

УДК: 612.368.3:616-097

DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11

## Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал

Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия

## Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential

E.V. Markelova, V.V. Zdor, A.L. Romanchuk, O.N. Birko

Pacific State Medical University, Russian Federation, Vladivostok, Россия

### Аннотация

В обзоре литературы представлены биологические свойства матриксных металлопротеиназ (ММП), их классификация, регуляция синтеза ММП с участием цитокинов и тканевых ингибиторов металлопротеиназ. Проанализированы работы, описывающие роль ММП в физиологических и патологических процессах. Доказано их участие в патогенезе старения и заболеваний кожи, суставов, пародонта, открытоугольной глаукомы, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких, злокачественных новообразований и других. Показана роль нарушений в системе ММП и их тканевых ингибиторов в формировании фиброза при заболеваниях печени, почек, щитовидной железы. Исследование системы цитокинов и матриксных металлопротеиназ при разных заболеваниях может стать ключевым методом в их диагностике, оценке прогноза, эффективности терапии и разработке новых методов лечения.

### Ключевые слова

Матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, цитокины, патогенетическое значение.

### Summary

This review presents biological properties of matrix metalloproteinases (MMPs), their classification and synthesis regulation by cytokines and MMPs tissue inhibitors. We analyzed researches, describing the role of MMPs in physiological and pathological processes. MMPs involvement into pathogenesis of aging, diseases of skin, joints, parodontium, open angle glaucoma, cardiovascular diseases, pulmonary diseases and malignancies, was proved. The role of MMPs and MMPs tissue inhibitors defection was demonstrated in fibrosis formation of liver, kidney and thyroid. Examination of cytokines and MMPs during different diseases may be the key method of diagnostic, treatment efficacy and prognosis assessment, and also key method for new treatments development.

### Keywords

Matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, cytokines, role in pathogenesis.

### **Биологические свойства матриксных металлопротеиназ, их классификация**

Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) – сложная многокомпонентная молекулярная структура, которая обеспечивающая целостность ткани, ее специфические особенности и, в то же время, способная к взаимодействию с окружающими

клетками. Для протекания многих физиологических процессов, таких как: эмбриогенез, морфогенез, ангиогенез, инволюция ткани и др., необходима деградация ЭЦМ. Осуществляют ремоделирование коллагеновых волокон ЭЦМ, высвобождение из него растворимых факторов и преобразование многих нематриксных

субстратов матриксные металлопротеиназы (ММП). ММП – большая группа протеолитических ферментов, физиологическая функция которых – ремоделирование тканей, ангиогенез и формирование костной системы [1]. Нарушение регулируемой деградации ЭЦМ способно приводить к развитию различных патологических состояний [2, 3, 4].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – мультигенное семейство структурно и функционально сходных Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз, способных модифицировать все известные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также многие нематриксные молекулы [3, 5].

В настоящее время описано более 60 различных ферментов, входящих в состав семейства ММП, из которых более 20 обнаруживаются в тканях человека. Все ММП имеют общие свойства: способны гидролизовать основные компоненты ЭЦМ, содержат ионы  $Zn^{2+}$  в активном центре и используют ионы  $Ca^{2+}$  для стабилизации молекулы, секретируются из клеток в неактивной форме, каталитическая активность подавляется специфическими тканевыми ингибиторами (TIMP) [6, 3].

История металлопротеиназ начинается с 1962 года, в котором Джеромом Гроссом и Чарльзом М. Лэпиром при изучении метаморфоза хвоста головастика было установлено влияние фермента, известного как промежуточная коллагеназа, на деградацию коллагена. В 1966 году этот фермент в неактивной форме был выделен из хвоста головастика и человеческой кожи. Позже он был найден в беспозвоночных и планариях [7, 8].

В 70-х годах Голдбергом была описана и выделена из человеческих ревматических синовиальных фибробластов ММП-2, первоначально обозначенная, как коллагеназа/желатиназа IV типа. Тогда же была описана и ММП-3, названная впоследствии стромелизином. В 1985 году фермент был выделен из синовиальных фибробластов кролика [8].

За способность этих ферментов специфически гидролизовать все основные белки матрикса в конце 80-х было предложено использовать название матриксных металлопротеиназ или матриксинов. Впоследствии, Международный союз Биохимии и Молекулярной Биологии закрепил за семейством уникальное название металлопротеиназ и обозначил каждый фермент определенным номером [8].

В 1994 году была получена кристаллическая структура каталитического домена интерстициальной коллагеназы – ММП-1 и коллагеназы ней-

трофилов – ММП-8. В 1995 году получена кристаллическая структура всей молекулы ММП-1. В 1996-97 г.г. проведен рентгеноструктурный анализ комплексов каталитических доменов ММП-3 и ММП-8 с ингибиторами.

Рентгеноструктурный анализ и ЯМР спектроскопия позволили определить структуры многих ММП [7].

Для того чтобы фермент мог быть отнесен к семейству металлопротеиназ, он должен отвечать следующим требованиям: 1) содержать цинк в активном центре и относиться к кальций-зависимым протеиназам; 2) обладать сходной доменной структурой; 3) содержать в каталитическом домене мотив – HEXHXXGXXH, три остатка гистидина которого связаны с атомом цинка в активном центре; 4) секретироваться в виде проферментов, пропептидный домен которых содержит консервативную последовательность, отвечающую за активацию про-ММП; 5) гидролизовать один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран; 6) активироваться рядом протеиназ, тиолмодифицирующими агентами и хаотропными реагентами; 7) ингибироваться специфическими тканевыми ингибиторами; 8) последовательность кДНК должна быть высокогомологична с кДНК коллагеназы; 9) промоторные участки генов должны содержать несколько сходных регуляторных последовательностей [8].

Металлопротеиназы является гомологичными белками, которые могут быть классифицированы в шесть подсемейств согласно субстратной специфичности: коллагеназы, стромелизины, матрилизины, желатиназы, мембраносвязанные и неклассифицированные ММП [3,9].

Молекула ММП состоит из трех участков – «пре»-домена, N- и C-концевых доменов. Рентгеноструктурные исследования N-концевых каталитических доменов интерстициальной коллагеназы и коллагеназы нейтрофилов показали, что их структуры очень сходны [10].

