

# Система матричных металлопротеиназ в оценке деструктивных процессов легочной ткани при туберкулезе

Д.С. Эсмедляева, О.Т. Титаренко, М.В. Павлова, М.Е. Дьякова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

**Введение.** Матричные металлопротеиназы (MMPs) считаются ключевыми эффекторами тканевого моделирования. Нарушение баланса в системе MMPs и их ингибиторов рассматривается в числе важных факторов развития ряда острых и хронических заболеваний, в том числе и туберкулеза легких (ТЛ). Вопрос о значимости состояния данных систем для формирования деструктивных процессов (ДП) в легких, степени их выраженности и способности к регрессии относится к числу наиболее актуальных во фтизиопульмонологии.

**Цель.** Изучить характер нарушений уровня MMPs и их ингибиторов у больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) в зависимости от наличия и выраженности деструктивных процессов в легких.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 56 больных с впервые выявленным ИТЛ, не получавших ранее противотуберкулезной терапии, из которых были сформированы 2 группы — с отсутствием (1-я группа) и наличием ДП (2-я группа). Бактериовыделение (МБТ) установлено в 50 и 80% случаев соответственно, в том числе массивное — у 16,7 и 40,7% ( $p \leq 0,05$ ). Процесс был ограниченным (1–3 сегмента) у 72,73% в 1-й группе и у 48,57% во 2-й группе. Распространенные процессы (3–5 сегментов) встречались в 27,27 и 51,43% соответственно. Оценка системы MMPs включала содержание коллагеназ (COL) — проMMP-1 и MMP-8, стромелизина-1 (MMP-3), желатиназ (GEL) — MMP-9 и их тканевого ингибитора — TIMP-1 методом ELISA (Bender MedSystems, Minneapolis, MN, USA) согласно протоколу производителя. Концентрацию гаптоглобина (GP) определяли с использованием наборов фирмы Konelab, активность эластазы (EL), протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -PI),  $\alpha 2$ -макроглобулина ( $\alpha 2$ -MG) и его функциональных форм (связанной с ферментами и свободной) — спектрофотометрически с использованием синтетических субстратов. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0.

**Результаты.** Общим для больных обеих групп является в равной степени значимое увеличение уровня MMP-9, активности  $\alpha 1$  PI и снижение активности  $\alpha 2$ -MG за счет его свободной формы по сравнению с референтными значениями. Одновременно больных 2-й группы отличает существенно большее повышение активности EL, увеличение проMMP-1 и GP. Соотношение активности проMMP-1 и ее ингибитора TIMP-1, а также активности EL/ $\alpha 1$  PI было в пределах референтных величин у больных 1-й группы при двукратном его увеличении (в среднем) при деструктивном процессе. Последнее отражает недостаточность компенсаторного увеличения ингибиторного потенциала у больных 2-й группы. Различие сопоставляемых групп больных по уровню MMPs и степени компенсации изменений ингибиторным потенциалом находит отражение и в результатах их корреляционных соотношений. Так, для больных 1-й группы оказалась свойственна плеяда связей, состоящая только из двух корреляций — проMMP-1– $\alpha 2$ -MG, связанных ( $r = -0,64$ ,  $p \leq 0,03$ ), которые отсутствуют у больных 2-й группы с ДП в легких. Для последних оказалась характерной связь MMP-9 и  $\alpha 2$ -MG, связанных между собой ( $r = -0,35$ ,  $p \leq 0,03$ ) и с МБТ ( $r = -0,43$ ,  $p \leq 0,009$  и  $r = 0,63$ ,  $p \leq 0,01$  соответственно). Это ассоциируется с представлениями о зависимости степени вовлечения в протеолитический каскад отдельных его составляющих от МБТ. На участие MMPs в патологическом процессе при ТЛ косвенно указывает и установленная у больных 1-й группы значимая связь между активностью MMP-8 и MMP-9 с числом нейтрофилов периферической крови ( $r = 0,44$  и  $0,48$  соответственно,  $p \leq 0,04$ ). Кроме того, плеяда корреляционных связей больных 2-й группы включает пары: проMMP-1-EL ( $r = -0,41$ ,  $p \leq 0,05$ ), проMMP-1-MMP-8 ( $r = 0,52$ ,  $p \leq 0,05$ ) и MMP-8 –  $\alpha 1$  PI ( $r = 0,58$ ,  $p \leq 0,03$ ).

**Обсуждение и выводы.** Таким образом, полученные данные отражают различия больных ИТЛ с отсутствием и наличием деструктивного процесса в легких по характеру вовлечения в него составляющих протеолитического каскада.