

Impact Factor: 5.723

ISSN: 2181-0982
DOI: 10.26739/2181-0982
www.tadqiqot.uz

JNNR

JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSURGERY RESEARCH



Volume 7, Issue 5

2026

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ТОМ 7 НОМЕР 5

JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSURGERY RESEARCH
VOLUME 7, ISSUE 5



МАҚОЛАДА КЕЛТИРИЛГАН
ДАЛИЛЛАРИНИҲ
ТЎҒРИЛИГИ УЧУН МҲАЛЛИФ
МАСЪУЛДИР | АВТОР НЕСЕТ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА
ДОСТОВЕРНОСТЬ ФАКТОВ
ИЗЛОЖЕННЫХ В СТАТЬЕ



ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Бухарский государственный медицинский институт и tadqiqot.uz

Главный редактор:

Ходжиева Дилбар Таджиевна
доктор медицинских наук, профессор
Бухарского государственного медицинского
института. (Узбекистан).
ORCID ID: 0000-0002-5883-9533

Зам. главного редактора:

Хайдарова Дилдора Кадиловна
доктор медицинских наук, профессор
Ташкентский государственный медицинский
университет. (Узбекистан).
ORCID ID: 0000-0002-4980-6158

Рецензируемый
научно-практический журнал
"Журнал неврологии
и нейрохирургических исследований"
Публикуется 6 раз в год
№5 (07), 2026
ISSN 2181-0982

Адрес редакции:

ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
web: <http://www.tadqiqot.uz/>;
Email: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Макет и подготовка к печати
проводились в редакции журнала.

Дизайн - оформления:

Хуршид Мирзахмедов

Журнал зарегистрирован
в Управлении печати и информации г.
Ташкента Рег. №
от 01.07.2020 г.

Электронная версия журнала на сайтах:

<https://tadqiqot.uz>, www.bsmi.uz

Журнал включен в перечень научных
изданий, рекомендованных к публикации
основных научных результатов
диссертаций по медицинским наукам с 27
сентября 2024 года Высшей
аттестационной комиссией Республики
Узбекистан (письмо № 361/6 от 2024
года).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Хайдаров Нодиржон Кадилович – доктор медицинских наук, профессор, ректор Ташкентский государственный медицинский университет. (Узбекистан).

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор, иммунолог, микробиолог, проректор по научной работе и инновациям Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Кариев Гайрат Маратович – доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научного центра нейрохирургии Узбекистана. (Узбекистан).

Федин Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. (Россия).

Маджидова Екутхон Набиевна – доктор медицинских наук, профессор, Ташкентский государственный медицинский университет. (Узбекистан).

Рахимбаева Гулнора Саттаровна – доктор медицинских наук, профессор, Ташкентский государственный медицинский университет. (Узбекистан).

Джурбекова Азиза Тахировна – доктор медицинских наук, профессор Самаркандского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Мамадалиев Абдурахмон Маматкулович – доктор медицинских наук, профессор Самаркандского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Чутко Леонид Семенович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра поведенческой неврологии Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева. (Россия).

Муратов Фахмиддин Хайритдинович – доктор медицинских наук, профессор Ташкентский государственный медицинский университет. (Узбекистан).

Дьяконова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Ивановская государственная медицинская академия. (Россия).

Труфанов Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика и указать его расположение (Украина)

Норов Абдурахмон Убайдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Бухарского областного многопрофильного медицинского центра. (Узбекистан)

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна – доктор медицинских наук, профессор Самаркандского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Азизова Раъно Баходировна – доктор медицинских наук, доцент Ташкентский государственный медицинский университет. (Узбекистан).

Давлатов Салим Сулаймонович – Начальник отдела надзора качества образования, доцент Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Артыкова Мавлюда Абдурахмановна – доктор медицинских наук, профессор Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Уринов Мусо Болтаевич – доктор медицинских наук, доцент Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Киличев Ибодулла Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. (Узбекистан).

Рашидова Нилуфар Сафоевна – доктор медицинских наук, доцент Ташкентский государственный медицинский университет. (Узбекистан).

Ганиева Манижа Тимуровна – кандидат медицинских наук, доцент Таджикского государственного медицинского университета (Таджикистан).

Хазраткулов Рустам Бафоевич – доктор медицинских наук, руководитель научного отдела сосудистой патологии центральной нервной системы Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра нейрохирургии, профессор кафедры нейрохирургии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Узбекистан).

Нуралиева Хафиза Отаевна – кандидат медицинских наук, доцент Тошкентского фармацевтического института. (Узбекистан).

Исмаилова Раъно Олимджановна – DSc, руководитель научного отдела патологии позвоночника и спинного мозга Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра нейрохирургии (Узбекистан).

Югай Игорь Александрович – старший научный сотрудник отделения нейрохирургии детского возраста Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра нейрохирургии. Доцент кафедры нейрохирургии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Узбекистан).

Иноятова Ситора Ойбековна – DSc, доцент кафедры Неврологии и народной медицины, Ташкентского государственного медицинского университета.

Абдукодилов Элдор Исроилович – DSc, доцент кафедры Неврологии и народной медицины, Ташкентского государственного медицинского университета.

Ахророва Шахло Ботировна – доцент кафедры неврологии Бухарского государственного медицинского института (DSc)

JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSURGICAL RESEARCH

Bukhara State Medical Institute and tadqiqot.uz

Chief Editor:

Khodjjeva Dilbar Tadjiyevna

Doctor of medical Sciences, Professor,
Bukhara state medical Institute. (Uzbekistan).
ORCID ID: 0000-0002-5883-9533

Deputy editor-in-chief:

Khaydarova Dildora Kadirovna

Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Tashkent State Medical
University. (Uzbekistan).
ORCID ID: 0000-0002-4980-6158

**Peer-reviewed scientific and
practical journal "Journal of Neurology
and Neurosurgical Research"
Published 6 times a year
#5 (07), 2026
ISSN 2181-0982**

Editorial address:

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>;
Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Layout and preparation for printing held in
the editorial office of the journal.

Design – pagemaker:

Khurshid Mirzakhmedov

Journal is registered at the Office of Press
and Information Tashkent city, Reg. No. July
1, 2020

Electronic version of the Journal on sites:

www.tadqiqot.uz, www.bsmi.uz

- - -

The journal is included in the list of
scientific publications recommended for
publication of the main scientific results of
dissertations in medical sciences since
September 27, 2024 by the Higher
Attestation Commission of the Republic of
Uzbekistan (letter No. 361/6 dated 2024).

EDITORIAL TEAM:

Khaydarov Nodirjon Kadirovich - Doctor of Medicine, Professor, Rector of Tashkent State Medical University. (Uzbekistan).

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich - Doctor of Medical Sciences, Professor, Immunologist, Microbiologist, Vice-Rector for Research and Innovation of the Bukhara State Medical Institute. (Uzbekistan).

Kariev Gayrat Maratovich - Doctor of Medicine, Professor, Director of the Republican Scientific Center for Neurosurgery of Uzbekistan. (Uzbekistan).

Anatoly Ivanovich Fedin - Doctor of Medical Sciences, professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova. (Russia).

Madjidova Yokutxon Nabieva - Doctor of Medicine, Professor, Tashkent State Medical University. (Uzbekistan).

Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna - Doctor of Medical Sciences, Professor, the Tashkent State Medical University. (Uzbekistan).

Djurabekova Aziza Taxirovna - Doctor of Medicine, Professor, the Samarkand State Medical Institute. (Uzbekistan).

Mamadaliyev Abdurakhmon Mamatkulovich - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Samarkand State Medical Institute. (Uzbekistan).

