

Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких

О.А.Цветкова, О.О.Воронкова ✉, О.Е.Буянова, А.О.Дубинин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения 2020 г., хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является 3-й причиной смерти, на данное заболевание приходится приблизительно 6 % общего числа случаев смерти. **Целью** исследования явилось изучение влияния матриксных металлопротеиназ (ММП) на вероятность развития и тяжесть течения ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 60$: 7 женщин, 53 мужчины; средний возраст – $63,2 \pm 8,3$ (40–85) года). Все обследованные были распределены на 2 группы по степени тяжести заболевания, возрасту, длительности заболевания, а также клиническим формам. **Результаты.** Пациентов с полиморфизмом С-536Т гена *TIMP-1* не выявлено. Все пациенты оказались гомозиготными (генотип СС). При исследовании вариантов генов, которые отвечают за синтез *ММП-1*, *ММП-9* и *ММП-12*, обнаружено, что только полиморфизм С-1562Т гена *ММП-9* влияет на тяжесть развития ХОБЛ ($p = 0,014$). Убедительного результата связи между эмфизематозными изменениями легочной ткани и полиморфным вариантом С-1562Т гена *ММП-9* не получено. Убедительной связи между полиморфными вариантами генов *ММП-1* и *ММП-12* и степенью тяжести течения заболевания, а также воздействия на характер изменений ткани легкого также не выявлено. Необходимо более детально изучить связь между доминирующим патогеном и уровнем ММП, что позволит на более раннем сроке заболевания влиять на течение и прогноз. Данные о ведущей роли полиморфизма генов *ММП-1*, *ММП-9*, *ММП-12* и других генов-кандидатов также подтверждены результатами последних научных работ. **Заключение.** Установлено наличие генетических маркеров неблагоприятного прогноза ХОБЛ. Наличие этих факторов делает особенно уязвимыми курильщиков и лиц, работа которых связана с вредными условиями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, матриксные металлопротеиназы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала (собственные ресурсы).

Этическая экспертиза. Субъектом исследования явился ретроспективный анализ историй болезни госпитализированных пациентов. У всех пациентов получено письменное добровольное согласие.

© Цветкова О.А. и соавт., 2022

Для цитирования: Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е., Дубинин А.О. Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 36–43. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2354

Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease progression

Olga A. Tsvetkova, Olga O. Voronkova ✉, Olga E. Buyanova, Alexander O. Dubinin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

According to the World Health Organization, chronic obstructive pulmonary disease is the third leading cause of death in 2020, accounting for approximately 6% of all deaths. **Aim.** We studied how matrix metalloproteinases affect the likelihood and severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods.** The study included 60 patients aged 40 to 85 years with chronic obstructive pulmonary disease (7 women and 53 men). The average age of the patients was 63.2 ± 8.3 years. The smoker index ranged from 10 to 118 pack/years. We divided all examined patients into two groups by the severity of the disease, by age, by the duration of the disease, and by the clinical forms. **Results.** Among the 60 examined patients, we did not identify a single patient with polymorphic variant C536T of *TIMP-1* gene. All patients were homozygous and had the CC genotype. We found that only C-1562T polymorphism of *MMP-9* gene is associated with severe COPD ($p = 0.014$), out of all studied variants of *MMP-1*, *MMP-9*, and *MMP-12* genes. We did not find a reliable relationship between polymorphic variant C-1562T of *MMP-9* gene and emphysematous changes in the lungs. We did not find a significant effect of polymorphic variants of *MMP-1* and *MMP-12* genes on the severity of COPD and the nature of structural changes in the lung tissue. As a result, we can assume that future studies should focus more on the relationship between the dominant pathogen and the level of matrix metalloproteinases. Understanding this relationship will allow us to influence the course and prognosis at an earlier stage of the disease. Our data on the leading role of polymorphism of *MMP-1*, *MMP-9*, and *MMP-12* genes and other candidate genes are also confirmed by other recently published scientific papers. **Conclusion.** This study established the presence of genetic markers for a poor prognosis of COPD. Smokers and people subject to occupational hazards are most susceptible to these factors.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, matrix metalloproteinases.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. The subject of the study was a retrospective analysis of the medical records of hospitalized patients. Written voluntary informed consent was obtained from all patients.

