

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Терапия

Gulandom Zikriyevna Shodikulova
Samarqand Davlat tibbiyot instituti
Zarrina Baxtiyarovna Babamuradova
Samarqand Davlat tibbiyot instituti
Ozod Voxidovich Mirzaev
Samarqand Davlat tibbiyot instituti

BIRIKTIRUVCHI TO'QIMA DIFFERENTSIALASHMAGAN DISPLAZIYASI BOR BEMORLARDA TO'QIMA REMODELLASHTIRISH HOLATINI BAHOLASH

For citation: Gulandom Zikriyevna SHODIKULOVA, Zarrina Baxtiyarovna BABAMURADOVA, Ozod Voxidovich MIRZAEV. STUDY OF THE STATE OF TISSUE REMODELING IN PERSONS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISPLASI. JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. 2021, VOL. 6, ISSUE 1, pp.154-159

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-1-22>

ANNOTATSIYA

Biriktiruvchi to'qima differentsiyalanmagan displaziyasi (BTDD) - turli xil klinik ko'rinishlar bilan ajralib turadigan har xil sindromlar va fenotiplarni o'z ichiga oladi. Ushbu ishning maqsadi 2.9 – turdagi matriksli metalloproteinazalarning (MMP-2,-9) ekspressiyasi, matriksli metalloproteinazalarning to'qima ingibitorlari (TIMP) va ularning magniy ionlari ($Mg + 2$) bilan o'zaro bog'liqligini, BTDD bemorlarning qondagi glikozaminoglikan va glyukuronidaza faolligini aniqlash uchun taqqoslama tekshiruvni o'tkazish. 15 yoshdan 25 yoshgacha ($19,9 \pm 1,42$) bo'lgan 208 ta bemor tekshiruvdan o'tkazildi. Klinik belgilar va rivojlangan asoratlarga qarab, bemorlar 2 guruhga bo'lingan, 1-guruh - 97 BTDD ning tashqi fenotiplar (fenlari) belgilari bo'lgan bemorlar, 2-guruhi - ayrim asoratlari bilan tashqi va ichki fenlarning belgilariga ega bo'lgan 111 ta bemor. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, BTDD bilan kasallangan bemorlarning qonida MMP-2 va MMP-9 ning ko'payishi va TIMP-1ning pasayishi qayd etilgan. Kasallikning avj olib borishi bilan MMP-2 va MMP-9 ekspressiyasi kuchayadi va TIMP-1 nazorat ma'lumotlariga nisbatan kamayadi. Shu bilan birga, bemorlarda $Mg + 2$ ionlarining qonida pasayish kuzatiladi. Shunday qilib, BTDD bilan og'rigan bemorlarda MMP-2 va MMP-9, shuningdek TIMP-1 ekspressiyasidagi o'zgarishlarning dinamikasi patologik jarayonning rivojlanishini va kasallikning prognozini baholash uchun xizmat qilishi mumkin.

Kalit so'zlar: Biriktiruvchi to'qima differentsiyalanmagan displaziyasi, metalloproteinazlar, metalloproteinazalarning to'qima ingibitorlari, magniy ionlari ($Mg + 2$).

Гуландом Зикрияевна Шодикулова
Самаркандский Государственный Медицинский Институт
Заррина Бахтияровна Бабамурдова
Самаркандский Государственный Медицинский Институт
Озод Вохидович Мирзаев
Самаркандский Государственный Медицинский Институт

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕВОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ЛИЦ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