N-концевой каталитический домен соединен с C-доменом с помощью связывающего участка, богатого пролином и содержащего 17 аминокислот. Этот участок обеспечивает, по-видимому, подвижность структуры ММП-1 в растворе [7].

Ферменты классифицированы по небольшим различиям в структуре, например, вставкам из витронектина, цистеиновому массиву, фибронектиновому домену, IgG-подобному домену.

На основании первичной структуры, субстратной специфичности и клеточной локализации их разделяют на 3 группы, включающие 6 подсемейств [2, 6, 11, 12]:

I. ММП секреторного типа (классические, свободные, растворимые):

- коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18);
- желатиназы (ММП-2, ММП-9);
- стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-15);
- матрилизины (ММП-7, ММП-26).

II. ММП, связанные с клеточными мембранами (мембранный тип МТ-ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25).

III. ММП неклассифицированные, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-11, -12, -19, -20).

Синтез и секреция металлопротеиназ осуществляется не только рядом нормальных клеток: нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, остеокластами, хондроцитами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, но и онкогенно-трансформированными клетками [2, 9].

К первому, наиболее изученному классу относятся коллагеназы. В настоящее время известны четыре представителя этого семейства: интерстициальная коллагеназа, или коллагеназа I типа (ММП-1), коллагеназа нейтрофилов (ММП-8), коллагеназа 3 (ММП-13), коллагеназа 4 (ММП-18). ММП-1 – первый тканевой фермент, который гидролизует спиральную область коллагена [9]. Основным субстратом коллагеназы является спиральный фибриллярный коллаген I, II и III типов, продукты деградации которого становятся субстратом для дальнейшего расщепления желатиназами и стромелизинами. При этом интерстициальная коллагеназа (ММП-1) синтезируется рядом клеток: нормальными и трансформированными фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками, в том числе кератиноцитами, макрофагами, остеобластами и активна в отношении коллагена III типа [13].

ММП-8 была открыта в нейтрофилах, за что получила название нейтрофильной коллагеназы. ММП-8 накапливается в специфических гранулах циркулирующих нейтрофилов. Активна, преимущественно, в отношении коллагена I типа. Синтез ММП-8 макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками связан с пролонгированным действием противовоспалительных цитокинов [13]. Другими источниками ММП-8 являются эпителиальные клетки, фибробласты, моноциты, макрофаги [14].

Коллагеназа-3 (ММП-13) найденная в клетках карциномы грудной железы, а также в клетках костной ткани грызунов активна в отношении коллагена II типа. ММП-18 обнаружена в тканях

метаморфизирующих головастиков *Xenopus laevis* [3].

Второе подсемейство металлопротеиназ представляют коллагеназы IV типа: желатиназа А (ММП-2) и желатиназа В (ММП-9). Оба фермента интенсивно гидролизуют желатины, получаемые из различных типов коллагенов, а также ряд белков соединительнотканного матрикса, в том числе эластин и витронектин. Кроме того, желатиназы значительно лучше гидролизуют коллаген V типа, чем коллаген IV типа.

ММП-2 синтезируется многими нормальными клетками (фибробласты, нейтрофилы, макрофаги, моноциты), расщепляет коллаген I типа по той же связи, что и ММП-1. Способна расщеплять коллаген VII и X типов, в отличие от ММП-9 гидролизует фибронектин, ламинин и большой тенасцин-С-белок: ММП-9 была обнаружена в нейтрофилах и макрофагах, а также в фибробластах, хондроцитах, Т-лимфоцитах и эндотелиальных клетках после стимуляции их цитокинами, форболовым эфиром, онкогенами, а также в инфицированных клетках. Расщепляет энтактин и коллаген IV типа [3].

Третье семейство ММП представляют три фермента – стромиелизин-1 (ММП-3), стромиелизин-2 (ММП-10) и стромиелизин-3 (ММП-11). К стромиелизинам относятся также транзины, протеогликаназу, активатор проколлагеназы. Стромелизины гидролизуют, главным образом, эластин и коллаген IV, V, X и XI типов, но также могут быть активны в отношении фибронектина, ламинина, казеина, желатина, протеогликанов.

ММП-3 продуцируется многими клетками соединительной ткани, но в очень незначительных количествах. Кроме этого, фермент был обнаружен в ядрах клеток некоторых опухолевых линий, в то время как проММП-3 выявлялась в их цитозоле, что свидетельствует о том, что функции ММП-3 более широки, чем только участие в деградации ЭЦМ [3].

ММП-10 обнаружены в синовиальных фибробластах кролика, Т-лимфоцитах человека. Калликреин, трипсин и другие ферменты плазмы могут активировать проформы ММП-10. Расщепляет коллаген III, IV типов, желатин, нидоген, ламинин-1, протеогликанов и эластин.

ММП-11 продуцируется В-лимфоцитами, астроцитами, избыточно продуцируется различными типами раковых клеток, влияет на прогрессирование, инвазию и метастазирование рака молочной железы и имеет непосредственное негативное воздействие на выживаемость. В отличие от других металлопротеиназ, ММП-11

человека не расщепляет коллаген, ламинин, фибронектин, эластин.

Действие на клетки таких факторов, как цитокины, факторы роста, форболовый эфир, онкогены, приводит к резкой стимуляции синтеза как ММП-3, так и ММП-10.

ММП-7 (матрилизин или PUMP-1 (putative metalloproteinase), в отличие от других металлопротеиназ не содержит С-концевого домена. Был обнаружен при скрининге кДНК стромелизина как последовательность, соответствующая белку с потенциальными свойствами металлопротеиназы. Впоследствии подобный фермент был обнаружен в эндометрии, в ряде аденокарцином и других тканях. ММП-7 гидролизует ряд белков матрикса таких как фибронектин, ламинин, эластин, агтрикан, коллаген V типа, но при этом, не гидролизует интерстициальные коллагены – I, II, III типов и коллаген базальных мембран – IV типа [7].

Матрилизин-2 или ММП-26, также, как и ММП-7, не содержит С-концевого домена. Экспрессируется в раковых клетках эпителиального происхождения (рак легких, простаты и молочной железы). ММП-26 расщепляет желатин и  $\beta$ -казеин, фибронектин, витронектин, коллаген IV типа и денатурированный коллаген.

В середине 90-х годов были обнаружены ферменты, которые локализовались на поверхности клетки и не секретировались в среду. Ферменты получили название «ММП мембранного типа» (MT-ММП). К этому семейству относят четыре фермента мембранного типа MT-ММП (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25) [3,15].