Chutko Leonid Semenovich - Doctor of Medicine, Head of the Center for Behavioral Neurology of the Institute of Human Brain named after N.P. Bekhtereva. (Russia).

Muratov Fakhmitdin Khayritdinovich - Doctor of Medical Sciences, Professor, the Tashkent State Medical University. (Uzbekistan).

Dyakonova Elena Nikolaevna - Doctor of Medicine, professor of the Ivanovo State Medical Academy. (Russia).

Trufanov Evgeniy Aleksandrovich - Doctor of Medical Sciences, Professor, P.L. Shupyk National University of Health Protection of Ukraine and indicate its location (Ukraine).

Norov Abdurakhmon Ubaydullaevich - Doctor of Medicine, professor, Chief Physician of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center. (Uzbekistan).

Abdullaeva Nargiza Nurmatovna - Doctor of Medicine, professor of the Samarkand State Medical Institute. (Uzbekistan).

Azizova Rano Baxodirovna - doctor of medical Sciences, associate Professor of the Tashkent State Medical University. (Uzbekistan).

Davlatov Salim Sulaimonovich - Head of the Department of education quality supervision, associate Professor of the Bukhara state medical Institute. (Uzbekistan).

Artykova Mavlyuda Abdurakhmanovna - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Bukhara State Medical Institute. (Uzbekistan).

Urinov Muso Boltaevich - Doctor of Medicine, Associate Professor, Bukhara State Medical Institute. (Uzbekistan).

Kilichev Ibodulla Abdullaevich - Doctor of Medicine, professor of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy. (Uzbekistan).

Rashidova Nilufar Safoevna - doctor of medical Sciences, associate Professor of the Tashkent State Medical University. (Uzbekistan).

Ganieva Manizha Timurovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Tajik State Medical University. (Tajikistan).

Hazratkulov Rustam Bafievich - Doctor of Medicine, head of the scientific department of vascular pathology of the central nervous system of the Republican specialized scientific and practical medical center for neurosurgery, professor of the department of neurosurgery at the Center for the development of professional qualifications of medical workers (Uzbekistan).

Nuralieva Hafiza Otayevna - Candidate of medical Sciences, associate Professor, Toshkent pharmaceutical Institute. (Uzbekistan).

Ismailova Rano Olimdjanovna - Doctor of Medicine, head of the spine department of the Republican specialized scientific and practical medical center of neurosurgery (Uzbekistan).

Yugay Igor Aleksandrovich - senior research of the scientific department of pediatric of the Republican specialized scientific and practical medical center for neurosurgery. Associate professor of the department of neurosurgery at the Center for the development of professional qualifications of medical workers (Uzbekistan).

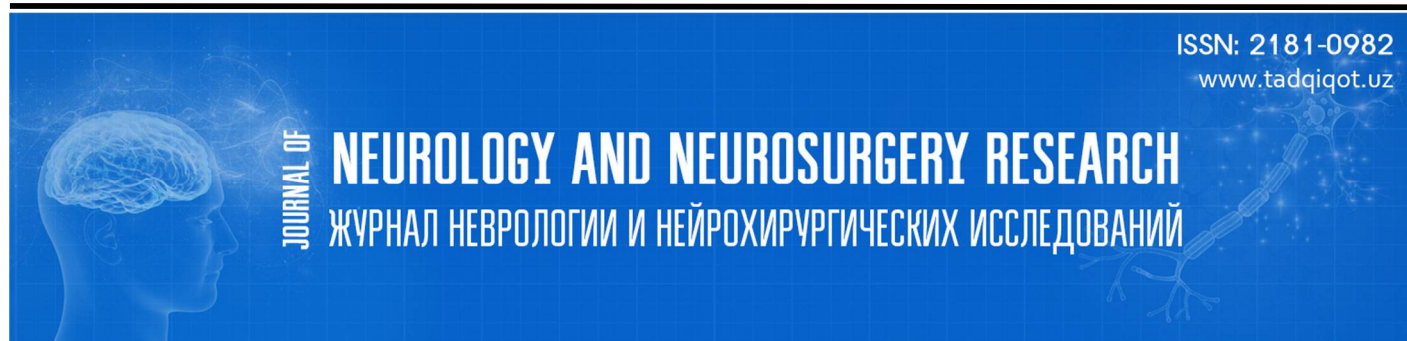
Inoyatova Sitora Oybekovna – DSc Associate Professor, Department of Neurology and Traditional Medicine, Tashkent State Medical University

Abdukodirov Eldor Isroilovich – DSc Associate Professor, Department of Neurology and Traditional Medicine, Tashkent State Medical University

Akhrorova Shakhlo Botirovna - Associate Professor of the Department of Neurology, Bukhara State Medical Institute, Doctor of Science (DSc).

1. Ўринов Мусо Болтаевич, Мустафоева Мухаммад Олим ўгли ТРАНЗИТОР ИШЕМИК АТАКА УТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ВЕГЕТАТИВ ДИСФУНКЦИЯ ҲАМДА СУТКАЛИК АРТЕРИАЛ БОСИМ ВАРИАБЕЛЛИГИНИНГ ҚИЁСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ.....	7
2. Раимова Малика Мухамеджановна, Сафаров Шахзоджон Шухратович СТРУКТУРНЫЕ И КЛИНИКО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРКИНСОНИЗМА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД И МЕРОПРИЯТИЯ (на примере Кашкадарьинской области).....	12
3. Сатторов Алишер Рахимович, Рахмонов Хуршиджон Мамадиевич ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОЯСНИЧНЫХ СПОНДИЛОЛИСТЕЗОВ С ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С PLIF-КЕЙДЖАМИ.....	16
4. Ravshanov Davron Mavlonovich ORQA MIYANING KOMPRESSION-ISHEMIK MIELOPATIYASI BILAN KECHUVCHI BO‘YIN UMURTQA POG‘ONASI KANALINING IKKILAMCHI STENOZI: KLINIK HOLAT.....	22
5. Равшанов Даврон Мавлонович МНОГОУРОВНЕВЫЙ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ СТЕНОЗ С3–С7 С ШЕЙНОЙ МИЕЛОПАТИЕЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	28
6. Раимова Малика Мухамеджановна, Маматова Шахноза Абдужалиловна, Кобиров Жасур Соибович, Мухаммадсаидов Ирода Абдувахоб кизи СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ (системный обзор доказательной базы).....	35
7. Олимов Жонибек Наимович, Болтаев Собиржон, Бакаев Илхом Курбанович, Абдурахманов Мамур Мустафоевич, Нарзуллаева Наргиза Сайфиллоевна ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ, У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	40
8. Кадиров Азизбек Абдувохитович, Худайбердиев Кобил Турсунович СУБАКСИАЛ БЎЙИН УМУРТҚАЛАРИ ШИКАСТЛАНИШЛАРИДА ARGENSON ТАСНИФИГА АСОСЛАНГАН ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШГАН ЖАРРОҲЛИК ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ.....	43
9. Адамбаев Зуфар Ибрагимович, Екубжонов Асилбек Абдувахоб ўгли РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОЧЕТАНИЯ МЕЖПОЗВОНОЧНОЙ ГРЫЖИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ПО МОДИК В ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В ПОЯСНИЦЕ.....	50
10. B.G‘.G‘ofurov, G.N.Mirjuraeva KARDIOEMBOLIK INSULT: ETIOPATOGENETIK TUZILISHI, XUSUSIYATLARI KLINIKASI, OLDINI OLISH VA DAVOLASH.....	59
11. Якубов Жахонгир Баходирович, Кариев Гайрат Маратович КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГЛИОМЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ АСПЕКТОВ.....	64
12. Рахматова Санобар Низомовна, Бобоназаров Жахонгир Бобоназарович ИШЕМИК ИНСУЛЬТДА ЛАБОРАТОР БИОМАРКЕРЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ.....	69
13. Олимов Жонибек Наимович, Ходжаева Назира Ахмедовна, Нарзуллоева Наргиза Сайфиллоевна ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА I И II СТАДИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	75
14. Назарова Садокат Одилевна КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОДОСТРОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ПАНЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ.....	80
15. Абдувойтов Бобур Баходирович КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	84
16. Абдувойтов Бобур Баходирович КОГНИТИВНЫЕ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ.....	93
17. Ёкубжонов Асилбек Абдувахоб ўгли РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП-1, ММП-3, ММП-9) И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ (TIMP) В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА.....	101
18. Раимова Малика Мухамеджановна, Турдиева Нигора Мурод кизи СТОЙКАЯ ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (клинический случай с комплексным лабораторно-клиническим анализом и обзором литературы).110	110

