

**Т.О. Перцева,  
Л.І. Конопкіна,  
Б.О. Басіна,  
Ю.А. Гордієнко**

## **РОЛЬ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У ВИЗНАЧЕННІ ОСОБЛИВОСТЕЙ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)

**Ключові слова:** хронічне  
обструктивне захворювання  
легень, матриксні  
металопротеїнази, системне  
запалення

**Key words:** chronic obstructive  
pulmonary disease, matrix  
metalloproteinase, systemic  
inflammation

**Резюме.** В статті представлені дані про ролі матриксних металопротеїназ в визначенні особливостей системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легких (ХОЗЛ). Визначені рівні MMP-2 та MMP-9 у хворих ХОЗЛ в стабільній фазі залежно від стадії захворювання, проведено індивідуальний аналіз рівнів показників і показано можливість використання цих даних для подальшої оптимізації лікування хворих. Доведено, що сировоточний рівень MMP-2 у хворих ХОЗЛ майже в три рази нижче показателя у здорових осіб, що може відображати затримку регенерації тканин і інтенсифікацію запалення, причому починаючи з II стадії захворювання, а сировоточний рівень MMP-9 – в два рази вище, ніж у здорових осіб, що може свідчити про значущу деградацію колагену, перебудову легочних тканин і інтенсифікацію системного запалення. Незалежно від ступеня бронхообструкції, виділено 2 фенотипи хворих – з високим і нормальним сировоточним рівнем MMP-9. Отримані дані можуть бути основою для індивідуального підбору протизапальної терапії у хворих ХОЗЛ.

**Summary.** The article revealed the role of matrix metalloproteinases in identifying features of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Levels of MMP-2 and MMP-9 in patients with COPD in a stable phase depending on the stage of disease were detected, and individual analysis of parameters for further optimization of their treatment was made. It is shown that serum level of MMP-2 in patients with COPD is almost three times lower than in the healthy individuals; this may reflect tissue regeneration delay and intensification of inflammation starting from the second stage of the disease. Serum level of MMP-9 in COPD patients is 2 times higher than in healthy subjects, suggesting a significant degradation of collagen, tissue reconstruction and intensification of systemic inflammation. Regardless of bronchial obstruction degree, two phenotypes of COPD patients – with high and normal level of MMP-9 were distinguished. The data obtained may be grounds for individual selection of anti-inflammatory therapy in COPD patients.

Сучасна концепція хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) трактує його як захворювання з системними проявами, при якому ураження легень розглядається як один з компонентів хвороби [6].

Серед клітин, що беруть участь у реакції системного запалення, переважають альвеолярні макрофаги [4]. Вони відіграють важливу роль у розвитку запальної реакції шляхом секреції факторів хемотаксису, таких як інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  та лейкотрієн В<sub>4</sub> [13]. Крім того, альвеолярні макрофаги також беруть участь

у синтезі та вивільненні матриксних металопротеїназ (ММП), які сприяють пошкодженню легень у хворих на ХОЗЛ.

ММП представляють собою групу цинк-залежних і кальцій-залежних ендопептидаз, що можуть руйнувати більшість компонентів позаклітинного матриксу [11]. Протягом останніх років активно вивчається роль MMP-1 (інтерстиціальної колагенази-1), MMP-2 (желатинази), MMP-9 (желатинази В), MMP-7 (матрилізину), MMP-12 (макрофагальної металоеластази) [8,9]. Активність макрофагальних ММП регулюється

інтерлейкінами 10 та 13, а також фактором некрозу пухлин- $\alpha$ , котрі утримують баланс між синтезом ММП та їх специфічною інгібіцією [12].

Нещодавно проведені клінічні дослідження продемонстрували, що ММП-2 та ММП-9 відіграють центральну роль у ремоделюванні легневих тканин у хворих на ХОЗЛ [7, 10]. Втім залишається ціла низка невіршених питань, серед яких – і щодо можливості визначення фенотипів ХОЗЛ.

У зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було визначити рівні ММП-2 та ММП-9 у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу залежно від стадії захворювання, а також провести індивідуальний аналіз рівнів показників для подальшої оптимізації їх лікування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Основну групу склали 24 хворих на ХОЗЛ II-IV стадій у стабільну фазу захворювання. Середній вік обстежених хворих основної групи становив  $67,7 \pm 1,40$  року; чоловіків було 25 (92,6%), жінок – 2 (7,4%); середня тривалість захворювання становила  $13,4 \pm 3,9$  року. Усі хворі були «активними курцями» у минулому або на теперішній час, індекс «пачка/рік» становив  $32,3 \pm 3,2$ . Згідно зі стадією ХОЗЛ хворі були розподілені на підгрупи: до підгрупи 1 увійшло 6 хворих на ХОЗЛ II стадії, до підгрупи 2 – 14 хворих на ХОЗЛ III стадії, до підгрупи 3 – 4 хворих на ХОЗЛ IV стадії.

Формулювання клінічних діагнозів ХОЗЛ проводилось згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів». У дослідження не включалися хворі з тяжкою супутньою патологією інших органів та систем (серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, органу зору тощо). Хворі отримували медикаментозну терапію згідно зі стадією захворювання.

Усі обстежені дали письмову згоду на проведення дослідження.

Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб.

Оцінка вентиляційної функції легень (з вимірюванням рівня об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) у відсотках належної величини (% належн.) з урахуванням співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) за абсолютними значеннями показників (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ)) проводилась методом комп'ютерної спірометрії на апараті Master Screen Body/Diff («Jaeger», Німеччина) вранці натще. Аналіз даних спірографічного дослідження проводився згідно з вимогами міжнародних стандартів [5] та рекомендаціями вітчизняних вчених [1].

Дослідження рівня ММП-2 та ММП-9 у сироватці крові обстежених проводилось методом зимографії (вертикальний субстратний електрофорез). Використовувалась сироватка, відділена з венозної крові пацієнтів, яку зберігали до моменту дослідження при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ . Результати інтерпретувались напівкількісно порівняно зі зразками від здорових суб'єктів у відсотках від інтенсивності забарвлення контрольних смуг.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [2, 3].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Сироватковий рівень ММП-2 у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі був майже у 3 рази нижчим, ніж у осіб контрольної групи ( $p < 0,001$ , табл. 1). Такий низький рівень показника може відображати затримку тканевої регенерації та інтенсифікацію запалення навіть у стабільну фазу захворювання завдяки деградації моноцитарного хемотактивного протеїну-3.

*Таблиця 1*

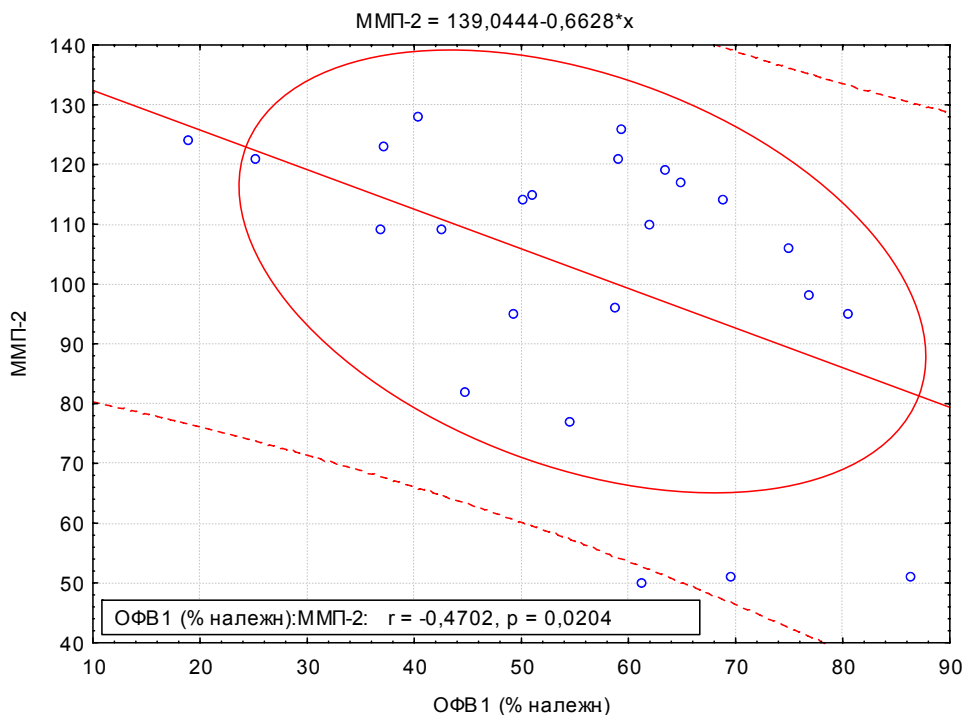
**Рівень ММП-2 та ММП-9 у обстежених хворих на ХОЗЛ ( $M \pm m$ )**