АННОТАЦИЯ

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – включает себе разные синдромы и фенотипы, характеризующиеся разнообразием клинических проявлений. Целью данной работы является проведение сравнительного анализа показателей экспрессии матриксных металлопротеиназ -2,9 (ММП-2,-9), тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) и их взаимосвязь с ионами магния (Mg^{+2}), активностью гликозаминогликанов и глюкуронидазы в крови больных НДСТ. Обследовано 208 лиц в возрасте от 15 до 25 ($19,9 \pm 1,42$) лет. В зависимости от клинических признаков и прогрессирующих осложнений больные были разделены на 2 группы, 1-группа 97 больных с признаками внешних фенотипов (фенов) НДСТ, 2-группа 111 больных с признаками внешних и внутренних фенов, с некоторыми осложнениями. Как показали проведенные исследования, в крови больных с НДСТ отмечалось повышение ММП-2 и ММП-9 и снижение ТИМП-1. С увеличением прогрессирования заболевания экспрессия ММП-2 и ММП-9 увеличивается, а ТИМП-1 снижается, по сравнению с данными в контроле. Одновременно, у больных отмечается снижение в крови ионов Mg^{+2} . Таким образом, динамика изменения экспрессии ММП-2 и ММП-9, а также ТИМП-1 у больных с НДСТ может служить методом оценки прогрессирования патологического процесса и прогноза заболевания.

Ключевые слова: Недифференцированная дисплазия соединительной ткани, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ионы магния (Mg^{+2}).

Gulandom Zikriyevna Shodikulova
Samarqand State medical institute
Zarrina Baxtiyarovna Babamuradova
Samarqand State medical institute
Ozod Voxidovich Mirzaev
Samarqand State medical institute

STUDY OF THE STATE OF TISSUE REMODELING IN PERSONS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISPLASI

ANNOTATION

Objective: to carry out comparative analysis of matrix metalloproteinase's -2,9 (MMP-2, 9), tissue inhibitors of matrix metalloproteinase's (TIMP) expression indexes and their interconnection with magnesium ions (Mg^{2+}), glucosamine-glycans and glucuronidases activity in the blood of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Material and research methods. 208 persons of them aged 15-25 (19.9 ± 1.42) years have been studied. Depending on clinical signs and progressive complications, patients were divided into 2 groups, 1-group 97 patients with signs of external phenotypes (fens) of BTDD, 2-group 111 patients with signs of external and internal fens, with some complications. Results of researches have shown that the blood of patients with BTDD showed an increase in MMP-2 and MMP-9 and a decrease in TIMP-1. As the progression of the disease increases, the expression of MMP-2 and MMP-9 increases and the TIMP-1 decreases, compared to the data in the control group. At the same time, in patients there is a decrease in Mg^{2+} .

ions in blood. Thus, dynamics of changes of MMP-2 and MMP-9 and also TIMP-1 expression in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia may serve as a method of estimation of progressive pathological process and prognosis of the disease.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, matrix metalloproteinase's, inhibitors of matrix metalloproteinase's, magnesium (Mg^{2+}) ions.

Kirish. Biriktiruvchi to'qima differentsiyalashmagan displaziyasi (BTDD) - bu eng keng tarqalgan biriktiruvchi to'qima anomaliyalaridan biridir. Muhim hisoblanadigan jihat - bu muammoning ijtimoiy mohiyati, chunki BTDD ko'pincha yoshlarda aniqlanadi, ya'ni O'zbekistonda harbiy chaqiruv va fertil yoshdagi aholini o'z ichiga oladi. Ko'pincha ushbu toifadagi bemorlarda og'ir skolioz, suyak sinishi, bo'g'imlarning chiqishi, infeksiyon endokardit, tromboemboliya, aritmiya, yurak etishmovchiligi kabi asoratlar xavfi ortadi. O'zbekistonda bunday bemorlarni, xususan, patologik jarayonga yurak va bo'g'imlarni jalb qilgan holda boshqarish bo'yicha tavsiyalar mavjud emas, bu esa turli mutaxassislik shifokorlari tomonidan davolash va diagnostika taktikalarida sezilarli farqlarga olib keladi. Kasallikning patogenezi va rivojlanish masalalari to'liq o'rganilgan emas. BTDD shakllanishining sabablari qatoriga kollagen hosil bo'lishining genetik geterogen anomaliyalari kiradi. Ushbu jarayon buzilishining muhim xususiyati biriktiruvchi to'qima elementlari, kollagen va elastin tolalarining hujayradan tashqari matriksi (HTM), glyukozaminoglikanlarning amorf moddalari (GAG) va glyukuronidazalar (GN) tarkibiy tuzilishidir.