К группе неклассифицированных ММП относятся ферменты, которые по своей структуре и функциям существенно отличаются от представителей предыдущих подсемейств ММП: ММП-11 (стромелизин-3), ММП-12 (металлоэластаза макрофагов), ММП-19, энамелизин (ММП-20) [Рогова Л.Н. с соавт., 2011]. Металлопротеиназа эмали (ММП-20) или энамелизин, единственная на сегодняшний день металлопротеиназа, которая является специфичной для зубной эмали. Эмаль при отсутствии ММП-20 истончается и содержит больше протеинов и воды, чем минеральных солей [2, 9, 16].

### **Регуляция синтеза матриксных металлопротеиназ: роль цитокинов и тканевых ингибиторов**

Все ММП синтезируются в виде проферментов и секреторируются в латентной форме. Активация

профермента происходит с участием ряда протеаз вне клетки или на ее поверхности. Активность ферментов зависит как от уровня экспрессии их генов, так и от наличия активаторов и ингибиторов. Уровень экспрессии генов, кодирующих ММП и стабильность мРНК, быстро меняется в процессе ремоделирования ЭЦМ. Экспрессию ММП стимулируют цитокины, факторы роста, некоторые компоненты ЭЦМ [2,3,9].

ММП относят к «индуцируемыми» ферментам, процесс транскрипции которых находится под контролем ростовых факторов, таких как эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, цитокинов – TNF  $\alpha$ ,  $\beta$ , IL-1, IL-6, мелатонина, гормонов и нейропептидов, физического и оксидантного стресса. Исключение составляет ММП-2, экспрессия которой происходит по конститутивному пути [2].

Гормоны, цитокины, метаболические изменения через специфические клеточные рецепторы влияют на экспрессию и секрецию ММП. Описано, что  $\gamma$ -интерфероны ингибируют активность ММП-9. 17  $\beta$ -эстрадиол стимулирует экспрессию матричной РНК, продукцию коллагена типа I и ингибирует ММП-1. Чрезмерная экспрессия ММП может подавляться гепарином, глюкокортикоидами, эстрогенами, прогестероном [9].

Регуляция на посттрансляционном уровне включает в себя активацию профермента, которая, по современным представлениям, может протекать разными путями. Это и ступенчатая активация связанного с мембранами профермента, по так называемому cystein-switch механизму, активация на поверхности клетки и внутриклеточная активации. Активаторами проформ ММП служат разнообразные экстрацеллюлярные протеиназы [2, 3, 9].

Активация латентного фермента представляет собой один из самых важных этапов регуляции активности ММП. Превращение большинства проферментов в активную форму может происходить под действием сериновых протеиназ тканей и сыворотки крови, такими как плазмин, расщепляющий пропептид и запускающий аутокаталитическую активацию ММП. Кроме этого, Активаторами ММП являются урокиназа, эластаза, внутриклеточный фурин, трипсин, химотрипсин, калликреин, катепсин G, тромбин, нейтрофильная эластаза, термолизин. Как показано *in vitro*, активаторами ММП могут быть триптаза и химаза тучных клеток. Триптаза способна активировать простромелизин-1, а химаза – простромелизин-1 и проколлагеназу-3. Более того, сами ММП также могут являться активато-

рами. Например, активация проММП-2 осуществляется с помощью комплекса, включающего МТ1-ММП и ТИМП-2, в котором МТ1-ММП служит одновременно рецептором и активатором проММП-2. В активации про ММП-9, находящейся в неактивном состоянии в составе комплекса с ТИМП-1, принимает участие ММП-3. В процессе активации может принимать участие эластаза лейкоцитов, которая избирательно расщепляет ТИМП-1 и тем самым дает возможность ММП-3 активировать про ММП-9 [9,11].

Активация в перичеллюлярном и экстрацеллюлярном пространстве секретрируемой в латентной форме ММП начинается с ограниченного протеолиза в N-концевом домене пропептида, вызывающего конформационные изменения и разрушение связи Zn<sup>2+</sup>-Cys. Модифицированная ММП затем аутокаталитически расщепляет пептидную связь в последовательности PRCGVDP, в результате образуется молекула активированного фермента.

Металлопротеиназы имеют несколько перекрестов с цитокиновой сетью. Провоспалительные цитокины и факторы роста могут регулировать экспрессию ММП. Активация клеток цитокинами приводит к увеличенному процессингу ММП из неактивных зимогенов в активные ферменты. Цитокины и их рецепторы могут также быть субстратами для действия ММП. Провоспалительный цитокин IL-1 $\beta$  может быть разрушен и инактивирован ММП-1,-2,-3 и -9. Дополнительно деградация белков матрикса, таких как декорин, посредством ММП-2, ММП-3, ММП-7, может высвобождать факторы роста, такие как TGF- $\beta$ 1, который запасается в матриксе. Многие связанные с мембраной цитокиновые рецепторы и молекулы адгезии могут высвобождаться с поверхности клеток под действием металлопротеиназ, относящихся к конвертазам. Это может снижать сигналы с поверхности клеток посредством удаления рецептора или расширения влияния молекул при высвобождении активных растворимых форм [13].

Активность металлопротеиназ в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами – ТИМП, которые подавляют активность ММП благодаря образованию комплекса с ММП в соотношении 1:1. Удаление ТИМП из комплекса вызывает активацию ММП. Считается, что в конечном итоге экстрацеллюлярная протеолитическая активность ММП определяется балансом между активной формой фермента и его специфическим ингибитором [3].

В настоящее время хорошо изучены три ТИМП из различных тканей человека: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4, которые в разной степени экспрессированы в нормальных и опухолетрансформированных клетках разных тканей и отличаются по локализации. Так, ТИМП-1 и ТИМП-2 растворимы и локализованы во внеклеточном пространстве, а ТИМП-3 связан с компонентами экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Имеются различия между ТИМП по специфичности их связи с ММП: считается ТИМП-1 ингибирует преимущественно желатиназу В (ММП-9), ТИМП-2 значительно лучше ингибирует желатиназу А (ММП-2), а ТИМП-3 – как ММП-2, так и ММП-9. Реальная картина воздействия определенных белков ТИМП на ферменты несколько сложнее. Любой из белков ТИМП может ингибировать практически любую ММП, но с разными константами ингибирования в разных тканях [3,12,16].