19. Матмусаев Махсуд Махмудович, Ибрагимов Ақобир Исмоилович, Норов Абдурахмон Убайдуллоевич, Юлдашев Равшан Муслимович, Джуманов Камаллидин Нуриддинович ОСОБЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПОНДИЛОЛИСТЕЗА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА.....	115
20. Qaraxonova Sarvinoz Alisherovna INTEGRATIV PSIXODIAGNOSTIKA YONDASHUVI: VASKULYAR DEMENSIYADA NAZORAT LOKUSINI ANIQLASHDA SAMARADORLIK TAHLILI.....	124
21. Раҳимбаева Гулнора Саттаровна, Охунова Диёрахон Алишер кизи НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПАРКИНСОНИЗМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ.....	128
22. Ярашев Акмал Рустамович, Сабиров Джурабой Марифбаевич, Эшонов Олим Шойимкулович, Нариманова Хаидабону Анваровна ИШЕМИЧЕСКИ - РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ.....	133
23. Bokiyeva Fayziniso Adxam qizi, Alimov Doniyor Anvarovich, Nosirov Shuxrat To'lqin o'g'li, Berdiyev Nodirbek Fayziyevich, Maxmudov Mamurjon Mansur o'g'li IMPROVING THE MANAGEMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE DURING THE THERAPEUTIC WINDOW: A REVIEW OF CURRENT REPERFUSION APPROACHES.....	142
24. Баҳадирханов Мухамедшокир Мухамедкабирович, Назарова Жанна Авзаровна, Гуломитдинов Санджар Нуриддин угли ВЛИЯНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	150
25. Баҳадирова Муниса Анваровна, Артиков Нематжон Каримович, Назарова Жанна Авзаровна, Абдужамилова Рано Мирхалиловна ОСОБЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ.....	158
26. Xodjiyeva Dilbar Tadiyevna, Usmonova Sarvinoz Salohiddin qizi INSULTDAN KEYINGI KOGNITIV VA PSIXOEMOTSIONAL BUZILISHLARNI ERTA ANIQLASH VA REABILITATSIYADAGI ZAMONAVIY YONDASHUVLAR.....	164
27. Мусаева Юлдуз Алписовна, Ганиева Муаззамхон Жавлон кизи НЕЙРОФИЛАМЕНТ ЛЕГКОЙ ЦЕПИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА, СВЯЗЬ С ТЯЖЕСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОГНОЗОМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	168
28. Алиев Мансур Абдухоликович, Саит Озтюрк ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА ПРИ ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩЕЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ОЦЕНКОЙ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ.....	175
29. Aliev Mansur Abdukholikovich, Sait Ozturk BILATERAL THALAMIC DEEP BRAIN STIMULATION IN ADVANCED TREMOR-RIGID PARKINSON DISEASE: A CASE REPORT WITH MULTIMODAL CLINICAL AND STEREOTACTIC ASSESSMENT.....	186
30. Нурматова Дилором Абдусаламовна, Охунбаев Жаҳонгир Музаффарович КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ТИКОВ У ДЕТЕЙ И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ НЕЙРОНАЛЬНО-ГЛИАЛЬНЫХ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ PANS/PANDAS.....	195
31. Ким Ольга Владиславовна ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ ДИСЦИРКУЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	203
32. Абдурасулов Фарход Хабибуллоевич, Ибрагимов Ақобир Исмоилович, Норов Абдурахмон Убайдуллаевич, Юлдашев Равшан Муслимович, Хазраткулов Рустам Бафоевич ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СПОНДИЛОЛИСТЕЗОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА.....	209
33. Маджидова Ёқутхон Набиевна, Адамбаев Зуфар Ибрагимович, Камолдинова Дилдора Бахтияровна СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АФФЕКТИВНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ И БЕЗ НЕЕ...214	214
34. Гулямова М.К., Норова Д.Б., Мирзаева Д.Ф. МИГРЕНЬ СО СТОЛОВОЙ АУРОЙ У ПОДРОСТКОВ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ.....	220



УДК: 616.711.1-005.1-009.7-003.1-08

Ёкубжонов Асилбек Абдувахоб угли
Жиззакский многопрофильный медицинский центр**РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММП-1, ММП-3, ММП-9) И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ (TIMP) В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА**
 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.22379846>
АННОТАЦИЯ

Дегенерация межпозвонкового диска (МПД) - ключевое звено патогенеза дискогенной боли в спине, грыжеобразования и изменений замыкательных пластинок по Modic. Центральную роль в разрушении внеклеточного матрикса диска играет семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) - цинк-зависимых эндопептидаз, способных расщеплять коллаген, агрекан и другие компоненты матрикса. В обзоре систематизированы современные представления о роли трёх ключевых ферментов - коллагеназы ММП-1, стромелизина ММП-3 и желатиназы ММП-9 - в инициации и прогрессировании дегенеративного каскада, а также о значении их эндогенных ингибиторов (TIMP-1–4) в поддержании катаболически-анаболического равновесия матрикса. Отдельное внимание уделено связи системы ММП/TIMP с формированием изменений замыкательных пластинок по Modic и перспективам использования этих биомаркеров в персонализированной диагностике и терапии дегенеративных заболеваний позвоночника.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, ММП-1, ММП-3, ММП-9, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, TIMP, дегенерация межпозвонкового диска, грыжа межпозвонкового диска, изменения по Modic.

Yekubjonov Asilbek Abduvakhob ugli
Jizzakh Multidisciplinary Medical Center**THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES (MMP-1, MMP-3, MMP-9) AND THEIR TISSUE INHIBITORS (TIMP) IN THE PATHOGENESIS OF INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION****ABSTRACT**

Intervertebral disc (IVD) degeneration is a key link in the pathogenesis of discogenic back pain, disc herniation, and Modic endplate changes. The central role in the destruction of the disc extracellular matrix is played by the family of matrix metalloproteinases (MMPs) - zinc-dependent endopeptidases capable of cleaving collagen, aggrecan, and other matrix components. This review systematizes current data on the role of three key enzymes - collagenase MMP-1, stromelysin MMP-3, and gelatinase MMP-9 - in the initiation and progression of the degenerative cascade, as well as the significance of their endogenous inhibitors (TIMP-1–4) in maintaining the catabolic-anabolic balance of the matrix. Particular attention is paid to the relationship between the MMP/TIMP system and the formation of Modic endplate changes, and to the prospects of using these biomarkers in the personalized diagnosis and therapy of degenerative spinal diseases.

Key words: matrix metalloproteinases, MMP-1, MMP-3, MMP-9, tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP, intervertebral disc degeneration, intervertebral disc herniation, Modic changes.

