



Особенности состояния внутриклеточного матрикса при развитии и формировании клинических фенотипов ХОБЛ

Т.В. ТАЮТИНА¹, С.В. ШЛЫК¹, Д.А. КУДЛАЙ^{2,3,4}, С.В. СМЕРДИН^{6,7}, Л.А. ШОВКУН¹, Е.А. КИЖЕВАТОВА¹, Н.Ю. НИКОЛЕНКО⁵, Е.Д. КАМПОС¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, РФ

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

³ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, РФ

⁴ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

⁵ ГБУЗ «МНПЦ Борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

⁷ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса и их тканевых ингибиторов при развитии и формировании клинических фенотипов ХОБЛ у пациентов с высоким риском развития обострений.

Материалы и методы. Обследовано 96 больных ХОБЛ (73 % мужчины и 27 % женщины). Сформированы группы исследования: 1 группа – 40 больных ХОБЛ с бронхитическим фенотипом; 2 группа – 38 больных с эмфизематозным фенотипом, группу контроля составили 18 человек, практически здоровых. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, а также определялся уровень показателей матриксных металлопротеиназ (общей ММП-9 и ММП-2) и их тканевых ингибиторов ТИММП1 и ТИММП2 методом ИФА.

Результаты. Развитие ХОБЛ вне зависимости от клинического фенотипа заболевания сопровождается выраженной экспрессией маркеров экстрацеллюлярного матрикса ММП-9 и ММП-2. Увеличение активности металлопротеиназ вне зависимости от клинического фенотипа ХОБЛ сопровождается угнетением выработки тканевого ингибитора ТИММП2 и дисфункцией антипротеазной системы ММП-9/ТИММП1. У пациентов с ХОБЛ при значении ММП-2 214 нг/мл можно прогнозировать формирование бронхитического фенотипа, при 214 нг/мл и более – эмфизематозного.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры экстрацеллюлярного матрикса, эмфизематозный фенотип ХОБЛ, бронхитический фенотип ХОБЛ, система протеазы-антипротеазы.

Для цитирования: Таютина Т.В., Шлык С.В., Кудлай Д.А., Смердин С.В., Шовкун Л.А., Кижеватова Е.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Особенности состояния внутриклеточного матрикса при развитии и формировании клинических фенотипов ХОБЛ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 84–92. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-84-92>

Features of Intracellular Matrix State during Development and Formation of COPD Clinical Phenotypes

T.V. TAYUTINA¹, S.V. SHLYK¹, D.A. KUDLAY^{2,3,4}, S.V. SMERDIN^{6,7}, L.A. SHOVKUN¹, E.A. KIZHEVATOVA¹, N.YU. NIKOLENKO⁵, E.D. KAMPOS¹

¹ Rostov State Medical University, Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Immunology Research Institute by Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

⁶ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

⁷ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate state of extracellular matrix markers and their tissue inhibitors during development and formation of clinical phenotypes of COPD, in patients facing the high risk of developing exacerbations.

Subjects and Methods. 96 COPD patients (73% men and 27% women) were examined. Patients were randomized into the following groups: Group 1 included 40 COPD patients with bronchitis phenotype; Group 2 included 38 patients with emphysema phenotype; and Control Group consisted of 18 practically healthy subjects. All patients underwent a comprehensive clinical and

laboratory examination. Levels of matrix metalloproteinases (total MMP-9 and MMP-2) and their tissue inhibitors TIMMP1 and TIMMP2 were determined by ELISA.

Results. The development of COPD, regardless of the clinical phenotype of the disease, is accompanied by pronounced expression of extracellular matrix markers MMP-9 and MMP-2. Regardless of the COPD clinical phenotype, elevated activity of metalloproteinases is accompanied by inhibition of production of TIMMP2 and dysfunction of the MMP-9/TIMMP1 antiprotease system. In COPD patients with MMP-2 level of 214 ng/ml, the formation of bronchitis phenotype can be predicted, while with MMP-2 level of 214 ng/ml or more, the formation of emphysema phenotype can be predicted.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, extracellular matrix markers, emphysema COPD phenotype, bronchitis COPD phenotype, protease-antiprotease system.