So'nggi o'n yillikda tadqiqotchilar HTM ning fibrillyar oqsillarini magniy ionlari ($Mg + 2$) va metalloproteinazlar (MMP) bilan boshqarilishining ahamiyatiga alohida e'tibor berishdi. Magniy ($Mg + 2$) ning pasayishi - endoteliyning shikastlanishiga, HTM tarkibiy qismlarining, shuningdek fibrillogenez jarayonida ishtirok etadigan fermentlarning hosil bo'lishiga mas'ul bo'lgan kollagen va elastinning fazoviy tashkil etishining buzilishiga olib keladi. $Mg + 2$ ning past konsentratsiyasi yurak-qon tomir tizimi va tayanch-harakat tizimining faoliyatiga, ayniqsa mitral qopqoq prolapsidagi varaqalarining miksomatoz degeneratsiyasi chastotasiga, yurak ritmining buzilishiga ta'sir qiladi. Shu bilan birga, MMP faolligining buzilishi stromani tashkil etuvchi element sifatida HTMning shikastlanishiga olib keladi, bu nafaqat hujayralar uchun tayanch bo'lib xizmat qiladi, balki metabolik jarayonlarda hujayraning ko'payishi, differentsiatsiyasi, migratsiyasiga, apoptoz va angiogenez, shuningdek biologik faol o'sish omillariga ta'sir qiladi. Hozirgi vaqtda MMPlar to'qimalarni qayta tiklashning asosiy omillari ekanligi aniqlandi. Bir qator sabablarga ko'ra bu oqsillar barcha to'qimalarda, ontogeneznining barcha bosqichlarida namoyon bo'ladi; ular hujayralararo bo'shliqda ajralib chiqadi va fiziologik sharoitda ishlaydi; ularning ekspressiyasi faqat to'qimalarni intensiv qayta qurish sharoitida tartibga soladi va faollashadi. Ko'p funktsional MMP oqsillari apoptoz va angiogenez mexanizmida ishtirok etadi. Bundan tashqari, ma'lumki, bular fibrillyar kollagenlarni denaturatsiyalashga qodir bo'lgan yagona proteolitik fermentlardir. MMPlarning tabiiy antagonistlari - matriksli metalloproteinazlarning to'qima ingibitorlari (TIMP), shuningdek, MMP faoliyatini tartibga soluvchi va modellashtiradigan HTM oqsillarining subfamilasidir. Hozirda 20 dan ortiq MMP va TIMP ajratilgan.

MMP va TIMP ekspressiyasi o'rtasidagi muvozanat to'qima o'sishi va rivojlanishi bilan kechadigan fiziologik jarayonlarda ham, turli patologiyalarda, shu jumladan, biriktiruvchi to'qima displaziyasida ham beqarordir. MMP-2 va MMP-9 MMP oilasining eng keng tarqalgan vakillari bo'lib hisoblanadi. Ushbu fermentlar denatura qilingan kollagenlarni, fibronektin, lamin, entaktin, elastin va boshqalarni parchalash xususiyatiga ega. MMP-2 va MMP-9 angiogenez bilan bog'liq bo'lgan invaziv jarayonlarni rag'batlantirishi fibrillyar kollagen 4 tipini gidrolizlash qobiliyatiga bog'liq ekanligi aniqlandi. Biologik suyuqliklarda nisbatan past molekulyar og'irlik va eruvchanlik MMP va TIMP ni qon zardobiga to'qima ekspressiyasiga mutanosib ravishda kiritish qobiliyatini beradi. Shuning uchun MMP va TIMP darajasidagi o'zgarishlar BTDD ni differentsial diagnostika, bashorat qilish va davolash uchun mumkin bo'lgan istiqbolli biologik belgilar sifatida qaraladi [17].