Показано, что молекулы ингибиторов включают два домена, содержащие по три дисульфидные связи. N-концевой домен отвечает за ингибирование ММП, а С-концевой – способствует взаимодействию с ферментами. ТИМП связываются с про-ММП и активными ММП стехиометрически, ингибируя, таким образом, как аутокаталитическую активацию латентных форм ММП, так и активные ферменты. При диссоциации комплекса ингибитор и фермент могут высвободиться в интактном виде [3,9,16].

ТИМП-1 и ТИМП-2 способны выполнять функции факторов роста, стимулируя рост кератиноцитов, фибробластов и эритроидных клеток [Рогова Л.Н. с соавт., 2011].

Другой эндогенный ингибитор ММП –  $\alpha$ 2-макроглобулин, известный как универсальный ингибитор протеаз плазмы и сыворотки крови независимо от их субстратной специфичности. Кроме того, ММП могут ингибироваться продуктами их собственной активности. Так, продукт расщепления коллагена – эндостатин, способен подавлять активацию проММП-2 и ингибировать активность ММП-2, образуя комплекс с этим ферментом [12]. Ингибиторы в свою очередь, могут быть инактивированы с помощью ряда протеиназ – трипсина, химотрипсина, стромелизина-3 и эластазы нейтрофилов.

### **Роль матриксных металлопротеиназ в физиологических и патологических процессах**

Являясь ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, ММП уча-

ствуют в различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса.

Матриксные металлопротеиназы играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани [17]. ММП участвуют во многих физиологических и патологических процессах, таких как ангиогенез, старение, воспаление. ММП способны модулировать активность факторов роста, цитокинов или их рецепторов [4]

Основная биологическая функция ММП заключается в удалении компонентов внеклеточного матрикса. Металлопротеазы регулируют действие ростовых факторов: сосудистого эндотелиального фактора роста, рецептора фактора роста фибробластов, эпителиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста. ММП-2, -3, -7, -9 способствуют активации трансформирующего фактора роста  $\beta$ , являющегося хемоаттрактантом для моноцитов, высвобождая его из матрикса [18].

Ферменты из группы матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-3, ММП-9) влияют на проницаемость сосудистой стенки и ангиогенез, регулируя катаболизм компонентов внеклеточного матрикса и клеточно-матриксные взаимодействия [19].

Повышенная экспрессия ММП может улучшить потенциал регенерации ран [11]. Однако, более высокая концентрация ММП и сериновых протеаз приводит к разрушению или изменению компонентов матрикса, необходимых для реэпителизации [20].

Образование новых кровеносных сосудов – необходимый этап в процессах развития организма, заживления ран и воспаления. Суть процессов ангиогенеза заключается в том, что после расширения сосудов и повышения их проницаемости происходит констрикция эндотелиальных клеток и уменьшение плотности межклеточных контактов. В результате базальная мембрана разрушается некоторыми протеазами, включая ММП, затем пул эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану мигрирует в паренхиму под действием ангиогенных факторов, в результате формируются новые незрелые капиллярные петли [21].

При раневом процессе активность ММП зависит от стадии. При формировании раневого процесса отмечается относительно низкий уровень ММП-2. Избыточная активность ММП-2 отрицательно коррелирует с количеством фибробластов и капилляров [9]. Показано, что

ММП-2, ММП-9 и ММП-12 могут ингибировать ангиогенез. Это обусловлено их способностью превращать плазминоген в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз эндотелиоцитов [13].

В норме в организме образование новых кровеносных сосудов в тканях органов развивается умеренно. При патологических процессах, таких, как псориаз, ангиогенез усиливается. Под действием определенных факторов (TNF- $\alpha$ , IL-1) усиливается продукция ММП-1, ММП-3, ММП-9, способствующих миграции эндотелиальных клеток, являющихся стимуляторами ангиогенеза. Деятельность металлопротеиназ при псориазе связана с ремоделированием эпидермиса (повышенной пролиферацией, измененной дифференцировкой кератиноцитов, ускоренным ангиогенезом, привлечением макрофагов и лейкоцитов в зону псориатической бляшки). Кроме того, металлопротеазы участвуют в развитии и регуляции воспалительной реакции, активируя антимикробные белки – продефензины, регулируя миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов, а также регулируя активность воспалительных медиаторов – цитокинов и хемокинов [21].

Для атопического дерматита (АД) характерно нарушение барьерных функций кожи. Katoh N. с соавт. (2002) установили, что при АД не изменяется содержание ММП-3, не увеличивается количество ТИМП-1 в сыворотке крови [22]. При этом сывороточный уровень ТИМП-1 может служить маркером активности АД, такролимус влияет на этот дисбаланс через продукцию трансформирующего фактора  $\beta$ 1 [23]. Devillers A.C. с соавт. (2007) показали увеличение ММП-9 в сыворотке крови больных с АД [24]. Harper J.I. с соавт. (2002), изучая содержание металлопротеиназ в смывах кожи больных атопическим дерматитом, зафиксировали усиление активности ММП-8, ММП-9 более чем в 10 раз, умеренное увеличение ММП-10, ТИМП-1 и ТИМП-2 по сравнению с группой здоровых людей, содержание ММП-1 и ММП-3 не отличалось от контроля [25]. Niebuhr M. с соавт. (2011) считают, что у пациентов с АД заболевание ассоциировано с бактериальной инфекцией, особенно *S. aureus*. Они установили, что кератиноциты пациентов с АД при стимуляции продуцируют меньше ИЛ-6, ИЛ-8 и ММП-9, чем в контроле [26]. Неоднозначность данных, полученных авторами, вероятно, связано со стадией болезни и дополнительными триггерными факторами.

Металлопротеазы участвуют в деструкции суставов при артрите. Обнаружено значительное повышение активности ММП в плазме крови больных ювенильным [27] и ревматоидным артритом [28]. Выявлена гиперэкспрессия мРНК для ММП-1, -3 в воспаленном синовии. Уровень их ферментной активности в хряще коррелировал с тяжестью поражения суставов. Низкая активность ММП в сыворотке крови создает опасность формирования избыточных пролиферативных процессов с развитием стойких фиброзных деформаций и контрактур пораженных суставов [29,28].