For citation: Tayutina T.V., Shlyk S.V., Kudlay D.A., Smerdin S.V., Shovkun L.A., Kizhevatoва E.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Features of intracellular matrix state during development and formation of COPD clinical phenotypes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 84–92. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-84-92>

Для корреспонденции:

Таяутина Татьяна Владимировна
E-mail: tarus76@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Tayutina
Email: tarus76@mail.ru

Введение

По данным Росстата, на сегодняшний день в Российской Федерации ХОБЛ находится на первом месте в структуре смертности по причине болезней органов дыхания [8, 9]. При анализе пятилетних данных, представленных в 2021 г., более чем у 20 человек на 100 тыс. населения официальной причиной смерти являлся ХОБЛ [6]. Важными особенностями российской популяции больных с диагностированной ХОБЛ являются: преобладание лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания; высокая частота вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций, связанных с обострениями [8].

Обострения связаны с быстрым ухудшением функции легких. Из тех пациентов, которые впервые госпитализированы с обострением, более 20% умирают в течение 1 года после выписки. Кроме того, пациенты с ХОБЛ считают обострения или связанную с ними госпитализацию наиболее важным событием, оказывающим большое влияние на повседневную жизнь [7, 8]. Таким образом, снижение риска обострений является ключевой целью лечения ХОБЛ. Данные, полученные в результате ряда исследований, позволяют предположить, что матриксные металлопротеиназы (ММП) в значительной степени вовлечены в патогенез ХОБЛ [1, 2, 3]. ММП в обычных условиях содержатся в тканях в незначительных количествах, однако под действием оксидативного стресса, эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов, цитокинов – ФНО- α , β , ИЛ-1, ИЛ-6, мелатонина, гормонов и нейропептидов происходит их чрезмерная экспрессия [4, 5, 9, 15].

Все ММП обладают сходными свойствами: разрушают компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие, как коллаген и эластин; секретируются как проферменты и для активации нуждаются в протеолитическом расщеплении; активны в нейтральной среде. ММП считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования в силу ряда причин:

эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза; секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях; их экспрессия тонко регулируется и активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки [7, 10, 11]. ММП ингибируются в организме α_2 -макроглобулином, а также семейством тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИММП) [17]. ТИММП представляют собой семейство из четырех ферментов и не специфичны для каждого типа ММП, хотя наблюдается определенная предпочтительность связывания ТИММП-1 с ММП-9, а ТИММП-2 с ММП-2. ТИММП связываются с активным центром ММП в соотношении 1:1, блокируя доступ к субстрату [3, 19, 20, 21].

Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов в межклеточном матриксе является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию, а также определять интенсивность и характер фиброза в легких [12, 18, 22]. В последние годы уделяется большое внимание изучению системы металлопротеиназы/тканевые ингибиторы, поскольку сами металлопротеиназы способны стимулировать деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса с вовлечением в процесс ремоделирования и восстановления любых тканей, в том числе ткани легкого как при воспалительных, так и других поражениях [13, 14, 23]. Несмотря на большое число исследований каскада системы протеолиз-антипротеолиз, полученные данные в отношении ХОБЛ являются неоднозначными и противоречивыми.

Цель исследования

Оценка состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса и их тканевых ингибиторов при развитии

и формировании клинических фенотипов ХОБЛ у пациентов с высоким риском развития обострений.

Материалы и методы

В исследование включили 96 больных ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с глобальной инициативой GOLD и клиническими рекомендациями МЗ РФ на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, объективного статуса, спирометрии [3].

Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании; пациенты обоого пола в возрасте старше 18 лет; установленный диагноз не менее, чем за 12 месяцев до включения в исследование; высокий риск развития обострений и наличие выраженных клинических симптомов основного заболевания. Критерии невключения: крайне тяжелая степень бронхиальной обструкции в связи с невозможностью исключить наличие коморбидной кардиоваскулярной патологии; острые и хронические формы ИБС; спонтанная стенокардия; артериальная гипертензия 2-3 стадии; пороки сердца; фибрилляция предсердий (постоянная форма); некоронарогенные заболевания миокарда (кардиомиопатии, миокардиты); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше I стадии, диффузные болезни соединительной ткани; патология щитовидной железы; сахарный диабет; ожирение (ИМТ > 30 кг/м²); ИМТ менее 18,5 кг/м²; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ РФ.