© Tsvetkova O.A. et al., 2022

For citation: Tsvetkova O.A., Voronkova O.O., Buyanova O.E., Dubinin A.O. Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 36–43 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2354

Хронические заболевания представляют собой главную причину преждевременной смерти взрослых во всем мире. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из основных проблем общественного здравоохранения людей в возрасте 40 лет и старше [1]. Заболеваемость ХОБЛ увеличивается с возрастом, а пик заболеваемости наблюдается в возрасте 65–74 лет [2]. Таким образом, старение считается критическим фактором в развитии ХОБЛ [3]. В работе *C.Fletcher, R.Peto* (1977) высказано предположение, что механизмом развития ХОБЛ может быть ускоренное преждевременное старение легких. По данным Всемирной организации здравоохранения 2020 г., ХОБЛ является 3-й причиной смерти, на данное заболевание приходится приблизительно 6 % общего числа смертей.

ХОБЛ является многофакторным заболеванием дыхательной системы, которое характеризуется функциональными и структурными изменениями из-за аномалий дыхательных путей и альвеол при продолжительном воздействии вредных частиц или газов. Даже если пациент откажется от курения, то хроническое воспаление сохраняется [4, 5]. Можно предположить, что есть и естественные причины, которые могут принимать участие в возникновении и утяжелении течения данной патологии [6].

Уже много лет идет активное обсуждение вопроса о генетической природе ХОБЛ. Следует отметить, что основные работы по анализу полиморфных вариантов генов-кандидатов ХОБЛ проведены за рубежом на местных этнических группах и экстраполяция их результатов на российскую популяцию представляется не вполне корректной.

Таким образом, тяжелый прогноз роста заболеваемости и смертности от ХОБЛ и связанная с этим необходимость оптимизации профилактики и лечения делает особенно актуальным изучение генетических аспектов патогенеза этого заболевания [7] и в перспективе может способствовать созданию методов ранней диагностики и новых методов лечения ХОБЛ.

Выявлено все больше данных о том, что ключевую роль при ХОБЛ играют матриксные металлопротеиназы (ММП) [8]. ММП — это группа протеаз, опосредующих различные физиологические и патологические процессы. На данный момент у человека идентифицировано по крайней мере 24 вида ММП. Активность ММП зависит от кодирующего их гена. Различный уровень экспрессии этих генов среди людей определяется наличием полиморфизма генов, что в конечном итоге обуславливает разные фенотипы заболевания в популяции [8, 9].

Целью исследования явилось изучение влияния ММП на вероятность развития и тяжесть течения ХОБЛ.

Задачами данного исследования явились определение места ММП-1, ММП-9, ММП-12, а также тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП) в развитии ХОБЛ. Важно найти и изучить связь между ММП-1, ММП-9, ММП-12 и ТИМП-1 и их влияние на тяжесть прогрессирования ХОБЛ и характер поражения легких у пациентов с данным заболеванием. Полученная ин-

формация будет использована для прогнозирования тяжести течения ХОБЛ и патологических изменений в ткани легкого.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 60$: 7 женщин, 53 мужчины; средний возраст — $63,2 \pm 8,3$ (40–85) года).

Этическая экспертиза. У всех пациентов получено предварительно устное и письменное добровольное согласие на участие в исследовании после подробного представления цели исследования и порядка сбора материала, гарантированного хранения информации и сохранения конфиденциальности.

Все пациенты обследованы в условиях пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), проведена также верификация диагноза ХОБЛ. Диагноз заболевания основывался на изучении анамнеза. У всех больных выполнялись клинический осмотр, рутинное, лабораторное и инструментальное обследование согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*, 2018) [10]. В соответствии с классификацией тяжести ХОБЛ по GOLD (2018) проводилась оценка степени тяжести заболевания.

У всех пациентов учитывался анамнез курения с расчетом индекса курения (ИК) по следующей формуле:

$$\text{ИК} = \text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)} / 20.$$

ИК составлял от 10 до 118 пачко-лет.