Определено увеличение концентрации ММП-2, ММП-8, ММП-9 при парадонтитах [30,31,32]. Однако, в других исследованиях не установлено повышения ММП-2 при этом заболевании [33,34]. На сегодняшний день из всех существующих биомаркеров парадонтита в практику внедрена только ММП-8 [35]. Т.В. Шинкаренко с соавт. (2013) считают, что необходимо сравнительное изучение содержания ММП в тканях десны с помощью иммуногистохимических технологий и в десневой жидкости с помощью иммуноферментного анализа [36]. Выявлено повышение содержания ММП-8, ММП-9 и TIMP-1 в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с ранними осложнениями после дентальной имплантации [37]. И.О. Карпук (2014), исследовав содержание ММП-8 и ММП-9 в слюне пациентов с аллергией на зубопротезные материалы, считает, что их можно использовать как прогностические маркеры высокого риска ее развития [38]. По его мнению, оценка ММП-8 и ММП-9 актуальна для дальнейшей разработки экспресс-методов выявления пациентов с высоким риском возникновения аллергии на зубопротезные материалы [39].

Матриксные металлопротеиназы, являясь мощным повреждающим фактором, играют ключевую роль в патогенезе повреждения ЦНС при перинатальной гипоксии и асфиксии, повреждении гематоэнцефалического барьера, при различных типах мозговых инсультов. Повышенная экспрессия ММП может приводить к повреждению тканей и развитию воспаления. Доказано, что синтез ММП возрастает после повреждения мозга, а инъекции ММП в мозг мышей вызывают гибель клеток и воспаление. При остром повреждении мозга основным источником ММП являются как инфильтрирующие вещество мозга лейкоциты, так и сами клетки мозга – нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и эндотелиоциты [3,40].

В настоящее время изучена роль ряда ММП (ММП-1, ММП-8, ММП-9) в патогенезе воспалительных заболеваний легких. Продуцируясь преимущественно мононуклеарными фагоцитами, которые во взаимодействии с нейтрофилами играют ключевую роль в воспалении у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), матриксные металлопротеиназы являются важным звеном патогенеза системных воспалительных проявлений [15,41]. В работе Е.А. Кочетковой с соавт. (2012) показано, что хроническое воспаление и изменение белко-катаболического состояния при ХОБЛ провоцирует потерю костной ткани, а уровень ММП-9 можно рассматривать как один из предикторов остеопенического синдрома, инициированного ХОБЛ [42].

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании сосудов [43]. Активация ММП-9 и ее тканевого ингибитора I типа характерны для процессов сердечно-сосудистого и церебрального ремоделирования, что отражает тесную взаимосвязь этих биомаркеров и поражения органов-мишеней при гипертонической болезни [44]. Установлено, что дисбаланс в системе про-ММП-1 и TIMP-1, характеризующийся гиперактивацией про-ММП-1, участвует в процессах ремоделирования миокарда у пациенток с артериальной гипертензией, что свидетельствует о важной роли активации матриксных металлопротеиназ в формировании гипертрофии левого желудочка у этих пациенток [45].

Повышенный уровень ММП-9 связан с факторами риска кардиоваскулярной патологии, нестабильностью атеросклеротических бляшек и прямо коррелирует с систолическим артериальным давлением, курением, дислипидемией, ожирением, недостаточным употреблением овощей и фруктов, злоупотреблением алкоголя, уровнем СРБ [46]. Высокий уровень матриксных металлопротеиназ (ММП)-9, ее тканевого ингибитора – TIMP-I, комплекса ММП-9/TIMP-I сопряжен с летальностью от сердечно-сосудистой патологии по причине формирования нестабильности атеросклеротической бляшки [47,48,49,50], так как под действием ММП, активно вырабатываемых пенистыми клетками, происходит деградация коллагена и эластина. В результате прочность фиброзной оболочки снижается и увеличивается вероятность ее разрыва. Однако, исследователи не относят ММП-9 и TIMP-I к значимым факторам риска острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и смертности [51,52,53], или описывают противовоспалительные свойства ММП-9, за-

ключающиеся в активации TGF- $\beta$  и рецептора к IL-1 [54,55]. Установлено, что при атеросклерозе увеличению концентрации ММП-9 и ТИМП-1 способствует усиление продукции атерогенных липидов: холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов [56]. При этом, не было обнаружено изменений показателей комплексов ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-2 в зависимости от концентрации общего холестерина крови. Была выявлена прямая корреляция средней силы между IL-1 $\beta$  и комплексом ММП-9/ТИМП-1, что отражает активирующее влияние цитокина и на продукцию как ММП-9, так и его тканевого ингибитора [56].

В.А. Иванис с соавт. (2012) обнаружен дисбаланс системы протеолиз-антипротеолиз в супернатантах гепатобиоптатов при HCV-инфекции в зависимости от выраженности фиброзных изменений в органе-мишени. Данные нарушения характеризовались следующим образом: локальные значения ММП-9, ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-2 по мере трансформации фиброза печени в цирроз (от F0 ст. к F4 ст.) повышались ( $p < 0,05$ ). Было сделано предположение, что нарушение равновесия системы протеолиз/антипротеолиз приводит к дисрегуляции ремоделирования ткани печени при ХГС. Следовательно, выявленные в ходе работы взаимосвязи показателей регуляции фиброгенеза (ТФР- $\beta$  и ММП/ТИМП) со структурными изменениями свидетельствуют об участии данных маркеров в формировании фиброза печени в исходе ХГС и его прогрессировании в цирроз [57].

Генетически детерминированные особенности экспрессии цитокинов и матриксных металлопротеиназ могут способствовать развитию иммунного воспаления и увеличению проницаемости сосудов сетчатки, активации ангиогенеза и прогрессированию диабетической ретинопатии [19].

У больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в крови определена избыточная продукция ММП-9, которая компенсировалась образованием ее комплекса с ингибитором, в то время как концентрация ММП-9 в слезной жидкости превышала уровень ее комплекса с ингибитором в 5 раз, что предопределяет нарушение архитектоники и клеточных структур, и усиливает инфильтрацию очага воспаления [58]. Комплекс ММП-9/ТИМП-1 совместно с IL-6, 17 стимулирует митохондриальную недостаточность, что способствует развитию хронического иммунного воспаления. Х.С. Yan et al. (2000) отметили высокое содержание ММП-1, ММП-2,

ММП-3, TNF $\alpha$ , TNF $\alpha$ -рецептор-1 во всех отделах глаза, но преимущественно в постламинарном отделе, причем, при нормотензивной глаукоме [59]. Предлагается использовать определение ММП-9 в слезной жидкости в качестве скринингового метода ранней диагностики ПОУГ [58,60,61].