Yoqubjonov Asilbek Abduvaxob o'g'li
Jizzax ko'p tarmoqli tibbiyot markazi**MATRIKS METALLOPROTEINAZALAR (MMP-1, MMP-3, MMP-9) VA ULARNING TO'QIMA INHIBITORLARI (TIMP) NING UMURTQALARARO DISK DEGENERATSIYASI PATOGENEZIDAGI ROLI****ANNOTATSIYA**

Umurtqalararo disk (UAD) degeneratsiyasi diskogen orqa-bel og'rig'i, churra hosil bo'lishi va Modik bo'yicha yopqich plastinka o'zgarishlari patogenezinig asosiy bo'g'inidir. Disk hujayralararo matriksining parchalanishida markaziy rolni sink bog'liq endopeptidazalar - kollagen, aggregan va boshqa matriks komponentlarini parchalash qobiliyatiga ega bo'lgan matriks metalloproteinazalar (MMP) oilasi o'ynaydi. Ushbu sharhda uchta asosiy ferment - kollagenaza MMP-1, stromelizin MMP-3 va

jelatinaza MMP-9 ning degenerativ kaskadni boshlash va rivojlantirishdagi roli, shuningdek ularning endogen ingibitorlari (TIMP-1–4) ning matriksning katabolik-anabolik muvozanatini saqlashdagi ahamiyati tizimlashtirilgan. Alohida e'tibor MMP/TIMP tizimining Modik bo'yicha yopqich plastinka o'zgarishlari bilan bog'liqligiga, shuningdek ushbu biomarkerlardan umurtqa pog'onasining degenerativ kasalliklarini shaxsiylashtirilgan diagnostika va davolashda foydalanish istiqbollari qaratilgan.

Kalit so'zlar: matriks metalloproteinazalar, MMP-1, MMP-3, MMP-9, metalloproteinazalarning to'qima ingibitorlari, TIMP, umurtqalararo disk degeneratsiyasi, umurtqalararo disk churراسи, Modik o'zgarishlari.

Введение. Дегенеративные заболевания позвоночника остаются одной из ведущих причин хронической боли в спине и временной нетрудоспособности во всём мире. В основе дегенерации межпозвонкового диска (МПД) лежит прогрессирующее нарушение равновесия между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса - коллагена II типа и агрекана, обеспечивающих гидратацию и механическую прочность пульпозного ядра и фиброзного кольца [1, 16]. Ведущую роль в катаболизме матрикса играют матриксные металлопротеиназы (ММП) - семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных расщеплять практически все белковые компоненты внеклеточного матрикса [2]. Активность ММП строго контролируется их специфическими эндогенными ингибиторами - тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP), и именно нарушение баланса «ММП/TIMP» рассматривается сегодня как один из ключевых молекулярных механизмов, запускающих и поддерживающих дегенеративный каскад в диске [1, 2].

Клиническое значение проблемы определяется не только высокой распространённостью дискогенной боли в спине, но и гетерогенностью её течения: у одних больных грыжевое выпячивание длительно персистирует и вызывает стойкий корешковый синдром, тогда как у других происходит спонтанная резорбция грыжевого секвестра с регрессом клинической симптоматики без хирургического вмешательства. Ключевым патобиологическим субстратом, определяющим тот или иной вариант течения заболевания, признаётся динамическое соотношение активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в тканях диска и перидискальном пространстве [2,16,20]. Помимо биохимических и воспалительных факторов, на индивидуальную выраженность и скорость дегенеративного каскада существенное влияние оказывает генетически детерминированная вариабельность экспрессии и активности ферментов системы ММП/TIMP, что объясняет значительные различия в клинической картине и течении заболевания у пациентов со сходной рентгенологической стадией дегенерации диска [17].

Настоящий обзор посвящён анализу современных данных о роли трёх наиболее изученных представителей семейства ММП - коллагеназы-1 (ММП-1), стромелизина-1 (ММП-3) и желатиназы В (ММП-9) - а также их тканевых ингибиторов в патогенезе дегенерации МПД, грыжеобразования и формирования изменений замыкательных пластинок по Modic.

Цель исследования. Систематизировать и обобщить современные литературные данные о роли матриксных металлопротеиназ ММП-1, ММП-3 и ММП-9, а также их тканевых ингибиторов TIMP-1–4 в патогенезе дегенерации межпозвонкового диска, формирования его грыж и изменений замыкательных пластинок по Modic, и на этой основе определить перспективные направления использования показателей системы ММП/TIMP в качестве биомаркеров для персонализированной диагностики,

прогнозирования течения и патогенетически обоснованной терапии дегенеративных заболеваний позвоночника.

Материал и методы исследования. Проведён аналитический обзор научной литературы с использованием международных и региональных электронных баз данных и научных платформ: PubMed/MEDLINE, Scopus, Google Scholar, Cyberleninka и eLibrary.ru, а также рецензируемых научных изданий Республики Узбекистан («O'zbekiston Harbiy Tibbiyoti», «Tibbiyotda yangi kun», «Педиатрия», Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, Журнал Биомедицины и практики). Глубина поиска охватывала период с 2007 по 2026 год.

Поиск осуществлялся по ключевым словам и их сочетаниям на русском, английском и узбекском языках: «матриксные металлопротеиназы», «matrix metalloproteinases», «ММП-1/MMP-1», «ММП-3/MMP-3», «ММП-9/MMP-9», «тканевые ингибиторы металлопротеиназ», «tissue inhibitors of metalloproteinases», «TIMP», «дегенерация межпозвонкового диска», «intervertebral disc degeneration», «грыжа межпозвонкового диска», «disc herniation», «изменения по Modic», «Modic changes», «спондилодисцит», «дорсалгия». В анализ включались оригинальные клинические и экспериментальные исследования, систематические обзоры, а также материалы конференций, содержащие количественную оценку экспрессии и/или активности ММП и TIMP в тканях, сыворотке крови либо синовиальной/дисковой жидкости и её сопоставление с клинико-рентгенологическими характеристиками дегенерации диска, грыжеобразования либо изменениями замыкательных пластинок по Modic. Критериями исключения служили публикации без количественной оценки биомаркеров ММП/TIMP, дублирующие и тезисные сообщения без верифицируемых числовых данных.

По результатам отбора для включения в настоящий обзор отобрано и проанализировано 20 научных источников, из которых 13 представляют собой публикации отечественных и региональных исследователей (Узбекистан), а 7 - работы зарубежных авторов, опубликованные в рецензируемых международных изданиях (Spine Journal, European Spine Journal, Frontiers in Immunology, Frontiers in Surgery, Turkish Neurosurgery, Biochemical Society Transactions). Отобранные источники систематизированы по разделам, соответствующим ключевым звеньям патогенетического каскада дегенерации межпозвонкового диска - от общей характеристики системы ММП/TIMP и генетических факторов её регуляции до клинико-диагностического и терапевтического значения отдельных ферментов и их ингибиторов.

Результаты исследования.

Общая характеристика семейства матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов

На сегодняшний день у человека идентифицировано 24 представителя семейства ММП, которые традиционно классифицируют на шесть групп в зависимости от субстратной специфичности, структуры и субклеточной

локализации: коллагеназы (ММП-1, -8, -13, -18), желатиназы (ММП-2, -9), стромелизины (ММП-3, -10, -11), матрилизины, мембранного типа ММП и прочие [2] (рис. 1).



Рис.1. Классификация семейства матриксных металлопротеиназ (ММП) и их субстратная специфичность

Коллагеназы преимущественно расщепляют фибриллярный коллаген I и II типа, желатиназы - денатурированный коллаген (желатин) и коллаген IV типа базальных мембран, а стромелизины обладают широкой субстратной специфичностью, включая протеогликаны, ламинин, фибронектин и неактивные проформы других ММП [2, 3].