Критерии исключения из исследования:

- бронхиальная астма;
- интерстициальные заболевания легких;
- хронические заболевания легких, установленные в детском возрасте.

Проводилась лабораторная диагностика — клинический и биохимический анализы крови, исследование газов крови, общий анализ мочи. Общий анализ мокроты выполнялся с определением чувствительности флоры (посев). Методами инструментальной диагностики исследовались респираторные нарушения с постмедикаментозным бронхолитическим ответом; для определения характера патологических изменений легких выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, электрокардиография в 12 отведениях, исследование гемодинамики, эхокардиография. При наличии показаний проводились оценка структуры легочных объемов, эндоскопическое исследование, 6-минутный шаговый тест с определением десатурации.

Генотипирование осуществлялось с помощью масс-спектрометрии путем определения полимор-

физмов методом полимеразной цепной реакции на лимфоцитарной ДНК периферической крови пациентов.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось при помощи аппарата *Sensor Medics* (США), МСКТ – компьютерного томографа *Hi Speed Siti/I* (*General Electric*, США). Реконструкция изображения выполнялась с использованием высокочастотного жесткого алгоритма.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ *IBM SPSS Statistics 24* с использованием для анализа связи таблиц сопряженности и метода корреляции. Статистически значимыми считались результаты при критерии χ^2 Пирсона $p < 0,05$. Для оценки прогноза тяжести течения использовался метод логистической регрессии.

Результаты

По результатам углубленного обследования больных ХОБЛ выявлены 46 (76,7 %) курильщиков. У большей части пациентов стаж курения составлял > 20 лет.

Согласно данным анамнеза, средняя продолжительность ХОБЛ составляла $16,3 \pm 0,5$ года, у > 75 % обследованных – 7–20 лет.

По степени тяжести заболевания, возрасту, длительности заболевания и клиническим формам все обследованные были разделены на группы (табл. 1).

При изучении связи тяжести течения заболевания с полиморфными вариантами генов пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я ($n = 28$) – лица с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (стадии I, II по GOLD);
- 1-я ($n = 32$) – тяжелого и крайне тяжелого течения (стадии III, IV по GOLD).

Число больных, включенных в исследование по спирометрической (функциональной) классификации (степени тяжести) ХОБЛ (GOLD) представлено в табл. 2.

При анализе воздействия полиморфных вариантов генов-кандидатов ХОБЛ на тип поражения легких пациенты были распределены на 2 группы: GOLD I, II ($n = 28$) и GOLD III, IV ($n = 32$) по превосходству рентгенологической картины (по данным МСКТ). У пациентов обеих групп выявлены бронхоэктазы, буллезная эмфизема, интерстициальный и перибронхиальный пневмофиброз, однако у больных 1-й группы панлобулярная и внутридольковая эмфизема отсутствовала (рис. 1).

Обработка результатов исследования проводилась с применением пакета прикладных программ статистической обработки данных *IBM SPSS Statistics*. Для выявления взаимосвязи между переменными, измеренными по номинальной шкале, использовались таблицы сопряженности и критерий χ^2 Пирсона. Нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязи между переменными была отвергнута на уровне значимости $p < 0,05$. Рассчитанные значения p -value приведены в абсолютных величинах.

Прогнозирование тяжести течения заболевания осуществлялось на основе порядковой логистической регрессии с использованием метода максимального правдоподобия:

- по гену *ММП-1* генотип GG/GG выявлен у 8 (13 %) пациентов, G/GG – у 31 (52 %), G/G – у 20 (33 %); у 1 (2 %) пациента генотип по техническим причинам не определен;
- по гену *ММП-9* генотип CC выявлен у 45 (75 %) пациентов, генотип TC – у 15 (25 %);
- по гену *ММП-12*, полиморфизму A-82G генотип AA выявлен у 45 (75 %) пациентов, AG – у 15 (25 %);
- по гену *ММП-12*, полиморфизму A-357G генотип AA выявлен у 48 (80 %) пациентов, AG – у 11 (18 %); у 1 (2 %) человека генотип по техническим причинам не определен (табл. 3).

У пациентов с полиморфным вариантом C536T ($n = 60$) гена *TIMP-1* не выявлено. Все пациенты были гомозиготными, генотип CC.

