

Диагностическое значение изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы

А. В. Винокурова¹, Г. Г. Варванина¹, А. В. Смирнова^{1,2}, А. С. Гуляев^{1,3},
Е. А. Дубцова¹, К. К. Носкова¹, Д. С. Бордин¹

¹Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

²Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва

³Институт биологии гена РАН, Москва

Ключевые слова: хронический панкреатит, воспаление, рак головки поджелудочной железы, кистозные образования, матриксные металлопротеиназы

Введение. Хронический панкреатит (ХП), связанный с употреблением алкоголя, является серьезной медико-социальной проблемой [1]. Установлено, что при наличии в анамнезе ХП риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ) в течение 20 лет повышается в 5 раз [8, 17]. Рак ПЖ, развивающийся на фоне ХП, может быть связан с процессом хронического воспаления и имеет крайне неблагоприятный клинический прогноз [10].

Воспаление как защитно-приспособительный биологический механизм имеет значение для поддержания структурно-морфологического гомеостаза ткани, в том числе и ПЖ [3, 8, 10]. В норме при воспалении гиперпролиферация направлена на восполнение полноценного и функционально зрелого участка пораженной ткани [7]. Интенсивность воспалительной реакции обусловлена наличием в очаге повреждения фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor — TNF α), который в нормальных условиях позволяет тканям провести восстановление поврежденного участка и таким образом является фактором ограничения опухолевого роста [4, 8, 15].

При рецидивирующем течении воспаления и/или объемных изменениях тканей возникают расстройства хемокиновой стимуляции и начинают преобладать процессы аутолиза тканей из-за действия веществ, выделяемых иммунокомпетентными клетками [15]. Длительную сверхвысокую концентрацию TNF α в очаге воспаления рассматривают как неблагоприятный прогноз для разрешения острой воспалительной реакции и фактор активного роста опухолей в последующее время [8, 15]. Это связано с тем, что происходит изменение синтеза белка NF κ B, который активирует систему матриксных металлопротеиназ (MMP) и синтез TGF β . Белок TGF β способствует ускоренной трансформации клеток в очаге воспаления [3, 4, 8, 10, 15].

В физиологических условиях взаимосвязь клеток друг с другом обеспечивается белками адгезии и целой системой MMP, которые участвуют в ингибировании и активации апоптоза, сдерживая рост трансформированных клеток, способствуют расщеплению мембран-

ных рецепторов, выбросу апоптозных лигандов (таких как TNF α -инициированный FasL), а также участвуют в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [9, 14]. Регуляторами системы MMP являются тканеспецифические ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ — tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) [5, 6, 13, 18]. Таким образом, наличие сверхактивного ответа иммунокомпетентных клеток в ответ на хемокиновые стимулы, истощение тканей на фоне воспалительной реакции и связанные с этим процессы трансформации клеток, а также нарушение физиологического процесса ремоделирования тканей является важным этапом в формировании активно метастазирующих опухолей.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования был анализ изменения содержания в сыворотке крови больных ХП и раком ПЖ матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (MMP-2 и MMP-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ 2-го типа (TIMP-2) и TNF α , а также оценка их возможного применения для дифференциальной диагностики.

Материалы и методы. Количественный анализ MMP-2 и MMP-9, TIMP-2, а также TNF α был проведен на базе ГБУЗ МНЦ ДЗМ сотрудниками отделения патологии ПЖ, лаборатории научно-диагностических и доклинических исследований в период 2014–2016 гг. Возраст обследуемых пациентов варьировал от 35 до 56 лет и составлял в среднем (51 ± 13) лет (мужчины — 31 год, женщины — 44 года).