| Групи та підгрупи обстежених  | ОФВ <sub>1</sub> , % належн. | ММП-2, ум. од.     | ММП-9, ум. од.             |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|
| Хворі на ХОЗЛ (n=24), із них: | $54,8 \pm 3,21^*$            | $102,1 \pm 4,67^*$ | $249,4 \pm 46,17^{\wedge}$ |
| - ХОЗЛ II ст. (n=6)           | $75,6 \pm 1,50^*$            | $86,3 \pm 5,57^*$  | $269,8 \pm 58,16^{\#}$     |
| - ХОЗЛ III ст. (n=14)         | $54,3 \pm 1,63^*$            | $104,0 \pm 4,38^*$ | $273,8 \pm 48,33^{\wedge}$ |
| - ХОЗЛ IV ст. (n=4)           | $29,5 \pm 1,76^*$            | $119,3 \pm 1,39^*$ | $133,3 \pm 12,17$          |
| Контрольна група (n=10)       | $101,3 \pm 4,24$             | $303,6 \pm 12,26$  | $114,5 \pm 3,70$           |

Примітки: \* –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою;  $\wedge$  –  $p < 0,01$  порівняно з контрольною групою;  $\#$  –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

При цьому у хворих на ХОЗЛ був визначений достовірний негативний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ММП-2 та рівнем показника ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,020$ ) (рис. 1), що свідчило про дещо нижчий рівень маркера у

хворих з менш виразною бронхіальною обструкцією. Отримані результати вказують на те, що вже починаючи з другої стадії ХОЗЛ відбувається активація системного запалення, що призводить до затримки тканинної регенерації.



**Рис. 1.** Дані кореляційного аналізу щодо сироваткового рівня ММП-2 залежно від рівня ОФВ<sub>1</sub> у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу

Сироватковий рівень ММП-9, навпаки, був статистично достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ, ніж у осіб контрольної групи (див. табл. 1). Втім, якщо у хворих з IV стадією захворювання показник не відрізнявся від такого в групі контролю, то при II та III стадіях ХОЗЛ він був статистично достовірно вищим.

Індивідуальний аналіз показав, що незалежно від виразності бронхообструкції можна виділити

дві підгрупи хворих на ХОЗЛ залежно від сироваткового рівня ММП-9: перша підгрупа – з рівнем, який не відрізняється від показника у практично здорових осіб (менше за 140 ум. од.), друга – з досить високим рівнем маркера (вищим за 220 ум. од.) (табл. 2).

Медіани, квартилі та викиди по підгрупах щодо рівня ММП-9 представлені на рис. 2.

*Таблиця 2*

**Розподіл пацієнтів на підгрупи за рівнем ММП-9 (M±m)**

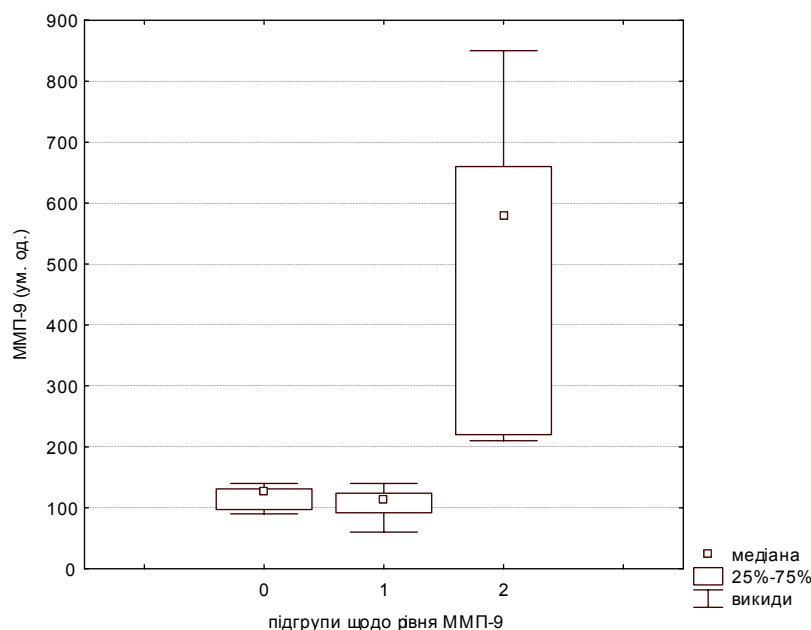
| Підгрупи                   | ОФВ <sub>1</sub> , % | ММП-9, ум. од.  |
|----------------------------|----------------------|-----------------|
| ММП-9 < 140 ум. од. (n=15) | 56,9 ± 3,71*         | 108,3 ± 5,88    |
| ММП-9 > 220 ум. од. (n=9)  | 53,7 ± 3,96*         | 484,4 ± 45,51*# |
| Контрольна група (n=10)    | 101,3 ± 4,24         | 114,5 ± 3,70    |

Примітки: \* –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою; # –  $p < 0,05$  порівняно між підгрупами.