Активность ММП регулируется на нескольких уровнях: транскрипционном (провоспалительными цитокинами - интерлейкином-1 β , фактором некроза опухоли- α), посттрансляционном (активацией латентных проферментов) и путём связывания со специфическими ингибиторами - тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP-1, -2, -3, -4), которые образуют нековалентные комплексы с активным центром фермента и блокируют его протеолитическую активность [1, 2]. Именно соотношение суммарной активности ММП и TIMP, а не абсолютный уровень экспрессии отдельных ферментов, определяет направленность метаболизма матрикса диска - в сторону физиологического ремоделирования либо патологической дегградации [2].

Генетические и регуляторные факторы, модулирующие активность системы ММП/TIMP

Помимо провоспалительных цитокинов и механической нагрузки, существенный вклад в индивидуальную вариабельность активности матриксных металлопротеиназ вносят генетические полиморфизмы генов ММП и их промоторных регионов. Наиболее изученными являются функциональные полиморфизмы промотора гена ММП-1

(вставка/делеция -1607 1G/2G), гена ММП-3 (5A/6A) и гена ММП-9 (-1562 C/T), способные модулировать уровень транскрипции соответствующих ферментов и, как следствие, индивидуальную предрасположенность к раннему и более агрессивному течению дегенерации МПД [17]. Помимо структурных генов самих протеиназ, описаны ассоциации полиморфизмов генов коллагена IX типа (COL9A2, COL9A3), аггрекана (AGC1) и рецептора витамина D (VDR) с повышенным риском дегенерации диска, что позволяет рассматривать дегенеративный каскад как результат сложного взаимодействия механических, биохимических и генетических факторов [17].

Регуляция экспрессии генов ММП осуществляется также на эпигенетическом уровне - посредством метилирования промоторных областей и активности микроРНК, модулирующих стабильность матричной РНК ферментов, что создаёт дополнительный уровень индивидуальной вариабельности протеолитической активности диска и требует дальнейшего изучения [2, 17].

ММП-1 (коллагеназа-1): роль в разрушении коллагенового каркаса диска

ММП-1 является одним из наиболее изученных ферментов в патогенезе дегенерации МПД: именно коллагеназа-1 и стромелизин-1 чаще всего обнаруживались в культурах и тканевых экстрактах дегенерированных дисков человека уже в первых систематических обзорах по этой теме [3, 16]. ММП-1 расщепляет тройную спираль фибриллярного коллагена I и II типа в специфическом сайте, что делает молекулу коллагена доступной для

дальнейшей дегградации желатиназами, и тем самым инициирует разрушение структурного каркаса фиброзного кольца и пульпозного ядра [2, 3].

Механизм активации ММП-1 включает первичный протеолиз латентной проформы фермента плазмином, трипсином либо другими уже активированными ММП (в первую очередь ММП-3), после чего активная коллагеназа расщепляет тройную спираль коллагена в единственном специфическом локусе, формируя характерные $\frac{3}{4}$ - и $\frac{1}{4}$ -фрагменты, которые в дальнейшем денатурируются и становятся субстратом для желатиназ ММП-2 и ММП-9 [2, 16].

Иммуногистохимические исследования операционного материала больных с грыжами поясничных МПД показали, что выраженность экспрессии ММП-1 в клетках диска нарастает по мере увеличения степени дегенерации и коррелирует с тяжестью клинической симптоматики: чем выше иммуногистохимический счёт ММП-1, тем более выражен болевой синдром при шейной и поясничной дискогенной патологии [4, 15]. Аналогичные данные получены при сопоставлении экспрессии ММП-1 с клинико-рентгенологическими характеристиками первичных и рецидивных грыж поясничных МПД, где также показана связь уровня фермента с возрастом больных и с большей вероятностью рецидивирования грыжи после дискэктомии, что подчёркивает значение ММП-1 как потенциального прогностического маркера в хирургии позвоночника [5, 18]. Ряд авторов отмечает возраст-зависимое повышение экспрессии ММП-1, что позволяет рассматривать этот фермент не только как маркер активного дегенеративного процесса, но и как отражение физиологического старения диска [5, 6].

ММП-3 (стромелизин-1): ключевой активатор протеолитического каскада

Стромелизин-1 (ММП-3) занимает особое положение в иерархии протеолитических ферментов диска благодаря своей способности не только напрямую расщеплять протеогликаны, ламинин и фибронектин, но и активировать латентные проформы других ММП, в том числе про-ММП-1, -7, -8, -9 и -13, выступая своеобразным «пусковым» звеном протеолитического каскада [2]. Такое «супер-активирующее» действие ММП-3 приводит к смещению общего баланса в системе «протеаза/ингибитор» в сторону протеолиза и суммарному усилению дегградации внеклеточного матрикса диска [2].

Клинические исследования подтверждают связь экспрессии ММП-3 с морфологической и рентгенологической выраженностью дегенерации: показана достоверная корреляция уровня ММП-3 с гистопатологической градацией и данными магнитно-резонансной томографии оперированных МПД, а также с возрастом и длительностью болевого синдрома у пациентов с грыжами поясничного отдела [6, 9]. Не менее важна роль ММП-3 в процессах спонтанной резорбции грыжевого секвестра: в рамках современной концепции «сохранения воспаления» показано, что провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β) через сигнальный путь NF- κ B индуцируют экспрессию ММП-3 и ММП-9 макрофагами М1-типа, что запускает ферментативную дегградацию коллагенового каркаса выпавшего фрагмента и способствует его резорбции [7, 14].

Концепция «сохранения воспаления» (inflammation preservation strategy), предложенная в последних работах по естественному течению грыж поясничных МПД, принципиально пересматривает традиционный взгляд на воспалительную реакцию вокруг грыжевого секвестра исключительно как на источник боли, подлежащий подавлению. Согласно этой концепции, дозированное сохранение локального воспалительного ответа, опосредованного макрофагами М1-типа и индуцируемой ими экспрессией ММП-3 и ММП-9, является необходимым условием эффективной ферментативной резорбции грыжевого материала, тогда как чрезмерное фармакологическое подавление воспаления способно парадоксальным образом замедлять естественную резорбцию и способствовать хронизации болевого синдрома [7, 14]. Это создаёт клиническую дилемму между необходимостью купирования острой боли и сохранением достаточного воспалительного потенциала для реализации саногенетического протеолиза, решение которой требует персонализированного, патогенетически обоснованного подхода к назначению противовоспалительной терапии [3, 13, 14]. Таким образом, ММП-3 выступает своеобразным «молекулярным мостом» между воспалительным ответом и протеолитической дегградацией матрикса диска.

ММП-9 (желатиназа В): воспалительный и сосудистый компонент дегенерации и грыжеобразования

В отличие от ММП-1 и ММП-3, преимущественно ассоциированных с прямой дегградацией структурных белков матрикса, ММП-9 (желатиназа В) наиболее тесно связана с воспалительным и сосудистым компонентом дегенерации диска. Исследования операционного материала больных с первичной поясничной дегенеративной болезнью МПД показали чёткую корреляцию экспрессии ММП-9 со степенью дегенерации по классификации Pfirrmann, а также с интенсивностью болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале [8]. Транскрипционный анализ грыжевых фрагментов диска продемонстрировал статистически значимое повышение уровня мРНК ММП-9 (наряду с ММП-13) у пациентов с хронической, длительно персистирующей болью, что связывают с процессами неоваскуляризации и хронического воспаления в зоне грыжи [9, 19].