Для реализации поставленной цели были сформированы группы исследования по клиническим фенотипам, установленным согласно Клиническим рекомендациям по ведению больных ХОБЛ - 2021–2023. [3]. Группа 1 – 40 больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, группа 2 – 38 больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Группа 1 состояла из 32 (81%) мужчин и 8 (19%) женщин в возрасте от 44 до 72 лет ($M \pm SD$ 64,0 ± 7,8 лет); группа 2 – из 29 (77%) мужчин и 9 (23%) женщин в возрасте от 54 до 72 лет ($M \pm SD$ - 64,4 ± 6,7 лет). Группа контроля состояла из 18 человек (практически здоровых). Группы были сопоставимы по полу ($p=0,25$) и возрасту ($p=0,37$). Группы 1 и 2 также были сопоставимы по компонентам медикаментозной терапии ХОБЛ, используемыми в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [3]: длительно действующие антихолинергические препараты ($p=0,56$); длительно действующие β_2 -агонисты ($p=0,58$); комбинация длительно действующих антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов ($p=0,31$); коротко действующие β_2 -агонисты или антихолинергические

препараты или их комбинация ($p=0,45$); ингаляционные глюкокортикостероиды ($p=0,56$); комбинация длительно действующих антихолинергических препаратов (β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов ($p=0,36$)).

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб, изучение анамнеза, общий осмотр, общий анализ крови, мокроты, биохимический анализ крови, спирометрическое исследование. Выраженность клинических симптомов ХОБЛ определялась с использованием Визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [16].

Уровень показателей общей ММП-9 и ММП-2 и их тканевых ингибиторов ТИММП1 и ТИММП2 определяли методом ИФА с использованием наборов реактивов Quantikine™ ELISA Human Immunoassay (R&D Systems Inc., США).

Формирование базы данных осуществлялось при помощи программы «Microsoft Excel 2007 (MS Office, Microsoft, США), обработка проводилась при помощи программного пакета «SPSS Statistic 26.0» (IBM Statistic, США). Характер распределения количественных данных оценивали согласно критериям Шапиро-Уилка (для выборок, объем которых менее 50 человек). Так как в большинстве случаев выборка не подчинялась нормальному закону распределения, то в описании использовали медиану (Me) и квартили ($Q1:Q3$), представляя данные в виде: $Me (Q1; Q3)$, при этом для описательной статистики использовался показатель среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$.

При проведении попарного сравнительного анализа независимых данных использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для проведения классификационного анализа и оценки диагностической эффективности прогностической модели применяли метод ROC-анализа, с помощью которого для количественных данных рассчитывали порог классификации (точку cut-off), позволяющий отнести пациента к той или иной категории. Для каждого значения порога отсечения программа рассчитывала значения чувствительности и специфичности.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с высоким риском развития обострений (табл. 1) статистически значимых различий клинических проявлений заболевания практически не было, кроме показателей «выраженность кашля в дневное время» и «отхождение мокроты», по всем параметрам группы 1 и 2 равнозначные и не зависят от вида фенотипа ($p > 0,05$), что демонстрирует нивелирование разницы между клиническими проявлениями фенотипов в связи с выраженным системным воспалением и воспалением дыхательных путей на

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа клинических данных у пациентов групп 1 и 2
Table 1. Results of comparative analysis of clinical data in patients of Groups 1 and 2

Параметр	Группа 1, n=40 Me [Q1; Q3]	Группа 2, n=38 Me [Q1; Q3]	p
mMRC, баллы	3 [1; 3]	3 [2; 3]	0,050
САТ, баллы	20 [10; 32]	24 [15; 30,7]	0,789
Количество обострений с госпитализацией, абс.	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,521
Количество обострений в течение года, абс.	3 [3; 4]	3 [2; 4]	0,896
Индекс BODE, баллы	6 [4; 6]	5 [4; 6]	0,339
Абсолютный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE2/SCORE2-OP	13,5 [8; 17,2]	12,5 [5; 16,7]	0,495
Индекс коморбидности	3 [1; 5]	4 [2; 5]	0,024
ЧДД	20 [19; 22]	20 [18; 22]	0,247
Выраженность кашля днем (ВАШ, балл)	6 [5; 7]	5 [4; 6]	<0,001
Выраженность кашля ночью (ВАШ, балл)	3 [2; 5]	3 [2; 5]	0,246
Интенсивность отхождения мокроты (ВАШ, балл)	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,003
Физическая слабость (ВАШ, балл)	7 [6; 8]	6,5 [5; 8]	0,279
Чувство стеснения в груди (ВАШ, балл)	5 [4; 7]	5 [4; 7]	0,341
ТШХ (фактические данные), метры	232 [171; 300]	211,5 [180; 250]	0,160
ТШХ (расчетные данные), метры	506,8 [418; 565]	486,7 [438; 537,8]	0,777
Переносимость физической нагрузки (шкала Borge), баллы	6 [5; 7]	6 [4,25; 7]	0,619

фоне развития динамической гиперинфляции легких и повышенной восприимчивости к инфекции на фоне частых обострений.

