va unga xos biomarkerlarni aniqlash uchun turtki bo‘ladi. Aksial spondiloartrit patogenezida yallig‘lanish muhim rol o‘ynaganligi sababli, tadqiqotchilar bo‘g‘imlarda hosil bo‘ladigan sinovial yallig‘lanish belgisi hisoblangan matriks metalloproteinazalarning roli kasallik patogenezida muhim deb hisoblaydi. Tadqiqotlarda zardobdagi matriks metalloproteinaza darajasini aniqlash aksial spondiloartritni erta tashxislash, kasallikning og‘irligini baholash va organizmning TNF ungibitorlariga javob reaksiyasini bilishda muhimligi aniqlangan.

Kalit so‘zlar: *aksial spondiloartrit, yallig‘lanish, o‘sma nekrozi omili, TNF ingibitori, matriks metalloproteinaza, biomarkerlar.*

Mualliflar haqida ma’lumot

Nabiyeva Dildora Abdumalikovna, d.m.n., prof., Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-son fakultet va gospital terapiya, revmatologiya, kasb patologiyasi kafedrasi mudiri. Tel: +998903597515, e-mail: dil_nab@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7879-1522

Muhammadiyeva Sevara Murodullayevna, d.m.n., Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-son fakultet va gospital terapiya, revmatologiya, kasb patologiyasi kafedrasi dotsenti. Tel: +998998023866, e-mail: sevaramuhammadiyeva23@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5010-257X

Israilov Abdusattor Abdigapparovich, Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-son fakultet va gospital terapiya, revmatologiya, kasb patologiyasi kafedrasi assistenti. Tel.+998977516055, e-mail: Sattorusa@yahoo.com

Raximzoda Farangiz Erkin qizi Toshkent davlat tibbiyot universiteti terapiya mutaxassisligi bo‘yicha 2-bosqich magistratura talabasi. Tel.+998916227129, e-mail: raximzodafarangiz@gmail.com