Таблица 1
Различие характеристик у пациентов с легким и тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких по GOLD

Table 1
Differences in characteristics of patients with mild and severe chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	Стадия GOLD	
	I, II (легкое течение)	III, IV (тяжелое течение)
	$n = 28$	$n = 32$
Возраст, годы	$62,3 \pm 7,4$	$64,1 \pm 9,1$
ИК, пачко-лет	$48,6 \pm 22,3$	$48,0 \pm 22,0$
ОФВ ₁ , л	$77,2 \pm 21,8$	$36,4 \pm 10,5$
ЖЕЛ, л	$89,1 \pm 21,4$	$63,3 \pm 18,3$

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; ИК – индекс курения; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Таблица 2
Число больных, включенных в исследование по спирометрической (функциональной) классификации (степени тяжести) хронической обструктивной болезни легких (GOLD); n (%)

Table 2
Number of patients included in the study according to the spirometric (functional) classification (severity) of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD); n (%)

Степень тяжести	Число больных
I (легкая)	12 (20)
II (среднетяжелая)	16 (27)
III (тяжелая)	18 (30)
IV (крайне тяжелая)	14 (23)
Всего	60 (100)

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.



Рис. 1. Варианты патологических изменений в легких, выявленных у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Figure 1. Variants of pathological changes in the lungs found in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to multislice computed tomography

Таблица 3
Алели генов ММП-1, ММП-9, ММП-12 тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1

Table 3
Alleles of MMP-1, MMP-9, MMP-12 genes of tissue inhibitor of metalloproteinases-1

Полиморфизм генов	Алели генов	
	«дикий» тип	полиморфизм
ММП-1 1607 delG	GG	Делеция G
ММП-9 C-1562T	C	T
ММП-12 A-82G	A	G
ММП-12 A357G	A	G
ТИМР-1 C-536T	C	T

Примечание: ММП – матриксная металлопротеиназа.

Выявлена убедительная связь ($p = 0,014$) между полиморфным вариантом C-1562T гена *ММП-9* и вариантом степени течения заболевания.

На основании критерия χ^2 Пирсона гипотеза об отсутствии связи между степенью тяжести течения заболевания ХОБЛ и полиморфным вариантом C-1562T генотипа *ММП-9* решительно отвергается (p -value = 0,014). Об этом также свидетельствуют значения стандартизованных остатков, превышающих по модулю 1 практически для всех групп ХОБЛ и генотипов полиморфного варианта C-1562T. Так, для 1-й группы наблюдается сильная положительная связь с генотипом CC (стандартизованный остаток = 1,2) и сильная отрицательная связь с генотипом CT (стандартизованный остаток = -1,8), для больных

ХОБЛ 2-й группы наблюдается сильная положительная связь с генотипом CT (стандартизованный остаток = 1,1) и умеренная отрицательная связь с генотипом CC (стандартизованный остаток = -0,7) (табл. 4).

Известно, что ММП являются значимой ферментной системой, которая принимает участие в развитии хронического воспаления и разрушении ткани легкого, способствуя формированию эмфиземы. С этой точки зрения необходимо исследование вариантов генов, которые участвуют в кодировании синтеза преимущественно важных для данного заболевания вариантов ММП.

При исследовании вариантов генов, которые отвечают за синтез ММП-1, ММП-9 и ММП-12, обнаружено, что полиморфизм C-1562T гена *ММП-9* (генотип CT) оказывает влияние на тяжесть развития ХОБЛ (рис. 2).

Причина усиления синтеза ММП-9 объясняется тем, что присутствие измененного T-аллеля создает снижение сродства супрессора транскрипции с областью начала транскрипции и далее происходит ускорение транскрипции и экспрессии гена. Как следствие, происходит нарушение в системе протеолиза и анти-протеолиза в легочной ткани, где начинает оказывать доминирующее действие агрессивный фактор, в итоге происходит формирование эмфиземы.

Убедительного результата связи между эмфизематозными изменениями в легочной ткани и полиморфным вариантом C-1562T гена *ММП-9* не получено. Стоит отметить, что убедительной связи между полиморфными вариантами генов *ММП-1* и *ММП-12* на степень тяжести течения ХОБЛ, а также воздействия на характер изменений ткани легкого не выявлено.

