616.728.2-002.77:575.224:577.152

TIZZA BO‘G‘IMLARI ARTROZIDA DESTRUKTIV O‘ZGARISHLAR RIVOJLANISHIDA MATRIKSLI METALLOPROTEINAZLAR GENETIK POLIMORFIZMINING AHAMIYATI

Isroilov A.A.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya. Ushbu maqolada tizza bo‘g‘imlari artrozida destruktiv o‘zgarishlar rivojlanishining molekulyar-genetik mexanizmlari tahlil qilingan. Matriksli metalloproteinazlarning bo‘g‘im tog‘ayi ekstrasellyulyar matriksini parchalashdagi o‘rni, ularning biologik xususiyatlari va yallig‘lanish mediatorlari bilan o‘zaro bog‘liqligi yoritilgan. Ayniqsa, matriksli metalloproteinazlar genlaridagi polimorfizmlar tizza bo‘g‘imlari artrozining erta rivojlanishi, tez rivojlanib borishi va klinik og‘ir kechishi bilan bog‘liq ekani haqidagi ilmiy ma’lumotlar umumlashtirilgan. Genetik polimorfizmlarni o‘rganishning kasallikni kechshini bashorat qilish va individuallashtirilgan davolash chora tadbirlarini ishlab chiqishdagi ahamiyati ko‘rsatib berilgan.

Kalit so‘zlar: tizza bo‘g‘imlari artrozi, gonartroz, matriksli metalloproteinazlar, genetik polimorfizm, tog‘ay degradatsiyasi, osteoartroz.

Аннотация: В данной статье проанализированы молекулярно-генетические механизмы развития деструктивных изменений при остеоартрозе коленного сустава. Освещена роль матриксных металлопротеиназ в деградации внеклеточного матрикса суставного хряща, их биологические свойства, а также взаимосвязь с медиаторами воспаления. Особое внимание уделено обобщению научных данных, свидетельствующих о связи полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ с ранним началом, быстрым прогрессированием и тяжёлым клиническим течением остеоартроза коленного сустава. Показана значимость изучения генетических полиморфизмов для прогнозирования течения заболевания и разработки индивидуализированных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, гонартроз, матриксные металлопротеиназы, генетический полиморфизм, деградация хряща, остеоартроз.

Abstract. This article analyzes the molecular and genetic mechanisms underlying the development of destructive changes in knee osteoarthritis. The role of matrix metalloproteinases in the degradation of the extracellular matrix of articular cartilage, their biological characteristics, and their interactions with inflammatory mediators are discussed. Particular attention is paid to scientific evidence indicating an association between polymorphisms in matrix metalloproteinase genes and the early onset, rapid progression, and severe clinical course of knee osteoarthritis. The

significance of studying genetic polymorphisms for predicting disease progression and for developing personalized therapeutic strategies is highlighted.

Keywords: knee osteoarthritis, gonarthrosis, matrix metalloproteinases, genetic polymorphism, cartilage degradation, osteoarthritis.

Kirish

Osteoartroz (OA) — bo‘g‘imlarning surunkali, avj olib kechuvchi kasalligi bo‘lib, u bo‘g‘im tog‘ayining degeneratsiyasi, keyinchalik subxondral suyakdagi o‘zgarishlar, osteofitlar shakllanishi hamda reaktiv sinovit rivojlanishi bilan tavsiflanadi [1]. Hozirgi vaqtda osteoartrozni yagona nozologik birlik sifatida emas, balki o‘xshash patomorfologik jarayonlar va rivojlanishning umumiy patogenetik xususiyatlariga ega bo‘lgan kasalliklar guruhi sifatida qarash tushunchasi keng qo‘llanilmoqda.

