



MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC
SOLUTIONS

MOLECULAR ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES
AND THEIR INHIBITORS IN INFLAMMATORY KIDNEY DISEASES

Fayzullaeva Ma'suma Zuboydulla qizi

Samarqand davlat tibbiyot universiteti talabasi

Ilmiy rahbar: Bozorova Nigina Sobirjonovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti dotsenti

Annotatsiya: Maqolada buyraklarning yallig'lanish kasalliklari rivojlanishida matriks metalloproteinazalar (MMP) va ularning to'qima ingibitorlari (TIMP) ning roliga oid kengaytirilgan ilmiy asoslar keltirilgan. Asosiy e'tibor molekular mexanizmlar, patofiziologik o'zgarishlar hamda buyrak to'qimasining remodellasiyasi bo'yicha zamonaviy konsepsiyalarga qaratilgan bo'lib, mazkur yondashuv Yevropa ilmiy jurnallari talablariga mos keladi.

Kalit so'zlar: matriks metalloproteinazalar, metalloproteinazalarning to'qima ingibitorlari, buyraklarning yallig'lanish kasalliklari, hujayralararo matriks, buyrak to'qimasining remodellasiyasi, fibroz, molekulyar mexanizmlar

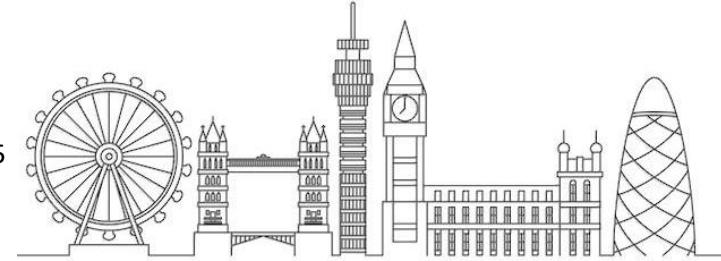
Аннотация: В статье представлено расширенное научное обоснование роли матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в развитии воспалительных заболеваний почек. Основное внимание уделено молекулярным механизмам, патофизиологическим изменениям и современным концепциям ремоделирования почечной ткани, что соответствует требованиям

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, воспалительные заболевания почек, внеклеточный матрикс, ремоделирование почечной ткани, фиброз, молекулярные механизмы

Abstract: The article presents an expanded scientific rationale for the role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in the development of inflammatory kidney diseases. Particular attention is paid to molecular mechanisms, pathophysiological changes, and modern concepts of renal tissue remodeling, in accordance with the requirements of European scientific journals.

Keywords: matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, inflammatory kidney diseases, extracellular matrix, renal tissue remodeling, fibrosis, molecular mechanisms

Введение: Воспалительные заболевания почек остаются актуальной медико-социальной проблемой во всём мире. Несмотря на достижения клинической нефрологии, механизмы прогрессирования почечной патологии до конца не изучены. В последние годы особый интерес вызывает роль внеклеточного матрикса и ферментных систем, регулирующих его динамическое обновление.





Основная часть: Возникновение провоспалительного фенотипа одновременно в большом количестве клеток определяет значительное влияние их сетевого взаимодействия на развитие тканевого стресса, в частности за счёт формирования цитокиновой сети. Воспалительный стресс почечной ткани может проявляться различными клинико-морфологическими вариантами, однако при этом в клетках, вовлечённых в разные типы воспаления, выявляются сходные сигнальные пути. Данные процессы включают активацию различных популяций клеток, среди которых ключевая роль принадлежит клеткам иммунной системы. Несвоевременная диагностика и запоздалое лечение воспалительных заболеваний почек нередко приводят к прогрессированию патологии и развитию хронической почечной недостаточности, что в педиатрической практике ассоциируется с задержкой роста и развития, инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни.

Матрикные металлопротеиназы представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, активность которых регулируется на молекулярном уровне. В катализическом домене ММП ион цинка образует координационную связь, обеспечивающую протеолитическую функцию фермента. В неактивной форме молекула ММП сохраняется за счёт наличия пропептида, в котором молекула воды находится в нейтральном положении и не взаимодействует с ионом цинка. Активация металлопротеиназ осуществляется путём отщепления пропептида от катализического домена, что может происходить посредством автокатализа либо при взаимодействии с другими представителями семейства ММП. Данные механизмы являются предметом активного изучения в контексте поиска новых селективных ингибиторов.

Результаты многочисленных структурных исследований позволили установить сложную организацию молекул металлопротеиназ и вариабельность их функций. На основании субклеточного распределения и специфичности к компонентам внеклеточного матрикса ММП подразделяются на мембранные металлопротеиназы (МТ-ММП), коллагеназы, желатиназы, стромелизины и матрилизины. Коллагеназы разрушают фибрillлярный коллаген тройной спирали, являющийся основным структурным компонентом соединительной ткани. Желатиназы, в частности ММП-2 и ММП-9, участвуют в ангиогенезе, ремоделировании базальной мембранны и регуляции клеточной миграции, что при патологических условиях может приводить к повреждению тканей.