Таблица 4

Кросс-табуляция групп пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и генотипов полиморфного варианта C-1562T гена ММП-9

Table 4

Cross-tabulation of groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease and genotypes of the C-1562T polymorphic variant of the MMP-9 gene

Группы больных ХОБЛ	Наблюдаемые и ожидаемые частоты и % по категориям	Генотипы ММП-9		Итого
		СС	СТ	
1-я	Количество	26,0	2,0	28,0
	Ожидаемое количество	19,3	8,7	28,0
	По переменной «Группы больных ХОБЛ»	92,9	7,1	100,0
	По переменной «Генотипы ММП-9»	57,8	13,3	46,7
	Общий итог	43,4	3,3	46,7
	Стандартизованный остаток	1,2	-1,8	-
2-я	Количество	19,0	13,0	32,0
	Ожидаемое количество	25,7	6,3	32,0
	По переменной «Группы больных ХОБЛ»	59,4	40,6	100,0
	По переменной «Генотипы ММП-9»	42,2	86,7	53,3
	Общий итог	31,6	21,7	53,3
	Стандартизованный остаток	-0,7	1,1	
Всего	Количество	45,0	15,0	60,0
	Ожидаемое количество	45,0	15,0	60,0
	По переменной «Группы больных ХОБЛ»	75,0	25,0	100,0
	По переменной «Генотипы ММП-9»	100,0	100,0	100,0
	Общий итог	75,0	25,0	100,0

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ММП – матриксная металлопротеиназа.

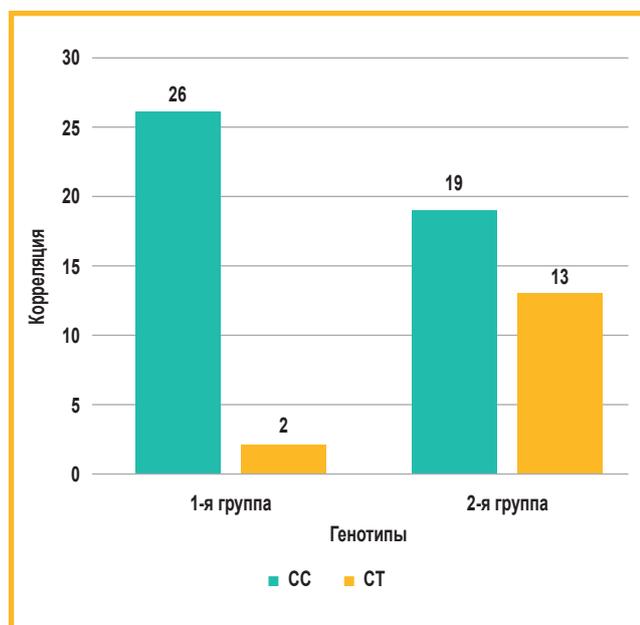


Рис. 2. Графическое изображение связи тяжести течения хронической обструктивной болезни легких с генотипами полиморфного варианта C-1562T гена ММП-9

Figure 2. Graphic representation of the relationship between the severity of the course of chronic obstructive pulmonary disease and the genotypes of the C-1562T polymorphic variant of the MMP-9 gene

Обсуждение

Легкие постоянно подвергаются воздействию инфекционных агентов, сигаретного дыма и аэрополлютантов. Нарушение гомеостаза в ответ на постоянный уровень вредных веществ в организме приводит к необратимым морфологическим и функциональным изменениям в легочной ткани [11].

Молекулярная патология, составляющая основу ХОБЛ, зависит от генетического фона, клеточного старения и частого вдыхания вредных частиц, присутствующих в сигаретном дыме. Токсичные частицы вдыхаемого дыма вызывают воспаление дыхательных путей, которое обостряется при ХОБЛ. Известно, что макрофаги продуцируют практически все предполагаемые деструктивные протеиназы, а количество макрофагов в легких курильщиков примерно в 10 раз выше, чем у некурящих, при этом эмфизема развивается одновременно с увеличением притока макрофагов у курильщиков. По данным нескольких исследований выявлена причинная роль специфических ММП в развитии и прогрессировании ХОБЛ, вызванной сигаретным дымом, и его тяжелого последствия – эмфиземы, которая возникает в результате деградации альвеолярного эластина, вызванной эластолитическими протеиназами. Однако точная функция любой

из данных ММП при эмфиземе остается не до конца изученной [12, 13].