Совместный транскрипционный анализ основных ММП и агреканазы ADAMTS-4 в грыжевых фрагментах поясничных МПД показал их сонаправленную активацию у больных с длительным анамнезом заболевания, что позволяет рассматривать систему ММП-9/ADAMTS-4 как единый функциональный модуль, ответственный как за протеолиз коллагенового, так и протеогликанового компонентов матрикса при хроническом течении грыжи диска [19]. Дополнительным фактором, сцепленным с активностью ММП-9, служит локальная неоангиогенез-ассоциированная экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF): новообразованные сосуды не только облегчают миграцию макрофагов к зоне грыжевого секвестра, но и сами являются источником ММП-9, формируя положительную обратную связь между неоваскуляризацией, воспалением и протеолитической резорбцией грыжевого материала [9, 19].

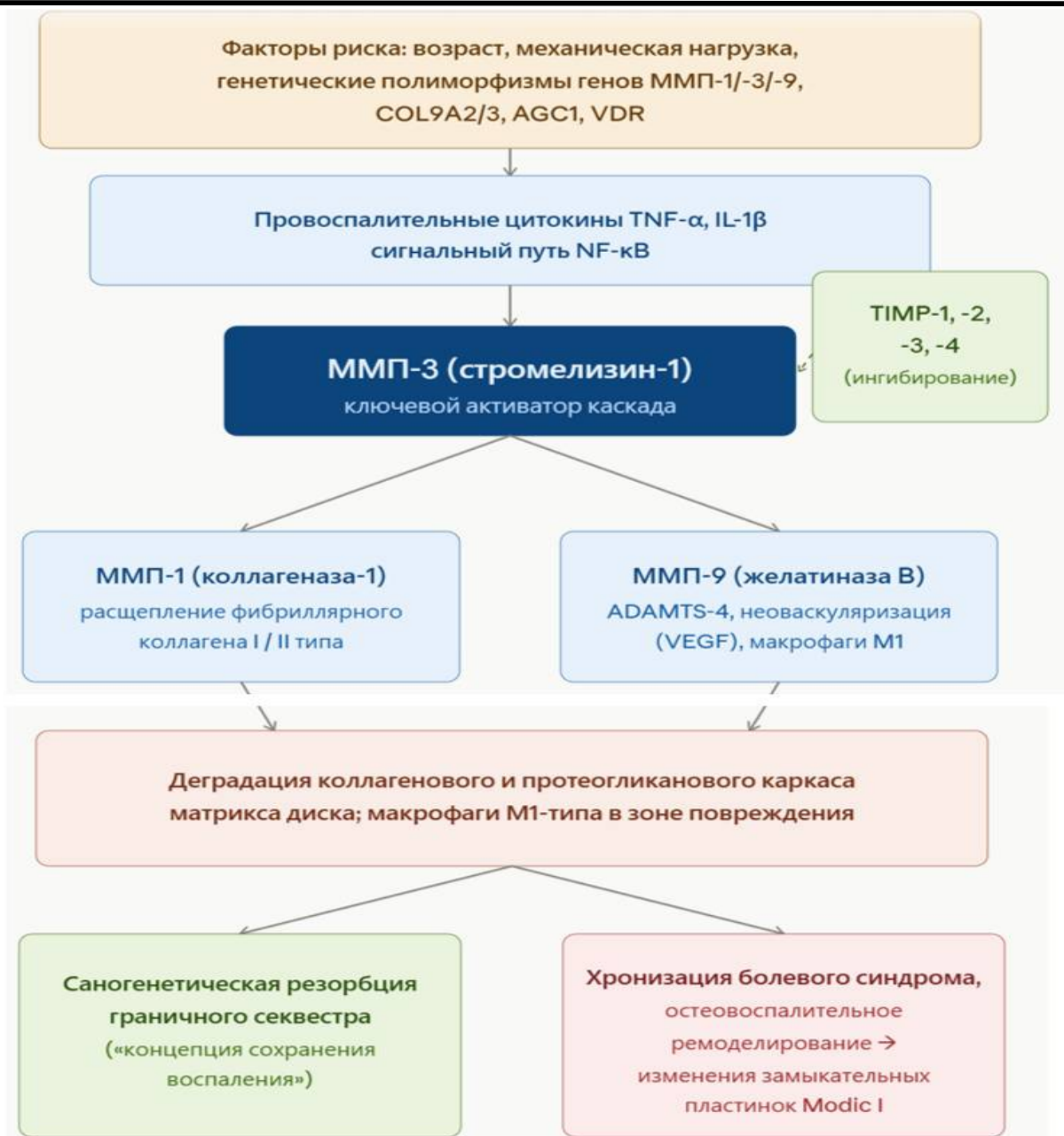


Рис.2. Патогенетический каскад дегенерации межпозвонкового диска с участием системы MMP/TIMP

Особое значение MMP-9 приобретает в контексте естественного течения грыжи МПД и феномена её спонтанной резорбции. Формирующаяся при контакте грыжевого материала с эпидуральным пространством неоваскуляризация служит физическим проводником для инфильтрации макрофагов и одновременно каналом доставки предшественников MMP к зоне повреждения; активированные по M1-типу макрофаги через NF-κB-зависимый путь индуцируют экспрессию именно MMP-3 и MMP-9, которые непосредственно разрушают коллагеновый каркас грыжевого секвестра [7, 14]. Таким образом, MMP-9 занимает двойственное положение: с одной стороны, её активность ассоциирована с прогрессированием хронического болевого синдрома и деградацией матрикса, с другой - она же лежит в основе саногенетического механизма резорбции грыжевого материала, что делает эту протеиназу перспективной терапевтической мишенью для управления балансом «повреждение - восстановление» [7, 9, 14]. Обобщённая

схема патогенетического каскада с участием MMP-1, MMP-3, MMP-9 и TIMP представлена на рисунке 2.

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) и баланс системы MMP/TIMP

Физиологическое ремоделирование матрикса диска возможно лишь при строгом равновесии между активностью MMP и их эндогенными ингибиторами - TIMP-1–4. Функционально TIMP представляют собой небольшие (21–29 кДа) секретируемые белки, N-концевой домен которых образует стехиометрический (1:1) нековалентный комплекс с каталитическим центром активной MMP, тогда как C-концевой домен опосредует дополнительные, MMP-независимые эффекты TIMP, включая модуляцию клеточной пролиферации и апоптоза хондроцитоподобных клеток диска [20]. Именно молярное соотношение «MMP/TIMP», а не изолированная концентрация отдельных белков, определяет итоговую протеолитическую нагрузку на матрикс: смещение этого соотношения в сторону избытка активных MMP даже при

неизменном или незначительно повышенном уровне TIMP способно инициировать прогрессирующую деградацию матрикса диска [2, 20] (рис. 3).

В систематическом обзоре экспрессии генов MMP, ADAMTS и TIMP при старении и дегенерации МПД человека показано, что в дегенерированных дисках, наряду с повышением экспрессии MMP-1, -2, -3, -7, -8, -10 и -13, происходит разнонаправленное изменение уровня ингибиторов: экспрессия TIMP-3 снижается, тогда как уровень TIMP-1, напротив, повышается по сравнению с недегенерированными дисками [2, 20]. Подобная диссоциация в системе ингибиторов, по мнению авторов, отражает недостаточность компенсаторного ответа именно со стороны TIMP-3 - ингибитора, обладающего наиболее широким спектром активности в отношении MMP и агреканаз ADAMTS, - что не позволяет полностью нейтрализовать возросшую протеолитическую нагрузку [2, 20].