Osteoartroz bo‘g‘im patologiyalarining eng keng tarqalgan shakllaridan biri hisoblanib, aholining taxminan 10–12 foizida uchraydi [2]. Kasallik yosh bilan bevosita bog‘liq bo‘lib, ko‘p hollarda 30–35 yoshdan keyin rivojlanadi, 70 yoshdan oshgan shaxslarda esa 90 foiz holatlarda aniqlanadi. Osteoartroz erkaklar va ayollarda deyarli bir xil chastotada uchraydi, biroq qo‘l panjalari bo‘g‘imlari artrozi istisno bo‘lib, u ayollarda 10 marta ko‘proq uchraydi va naslda ayol tarafdan uzatilishi qayd etilgan. Osteoartroz hozirgi zamon revmatologiyasida eng dolzarb tibbiy-ijtimoiy muammolardan biri hisoblanadi [3]. Bu kasallik suyak-bo‘g‘im tizimining surunkali, progressiv kechuvchi degenerativ-distrofik shikastlanishi bilan tavsiflanib, bemorlarning mehnat qobiliyati pasayishi, hayot sifati yomonlashishi va nogironlik darajasining oshishiga olib keladi. Osteoartrozning eng ko‘p zararlaydigan bo‘g‘imlaridan biri bu tizza bo‘g‘imi bo‘lib, klinik amaliyotda ushbu holat gonartroz atamasi bilan ifodalanadi. Aholining qarishi, ortiqcha vazn, jismoniy faollikning kamayishi hamda modifikatsiyalanuvchi xavf omillarining ko‘payishi tizza bo‘g‘imlari artrozining tarqalish chastotasini yildan-yilga oshirib bormoqda [4].

So‘nggi yillarda osteoartrozni faqat jismoniy yuklanish va yoshga bog‘liq o‘zgarishlar natijasi sifatida emas, balki yallig‘lanish reaksiyalari, molekulyar signal yo‘llari va genetik omillar ishtirokida kechadigan murakkab patologik jarayon sifatida talqin qilish tushunchasi shakllandi. Ushbu qarashlar asosida bo‘g‘im tog‘ayi degradatsiyasida ekstrasellyulyar matriks metabolizmining buzilishi va uni parchalovchi ferment tizimlarining faollashuvi asosiy o‘rinlardan birini egallaydi [5]. Ana shu fermentlar orasida matriksli metalloproteinazlar alohida ahamiyatga ega bo‘lib, ularning ekspressiyasi va faolligi genetik polimorfizmlar bilan bevosita bog‘liq ekani ko‘plab tadqiqotlarda isbotlangan.

Tizza bo‘g‘imlari artrozining patogenetik asoslari quydagilardan iboratdir. Tizza bo‘g‘imlari artrozining morfologik substratini bo‘g‘im tog‘ayining rivojlanib

ISSN 3030-3907

boruvchi degradatsiyasi tashkil etadi. Bu jarayon xondrotsitlar metabolizmining izdan chiqishi, sintetik va katabolik faoliyat o‘rtasidagi muvozanatning buzilishi bilan boshlanadi [6]. Normal holatda xondrotsitlar kollagen II turi va proteoglikanlar sintezini ta’minlab, tog‘ay to‘qimasining mexanik barqarorligini saqlab turadi. Artroz sharoitida esa yallig‘lanish mediatorlari, oksidativ stress va proteolitik fermentlar ta’sirida anabolik jarayonlar susayadi va matriks degradatsiyasi ustunlik qiladi.

Patologik jarayon davomida subxondral suyakda skleroz va mikrosinishlar yuzaga keladi, sinovial pardada esa past darajali surunkali yallig‘lanish shakllanadi. Bu o‘zgarishlar bir-biri bilan uzviy bog‘liq bo‘lib, bo‘g‘im ichida «yallig‘lanish – degradatsiya – remodellyatsiya» zanjirini hosil qiladi [7]. Ushbu zanjirda matriksli metalloproteinazlar ekstrasellyulyar matriksning asosiy tarkibiy qismlarini parchalovchi asosiy ijrochi mexanizm hisoblanadi.

Matriksli metalloproteinazlarning biologik xususiyatlari quyidagilardan iborat, ya’ni ular sink ioniga bog‘liq endopeptidazalar bo‘lib, ekstrasellyulyar matriks komponentlarini degradatsiya qilish qobiliyatiga ega [8]. Ushbu fermentlar normal fiziologik holatlarda to‘qimalarning o‘sishi, yangilanishi va remodellanishida ishtirok etadi. Biroq patologik sharoitlarda ularning ortiqcha ishlab chiqarilishi to‘qimalar parchalanishiga olib keladi. Hozirgi kunda inson organizmida yigirma beshdan ortiq matriksli metalloproteinaz turlari aniqlangan bo‘lib, ular funksional xususiyatlariga qarab bir nechta guruhlarga ajratiladi [9].