ММП относятся к семейству более чем из 20 цинк-зависимых эндопептидаз, которые модулируют пролиферацию клеток, дифференциацию из-за их ферментативной активности в обмене и деградацию внеклеточного матрикса [14, 15].

За годы изучения патогенеза ХОБЛ произошел большой прорыв в понимании данной патологии; активно изучаются гены-кандидаты, которые способствуют возникновению ХОБЛ. В некоторых научных работах описано, что ММП-1, ММП-8 и ММП-13 имеют возможность разрушать коллаген 1-го типа, который в ткани легкого выполняет задачу стабилизации интерстиция, а мембранный коллаген 4-го типа может подвергаться разрушению ММП-2 и ММП-9.

Уровень ММП-12 в бронхоальвеолярной лаваже примерно в 4–10 раз выше у курильщиков с ХОБЛ, чем у здоровых, бывших курильщиков и некурящих, что подтверждает роль ММП в возникновении эмфиземы. По данным различных экспериментальных исследований неоднократно подтверждена роль ММП-12 в развитии эмфиземы у мышей [12, 16].

Интерес к ММП-9 проявляется со стороны многих исследователей. Выявлены связь между ММП-9 и нарушениями структуры и функции ткани легкого, а также участие данной ММП в воспалении и последующем формировании эмфиземы [16]. Известно, что в 14, 16, 20 и 22-й хромосомах, а также в длинном плече 11-й хромосомы локализованы гены, кодирующие ММП.

Выявлена закономерность, что полиморфизм G-1607GG кодирует функциональную активность ММП-1, в то же время CA-гереат и C-1562T кодируют функциональную активность ММП-9, при этом A-82G и A-357G кодируют функциональную активность ММП-12.

По данным литературы также установлено, что полиморфизм ММП-9-C1562T чаще встречается среди пациентов с ХОБЛ среднего и пожилого возраста. По сравнению с аллелем Т аллель С увеличивает риск заболевания, особенно у европеоидов, но не встречается у азиатов [17].

В последнее время по данным многочисленных исследовательских работ сообщается, что ММП оказывают существенный вклад в возникновение ХОБЛ и формирование эмфиземы. Необходимы исследования, по данным которых появится возможность наиболее точно установить роль данных ферментов в патогенезе ХОБЛ в популяции Российской Федерации и выделить группы риска.

При равновесии системы протеолиза и антипротеолиза формируется стабильная работа системы дыхания. α_1 -Антитрипсин — это антипротеаза, которая подавляет нейтрофильную эластазу, а TIMPs, также являясь природными ингибиторами, участвуют в подавлении ММП [18]. Выделяются 4 вида тканевых ингибиторов ММП — TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4. Они могут тормозить за счет подавления ММП клеточную инвазию *in vitro*. Известно, что они

оказывают влияние на рост опухоли, метастазирование и ангиогенез. ММП и их ингибиторы играют центральную роль в ремоделировании легких при ХОБЛ, а их присутствие в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже считается признаком местного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Несоответствующая экспрессия и чрезмерная активность некоторых МПП и TIMP, включая МПП-9 и TIMP-1, вовлечены в деструктивные процессы тканей, связанные с хроническими заболеваниями легких, включая ХОБЛ [14].

У курящих людей альвеолиты II типа имеют возможность воспроизводить ММП-1, что несвойственно для этих клеток при стандартной физиологической функции. Однако противоречивая информация литературных источников и неудовлетворительные итоги данного исследования говорят о том, что информации о связи между полиморфным геном *ММП-1* и влиянием его на течение ХОБЛ недостаточно, поэтому необходимо продолжить изучение данного гена.