Аналогичные данные получены при изучении хрящевых замыкательных пластинок позвонков: в дегенерированных образцах, в отличие от контрольной группы, отмечено статистически значимое повышение мРНК MMP-3, MMP-9, TIMP-3, а также провоспалительных интерлейкинов IL-1 α и IL-1 β , тогда как изменения экспрессии MMP-1, MMP-13, TIMP-1, TIMP-2 не достигали статистической значимости [10]. Это подчёркивает, что именно соотношение конкретных изоформ MMP и TIMP, а не их суммарный уровень, определяет функциональное состояние конкретной анатомической зоны диска и замыкательной пластинки. Регуляция экспрессии MMP и TIMP осуществляется комплексом механических, воспалительных и оксидативных факторов, значительная часть которых реализуется через сигнальный путь p38 MAPK, а также определяется генетической предрасположенностью, влияющей на базальный уровень экспрессии MMP-1, -2, -3 и -9 [2, 17].



Рис.3. Баланс системы «MMP / TIMP» в норме и при дегенерации межпозвонкового диска

Связь системы MMP/TIMP с изменениями замыкательных пластинок по Modic

Изменения сигнала замыкательных пластинок и прилежащего костного мозга позвонков, впервые систематизированные Modic и соавт., подразделяются на три типа: I тип отражает активный воспалительный процесс в субхондральной зоне, II тип - жировую дегенерацию костного мозга, III тип - субхондральный склероз [11] (рис. 4). Тип I традиционно ассоциируется с локальной воспалительной реакцией: в изменённых замыкательных пластинках обнаруживают повышенный уровень провоспалительных цитокинов и интерлейкинов, что подтверждает гипотезу о воспалительной природе этих изменений [11].

Прямое сопоставление экспрессии протеолитических ферментов и цитокинов в хрящевой замыкательной пластинке у пациентов с болью в спине показало, что частота изменений по Modic была достоверно выше в группе с дегенерацией замыкательной пластинки, а повышение экспрессии MMP-3, MMP-9, TIMP-3, IL-1 α и IL-1 β статистически значимо ассоциировалось именно с морфологической дегенерацией и наличием изменений по Modic [10]. Полученные данные согласуются с современной концепцией, согласно которой повреждение диска и связанное с ним высвобождение провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов диффундируют в прилежащую замыкательную

пластинку и костный мозг, инициируя каскад воспалительных и ремоделирующих изменений, регистрируемых на МРТ как изменения по Modic I типа [11, 12]. Таким образом, система MMP/TIMP - прежде всего ось MMP-3/MMP-9 - представляет собой не только эффектор дегенерации собственно диска, но и одно из связующих звеньев между дискогенным повреждением и остеовоспалительным ремоделированием замыкательной пластинки, лежащим в основе формирования изменений по Modic.

С клинической точки зрения последовательность «дискогенное повреждение → диффузия провоспалительных медиаторов и протеиназ → остеовоспалительное ремоделирование замыкательной пластинки» объясняет закономерно более высокую частоту и выраженность болевого синдрома у пациентов с сочетанием грыжи МПД и изменений по Modic I типа по сравнению с изолированной грыжей без реакции замыкательной пластинки, что подтверждено при сопоставлении клинико-неврологических характеристик пояснично-крестцовых дорсалгий воспалительного и невоспалительного генеза [1, 6]. Нерешёнными остаются вопросы о временной динамике перехода изменений по Modic I типа (воспалительный) во II тип (жировая дегенерация) на фоне стихания активности системы

ММП/ТИМР, а также о возможности медикаментозного воздействия на этот переход с целью предотвращения хронизации болевого синдрома [7, 8, 12].



Рис.4. Классификация изменений замыкательных пластинок по Modic и их связь с системой ММП/ТИМР

Клинико-диагностическое и терапевтическое значение. Совокупность приведённых данных позволяет рассматривать сывороточные и тканевые уровни ММП-1, ММП-3, ММП-9 и ТИМР, а также их соотношение, в качестве потенциальных биохимических маркеров активности и стадии дегенеративного процесса в МПД, дополняющих клиническую и МРТ-оценку по Pfirrmann и Modic. Поскольку традиционные консервативные и хирургические подходы к лечению дискогенной боли в спине нередко демонстрируют ограниченную эффективность, направленное изучение молекулярных механизмов деградации матрикса рассматривается как перспективное направление для разработки патогенетически обоснованной, персонализированной терапии, включая таргетное воздействие на систему ММП/ТИМР и ассоциированные провоспалительные пути (TNF- α , IL-1 β , NF- κ B) [3,7,14]. В частности, оценка индивидуального профиля активности ММП-3 и ММП-9 может иметь значение при выборе тактики ведения больных с грыжей МПД - от консервативной стратегии, ориентированной на естественную ферментативную резорбцию грыжевого секвестра, до раннего хирургического вмешательства при неблагоприятном соотношении протеолитической и ингибиторной активности [7, 9, 14].

Первые клинические попытки таргетной модуляции системы ММП/ТИМР демонстрируют обнадеживающие, хотя и предварительные результаты. Так, применение нимесулида - селективного ингибитора циклооксигеназы-2 с дополнительным влиянием на протеолитическую активность - у больных со спондилоартрозом сопровождалось достоверным снижением уровня тканевой металлопротеиназы ММП-8 и повышением её ингибитора ТИМП-1, что указывает на возможность фармакологической коррекции баланса

«протеаза/ингибитор» уже существующими противовоспалительными препаратами [4]. Аналогичная закономерность в отношении ММП-1, ММП-8, ММП-9 и ТИМП-1 показана при комплексном лечении больных с грыжами межпозвоночных дисков и остеохондрозом позвоночника, что подтверждает воспроизводимость данного эффекта в различных клинических группах [5].

Помимо фармакологических подходов, определённый патогенетический эффект на локальные воспалительно-протеолитические процессы демонстрируют немедикаментозные методы: применение паравerteбральных блокад в сочетании с электрофорезом 4% мумиё при асептическом спондилодисците ассоциировано с клиническим улучшением, что предположительно связано с модуляцией местного воспалительного ответа и, соответственно, активности системы ММП/ТИМР в перидискальных тканях [10]. Комплексный, патогенетически обоснованный подход, сочетающий медикаментозную коррекцию системного и локального воспаления с направленным воздействием на протеолитический баланс, продемонстрировал более выраженное клинико-биохимическое улучшение у больных дорсалгией на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника по сравнению с изолированной симптоматической терапией, что подтверждает перспективность стратегии комбинированной патогенетической терапии [11, 13]. Дальнейшая разработка и клиническая апробация современных терапевтических стратегий, ориентированных на молекулярные мишени дегенеративного каскада, рассматривается как одно из приоритетных направлений совершенствования лечения дегенеративных заболеваний позвоночника [3].

Ограничения существующих данных и перспективы дальнейших исследований. Несмотря на значительный объём накопленных данных, ряд вопросов

патогенетической роли системы ММП/ТИМР при дегенерации МПД остаётся нерешённым. Большинство цитируемых работ основано на анализе операционного материала, полученного от больных с уже сформированной грыжей МПД, что не позволяет однозначно судить о временной последовательности молекулярных событий на ранних, доклинических стадиях дегенерации диска [8, 12]. Ограничена и сопоставимость данных между исследованиями вследствие различий в методах количественной оценки (иммуногистохимия, полимеразная цепная реакция в реальном времени, иммуноферментный анализ сыворотки и синовиальной/дисковой жидкости), а также в критериях стадирования дегенерации (шкалы Pfirrmann, Modic и смежные классификации), что затрудняет формирование единых референсных значений биомаркеров ММП/ТИМР для клинической практики [6, 8].