В исследование было включено 75 больных. Пациенты с раком головки ПЖ (РПГЖ) вошли в первую группу ($n = 15$). Больные ХП и постнекротическими кистами ПЖ (ПНКПЖ) были выделены во вторую группу ($n = 23$). Третья группа обследованных включала в себя 37 больных ХП и состояла из пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом ($n = 16$), хроническим билиарным панкреатитом с холецистэктомией в анамнезе ($n = 11$), хроническим идиопатическим панкреатитом ($n = 10$). Длительность заболевания больных ХП и ПНКПЖ составляла от 2 до 5 лет. Больные ХП без кистозных образований (КО) — от

6 до 15 лет. Группу контроля (далее — четвертая группа) составили 13 человек аналогичного возраста без заболеваний органов пищеварения.

Верификация диагноза ХП и РГПЖ была проведена на основании клинических, инструментальных и лабораторных исследований. РГПЖ имел гистологическое подтверждение, которое получали после операции.

Для количественного определения MMP-2, MMP-9, TIMP-2, TNF α иммуноферментным методом с применением коммерческих наборов реактивов производства «R&D Systems» (США) и «Bioscience» (Австрия) использовали венозную кровь больных, которую получали утром натощак, с последующим отбором образцов и их хранением при температуре -80°C .

Статистический анализ различий медианных значений концентраций MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 при различных заболеваниях ПЖ и в контроле проводили с помощью теста Краскела — Уоллиса, для множественных попарных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов выполняли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты

stats [12], PMCMR [11], ggplot2 [20]). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Настоящее исследование имело предпосылку о том, что развитие ХП, формирование кисты и/или опухоли головки ПЖ является динамическим процессом, который связан с воспалительной реактивностью ПЖ и опосредованно — факторами межклеточных контактов. В связи с этим были отобраны наиболее значимые показатели перестройки межклеточного матрикса в области воспаления: MMP-2, MMP-9, их ингибитор (TIMP-2) и TNF α . Последний рассматривали в качестве маркера интенсивности воспалительного процесса.

Было проведено деление больных ХП на подгруппы: ХП без КО и с кистами (ПНКПЖ), что позволило оценить вклад каждого варианта течения патологии ХП в развитие неоплазии. Полученные данные о концентрации факторов межклеточного ремоделирования и воспалительного ответа в разных группах больных представлены в таблице 1. В качестве меры дисперсии в группах использовали квартильный размах (IQR).

Таблица 1. Уровни MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 в сыворотке крови больных ХП и раком ПЖ

Белок	Контроль (n = 13)		ХП					
			РГПЖ (n = 15)		без КО (n = 37)			
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
MMP-2 нг/мл	223,0	196–270	242,0	228,0–274,0	257,9	212,8–310,0	274,0	239,6–328,0
MMP-9 нг/мл	356,5	256,8–758,5	1111,4	495,5–1793,6	911,7	564,5–1154,4	764,5	501,0–1138,9
TIMP-2 нг/мл	125,0	120,0–135,0	115,0	97,5–145,0	138,8	115,0–160,0	107,5	96,5–127,5
TNF α пг/мл	1,1	0,75–1,21	1,05	0,89–1,15	1,12	0,74–1,13	1,16	0,94–1,25

MMP выполняют важную местную регуляторную функцию: они проводят гидролиз основных белков межклеточного матрикса. MMP-9 (76,2 кДа) способствует миграции лейкоцитов. Она является ключевым звеном в организации стромы опухоли. Её биологические характеристики обуславливают интерес исследователей к ней как к маркеру злокачественного фенотипа опухолей [14]. Учитывая, что синтез MMP-9 является индуцибельным и связан с системой белков острой фазы (в том числе TNF α) и активаторами NKT-клеток через систему рецепторов к липополисахаридам [19], важно установить ее место в процессе опухолевого роста.

На основании литературных данных [1] о возможности использования показателя MMP-9 в сыворотке крови в качестве маркера опухолевого роста в ПЖ, мы проанализировали результаты, полученные от пациентов с РГПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без КО (вторая и третья группы соответственно) и группы контроля. Исследование показало, что для MMP-9 и TIMP-2 существует статистически значимая связь (табл. 2).