Согласно данным литературы, имеется связь между глутатион-S-трансферазой (GST) и ММП-1, ММП-9, ММП-12. При взаимодействии между GSTM1 и ММП-1 GG, GSTM1 и вариантами ММП-12 AA значительно увеличивается риск возникновения ХОБЛ. Также вариант ММП-12 G изменяет возраст начала ХОБЛ, в то время как взаимодействие между GSTM1 и вариантом ММП-9 T изменяет тяжесть заболевания [19]. Предполагается, что при изучении данных взаимодействий появится возможность на более ранних сроках выявлять и предупреждать негативное течение данного заболевания.

При изучении полиморфизма C-536T гена *TIMP-1*, который угнетает ММП-9, пациентов, имеющих данный полиморфизм, не выявлено. Можно предположить, что присутствие данного гена не оказывает влияния на развитие ХОБЛ или этот ген связан только с женским полом, т. к. известно, что наиболее часто он выявляется у лиц женского пола с бронхиальной астмой.

Стоит изучить связь микробиоты дыхательных путей и повышением ММП. Так, по данным литературы, повышение ММП-1 у пациентов с бронхоэктазами коррелировало с более низкой функцией легких и более высокими уровнями воспалительных маркеров. Также ММП повышаются у пациентов с бронхоэктазами в зависимости от доминирующего патогена. Необходимо более детально изучить связь между доминирующим патогеном и уровнем ММП, что позволит на более раннем этапе заболевания оказывать влияние на течение и прогноз [20].

Данные о ведущей роли полиморфизма генов *ММП-1*, *ММП-9*, *ММП-12* и других генов-кандидатов подтверждены также результатами последних научных работ.

Заключение

Установлено наличие генетических маркеров неблагоприятного прогноза ХОБЛ. Наличие этих факторов делает особенно уязвимыми курильщиков и лиц, работа которых связана с вредными условиями.

Актуально также изучение влияния ММП-12 на прогрессирование ХОБЛ, т. к. имеются данные, что ММП-12 участвует в развитии эмфиземы легких у грызунов.

Наряду с внешними факторами, которые способствуют развитию заболевания, для того чтобы прогнозировать течение ХОБЛ, могут быть использованы генетические маркеры полиморфных вариантов генов *ММП-1, ММП-9, ММП-12*.

Необходимо выявить и установить корреляцию ММП с наиболее характерными генетическими вариантами для каждого фенотипа ХОБЛ, что позволит в дальнейшем выделять предикторы развития преобладающего фенотипа, а также оказывать более эффективное влияние на течение и прогноз данного заболевания.

Литература

1. André S., Conde B., Fragoso E. et al. DPOC and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25 (3): 168–176. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
2. Faner R., Rojas M., Macnee W., Agustí A. Abnormal lung aging in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (4): 306–313. DOI: 10.1164/rccm.201202-0282PP.
3. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009; 135 (1): 173–180. DOI: 10.1378/chest.08-1419.
4. Wang Y., Xu J., Meng Y. et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 3341–3348. DOI: 10.2147/COPD.S176122.
5. McGuinness A.J.A.; Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med*. 2017; 6 (2): 21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
6. Morris A., Kinnear G., Wan W. Y. et al. Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2008; 327 (3): 851–862. DOI: 10.1124/jpet.108.140848.
7. Duque G.A., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement immunity and infectious diseases. *Front. Immunol*. 2014; 5: 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.
8. Zhou H., Wu Y., Jin Y. et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase family and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis. *Sci. Rep*. 2013; 3: 2818. DOI: 10.1038/srep02818.
9. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45 (4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
11. Hikichi M., Mizumura K., Maruoka S., Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J. Thorac. Dis*. 2019; 11 (Suppl. 17): S2129–2140. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.43.
12. Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol*. 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018.
13. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А. и др. Матричные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (8): 29–34. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/downloads/ru/030040-3660201485>
14. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a system-

atic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci*. 2016; 21: 12. DOI: 10.4103/1735-1995.178737.

15. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матричные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019; (2): 3–16. Доступно на: <https://www.pharmaco.kinetics.ru/jour/article/view/87/87>
16. Михеев А.В., Баскевич М.А. Роль матричных металлопротеиназ в развитии заболеваний легких. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015; (1): 106–115. Доступно на: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art133_3f2853.pdf
17. Zhao R., Zhou H., Zhu J. MMP-9-C1562T polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (31): e21479. DOI: 10.1097/MD.00000000000021479.
18. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матричные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; (2): 11–22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11.
19. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obrovic L. et al. Gene-gene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians. *COPD*. 2017; 14 (6): 581–589. DOI: 10.1080/15412555.2017.1369022.
20. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C. et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2015; 12 (5): 701–707. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-513OC.

Поступила: 21.04.21
Принята к печати: 04.10.22

References

1. André S., Conde B., Fragoso E. et al. DPOC and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25 (3): 168–176. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
2. Faner R., Rojas M., Macnee W., Agustí A. Abnormal lung aging in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (4): 306–313. DOI: 10.1164/rccm.201202-0282PP.
3. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009; 135 (1): 173–180. DOI: 10.1378/chest.08-1419.
4. Wang Y., Xu J., Meng Y. et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 3341–3348. DOI: 10.2147/COPD.S176122.
5. McGuinness A.J.A.; Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med*. 2017; 6 (2): 21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
6. Morris A., Kinnear G., Wan W. Y. et al. Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2008; 327 (3): 851–862. DOI: 10.1124/jpet.108.140848.
7. Duque G.A., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement immunity and infectious diseases. *Front. Immunol*. 2014; 5: 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.
8. Zhou H., Wu Y., Jin Y. et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase family and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis. *Sci. Rep*. 2013; 3: 2818. DOI: 10.1038/srep02818.
9. Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskiy D.N. et al. [Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2017; 45 (4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279 (in Russian).
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
11. Hikichi M., Mizumura K., Maruoka S., Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J. Thorac. Dis*. 2019; 11 (Suppl. 17): S2129–2140. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.43.

12. Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol.* 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018.
13. Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A. et al. [Matrix metalloproteinases and clinical and functional status in smokers with persistent asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (8): 29–34. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/downloads/ru/030040-3660201485> (in Russian).
14. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci.* 2016; 21: 12. DOI: 10.4103/1735-1995.178737.
15. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. [Matrix metalloproteinases and their inhibitors]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2019; (2): 3–16. Available at: <https://www.pharmacokinetika.ru/jour/article/view/87/87> (in Russian).
16. Mikheev A.V., Baskevich M.A. [The role of matrix metalloproteinases in pulmonary diseases development]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2015; (1): 106–115. Available at: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art133_3f2853.pdf (in Russian).
17. Zhao R., Zhou H., Zhu J. MMP-9-C1562T polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (31): e21479. DOI: 10.1097/MD.00000000000021479.
18. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. [Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2016; (2): 11–22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11 (in Russian).
19. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obradovic L. et al. Gene–gene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians. *COPD.* 2017; 14 (6): 581–589. DOI: 10.1080/15412555.2017.1369022.
20. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C. et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 701–707. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-513OC.

Received: April 21, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Цветкова Ольга Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: oasvetkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-6546-3450>)

Olga A. Tsvetkova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Hospital Therapy No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-17-00; e-mail: oasvetkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-6546-3450>)

Воронкова Ольга Олеговна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: voronkova.oo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4705-8037>)

Olga O. Voronkova, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.:

(499) 248-17-00; e-mail: voronkova.oo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4705-8037>)

Буянова Ольга Евгеньевна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: shveda65@mail.ru

Olga E. Buyanova, Pulmonologist, Department of Pulmonology, Hospital Therapy Clinic, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-17-00; e-mail: shveda65@mail.ru

Дубинин Александр Олегович — студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: 319205_r@mail.ru
Alexander O. Dubinin, Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-17-00; e-mail: shveda65@mail.ru

Участие авторов

Цветкова О.А. — сбор и обработка материала

Воронкова О.О. — написание текста и сбор материала литературы

Буянова О.Е. — написание и редактирование текста

Дубинин А.О. — работа со статистической информацией и таблицами.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Tsvetkova O.A. — collecting and processing the material

Voronkova O.O. — writing the text and collecting the literature data

Buyanova O.E. — writing and editing the text

Dubinin A.O. — working with statistical information and tables.

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.