Согласно данным наших исследований степень нарушений в системе ММП-9 и ее тканевых ингибиторов сопряжена с тяжестью заболевания как при ПОУГ, так и при первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ), что свидетельствует о существенной роли нарушений межклеточного матрикса в патогенезе глауком. Однако установлено, что при ПОУГ нарушения ММП-9 выражены больше. При ПОУГ выработку ММП-9 стимулирует целый ряд провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-17) и TGF $\beta$ 2 независимо от стадии. В развитой стадии ПОУГ стимулирующий эффект оказывают IL-2, его растворимый рецептор и IFN $\gamma$ , а при III стадии ПОУГ усиливает продукцию ММП-9 как про-, так и противовоспалительные цитокины, особенно TGF $\beta$ 2 [62].

В исследованиях при манифестном аутоиммунном тиреотоксикозе (болезни Грейвса) как исходно, так и на фоне лечения тионамидами и радиоактивным йодом не было зафиксировано существенного изменения ММП-2 и соотношения ММП-2/ТИМП-2, но был значительно повышен уровень ММП-9, достоверно снижавшийся после терапии метилпреднизолоном [63] и после радиойодтерапии [64], с уменьшением соотношения ММП-9/ТИМП-1, что может косвенно свидетельствовать о возможном уменьшении сывороточной концентрации ММП-9. Авторами было также доказано достоверное повышение сывороточного адипонектина после терапии радиоактивным йодом, что возможно объясняется изменением обменных процессов при болезни Грейвса на фоне развивающегося гипотиреоза [65].

Более детально изучены матриксные металлопротеиназы при аутоиммунной офтальмопатии Грейвса (АО), которая ассоциирована с глубокой модернизацией соединительной ткани орбит за счет активации орбитальных фибробластов, с прогрессирующим развитием фиброза тканей [66,67]. При АО зафиксирован высокий уровень активности ТИМП-1 ассоциированный с индукцией ИЛ-1 $\beta$  гена промотора ТИМП-1 [68]. Установлено, что ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  могут блокировать вызванную ИЛ-1 $\beta$  индукцию гена промотора ТИМП-1 в орбитальных фибробластах при этом



заболевании. Глюкокортикостероиды в терапевтических дозах могут подавлять высокую активность сывороточной ММП-9, уровень которой положительно коррелировал с неизменным уровнем ММП-2 при ЭО на фоне данного способа лечения [63]. Достоверное подавление уровня экспрессии ММП-9 в конъюнктивальных эпителиальных клетках зафиксировано при инстилляции циклоспорина у пациентов с АО [69].

Сниженная активность ММП и/или повышенный синтез их ингибиторов в нефроцитах способствует уменьшению катаболизма компонентов межклеточного матрикса и создает основу для развития фиброза клубочков и интерстиция почек [70].

Участие ММП в опухолевой трансформации, а также в процессах инвазии и метастазирования доказано *in vitro* и *in vivo*. Роль ММП в прогрессии и метастазировании опухолей впервые определена R. Liotta et al. в начале 80-х годов, когда был обнаружен протеолиз коллагена IV типа в процессе инвазии и метастазирования меланомы кожи и стало ясно, что он обусловлен, главным образом, протеолитической активностью желатиназы А (ММП-2) и/или у желатиназы В (ММП-9). Первоначально предполагалось, что опухолевые клетки самостоятельно вырабатывают ММП, а стромальные клетки индуцируют секрецию ММП опухолями. Позднее была сформулирована концепция о том, что стромальные клетки сами экспрессируют ММП. Анализ методом гибридизацией *in situ* показал, что стромальные клетки экспрессируют ММП даже чаще, чем опухолевые [16].

При меланоме установлена существенная роль ММП-2 и ММП-9 в развитии фазы вертикального роста и при увеличении степени анаплазии. Повышение активности ММП-2 установлено при прогрессировании рака молочной железы. В процессе метастазирования плоскоклеточного рака легких и шейки матки, железистом раке легких и молочной железы, переходноклеточном раке мочевого пузыря, светлоклеточном раке почки установлена важная роль ММП-2 и ММП-9. У больных с бронхоальвеолярной карциномой выявлен значительный уровень экспрессии ММП-2, ММП-9 опухолевыми клетками, что обуславливает высокую инвазивность

и подвижность опухоли. Высокая активность ММП-9 обнаружена при раке желудка и находится в строгой корреляционной зависимости со степенью опухолевой прогрессии, сопутствующего ангиогенеза и малигнизации. Обнаружена прямая корреляция уровня ММП-2 с градацией рака простаты по Глиссону и с метастазированием в лимфатические узлы. Выявлена значимая экспрессия ММП-1 и ММП-2 при лейомиосаркомах матки [71].

### Заключение

Матриксные металлопротеиназы – это семейство Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз. Являясь ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, ММП участвуют в различных физиологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса: апоптозе, ангиогенезе, росте аксонов, заживлении ран, костном ремоделировании, органном морфогенезе, старении и др.

Однако многочисленными исследованиями доказано их бесспорное участие в патогенезе многих заболеваний. Артрит, псориаз, атопический дерматит, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, инсульты, ишемические повреждения миокарда, пародонтиты, первичная открытоугольная глаукома, заболевания щитовидной железы и др. – это лишь очень небольшой перечень заболеваний, при которых определяется повышенный уровень ферментативной активности тех или иных представителей этого семейства или нарушения соотношения фермент/ингибитор фермента. Важны диагностические возможности их оценки в формировании фиброза при заболеваниях печени, почек, щитовидной железы и т.д.

Кроме этого доказано *in vitro* и *in vivo* участие ММП в опухолевой трансформации, а также в процессах инвазии и метастазирования.

В целом, анализ имеющихся в литературе данных позволяет заключить, что обширное и детальное исследование экспрессии матриксных металлопротеиназ при заболеваниях, может стать ключевым методом в их диагностике, оценке прогноза, эффективности терапии и разработке новых методов лечения.