Таблица 2

Результаты теста Краскела — Уоллиса в группе больных РГПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без КО (вторая и третья группы соответственно) в сравнении с группой контроля

Показатели	χ^2	Число степеней свободы	p — величина
MMP-2	4,27	3	0,233
MMP-9	10,95	3	0,012*
TIMP-2	8,92	3	0,030*
TNF α	2,61	3	0,46

Дальнейший анализ данных методом post-hoc-теста Данна (Dunn-test) с применением метода Холма для коррекции р-величины показал, что изменения количества ММР-9 в сыворотке венозной крови больных первой и третьей групп достоверно отличались от данных, полученных в группе контроля (результаты представлены в таблице 3). Максимальную концентрацию ММР-9 определяли в группе с РГПЖ. В группе ХП как с кистами, так и без КО значения данного показателя были близки за счет наличия большого диапазона значений.

В нашем исследовании для ММР-9 статистически значимые различия были выявлены между группами контроля и РГПЖ (первая группа), а также между группами контроля и ХП без КО с длительностью заболевания от 6 до 15 лет (третья группа). Статистически значимых различий по этому показателю между первой и третьей группами найдено не было, что указывает на выраженные изменения межклеточного матрикса, связанные, прежде всего, с продолжительным хроническим воспалением. Данные о необходимости более детального изучения системы металлопротеиназ согласуются с опубликованными результатами исследований [1, 5, 6], в которых указывается на диагностическую ценность и физиологическую значимость данной системы для прогнозирования исхода и течения заболеваний ПЖ.

Таблица 3

Результаты post-hoc-теста Данна (Dunn-test) для попарного сравнения концентраций ММР-9 и TIMP-2 у больных ХП и РГПЖ

Пары сравнения	Статистика	р-величина
ММР-9		
Контроль — ХП с ПНКПЖ	2,21	0,110
Контроль — ХП без КО	2,62	0,044*
Контроль — РГПЖ	3,22	0,008*
РГПЖ — ХП с ПНКПЖ	1,36	0,518
РГПЖ — ХП без КО	1,24	0,528
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	0,28	0,779
TIMP-2		
Контроль — ХП с ПНКПЖ	1,69	0,476
Контроль — ХП без КО	0,57	1,000
Контроль — РГПЖ	0,75	1,000
РГПЖ — ХП с ПНКПЖ	0,89	1,000
РГПЖ — ХП без КО	1,53	0,506
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	2,88	0,024*

Примечание. * — критерий статистически значимых различий $p < 0,05$.

При анализе данных о концентрации TNF α у больных максимальное среднее значение было выявлено в группе с кистами — 1,16 нг/мл, при том, что в группе контроля и у пациентов с раком ПЖ эти значения составляли 1,1 и 1,05 нг/мл соответственно. Статистически значимых изменений концентрации данного показателя обнаружено не было. Кроме того, при анализе распределения наблюдений в группе с ХП без КО можно выделить две группы: с низкими значениями и находящимися около медианных показателей. Эта картина характерна только для данной группы больных и требует более детального изучения — в первую очередь увеличения выборки и проведения кластерного анализа. При дальнейшем анализе данных о концентрации TNF α у больных максимальное среднее значение было выявлено в группе с кистами 1,16 нг/мл, при том, что в группе контроля и с раком ПЖ эти значения составляли 1,1 и 1,05 нг/мл соответственно. Статистически значимых изменений концентрации данного показателя обнаружено не было. При этом на себя обратили внимание гетерогенные значения 25–75% интервала и отклонения в значениях min и max. При визуализации данных обратила на себя внимание группа с РГПЖ, где наблюдали низкий уровень дисперсии (0,2) значений концентрации, в то время как в других группах он составлял 0,4–0,9. Кроме того, при анализе данных дисперсии в группе с ХП без КО четко выделяются две группы: с низкими значениями и находящимися около медианных показателей. Эта картина характерна только для данной группы больных и требует более детального изучения. Данные о дисперсии представлены на рисунке 1.