Tizza bo‘g‘imlari artrozida ayniqsa kollagenazalar, jelatinazalar va stromelizinlar katta ahamiyat kasb etadi. MMP-1 va MMP-13 kollagen II turini parchalash qobiliyatiga ega bo‘lib, tog‘ay matriksining asosiy ustunini yemirib yuborishi mumkin. MMP-3 nafaqat matriks komponentlarini degradatsiya qiladi, balki boshqa metalloproteinazlarni faollashtirish orqali kaskad ta’sir ko‘rsatadi [10]. MMP-9 esa jelatin va denaturatsiyalangan kollagenni parchalash orqali tog‘ay va subxondral suyakdagi qayta qurilish jarayonlarini tezlashtiradi.

Matriksli metalloproteinazlarning tog‘ay degradatsiyasidagi o‘rni esa quyidagilar hisoblanadi. Artroz sharoitida matriksli metalloproteinazlar faolligining oshishi yallig‘lanish sitokinlari, xususan interleykin-1β va o‘sma nekrozi faktori α ta’sirida yuzaga keladi. Bu mediatorlar xondrotsitlarda MMP genlarining transkripsiyasini rag‘batlantiradi va to‘qimada proteolitik muhitni shakllantiradi. Natijada kollagen tolalari parchalanadi, proteoglikanlar yo‘qoladi va tog‘ay to‘qimasi o‘zining elastik va amortizatsiya funksiyalarini yo‘qotadi [11].

Bundan tashqari, matriksli metalloproteinazlar xondrotsit apoptozini kuchaytirishi, sinovial pardada yallig‘lanishni qo‘llab-quvvatlashi hamda subxondral suyak remodellyatsiyasiga ta’sir ko‘rsatishi orqali artrozning klinik va morfologik progressiyasiga hissa qo‘shadi.

ISSN 3030-3907

Matriksli metalloproteinazlar genlarining genetik polimorfizmi inson genomida keng tarqalgan hodisa bo‘lib, ma’lum genlarning ekspressiya darajasi va funksional faolligiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Osteoartroz patogenezini o‘rganishda matriksli metalloproteinazlar genlaridagi polimorfizmlar alohida e’tibor markazida turadi [12]. Ushbu polimorfizmlar ko‘pincha gen promotor sohasida joylashgan bo‘lib, transkripsiya jarayonining faolligiga ta’sir etadi.

Ilmiy adabiyotlarda MMP-1, MMP-3, MMP-9 va MMP-13 genlarining ayrim polimorfik variantlari tizza bo‘g‘imlari artrozining rivojlanishi va og‘ir kechishi bilan bog‘liq ekanligi qayd etilgan. Masalan, MMP-1 genining ayrim allel variantlari kollagenaza ekspressiyasini oshirib, tog‘ay degradatsiyasini tezlashtirishi mumkin [13]. Shuningdek, MMP-3 genining muayyan genotiplari ferment faolligini kuchaytirib, boshqa metalloproteinazlar kaskad faollashuviga sabab bo‘ladi.

Genetik polimorfizm va klinik-strukturaviy o‘zgarishlar o‘rtasidagi bog‘liqlik mavjud bo‘lib, ular quyidagilardan iborat. Klinik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, matriksli metalloproteinazlar genlarining ayrim polimorfik variantlariga ega bo‘lgan shaxslarda tizza bo‘g‘imlari artrozi ertaroq boshlanadi va tezroq avj olib borishi qayd etilgan [14]. Bunday bemorlarda rentgenologik jihatdan tog‘ay qalinligining tez kamayishi, osteofitlar shakllanishi va bo‘g‘im yoriqlarining torayishi kuzatiladi. Klinik jihatdan esa og‘riq sindromining kuchli ifodalanishi, harakat cheklanishi va funksional buzilishlar ustunlik qiladi. Ushbu ma’lumotlar matriksli metalloproteinazlar genetik polimorfizmini artroz rivojlanishi uchun muhim xavf omili sifatida qarashga asos beradi. Shu bilan birga, genetik xususiyatlar muhit omillari, metabolik buzilishlar va mexanik yuklanish bilan o‘zaro ta’sirda kasallik fenotipini belgilaydi [15].