## Литература

1. Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф., Конторщикова К.Н. Приоритетное направление в лабораторной диагностике метаболического синдрома. Мед. альманах. 2012; 2: 82-4.
2. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. Медицина и образование в Сибири. 2010; 5: 52-8.
3. Лесниченко И.Ф., Грицаев С.В., Капустин С.И. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкоцитогенезе и прогностическое значение. Вопросы онкологии. 2011; 57,3: 286-94.
4. Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. Сибирский медицинский журнал. 2013; 2: 56-8.
5. Lee Eun-Jung, Moon Pyong-Gon, Baek Moon-Chang, Kim Hee-Sun/ Comparison of the Effects of Matrix Metalloproteinase Inhibitors on TNF- $\alpha$  Release from Activated Microglia and TNF- $\alpha$  Converting Enzyme Activity. Biomolecules Therapeutics. 2014; 5: 414-19.
6. Григорьева И.Н. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях поджелудочной железы. Гастроэнтерология. 2010; 1: 44-8.
7. Zitka O., Kukacka J., Krizkova S. et al. Matrix Metalloproteinases. Current Medicinal Chemistry. 2010; 17, 31: 3751-68.
8. Iyer R.P., Patterson N.L., Fields G.B., Lindsey M.L. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012; 17.
9. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011; XVIII, 2: 86-9.
10. Гиляров М.Ю., Новикова Н.А. Биохимические маркеры при остром коронарном синдроме. Ишемическая болезнь сердца. 2009; 5: 12-7.
11. Bellayr I.H., Mu X., Li Y. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. NIH Public Access Author Manuscript. 2010.
12. Brew K., Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. NIH Public Access Author Manuscript. 2011.
13. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61, 1: 113-25.
14. Kiili M. et al Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. J Clin Periodontol. 2002; 29: 224-32.
15. Цеймах И.Я., Кореновский Ю.В., Костюченко Г.И. и соавт. Роль протеиназно-ингибиторного дисбаланса в патогенезе системного воспаления и активации сосудисто-гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28, 1: 54-60.
16. Короткова Е.А., Иванников А.А., Огнерубов Н.А., Герштейн Е.С., Чанг В.Л. Рак желудка: молекулярно-биологические особенности. Вестник ТГУ. 2014; 19, 3: 957-69.
17. Соловьева Н.И., Рыжакова О.С. Методы определения активности матриксных металлопротеиназ. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 2: 17-21.
18. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Шабалина Ю.В. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при перинатальном поражении центральной нервной системы. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; №2 (49): 14-7.
19. Коненков В.И., Климонтов В.В., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Фазуллина О.Н. Комбинации генотипов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с ретинопатией, у женщин с сахарным диабетом 2-ого типа. Офтальмохирургия. 2013; 4: 72-7.
20. Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Страхова Г.Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения. Сахарный диабет. 2010; 4: 63-8.
21. Хотко А.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии псориаза и ассоциированной с ним коморбидности. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9, №3: 582-84.
22. Katoh N., Hirano S., Suehiro M., Ikenaga K., Yasuno H. Increased levels of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 but not metalloproteinase-3 in atopic dermatitis. Clin Exp Immunol. 2002; 127: 283-88.
23. Lan C.-C.E., Fang A.-H., Wu P.-H., Wu C.-S. Tacrolimus abrogates TGF- $\beta$ 1-induced type I collagen production in normal human fibroblasts through suppressing p38MAPK signalling pathway: implications on treatment of chronic atopic dermatitis lesions. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013; 1-12.
24. Devillers A.C., van Toorenbergen A.W., Heerenbrink Klein G., Mulder P. G. H., Oranje A.P. Elevated levels of plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with atopic dermatitis: a pilot study. Clinical and Experimental Dermatology. 2007; 32: 311-13.
25. Harper J.I., Godwin H., Green A., Wilkes L.E., Holden N.J., Moffatt M., Cookson W.O. A study of matrix metalloproteinase expression and activity in atopic dermatitis using a novel skin wash sampling assay for functional biomarker analysis. British Journal of Dermatology. 2010; 162: 397-403.
26. Niebuhr M., Heratizadeh A., Wichmann K., Satzger I., Werfel T. Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR-2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. Experimental Dermatology. 2011; 20: 468-72.
27. Кайлина А.Н., Огородова Л.М., Часовских Ю.П., Кремер Е.Э. Показатели системы матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) при ювенильных артритах у детей. Вестник РАМН. 2013; 7: 36-40.
28. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014; 1: 79-84.
29. Турна А.А. Матриксные металлопротеиназы в развитии деструктивных процессов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2010; 3: 59-64.
30. Makela M., Salo., Uitto V.J., Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. J Dent Res. 2004; 73, 8: 1397-406.
31. Korostoff J.M., Wang J.F., Sarment D.P., Stewart J.C. Analysis of in situ protease activity in chronic adult periodontitis patients: expression of activated MMP-2 and 40 kDa serine protease. J. Periodontol. 2010; 71, 3 : 353-60.
32. Ehlers V. Willershausen I., Kraft J., Munzel T. et al. Gingival crevicular fluid MMP-8 concentration in patients after acute myocardial infarction. Head Face Med. 2011; 7: 1-6.
33. Soell M., Elkaim R., Tenenbaum H., Cathepsin C. Matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. J Dent Res. 2002; 81, 3: 174-78.
34. Xu L., Yu Z., Lee H.M., Wollff M.S., Golub L.M. et al. Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study. Acta Odontologica Scandinavica 2008; 66: 219-24.