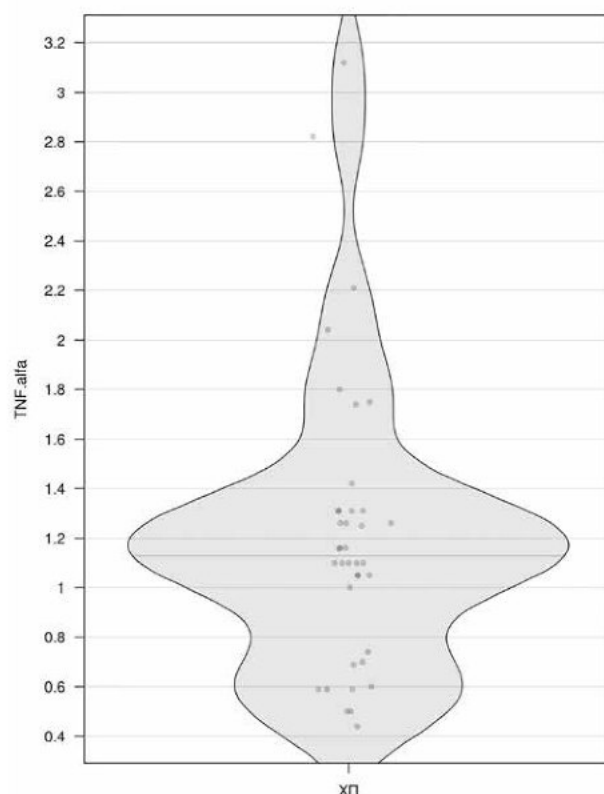


Рис. 1. Распределение значений TNF α в группе больных ХП без КО.

Таким образом, мы считаем, что отсутствие статистически значимых различий между группами может свидетельствовать о том, что процесс воспаления у данных больных является неактивным.

ММР-2 (72 кДа) — представитель семейства желатиназ, отвечающий за поддержание клеточного гомеостаза в зоне хронического воспаления [13]. Благодаря этому белку формируется зона первичного роста соединительной ткани в ответ на альтерацию и хемотаксический сигнал стромальным компонентам матрикса.

Воспалительная реакция всегда связана с изменением синтеза интегринов [16]. Между интегринами, ММР-2 и ММР-9 существует тесная взаимосвязь через систему белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF-κB [3, 4, 8, 10, 15, 16]. В норме это защитный механизм, обеспечивающий постоянство клеточного состава в ткани. При воспалении происходит активация интегриновых рецепторов, что изменяет интенсивность синтеза клеткой молекул ММР-2 и ММР-9. В дальнейшем это приведет к росту новых клеточных элементов в очаге повреждения целостности ткани.

При опухолевом процессе активация этой же системы приводит к биодegradации нормальных защитных барьеров в зоне первичного опухолевого роста и способствует активной инвазии клеток. Таким образом, ММР-2 и ММР-9 являются косвенными маркерами степени активации системы белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF-κB, что позволяет оценить глубину изменения в очаге воспаления и степень трансформации клеток, в нем находящихся [4, 16].

Статистически значимых различий между концентрациями ММР-2 при сравнении представленных групп не было выявлено (данные представлены в таблицах 2, 3), однако изучение данного вопроса требует продолжения.

Учитывая факт конститутивного синтеза данного фермента в тканях, мы ожидали, что при развитии процесса в направлении «от воспаления к кисте» и далее «от кисты к опухоли» его концентрация изменится. Однако в сыворотке крови уровень ММР-2 статистически значимо не изменялся. Это ставит во-

прос о том, что действие данного вещества носит местный характер и вряд ли сможет использоваться для исследования сыворотки крови. Вполне возможно, что изменение количества данного фермента можно определить в секрете и/или содержимом протока ПЖ, что является в настоящее время труднодостижимой целью в связи с травматичностью процедуры и опасностью для больного.