Yuqoridagilarni inobatga olgan holda ushbu tadqiqotning maqsadi BTDD bilan og'riqan bemorlarda MMP-2, -9, TIMP ekspressiyasi ko'rsatkichlari va ularning $Mg + 2$ ionlari bilan aloqasi, glyukozaminoglikanlar va glyukuronidaza faolligini taqqoslab tahlil qilish.

Materiallar va usullar

Aholini tekshirish rejasida 208 kishini o'rganish mo'ljallangan, shu jumladan 15 yoshdan 28 yoshgacha ($20,13 \pm 0,66$) bo'lgan 97 (46,4%) erkak va 111 (53,6%) ayollar tekshirilgan.

Klinik belgilar va rivojlanadigan asoratlarga qarab, bemorlar 2 guruhga bo'lingan, 1-guruh - 97 BTDD ning tashqi fenotiplari (fenlari) belgilari bo'lgan bemorlar, 2-guruhi - ayrim asoratlari bilan tashqi va ichki fenlarning belgilariga ega bo'lgan 111 bemor. Nazorat guruhi 19.9 ± 1.56 yoshdagi, BTDD belgilariga ega bo'lmagan va tekshiruvga ixtiyoriy ravishda og'zaki rozilik bergan, 20 ga teng sog'lom odamlardan iborat edi. Qon zardobini ajratish va quyidagilarni: Mg + 2 ionlari mol / l (atom yutish spektrofitoritit markasi AF 610 - A, LTD Xitoy); P.N.Sharaev va boshqalarning modifikatsiyalangan usuli bo'yicha matriksli metalloproteinazalarining MMP-2 va MMP-9 hamda TIMP-1, umumiy glikozaminoglikanlarning darajasi, spektrofitorimetrik usul bilan (F-96, LTD Xitoy spektrofitorimetrida) glyukuronidaza faolligini aniqlash uchun ertalab och qoringa, bemorlar venasidan qon tekshirildi.

Olingan natijalarning muhokamasi

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, BTDD bilan kasallangan bemorlarning qonida MMP-2 va MMP-9ning ko'payishi va TIMP-1ning pasayishi qayd etilgan. Kasallikning avj olib borishi bilan MMP-2 va MMP-9 ekspressiyasi kuchayadi, TIMP-1 esa nazorat guruhidagi tekshiruvlar ma'lumotlarga nisbatan kamayadi (1-jadval).

1 – Jadval.

BTDD bilan og'rigan bemorlarning qon zardobida Mg + 2 ionlarining tarkibi, GAG, GN, MMP va TIMP-1 ko'rsatkichlari, M ± m

Guruh	Mg ²⁺ , mol/l	ΓΑΓ, mkm/l	ΓH, mkm/l	MMPI-2 ng/ml	MMPI-9 ng/ml	TIMP – 1 ng/ml
1-guruh (n=97)	0,83±0,0 26	5,08±0,22	211,2±5.4 1	201,7±8,29	505,5±14,08	395,1±12,92
2-guruh (n=111)	*^0,76± 0,021	*5,32±0,1 8	^222,3±5, 8	*^220,8±10, 86	*^547,6±10, 12	*^362,7±10, 5
Nazorat guruhi (n=20)	0,91±0,0 51	4,86±0,20 4	203,5±9,0 5	190,5±8,9	485,6±21,7	420,8±20,03

* - p<0,05 nazorat guruhiga nisbatan

^ - p<0,05 1-guruhga nisbatan

Shu bilan birga, MMP-2 + MMP-9 / TIMP-1 formulasi bo'yicha hisoblangan MMP va TIMP-1 o'rtasidagi integral koeffitsient nisbati muvozanati buzilgan, bu 1-guruhdagi bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan 11,8% (p> 0, 05) marta va 2-guruhda 31,7% (p> 0,01) marta yuqori bo'lgan.