Matriksli metalloproteinazlar gen polimorfizmining klinik ahamiyati quyidagilardan iborat bo‘lib, ularni o‘rganish tizza bo‘g‘imlari artrozida shaxsiylashtirilgan tibbiyot konsepsiyasini rivojlantirish uchun muhim imkoniyatlar yaratadi. Genetik markerlar yordamida kasallikka moyil shaxslarni erta aniqlash, rivojlanish xavfini baholash va davolash chora tadbirlarini individual tanlash imkoniyatini beradi [16]. Kelajakda matriksli metalloproteinazlar faolligini maqsadli tarzda to‘xtatuvchi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish ushbu genetik ma’lumotlarga tayanishi mumkin.

Xulosa. Tizza bo‘g‘imlari artrozida destruktiv o‘zgarishlar rivojlanishida matriksli metalloproteinazlar yetakchi patogenetik ahamiyatga ega. Ushbu fermentlarni kodlovchi genlar polimorfizmi ularning ekspressiyasi va faolligini o‘zgartirib, tog‘ay degradatsiyasi va bo‘g‘im strukturalarining yemirilishini tezlashtiradi. Matriksli metalloproteinazlar genetik polimorfizmini chuqur o‘rganish osteoartrozning molekulyar mexanizmlarini yaxshiroq tushunish, erta

ISSN 3030-3907

tashxis va oldindan bashorat qilish hamda individual davolash chora - tadbirlarini shakllantirishda muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Алексеева Л.И. Генетические аспекты остеоартроза // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 4–10.
2. Балабанова Р.М. Остеоартроз коленного сустава // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 5. – С. 92–98.
3. Каратеев Д.Е. Остеоартроз: современные представления // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 2. – С. 123–130.
4. Лапшина С.А. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях суставов // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 4. – С. 612–618.
5. Насонов Е.Л. Ревматология. Москва. Геотар – Медиа. - 2020. – 720 с.
6. Рогова Л. Н., Липов Д. С. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза (обзор литературы) // Волгоградский научно-медицинский журнал. №1. - 2018. – С.12-15
7. Attur M., Krasnokutsky S., Statnikov A., Samuels J., Li Z., Friese O., et al. Inflammatory mediators in osteoarthritis // Current Opinion in Rheumatology. – 2015. – Vol. 27, No. 1. – P. 53–60.
8. Burr D.B., Gallant M.A. Bone remodelling in osteoarthritis // Nature Reviews Rheumatology. – 2012. – Vol. 8, No. 11. – P. 665–673.
9. Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis // The Lancet. – 2019. -Vol. 393, No. 10182. - P. 1745–1759.
10. Loughlin J. Genetic contribution to osteoarthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – Vol. 74, No. 4. – P. 672–675.
11. Malemud C.J. Biologic basis of osteoarthritis // World Journal of Orthopedics. – 2014. – Vol. 5, No. 1. – P. 5–15.
12. Peng L., Xu J., Wu W., et al. Association of MMP-3 polymorphism with osteoarthritis risk // Molecular Biology Reports. – 2013. – Vol. 40, No. 6. – P. 4045–4051.
13. Reynard L.N. Genetic influences on osteoarthritis development // Osteoarthritis and Cartilage. – 2017. – Vol. 25, No. 5. – P. 763–772.
14. Sakao K., Takahashi M., Akiyama H., et al. MMP gene polymorphisms and knee osteoarthritis // Clinical Rheumatology. – 2015. – Vol. 34, No. 2. – P. 363–368.
15. Scanzello C.R., Goldring S.R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis // Arthritis & Rheumatology. – 2012. – Vol. 64, No. 6. – P. 1697–1707.

ISSN 3030-3907

16. Van der Kraan P.M., van den Berg W.B. Chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. – 2012. – Vol. 20, No. 3. – P. 223–232.

ISSN 3030-3907