ТИМР-2 является ингибитором ММР-2. Он также связан с перестройками межклеточных контактов в процессе приспособления органа к условиям ненормального биохимического регулирования клеточного гомеостаза [13]. Логично предположить, что его количество напрямую зависит от активности воспаления и деструкции тканей ПЖ, степени фиброгенеза и организации участков трансформации. Исследование концентрации белка ТИМР-2 показало, что наименьшая средняя концентрация была в группе ХП и ПНKPЖ, затем в группе больных, страдающих РГПЖ, а максимальная — в группе ХП без КО, что является важным наблюдением для клинического применения. При сравнении групп ХП с наличием ПНKPЖ и без КО обнаружено статистически значимое уменьшение концентрации ТИМР-2 у пациентов с ПНKPЖ ($p = 0,024$) — данные представлены в таблице 3. Этот факт свидетельствует о том, что процесс образования кисты сопровождается снижением активности межклеточного матрикса, необходимой для поддержания структуры ткани и её полноценного физиологического ответа на внешние стимулы.

Заключение. В проведенном нами исследовании было установлено, что ХП как воспалительная патология ПЖ характеризуется изменениями концентрации ММР-9 и ТИМР-2. Уровень ММР-9 можно использовать в качестве дополнительного критерия при разработке стратегии прогноза рака ПЖ. Изучение таких показателей, как система ММР и их ингибиторов, на фоне хронической воспалительной реакции является актуальной и клинически значимой задачей.

Литература:

1. Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита / Л. В. Винокурова, Г. Г. Варванина, Е. А. Дубцова [и др.] // Лечащий врач. — 2017. — № 1. — С. 62–65.
2. Blood expression of matrix metalloproteinases 8 and 9 and of their inducers S100A8 and S100A9 supports diagnosis and prognosis of PDAC-associated diabetes mellitus / S. Moz, D. Basso, A. Padoan [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2016. — Vol. 456. — P. 24–30.
3. Candido J. Cancer-related inflammation / J. Candido, T. Hagemann // Journal of clinical immunology. — Vol. 33, No 1. — P. 79–84.
4. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment / G. Landskron, M. de la Fuente, P. Thuwajit [et al.] // Journal of immunology research. — 2014.
5. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue

- inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor / B. Mroczko, M. Lukaszewicz-Zajac, U. Wereszczynska-Siemiatkowska [et al.] // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, No 6. — P. 613–618.
6. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis / M. Miettinen, Y. Soini, A. Liakka, H. Autio-Harmainen // Clin. Cancer Res. — 2000. — Vol. 6, No 7. — P. 2726–2734.
7. Grivennikov S. I. Immunity, inflammation, and cancer / S. I. Grivennikov, F. R. Greten, M. Karin // Cell. — 2010. — Vol. 140, No 6. — P. 883–899.
8. Inflammation to cancer: The molecular biology in the pancreas (Review) / S. Ling, T. Feng, K. Ji [et al.] //

- Oncology letters. — 2014. — Vol. 7, No 6. — P. 1747–1754.
9. Malemud C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview / C. J. Malemud // Front. Biosci. — 2006. — Vol. 11. — P. 1696–1701.
10. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers / Y. Wu, S. Antony, J. Meitzler, J. H. Doroshow // Cancer Letters. — 2014. — Vol. 345, No 2. — P. 164–173.
11. PMCMR. The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR). R package. 2014. <http://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>
12. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2016. <https://www.R-project.org/>
13. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases / J. Kurzepa, A. Mdro, G. Czechowska [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2014. — Vol. 13, No 6. — P. 570–579.
14. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression / V. Ellenrieder, B. Alber, U. Lacher [et al.]

- // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 85, No 1. — P. 14–20.
15. Roshani R. Inflammatory cytokines in human pancreatic cancer / R. Roshani, F. McCarthy, T. Hagemann [et al.] // Cancer Letters. — 2014. — Vol. 345, No 2. — P. 157–163.
16. Stivarou T. Extracellular molecules involved in cancer cell / T. Stivarou, E. Patsavoudi // Invasion Cancers. — 2015. — Vol. 7, No 1. — P. 238–265.
17. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences / B. Taylor // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27, No 11. — P. 1249–1257.
18. Urinary TIMP-1 and MMP-2 levels detect the presence of pancreatic malignancies / R. Roy, D. Zurakowski, J. Wischhusen [et al.] // Br. J. Cancer. — 2014. — Vol. 111, No 9. — P. 1772–1779.
19. Vandooren J. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade / J. Vandooren, P. E. van den Steen, G. Opdenakker // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. — 2013. — Vol. 48, No 3. — P. 222–272.
20. Yarr: A Companion to the e-Book “YaRrr!: The Pirate’s Guide to R”. R package version 0.1.1. <https://CRAN.R-project.org/package=yarr>

УДК 616.37–002.17–07:616–008.831

RU Диагностическое значение изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы

А. В. Винокурова¹, Г. Г. Варванина¹,
А. В. Смирнова^{1,2}, А. С. Гуляев^{1,3}, Е. А. Дубцова¹,
К. К. Носкова¹, Д. С. Бордин¹

¹Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

²Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва

³Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: хронический панкреатит, воспаление, рак головки поджелудочной железы, кистозные образования, матриксные металлопротеиназы

Цель исследования: анализ изменения содержания фактора некроза опухолей (TNF), матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (MMP-2 и MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 2-го типа (TIMP-2) в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (ПЖ).

Материалы и методы. Обследовано 75 больных ХП и раком головки ПЖ. В крови, взятой натощак, определяли концентрации TNF, MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 иммуноферментным методом. Статистический анализ различий медианных значений концентраций

MMP-2, MMP-9, TNF и TIMP-2 при различных заболеваниях ПЖ и в контроле проводили с помощью теста Краскела — Уоллиса, для множественных парных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов выполняли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты stats, PMCMR, ggplot2). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение количества MMP-9 в сыворотке крови пациентов с раком ПЖ и больных ХП без кистозных образований с длительностью ХП 6–15 лет по сравнению с контрольной группой ($p = 0,008$, $p = 0,044$ соответственно). Статистически значимых различий между выделенными группами по концентрации MMP-2, TNF найдено не было. При сравнении групп ХП с формированием постнекротических кист ПЖ и ХП без кистозных образований обнаружено достоверное уменьшение концентрации TIMP-2 у пациентов с ХП с формированием постнекротических кист ПЖ ($p = 0,024$).

Заключение. В проведенном нами исследовании было установлено, что ХП, как воспалительная патология ПЖ, характеризуется изменениями концентрации MMP-9 и TIMP-2. Уровень MMP-9 можно использовать в качестве дополнительного критерия при разработке стратегии прогноза рака ПЖ. Изучение таких показателей, как система матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, на фоне хронической воспалительной реакции является актуальной и клинически значимой задачей.

UA Діагностичне значення змін матричних металопротеїназ при захворюваннях підшлункової залози

Л. В. Винокурова¹, Г. Г. Варваніна¹, Г. В. Смирнова^{1,2}, А. С. Гуляєв^{1,3}, О. А. Дубцова¹, К. К. Носкова¹, Д. С. Бордин¹

¹Московський клінічний науково-практичний центр Департаменту охорони здоров'я міста Москви

²Російський онкологічний науковий центр ім. М. М. Блохіна МОЗ Росії, Москва

³Інститут біології гена РАН, Москва, Російська Федерація

Ключові слова: хронічний панкреатит, запалення, рак головки підшлункової залози, кістозні утворення, матриксні металопротеїнази

Мета дослідження: аналіз зміни змісту фактора некрозу пухлин (TNF α), матриксних металопротеїназ 2-го і 9-го типів (MMP-2 і MMP-9) і тканинного інгібітора металопротеїназ 2-го типу (TIMP-2) в сироватці крові хворих на хронічний панкреатит (ХП) і рак підшлункової залози (ПЗ).