35. Гринин В.М., Баяр У., Караогланова Т.Б. Матриксные металлопротеиназы при пародонтите. *Стоматология*. 2011; 6: 80-4.
36. Шинкаренко Т.В., Румянцев В.А., Егорова Е.Н., Елисева Т.И. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях пародонта. *Стоматология*. 2013; 2: 77-80.
37. Югай Ю.В., Голицына А.А., Толмачев В.Е., Маркелова Е.В. Анализ матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов до и после дентальной имплантации. *Тихоокеанский мед. журн.* 2014;3: 65-7.
38. Карпук И.Ю. Значение матриксных металлопротеиназ-8 и -9 в развитии аллергопатологии слизистой оболочки полости рта, вызванной непереносимостью зубопротезных материалов. *Вестник ВГМУ*. 2015; 4, (2): 89-96.
39. Карпук И.Ю. Взаимосвязь изменений уровней матриксных металлопротеиназ-8 и -9 с аллергией на зубопротезные материалы. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2014; 3: 57-64.
40. Баранова Е.В. Сравнительный анализ содержания матриксной металлопротеиназы-9 у больных в остром периоде различных типов мозговых инсультов. *Запорожский мед. журн.* 2014; 5 (86): 32-5.
41. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А., Панченко Е.А., Вахрушева С.Е., Тилик В.В. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;2: 9-13.
42. Кочеткова Е.А., Угай Л.Г., Майстровская Ю.В., Бура К.А., Невзорова В.А. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в патогенезе остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2012; 8: 37-40.
43. Chen Q., Min J., Feng Y. et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators of Inflammation*. 2013; Article ID 928315:14.
44. Визир В.А., Волошина И.Н. Взаимосвязь плазменных маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса и поражения органов-мишеней при гипертонической болезни. *Український кардіологічний журнал*. 2011; 5: 45-9.
45. Закирова А.Н., Фаткулина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия и Кардиология*. 2014;10, (1): 37-42.
46. Лупач Н.М., Хлудеева Е.А., Лукьянов П.А. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Рос. мед. журн.* 2010; 4: 71-4.
47. Волков В.И., Калашник Д.Н. Изменение уровня матриксной металлопротеиназы-9 у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. *Украин. терапевт. журнал*. 2006; 1: 4-7.
48. Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15, 5: 533-38.
49. Eldrup N., Gronholdt M. L., Sillesen H. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation*. 2006; 114, 17: 1847-54.
50. Marso S.P., House J.A., Hopkins P.J. et al. Increase in interleukin-6 following arterial injury is related to insulin resistance, the polymorphism and complex plaque morphology. *Int. J. Immunogenet.* 2006; 33,5: 347-54.
51. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 2006; 151, 5: 1101-108.
52. Nambi V., Alanna M. D., Morrison C. et al. Matrix metalloproteinase-1 and tissue Inhibitors do not predict incident coronary artery disease. *Texas Heart Instit. J.* 2008; 35, 4: 388-94.
53. Jefferis B., Whincup P., Welsh P. et al. Prospective study of matrix metalloproteinase and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women. *Atherosclerosis*. 2010; 208, 2: 557-63.
54. Стрижова Н.В., Соболева Г.М., Ибрагимов А.И., Рейснер Е.А. Активность матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови у пациенток с гиперплазией эндометрия в периоде перименопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2010; 1: 65-6.
55. Lint P.V., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82, 6: 1375-81.
56. Маркелова Е.В., Турмова Е.П., Силаев А.А., Грачев Н.И., Бычков Е.А., Чикаловец И.В. Значение трансформирующего фактора роста-β и матриксной металлопротеиназы-9 в патогенезе атеросклероза. *Рос. иммунол. журн.* 2010; 4, 3; 261-6.
57. Иванис В. А., Путилова Е. А., Горелова И. С., Скляр Л. Ф., Маркелова Е. В. Значение ММП-9 в диагностике фиброза печени у больных хроническими моно- и микст-вирусными гепатитами. *Тихоокеанский мед. журн.* 2012; 4: 74-7.
58. Рукина Д.А., Кириенко А.В. Значение матриксной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский мед. журн.* 2011; 3; 41-3.
59. Yan X., Tezel G., Wax M. B. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 5: 666-74.
60. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матриксная металлопротеиназа-9 как биомаркер первичной открытоугольной глаукомы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; 4: 139-42.
61. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А., Дмитриева М.Н. Экспрессия ММП в слезе у больных первичной открытоугольной глаукомы. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;1: www. Science-education.ru/115-12112.
62. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Догарова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком. *Фундаментальные исследования*. 2014;2: 110-16.
63. Mysłiwiec J., Adamczyk M., Pawłowski P., Nikołajuk A., Górka M. Serum gelatinases (MMP-2 and MMP-9) and VCAM-1 as a guideline in a therapeutic approach in Graves' ophthalmopathy. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(2): 105-9.
64. Lewiński A., Brona A., Lewandowski K., Skowrońska-Józwiak E., Milewicz A. In contrast to matrix metalloproteinases, serum adiponectin concentrations increase after radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Thyroid Res.* 2012; 5(1): 12.
65. Lewinski A., Brona A., Lewandowski K., Jedrzejuk D., Bohdanowicz-Pawlak A., Skowronska-Jozwiak E., Bienkiewicz M., Milewicz A. Effects of radioiodine administration on serum concentrations of matrix metalloproteinases, adiponectin and thrombospondin-1. *Thyroid Res.* 2013; 6(1): 9.
66. «Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия» Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко – М.: МАИ-ПРИНТ, 2012.
67. Yoon J.S., Chae M.K., Jang S.Y., Lee S.Y., Lee E.J. Antifibrotic effects of quercetin in primary orbital fibroblasts and orbital fat tissue cultures of Graves' orbitopathy. *Investigate Ophthalmol Visual Science*. 2012; 53(9): 5921-9.
68. Han R., Smith T.J. Induction by IL-1 beta of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human orbital fibroblasts: modulation of gene promoter activity by IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol.* 2005; 174(5): 3072-9.

69. Gürdal C., Genç I., Saraç O., Gönül I., Takmaz T., Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr Eye Res.* 2010; 35(9): 771-7.

70. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек

при сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии.* 2012; 1: 39-44.

71. Должиков А.А., Чурносов М.И., Пахомов С.П. и др. Молекулярно-генетические факторы прогноза гладкомышечных новообразований матки: роль матриксных металлопротеиназ. *Человек и его здоровье.* 2012; 2: 138-46.

#### Сведения об авторах:

Маркелова Елена Владимировна д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России тел.: 84232450700. e-mail: markev2010@mail.ru

Здор Виктория Владимировна к.м.н., научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России. тел.: 89147919625. e-mail: lazandoc@mail.ru

Романчук Алексей Леонидович аспирант ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России. тел.: 89147908378. e-mail: a\_romanchuk@list.ru

Бирко Оксана Николаевна старший лаборант ЦНИЛ ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России. тел.: 89841978162. e-mail: patphis-vl@mail.ru

Поступила 7.04.2016 г.