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется проведение проспективных когортных исследований с повторным определением сывороточных и/или дисковых уровней ММП-1, ММП-3, ММП-9 и ТИМР-1–4 в динамике консервативного и хирургического лечения, что позволит уточнить прогностическую и предиктивную ценность этих биомаркеров, а также обосновать оптимальные сроки и мишени патогенетической терапии, включая раннее выявление больных с высокой вероятностью естественной резорбции грыжевого секвестра, не нуждающихся в хирургическом вмешательстве [9, 13, 14].

Заключение. Матриксные металлопротеиназы ММП-1, ММП-3 и ММП-9 занимают центральное место в молекулярном каскаде дегенерации межпозвонкового диска, обеспечивая последовательную деградацию коллагенового и протеогликанового каркаса матрикса:

ММП-1 инициирует расщепление фибриллярного коллагена, ММП-3 выступает ключевым активатором протеолитического каскада и связующим звеном между воспалением и деградацией матрикса, а ММП-9 отражает воспалительно-сосудистый компонент как хронизации болевого синдрома, так и саногенетической резорбции грыжевого материала. Функциональная активность этой системы определяется не изолированным уровнем отдельных ферментов, а балансом с их тканевыми ингибиторами ТИМР-1–4, нарушение которого - в частности, относительная недостаточность ТИМР-3 на фоне повышения ММП-3 и ММП-9 - ассоциировано как с прогрессированием дегенерации собственно диска, так и с формированием воспалительных изменений замыкательных пластинок по Modic I типа. Дальнейшее изучение системы ММП/ТИМР в клинко-биохимических исследованиях больных с грыжей МПД в сочетании с изменениями по Modic представляется перспективным направлением для разработки объективных биомаркеров и персонализированных, патогенетически обоснованных подходов к терапии и реабилитации данной категории больных.

Учитывая выявленную генетически детерминированную вариабельность активности ферментов данной системы и обнадёживающие первые результаты патогенетически ориентированной комбинированной терапии, дальнейшие проспективные клинко-биохимические исследования у больных с грыжей МПД в сочетании с изменениями по Modic представляются необходимым этапом на пути к внедрению персонализированных диагностических и лечебных алгоритмов в клиническую практику вертеброневрологии.

Список литературы

1. Адамбаев З.И., Джаббаров А.М., Эргашев Г.Б. Клиническая характеристика дорсопатий обусловленная изменениями по М.Модик. «O'zbekiston Harbiy Tibbiyoti», 2024; 5:365-366.
2. Адамбаев З.И., Мирджурев Э.М., Солиева Н.О. Структура взаимосвязей и патогенетические закономерности неврологических появлений патологии позвоночника: на основе корреляционного анализа клинко-биохимических показателей. Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, 2025; 6(1):112-115.
3. Адамбаев З.И., Мирджурев Э.М., Таджиев М.М., Солиева Н.О. Умуртка поғонаси дегенератив касалликлариди замонавий терапевтик стратегияси. Педиатрия, 2024; 4:563-577.
4. Адамбаев З.И., Солиева Н.О. Влияние нимесулида на уровни тканевой металлопротеиназы (ММП-8) и его ингибиторов (ТИМР-1) при спондилоартрозе. XXIII Республиканская научно-практическая конференция с международным участием молодых специалистов «Современные достижения неврологии и нейрохирургии», Минск, 24 мая 2024 года. С.13-14.
5. Адамбаев З.И., Солиева Н.О. Эффективность лечения на уровне тканевой металлопротеиназы (ММП-1, ММП-8, ММП-9) и его ингибиторов (ТИМР-1) при грыжах межпозвоночных дисков и остеохондрозе позвоночника. «O'zbekiston Harbiy Tibbiyoti», 2024; 5:377-378.
6. Мирджурев Э.М., Адамбаев З.И., Зухриддинов У.Ю., Солиева Н.О. Сравнительный анализ клинко-неврологических особенностей пояснично-крестцовых дорсалгий в зависимости от воспалительного и не воспалительного генеза. Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, 2025; 2:95-98.
7. Мирджурев Э.М., Адамбаев З.И., Самиев А.С., Эргашев Г.Б. Модик бўйича спондилодисцитли дорсалгияларнинг замонавий муаммолари. Журнал Биомедицины и практики, 2024; 4:223-229.
8. Мирджурев Э.М., Адамбаев З.И., Самиев А.С., Эргашев Г.Б. Современные проблемы дорсалгии при спондилодисцитах по типу Модик. Research journal of trauma and disability studies, 2024; 3(8): 134-138. ISSN: 2720-6866 IF-7,6.
9. Мирджурев Э.М., Адамбаев З.И., Солиева Н.О. Сравнительный анализ клинко-неврологических и биохимических показателей при различных формах патологии позвоночника: от протрузий до комбинированных поражений. «Tibbiyotda yangi kun», 2025; 10(84): 107-112.

10. Мирджурев Э.М., Адамбаев З.И., Самиев А.С., Эргашев Г.Б. Эффективность паравертебральных блокад и электрофорез с 4% мумей при асептическом спондилодисците // Вестник фундаментальной и клинической медицины, 2025; 5(19);1032-1040.
11. Adambaev Z.I., Mirjuraev E.M., Samiev A.S., Ergashev G.B. Role of Matrix Metalloproteinases and Proinflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Dorsalgia Associated with Modic Type Spondylodiscitis and the Efficacy of Pathogenetic Therapy. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2026, 16(4): 1599-1604 DOI: 10.5923/j.ajmms.20261604.10.
12. Adambaev Z.I., Samiev A.S., Ergashev G.B. Modik tufayli surunkali bel og'rig'i. Echelmagan muammolar (adabiyotlar sharhi). Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, 2024; 2(3): 13-17.
13. Adambayev Z.I., Mirzhurayev E.M., Soliyeva N.O. Combined pathogenetic therapy for dorsalgia in patients with degenerative-dystrophic spinal diseases: clinical-biochemical aspects. American Journal of Medicine and Medical Sciences p-ISSN: 2165-901X e-ISSN: 2165-9036 2025;15(11):3986-3992. doi:10.5923/j.ajmms.20251511.53.
14. Gong G, Yan Z, Lai Q, You P, Yu P, Li X, Wang Z, Lin S, Dai Y, Jiang H, Liu J. Inflammation preservation strategy: reconciling pain control and disc resorption in lumbar disc herniation. Front Immunol. 2025;16:1653681.
15. Hsu HT, Yue CT, Teng MS, Tzeng IS, Li TC, Tai PA, Huang KF, Chen CY, Ko YL. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. Spine J. 2020;20(1):124-137.
16. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration. Biochem Soc Trans. 2007;35(Pt 4):652-655.
17. Martirosyan NL, Patel AA, Carotenuto A, Kalani MY, Belykh E, Walker CT, Preul MC, Theodore N. Genetic alterations in intervertebral disc disease. Front Surg. 2016;3:59.
18. Ozkanli S, Kaner T, Efendioglu M, Basaran R, Senol M, Zemheri E, Gezen AF. The relation of matrix metalloproteinase 1, 2, 3 expressions with clinical and radiological findings in primary and recurrent lumbar disc herniations. Turk Neurosurg. 2015;25(1):111-116.
19. Tsarouhas A, Soufla G, Katonis P, Pasku D, Vakis A, Spandidos DA. Transcript levels of major MMPs and ADAMTS-4 in relation to the clinicopathological profile of patients with lumbar disc herniation. Eur Spine J. 2011;20(5):781-790.
20. Vo NV, Hartman RA, Yurube T, Jacobs LJ, Sowa GA, Kang JD. Expression and regulation of metalloproteinases and their inhibitors in intervertebral disc aging and degeneration. Spine J. 2013;13(3):331-341.

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSURGERY RESEARCH

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC the city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Тадqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000