Статистически значимо большая выраженность кашля в дневное время и отхождения мокроты в группе 1 связаны с закономерным преобладанием респираторной симптоматики у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, на основа-

нии которого сформирована группа. Основными группами протеаз, принимающими участие в патогенезе ХОБЛ, являются сериновые, цистеиновые, а также матриксные металлопротеиназы. Анализ полученных результатов показал, что вне зависимости от клинического фенотипа у больных ХОБЛ в сравнении с группой контроля отмечалась статистически значимая экспрессия ММП-9 (табл. 2, 3).

Таблица 2. Сравнительный анализ маркеров экстрацеллюлярного матрикса в группе 1 и группе контроля
Table 2. Comparative analysis of extracellular matrix markers in Group 1 and Control Group

Маркер	Группа контроля		Группа 1			p
	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Min-max нг/мл	
ММП-9	173 [169; 188,5]	185,5±34,2	1264,5 [966; 1606,3]	1307±419	557-2200	0,001
ТИММП1	211 [105,5; 291,5]	209,65	352,5 [256; 406,5]	342,3±104	189-505	0,001
ММП-2	144 [139; 161,5]	157,5±38,2	218 [200; 254,5]	233,5±49	175-348	0,001
ТИММП2	109 [87; 127,5]	113,6±39,2	83,3 [75; 100,2]	86,1±15,7	57,5-109	0,005

Таблица 3. Сравнительный анализ маркеров экстрацеллюлярного матрикса в группе 2 и группе контроля
Table 3. Comparative analysis of extracellular matrix markers in Group 2 and Control Group

Маркер	Группа контроля		Группа 2			p
	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Min-max нг/мл	
ММП-9	173 [169; 188,5]	185,5±34,2	1526,5 [1389; 2072]	1721,5±436	1150-2500	0,001
ТИММП1	211 [105,5; 291,5]	209,65±87,7	383,5 [339; 483,5]	399,5±97,9	198-580	0,001
ММП-2	144 [139; 161,5]	157,5±38,2	239 [226,8; 258,8]	233,5±49	175-348	0,001
ТИММП2	109 [87; 127,5]	113,6±39,2	91,5 [81,5; 100,3]	90,1±13,7	57,5-110,5	0,032

Среднее значение ММП-9 в группе контроля составило $185,5 \pm 34,2$ нг/мл (минимум – 165, максимум – 320) против $1307,8 \pm 419$ (минимум – 557 максимум – 2200) при формировании бронхитического ($p=0,001$) и $1721,5 \pm 436$ (минимум – 1150 максимум – 2500) – эмфизематозного фенотипов, что связано с увеличением численности нейтрофилов и макрофагов в ткани легких при развитии заболевания и высвобождением на этом фоне протеолитических ферментов. Полученные данные совпадают с проведенными ранее исследованиями, свидетельствующими о том, что количество ММП-9 повышено в альвеолярных макрофагах у курильщиков и лиц, страдающих ХОБЛ [14, 16, 18, 23]. Участие ММП9 в формировании бронхитического фенотипа осуществляется за счет притока нейтрофилов в ответ на действие повреждающих факторов, при этом при ее выраженной экспрессии развивается и прогрессирует фиброз.

Известно, что оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких, а именно на соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [4, 7, 10, 15], приводя к разрушению эластического каркаса и нарушая архитектуру легких с ранним разрушением эластических волокон межальвеолярных перегородок, что лежит в основе формирования эмфизематозного фенотипа ХОБЛ.

Анализ полученных результатов показал, что среднее значение тканевого ингибитора ММП-9 – ТИММП1 в группе контроля составило $209,65 \pm 87,7$ нг/мл (минимум – 90, максимум – 328), против $342,3 \pm 104$ (минимум – 189, максимум – 505) в группе 1 ($p=0,01$) и $399,5 \pm 97,9$ (минимум – 198, максимум – 580) – в группе 2 ($p=0,01$), следовательно, можно говорить о том, что увеличение ММП-9 сопровождалось экспрессией его тканевого ингибитора. При этом необходимо отметить недостаточную для связывания с активным центром ММП-9 выработку ТИММП1, при формировании бронхитического фенотипа уровень экспрессии ММП-9 в 3,9

раза превышал количество тканевого ингибитора, при формировании эмфизематозного – в 4,3 раза. Таким образом, при развитии ХОБЛ вне зависимости от клинического фенотипа имелся выраженный дисбаланс в системе ММП-9 -ТИММП1.