Матеріали і методи. Обстежено 75 хворих на ХП і рак головки ПЗ. У крові, взятої натщесерце, визначали концентрації TNF α , MMP-2, MMP-9 і TIMP-2 імуноферментним методом. Статистичний аналіз відмінностей медіанних значень концентрацій MMP-2, MMP-9, TNF α і TIMP-2 при різних захворюваннях ПЗ і в контролі проводили за допомогою тесту Краскела — Уолліса, для множинних попарних порівнянь використовували ретроспективний post-hoc-тест Данна з поправкою Холма. Всі розрахунки та візуалізацію результатів виконували в комп'ютерному середовищі для статистичних розрахунків R (пакети stats, PMCMR, ggplot2). Відмінності між групами вважали статистично значущими при значеннях $p \leq 0,05$.

Результати. Виявлено статистично значуще підвищення кількості MMP-9 в сироватці крові пацієнтів з раком ПЗ і хворих на ХП без кістозних утворень з тривалістю ХП 6–15 років у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,008$, $p = 0,044$ відповідно). Статистично значущих відмінностей між виділеними групами по концентрації MMP-2, TNF α знайдено не було. При порівнянні груп ХП з формуванням постнекротичних кіст ПЗ і ХП без кістозних утворень виявлено достовірне зменшення концентрації TIMP-2 у пацієнтів з формуванням постнекротичних кіст ПЗ ($p = 0,024$).

Висновок. У проведеному нами дослідженні було встановлено, що ХП, як запальна патологія ПЗ, характеризується змінами концентрації MMP-9 і TIMP-2. Рівень MMP-9 можна використовувати як додатковий критерій при розробці стратегії прогнозу раку ПЗ. Вивчення таких показників, як система матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів, на тлі хронічної запальної реакції є актуальним і клінічно значущим завданням.

EN Diagnostic value of changes in matrix metalloproteinases upon pancreatic diseases

L. V. Vinokurova¹, G. G. Varvanina¹, A. V. Smirnova^{1,2}, A. S. Gulyayev^{1,3}, Y. A. Dubtsova¹, K. K. Noskova¹, D. S. Bordin¹

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow City

²Russian Cancer Research Center n. a. N. N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, Moscow

³RAS Institute of Gene Biology Moscow, Russian Federation

Key words: chronic pancreatitis, inflammation, pancreatic head cancer, cystic formations, matrix metalloproteinases

The aim of the study was to analyze the changes in the content of tumor necrosis factor (TNF α), matrix metalloproteinases type 2 and type 9 (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type 2 (TIMP-2) in the serum of patients with chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer.

Materials and methods. 75 patients with CP and pancreatic head cancer were examined. In the blood taken on an empty stomach, the concentrations of TNF α , MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 were determined by an enzyme immunoassay. A statistical analysis of the differences in the median concentrations of MMP-2, MMP-9, TNF α , and TIMP-2 in various pancreatic diseases and in control was carried out using the Kruskal — Wallis test, while post-hoc Dunn test with the Holm correction was used for multiple pairwise comparisons. All calculations and visualization of the results were performed in a computer environment for statistical calculations R (packages stats, PMCMR, ggplot2). The differences between the groups were considered statistically significant at values $p \leq 0.05$.

Results. A statistically significant increase in the number of MMP-9 in the blood serum of patients with pancreatic cancer and patients with CP without cystic formations with a duration of CP of 6–15 years was found in comparison with the control group ($p = 0.008$, $p = 0.044$, respectively). There were no statistically significant differences between the noted groups as for the concentration of MMP-2, TNF α . Comparing the groups of CP with the formation of postnecrotic pancreatic cysts and CP without cystic lesions, a significant decrease in the TIMP-2 concentration was found in patients with postnecrotic pancreatic cysts ($p = 0.024$). **Conclusion.** It was stated by our study that CP as an inflammatory pathology of the pancreas is characterized by changes in the concentration of MMP-9 and TIMP-2. The level of MMP-9 can be used as an additional criterion in developing a strategy for the prediction of pancreatic cancer. The study of such indicators as the system of matrix metalloproteinases and their inhibitors on the background of a chronic inflammatory reaction is an actual and clinically significant task.