За літературними даними [6] високий рівень ММП-9 може свідчити про значну деградацію колагену з перебудовою тканин та інтенсифікацією системного запалення.

Отримані нами дані дають підставу стверджувати про наявність двох фенотипів хворих на ХОЗЛ щодо виразності системного запалення незалежно від ступеня бронхообструкції, що

може бути використаним для індивідуального підбору протизапальної терапії (наприклад, глюкокортикостероїдів): 1) визначення доз (низькі, середні, високі) лікарських препаратів, що призначаються; 2) раннє призначення препаратів протизапальної дії (у певній категорії хворих – вже починаючи з II стадії захворювання).



**Рис. 2 . Сироваткові рівні ММП-9 (квартилі, відхилення, викиди) у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу:**

0 – контрольна група;

1 – підгрупа хворих на ХОЗЛ з нормальними показниками сироваткового рівня ММП-9 (□ 140 ум. од.);

2 – підгрупа хворих на ХОЗЛ з високими показниками сироваткового рівня ММП-9 (□ 220 ум. од.).

### ВИСНОВКИ

1. Сироватковий рівень ММП-2 у хворих на ХОЗЛ майже втричі нижчий за показник у здорових осіб, що може відображати затримку тканинної регенерації та інтенсифікацію системного запалення, причому вже починаючи з II стадії захворювання.

2. Сироватковий рівень ММП-9 у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі удвічі вищий, ніж у

здорових осіб, що може свідчити про значну деградацію колагену, перебудову легневих тканин та інтенсифікацію системного запалення. При цьому незалежно від ступеня бронхообструкції можна виділити 2 фенотипи хворих на ХОЗЛ – з високим та нормальним рівнем показника, що може бути підставою для індивідуального підбору протизапальної терапії.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхолегеневої системи: метод. рекомендації / Ю.М.Мостовий, Т.В.Константинович-Чічерель, О.М.Колошко, Л.В.Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.

2. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Губенко, П.Н.Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

4. Cosio, M.G. Chronic obstructive pulmonary disease: inflammation of small airways and lung parenchyma / M.G.Cosio, A.Guerassimov // Am. J. Respiratory Critical Care Med. – 1999. – Vol. 60. – P. 22–25.

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – Copyright, 2010. – MCR VISION, Inc.

6. Gueders, M.M. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases / M.M.Gueders, J.M.Foidart // *Eur. J. Pharmacology*. – 2006. – Vol. 533. – P. 133–144.

7. Montano, M. Matrix metalloproteinase-2 protein in lung periphery is related to COPD progression / M.Montano, C.Becceril // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, N6. – P. 33–40.

8. Shapiro S.D. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease / S.D.Shapiro // *Am. J. Respiratory Critical Care Med*. – 1999. – Vol. 160. – P. 529–552.

9. Stetler-Stevenson, W.G. Dynamics of matrix turnover during pathologic remodeling of the extracellular

matrix / W.G.Stetler-Stevenson // *Am. J. Pathology*. – 1996. – Vol. 148. – P. 1345–1350.

10. Vernooij J.H.J. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD / J.H.J.Vernooij, J.H.N.Liendeman // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 1802–1810.

11. Vu T.H. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology / T.H.Vu, Z.Werb // *Genes Dev*. – 2000. – Vol. 14. – P. 2123–2133.

12. Xie, B. Autocrine regulation of macrophage differentiation and 92-kDa gelatinase production by tumor necrosis factor-alpha via alpha 5 beta 1 integrin in HL-60 cells / B.Xie, A.Laouar // *J. Biological Chemistry*. – 1998. – Vol. 273. – P. 11583–11588.

13. Yamamoto C. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8 / C.Yamamoto, T.Yoneda // *Chest*. – 1997. – Vol. 112. – P. 505–510.