ММП-9 относится к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых зависит от целого ряда факторов: цитокинов, факторов роста и некроза опухолей, химических агентов и др. В отличие от других ферментов, ММП-2 может активироваться самостоятельно [11, 15]. Среднее значение ММП-2 в группе контроля составило $157,5 \pm 38,2$ (минимум – 130, максимум – 301) против $233,5 \pm 49$ (минимум – 175, максимум – 348) при формировании бронхитического фенотипа ($p=0,01$), и – $246,9 \pm 30,2$ (минимум – 214, максимум – 323) при формировании эмфизематозного фенотипа ($p=0,01$) в группе 1. Повышенная экспрессия ММП-2 имеет прямую связь с обменом соединительно-тканного матрикса, активизируя гидролиз белков группы коллагена базальных мембран (IV типа) и обеспечивая инициацию и развитие инвазивных процессов [3, 10].

В нашем исследовании рост уровня ММП-2 сопровождался угнетением выработки специфического тканевого ингибитора. Среднее значение ТИММП2 в контрольной группе составило $113,6 \pm 39,2$ (минимум – 55 максимум – 192) против $86,1 \pm 15,7$ (минимум – 57,5, максимум – 109) при формировании бронхитического фенотипа ($p=0,005$) (группа 1) и $90,1 \pm 13,7$ (минимум – 57,5, максимум – 110,5) – при эмфизематозном фенотипе ($p=0,005$) (группа 2).

При проведении сравнительного анализа состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса у больных ХОБЛ с высоким риском развития обострений в зависимости от клинического фенотипа было установлено, что статистически значимые различия зарегистрированы по уровням ММП-9: медиана в группе 1 составила $1264,5$ нг/мл (966; 1606,3) против $1526,5$ нг/мл (1389; 2072) – в груп-

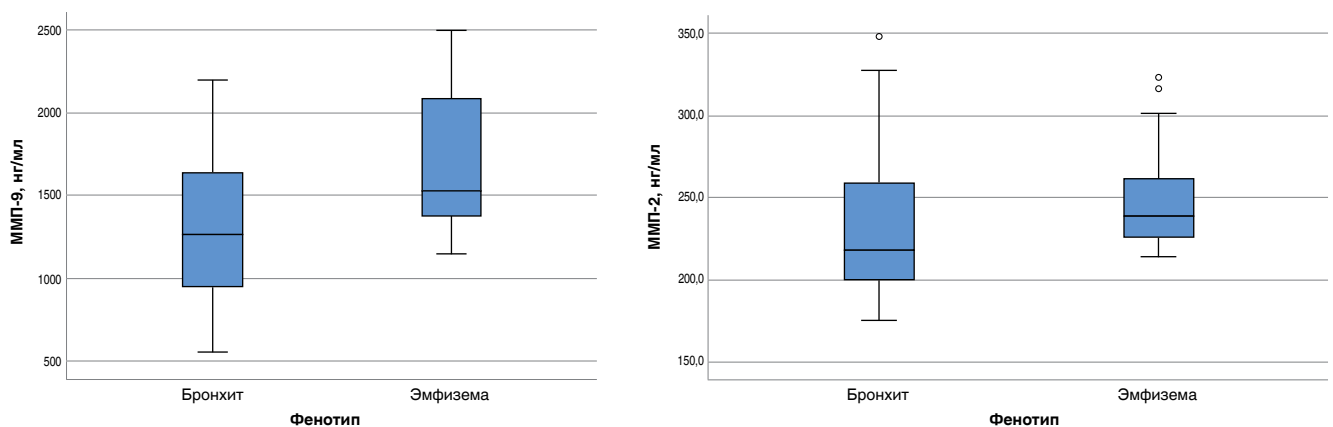


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня ММП-9 и ММП-2 у пациентов группы 1 и группы 2 (обозначены на графике как бронхит и эмфизема соответственно)

Fig. 1. Comparative analysis of MMP-9 and MMP-2 levels in patients of Group 1 and Group 2 (indicated on the curve as bronchitis and emphysema, respectively)

пе 2, $p=0,002$; и ММП-2: медиана в группе 1 составила 218 (200; 254,5) против 239 (226,8; 258,8) – в группе 2, ($p=0,04$) (рис. 1).