Shu bilan birga, bemorlarda Mg + 2 ionlarining qonida pasayish kuzatiladi, bu 1 guruhdagi bemorlarda nazorat ma'lumotlariga qaraganda 8% ga (p> 0,05), 2 guruhda esa 16,5% (p<0,05) ga kam. Qonda Mg + 2 ionlarining pasayishi fonida proteolitik fermentlar GAG va GN faolligining oshishi kuzatilmogda, bu esa 1-guruhdagi bemorlarda nazorat guruhidagi bemorlarga nisbatan 4,5 va 3,8% ga (p> 0,1), 2-guruhdagi bemorlarda 9.5 va 12,2% (p<0,05) ga mos ravishda o'zgaragan.

Binobarin, BTDD bilan kasallangan bemorlarda Mg + 2 ionlari darajasining pasayishi kuzatiladi, bu bir vaqtning o'zida kollagen hosil bo'lish jarayonlarining buzilishi, qon oqimiga tushadigan atipik past molekulyar og'irlikdagi GAGlar sintezining ko'payishi bilan namoyon bo'ladi. GAGni to'qimalardan chiqarilishining kuchaygan jarayoni MMP-2 va MMP-9, shuningdek GN ta'sirida ularning degradatsiyasidan oshib ketadi, deb taxmin qilish mumkin.

Ma'lumki, GN b-glyukuronidaza va b-glyukozaminidazaning umumiy faolligini tavsiflaydi va antiglyukuronidaza tomonidan bloklanishi tufayli faollashadi, bu esa organizmning himoya mexanizmlari holatini aks ettiradi. GN ning faollashishi TIMP-1 ifodasining pasayishi natijasida yuzaga kelishi mumkin. MMP-2 va MMP-9 ning TIMP-1 bilan o'sishining ahamiyatini va ularning Mg + 2, GAG va GNN tarkibidagi pasayish bilan o'zaro bog'liqligini asoslash uchun ushbu ko'rsatkichlar o'rtasida Pirson korrelyatsion tahlil o'tkazildi.

Shunday qilib, 1 guruhdagi bemorlarda MMP-2 va MMP-9 parametrlarining ortishi, TIMP-1 va Mg + 2 ionlarining pasayishi ($r = -0.22-0.28$, $p > 0.05$) va GAG va GN ($r = +0.24-0.31$, $p > 0.05$) faolligining ortishi nazorat ma'lumotlari bilan taqqoslaganda ularning o'rtasida aniq bog'liqlik mavjud edi.

Shu bilan birga, 2 guruhdagi bemorlarda MMP-2 va MMP-9 ekspressiyasi TIMP-1 faolligi parametri bilan aniq, teskari korrelyatsiyaga ega edi ($r = -0.83-0.82$, $p < 0.01$). Mg + 2 ionlari parametrlarining pasayishi bilan ($r = -0.69-0.80$, $p < 0.02$ va $p < 0.01$) va GAG parametrlari ($r = -0.80-0.832$, $p < 0.01$) bilan GN ($r = -0.77-0.81$, $p < 0.01$) to'g'ridan to'g'ri bo'g'liqlik aniqlandi. TIMP-1 ifodasi qondagi Mg + 2 ionlari darajasining pasayishi bilan ($r = -0.75$, $p < 0.01$) va teskari ravishda proteolitik fermentlar GAG ($r = -0.84$, $p < 0.01$) va GN ($r = -0.86$, $p < 0.01$) bilan o'zaro bog'liq. Demak, yurak-qon tomir tizimi va mushaklar-skelet tizimining asoratlarga o'tish bilan BTDD klinik belgilarining rivojlanishining sababi MMP ning faollashishi deb taxmin qilish mumkin. MMP-2 va MMP-9, shu jumladan TIMP-1 ning ingibitorlovchi ta'siri Mg + 2 ionlarining tarkibi va GAG va GN proteolitik fermentlarining induksiyasining pasayishiga bog'liq. BTDD bilan og'rigan bemorlarda MMP-2 va MMP-9, shuningdek TIMP-1 ekspressiyasi yomonlashishi bilan o'zgarib borishini hisobga olsak, bu ularni kasallikning patologik jarayoni va bashoratining belgilari sifatida foydalanish imkoniyatini ko'rsatadi.