Мембранные ММП обладают коллагенолитической активностью и способны активировать другие протеазы и молекулы клеточной поверхности. Структурный анализ выявил наличие шести общих доменов в молекулах ММП, что подчёркивает их эволюционную общность. Сигнальный N-концевой домен обеспечивает транспорт молекулы, тогда как pro-домен регулирует активность ионов цинка. Катализический домен участвует в биохимической реакции расщепления



MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS



субстрата, а линкерный и гемопексиновый домены обеспечивают пространственную организацию и взаимодействие с тканевыми ингибиторами. Для мембранных форм ММП характерно наличие трансмембранного домена, включающего цитоплазматические участки. Экспрессия ММП и ТИМП в почках отличается высокой сложностью и вариабельностью. В норме и при патологии в почечной ткани экспрессируются ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13, ММП-14, а также ряд мембранных форм. При хронических заболеваниях почек, включая гломерулонефрит, поликистоз и диабетическую нефропатию, наблюдаются изменения уровней экспрессии ММП и их ингибиторов. Повышенная активность ММП-9 ассоциируется с повреждением эндотелия сосудов, клубочков и эпителия канальцев, что отражает реакцию на хроническое воспалительное повреждение.

Среди тканевых ингибиторов металлопротеиназ особое значение имеет ТИМП-2, обладающий как общими, так и уникальными биологическими свойствами. Его N-концевой домен обеспечивает прочное нековалентное связывание с активными формами ММП в стехиометрическом соотношении 1:1. Экспрессия ТИМП-2 выявляется как в нормальных, так и в патологически измененных тканях, а нарушение баланса системы ММП-ТИМП рассматривается как один из ключевых механизмов прогрессирования воспалительных и фиброзных процессов в почках. Матриксные металлопротеиназы представляют собой многофункциональные ферменты, участвующие не только в деградации компонентов внеклеточного матрикса, но и в регуляции клеточной сигнализации.

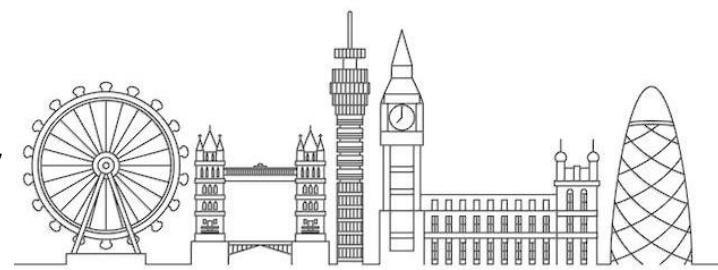
В почечной ткани активность ММП тесно связана с изменениями структуры базальной мембранны клубочков и канальцев, что имеет решающее значение для фильтрационной функции нефронов.

Экспериментальные исследования показывают, что хроническая активация ММП способствует персистированию воспаления и формированию интерстициального фиброза.

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ выполняют не только протективную, но и регуляторную функцию, влияя на клеточную пролиферацию, апоптоз и ангиогенез.

Современная концепция рассматривает дисбаланс системы ММП-ТИМП как один из ключевых механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек.

Заключение: Таким образом, современные данные подтверждают, что матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы являются ключевыми регуляторами воспалительных и фиброзных процессов в почечной ткани. Их изучение открывает перспективы для разработки новых диагностических и терапевтических подходов.





ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Крутова А.С. эт ал. Пасифис Медисал Жоурнал, 2020.
2. Вялкова А.А. эт ал. Непхролог, 2019.
3. Базарова Н. эт ал. БИО Web оф Конференсес, 2024.
4. Мусиаł K. эт ал. Педиатрис Непхролог Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. Nephrology. 2019;23(5):29 <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29>. (in Russ).
5. Vyalkova A.A., Zorin I.V., Karymova G.K., Chesnokova S.A. Polymorphism of genes of immune-inflammatory response, thrombophilia and arterial hypertension in kidney diseases in children (literature review). Nephrology 2022;26(3):40-51. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-3-40-51>. (in Russ).
6. Krutova A.S., Luchaninova V.N., Semeshina O.V., Ni A., Bykova O.G. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in physiopathological processes in children with kidney diseases. Pacific Medical Journal, 2020;(1):11-15. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-11-15>. (in Russ).
7. Bazarova N. et al. Determination of the relationship between the polymorphic genes of metalloproteinases MMP9 (A-8202G) RS11697325 and the level of cystatin c in children with chronic nephritic syndrome //BIO Web of Conferences. – EDP Sciences, 2024. – Т. 121. – С. 03011.
8. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202412103011> (in English.).
9. Bazarova N.S., Ziyadullaev Sh.Kh. Comprehensive assessment of various forms of chronic chronic nephritic syndrome in children. “Web of scientist: International scientific research journal” Indonesia. No. 3. Vol. 5 pp. 12-17 May. 2022. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/P2BZX>, 2015