Необходимо также отметить наличие статистически значимой разницы при формировании бронхитического и эмфизематозного фенотипов по уровню ТИММП1 ($p=0,05$), при этом показатель ТИМПП2 в группах такого различия не имел (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса у пациентов групп 1 и 2

Table 4. Comparative analysis of the level of MMP-9 and MMP-2 in patients of Group 1 and Group 2 (indicated on the curve as bronchitis and emphysema, respectively)

Маркер	Группа 1 Me [Q1; Q3] нг/мл	Группа 2 Me [Q1; Q3] нг/мл	p
ММП-9	1264,5 [966; 1606,3]	1526,5 [1389; 2072]	0,002
ТИМП1	352,5 [256; 406,5]	383,5 [339; 483,5]	0,050
ММП-2	218 [200; 254,5]	239 [226,8; 258,8]	0,040
ТИМП2	83,3 [75; 100,2]	91,5 [81,5; 100,3]	0,349

При оценке зависимости вероятности формирования бронхитического фенотипа от уровня ММП-9 с помощью ROC-анализа были получены следующие данные: площадь под ROC-кривой составила $0,7\pm 0,07$ с 95% ДИ 0,6 – 0,9. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$). Пороговое значение ММП-9 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1356 нг/мл. Бронхитический фенотип прогнозировался при значении ММП-9 ниже данной величины, эмфизематозный – при значениях равных и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 70,8% и 79,2% соответственно.

При прогнозировании формирования фенотипа при высоком риске обострений от уровня ТИММП1 при помощи ROC-анализа получили, что площадь под ROC-кривой составила $0,7\pm 0,08$ с 95% ДИ 0,5 – 0,8. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,009$). Пороговое значение ТИМП1

в точке cut-off составило 319 нг/мл. Формирование бронхитического фенотипа прогнозировалось при значении ТИММП1 ниже данной величины, эмфизематозного – при значениях равных и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 81,7% и 87,5% соответственно.

Анализируя влияние уровня ММП-2 на формирование фенотипа при высоком риске развития обострений, при помощи ROC-анализа установили, что площадь под ROC-кривой составила $0,7\pm 0,08$ с 95% ДИ 0,5 – 0,85. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,04$). Пороговое значение ММП-2 в точке cut-off составило 214 нг/мл. У пациента прогнозировался бронхитический фенотип при значении ММП-2 ниже данной величины эмфизематозного фенотипа – при значениях равных и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 86% и 92% соответственно.

Полученные данные демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность прогностической модели влияния ММП-2 на формирование фенотипа ХОБЛ в сравнении с ММП-9 и ТИММП1, что позволяет отдать предпочтение для использования в качестве прогностического критерия формирования клинического фенотипа ХОБЛ уровень данного биомаркера.

Выводы

1. Развитие ХОБЛ вне зависимости от клинического фенотипа заболевания сопровождается выраженной экспрессией маркеров экстрацеллюлярного матрикса ММП-9 и ММП-2.
2. Увеличение активности металлопротеиназ вне зависимости от клинического фенотипа ХОБЛ сопровождается угнетением выработки тканевого ингибитора ТИММП2 и дисфункцией антипротеазной системы ММП-9/ТИММП1.
3. При пороговом значении ММП-2 у пациентов с ХОБЛ менее 214 нг/мл можно прогнозировать формирование бронхитического фенотипа, более 214 нг/мл – эмфизематозного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А. и др. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86, № 8. – С. 29–34.
2. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 2. – С. 3–16.
3. Клинические рекомендации – ХОБЛ - 2021-2022-2023 (23.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. URL: <https://spulmo.ru/> [Дата обращения 03.07.24]

REFERENCES

1. Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A. et al. Matrix metalloproteinases and clinical and functional status in smokers with persistent asthma. *Therapeutic Archive*, 2014, vol. 86, no. 8, pp. 29-34. (In Russ.)
2. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2019, no. 2, pp. 3-16. (In Russ.)
3. *Klinicheskiye rekomendatsii – KHOBL - 2021-2022-2023 (23.06.2021)*. [Guidelines on COPD management - 2021-2022-2023 (23.06.2021)]. Approved by the Russian Ministry of Health. Available: <https://spulmo.ru/> Accessed July 03, 2024

4. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11-22. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11>
5. Михеев А.В., Баскевич М.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии заболеваний легких // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 1. – С. 106-115.
6. Росстат, 2021. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> [Дата обращения 03.07.24]
7. Савченко А.А., Кудлай Д.А., Кудрявцев И.В., Каспаров Э.В., Головкин А.С., Продеус А.П., Борисов А.Г. Технология иммунометаболической терапии. Клиническая иммунология для практических врачей. Красноярск: АС-КИТ; 2023.
8. Смертность населения от ХОБЛ. Статистические материалы. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва, 2021. URL: <https://urniif.ru/> [Дата обращения 01.09.23]
9. Старшинова А.А., Вишневыский Б.И., Гращенко А.С., Маслянский А.Л., Кудлай Д.А., Труфанов Г.Е. Принципы дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких: учебное пособие. Красноярск: АС-КИТ; 2024.
10. Таятина Т.В., Шлык С.В., Водопьянов А.С., Казарян Т.М. Использование метода искусственных нейронных сетей для интегрирования в систему поддержки принятия решений как инструмент оптимизации амбулаторного ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский вестник юга России. – 2024. – Т. 15, № 1. – С. 126-140. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-126-140>
11. Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е., Дубинин А.О. Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 36-43. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-2354>
12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356-392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>
13. Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – С. 266-279. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
14. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Гаврилов П.В., Павлова М.В., Дьякова М.Е., Соколов Е.Г. Прогностическая роль показателей системы матриксных металлопротеиназ/ингибиторы в оценке характера репаративных изменений легочной ткани при инфильтративном туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 38-44. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44>
15. Юдина Н.Ю., Назаркина И.М., Кудлай Д.А. Оксидантно-антиоксидантная система эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких. В сборнике: ГБУЗ СО "Самарская городская клиническая поликлиника № 15" г.о. Самара: 70 лет созидания и развития - к новым достижениям Сборник научных работ научно-практической конференции. Под ред. Т.А. Лариной, И.М. Назаркиной. – 2018. – С. 532-534.
16. Gelinac C., Puntillo K.A., Levin P., et al. The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: A validation study in 28 countries. – Pain. – 2017. – № 158. – P. 811-821.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 Report. – Available at: <https://gold-copd.org/> [Accessed 10.06.24]
18. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 1. – P. 173-180. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1419>
19. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic review and meta-analysis // J. Res. Med. Sci. – 2016. – № 21. – P. 12. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.178737>
20. McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms // J. Clin. Med. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 21. <https://doi.org/10.3390/jcm6020021>
4. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016, no. 2, pp. 11-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11>
5. Mikheev A.V., Baskevich M.A. The role of matrix metalloproteinases in the development of lung diseases. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2015, no. 1, pp. 106-115. (In Russ.)
6. Rosstat, 2021. (In Russ.) Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> Accessed July 03, 2024
7. Savchenko A.A., Kudlay D.A., Kudryavtsev I.V., Kasparov E.V., Golovkin A.S., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Tekhnologiya immunometabolicheskoy terapii. Klinicheskaya immunologiya dlya prakticheskikh vrachey*. [Technology of immunometabolic therapy. Clinical immunology for practitioners]. Krasnoyarsk, AS-KIT Publ., 2023.
8. *Smertnost naseleniya ot KHOBL. Statisticheskiye materialy*. [COPD mortality rate. Statistical materials]. FGBU TNIOIZ Publ., Moscow, 2021. Available: <https://urniif.ru/> Accessed September 01, 2023
9. Starshinova A.A., Vishnevsky B.I., Graschenkov A.S., Maslyanskiy A.L., Kudlay D.A., Trufanov G.E. *Printsipy differentsialnoy diagnostiki tuberkuleza organov dykhaniya i drugikh zabolevaniy legkikh: uchebnoye posobiye*. [Principles of differential diagnosis of respiratory tuberculosis and other lung diseases: textbook]. Krasnoyarsk, AS-KIT Publ., 2024.
10. Tayutina T.V., Shlyk S.V., Vodopyanov A.S., Kazaryan T.M. Using the method of artificial neural networks for integration into the decision support system as a tool for optimizing outpatient management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024, vol. 15, no. 1, pp. 126-140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-126-140>
11. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O., Buyanova O.E., Dubinin A.O. Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Pulmonologiya*, 2023, vol. 33, no. 1, pp. 36-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-2354>
12. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 3, pp. 356-392. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>
13. Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskiy D.N. et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*, 2017, vol. 45, no. 4, pp. 266-279. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
14. Esmedlyeva D.S., Alekseeva N.P., Gavrillov P.V., Pavlova M.V., Dyakova M.E., Sokolovich E.G. The predictive function of rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system when assessing reparative changes in the lung tissue in those with infiltrate pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 9, pp. 38-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44>
15. Yudina N.Yu., Nazarkina I.M., Kudlay D.A. *Oksidantno-antioksidantnaya sistema eritrotsitov pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. V sbornike: GBUZ SO Samarskaya gorodskaya klinicheskaya poliklinika № 15 g.o. Samara: 70 let sozidaniya i razvitiya - k novym dostizheniyam Sbornik nauchnykh rabot nauchno-prakticheskoy konferentsii*. [Oxidant-antioxidant system of erythrocytes in chronic obstructive pulmonary disease. In Abst. Book: Samara City Clinical Clinic no. 15: 70 years of Creation and Progress – to New Achievements]. T.A. Larina, I.M. Nazarkina, eds., 2018, pp. 532-534.
16. Gelinac C., Puntillo K.A., Levin P. et al. The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: A validation study in 28 countries. *Pain*, 2017, no. 158, pp. 811-821.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 Report. Available: <https://gold-copd.org/> Accessed June 10, 2024
18. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*, 2009, vol. 135, no. 1, pp. 173-180. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1419>
19. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci.*, 2016, no. 21, pp. 12. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.178737>
20. McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 21. <https://doi.org/10.3390/jcm6020021>

21. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obradovic L., et al. Genegene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians // COPD. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 581–589. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1369022>
22. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C., et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 701–707. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-513OC>
23. Wang Y., Xu J., Meng Y., et al. Role of inflammatory cells in airway in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2018. – № 13. – P. 3341–3348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
21. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obradovic L. et al. Genegene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians. *COPD*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 581–589. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1369022>
22. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C. et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 701–707. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-513OC>
23. Wang Y., Xu J., Meng Y., et al. Role of inflammatory cells in airway in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, no. 13, pp. 3341–3348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
344022, г. Ростов-на-Дону,
Нахичеванский переулок, д. 29
Тел. +7 (863) 250-41-16

Тяютина Татьяна Владимировна

К. м. н, доцент, зав. кафедрой поликлинической
и неотложной терапии
E-mail: tarus76@mail.ru

Шлык Сергей Владимирович

Д. м. н., ректор, профессор,
зав. кафедрой медицинского права,
общественного здоровья и здравоохранения
E-mail: tarus76@mail.ru

Шовкун Людмила Анатольевна

Д. м. н., профессор, зав. кафедрой туберкулеза
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кижеватова Елена Александровна

Старший преподаватель кафедры медицинской физики,
математики и информационных технологий
E-mail: alyonatom@mail.ru

Кампос Елена Диеговна

К. м. н., доцент кафедры туберкулеза
E-mail: campos84@mail.ru

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры
фармакологии Института фармации, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры
фармакогнозии и промышленной фармации факультета
фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ
имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ
E-mail: D624254@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
Russian Ministry of Health
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022
Phone: +7 (863) 250-41-16

Tatiana V. Tyutina

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Polyclinic and Emergency Therapy Department
Email: tarus76@mail.ru

Sergey V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences, Provost, Professor, Head
of Department of Medical Law, Public Health and Healthcare
Email: tarus76@mail.ru

Lyudmila A. Shovkun

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department
Email: lshovkun@mail.ru

Elena A. Kizhevatoва

Senior Lecturer at Department of Medical Physics,
Mathematics and Information Technologies
Email: alyonatom@mail.ru

Elena D. Kampos

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Tuberculosis Department
Email: campos84@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71., Immunology Research
Institute by Federal Medical Biological Agency, Professor
of Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy,
Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State
University, Russia
Email: D624254@gmail.com

ГБУЗ МО «Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы, 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Смердин Сергей Викторович

Д. м. н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой
фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом ДЗМ г. Москвы»
107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-05

Николенко Николай Юрьевич

Канд. фарм. наук, научный сотрудник научно-клинического
отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Sergey V. Smerdin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician,
Head of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow
Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control,
Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: + 7 (499) 268-00-05

Nikolay Yu. Nikolenko

Candidate of Pharmacological Sciences,
Researcher of Research Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Поступила 11.06.2024

Submitted as of 11.06.2024