Xulosa: BTDD bilan og'rigan bemorlarda MMP-2 va MMP-9 ekspressiyasining ko'payishi va TIMP-1ning pasayishi aniqlandi va ularning Mg + 2 ionlarining pasayish, GAG va GN induksiyalari bilan aloqalari borligi aniqlandi. Bu birinchi guruhga qaraganda ikkinchi guruhdagi bemorlarda ko'proq sezilgan. MMP-2, MMP-9 va TIMP-1 ekspressiyasining o'zgarishi dinamikasi, BTDD bilan og'rigan bemorlarning klinik belgilariga qarab, patologik jarayonning rivojlanishini va kasallikning prognozini baholash uchun usul bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Foydalangan adabiyotlar

1. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium; A brief review // Magnesium and Trace Elements.- 2011.- Vol.10.- P.167-171.
2. Babamuradova Z.B. Значение фенотипических, генетических маркеров на развитие, течение и раннюю диагностику недифференцированной дисплазии соединительной ткани // PhD dissertatsiya. – 2020. – 15-20 bet.
3. Babamuradova Z.B., Shodikulova G.Z., Mirzaev O.V. Treatment of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia in mitral valve prolapse with varying degrees of mitral regurgitation // European Science Review – Vena, 2018. – Volume 3-4, March-April. – P.140-143
4. Bobkowski W., Nowak A., Durlach J. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapsed //Magnes. Res.- 2005.- Vol.18 (1).- P.35-52.
5. Cauwe B., Van den Steen P.E., Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases //Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.- 2007.- Vol.42(3).- P.113-185.
6. Chubanov V., Waldegger S., Mederos Y. et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2004.- Vol.101(9).- P.2894-2899.
7. Feng W., Benz F.W., Cai J. et al. Metallothionein disulfides are present in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart and increase under conditions of oxidative stress //J. Biol. Chem.- 2006.- Vol.281(2).- P.681-687.
8. Guo H., Lee J.D., Uzui H. et al. Effects of folic acid and magnesium on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells //Circ. J.- 2006.- Vol.70(1).- P.141-146.
9. Maleski C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview //Front. Biosci.- 2006.- Vol.11.- P.1696-1701.

10. Pages N., Gogly B., Godeau G. et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) //Magnes Res.- 2003.- Vol.16(1).- P.43-48.
11. Shodikulova G.Z., Babamuradova Z.B., Toirov E.S. Clinical biochemical features in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia // European Science Review – Vena, 2016. – Volume 1, May. – P.129-131.
12. Shodikulova G.Z., Babamuradova Z.B., Occurrence of clinical options of undifferentiated connective tissue dysplasia in uzbek population// International Journal of Psychosocial Rehabilitation. Volume 24-Issue 2.
13. Shodikulova G.Z., Babamuradova Z.B., Mirzaev O.V., Assessment of extracellular matrix condition in persons with undifferentiated connective tissue dysplasia// International Journal of Pharmaceutical Research. Volume 12-Issue
14. Shodikulova G.Z., Mirzaev O.V., Babamuradova Z.B. Prevalence of clinical options of undifferentiated connective tissue dysplasia in uzbek population// LXIV international correspondence scientific and practical conference “EUROPEAN RESEARCH: innovation in science, education and technology”/ - London, United Kingdom, 2020. - P. 90-92
15. Tani C., Carli L., Vagnani S. et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease // J. Autoimmun. 2014. Vol. 48-49. P. 46-49