

- белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с клинико-морфологическими параметрами заболевания. *Вопросы онкологии*. 2022;68(4):439-444. [Kovaleva I. V., Spirina L. V., Chizhevskaya S. Yu., Kondakova I. V., Chojnzonov E. L. Expression and content of LC3B protein in papillary thyroid cancer tissue, relationship with clinical and morphological parameters of the tumor. *Voprosy Oncologii. – Problems in Oncology*. 2022;68(4):439-444. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-439-444>
12. Wang S., Wu J., Ren J., Vlantis A. C., Li M. Y. [et al.]. MicroRNA-125b Interacts with Foxp3 to Induce Autophagy in Thyroid Cancer. *Mol. Ther.* 2018;26(9):2295-2303. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.06.015>
13. Mandell M. A., Saha B., Thompson T. A. The Tripartite Nexus: Autophagy, Cancer, and Tripartite Motif-Containing Protein Family Members. *Front. Pharmacol.* 2020;11:308. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00308>
14. Sánchez-Sendra B., González-Muñoz J. F., Pérez-Deben S., Monteagudo C. The Prognostic Value of miR-125b, miR-200c and miR-205 in Primary Cutaneous Malignant Melanoma Is Independent of BRAF Mutational Status. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1532. <https://doi.org/10.3390/cancers14061532>
15. Спирина Л. В., Чижевская С. Ю., Кондакова И. В. Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути в ткани папиллярного рака щитовидной железы. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(4):208-215. [Spirina L. V., Chizhevskaya S. Yu., Kondakova I. V. Expression of transcription and growth factors and the AKT/m-TOR signaling pathway components in papillary thyroid cancer. *Problemy Endocrinologii. – Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):208-215. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl9310>

Поступила 22.02.2023

### Сведения об авторах:

Спирина Людмила Викторовна, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии;  
тел.: (3822)282676; e-mail: spirinalv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Ковалева Ирина Владимировна, аспирант лаборатории биохимии опухолей;  
тел.: (3822)282697; e-mail: irina.kovalyova.kovaleva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2964-9041>

Чижевская Светлана Юрьевна, ведущий научный сотрудник;  
тел.: (3822)418062; e-mail: sch@oncology.tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Доспан Азияна Буяновна, студентка; тел.: 89994851023; e-mail: aziyanadospan99@mail.ru

Чебодаева Анастасия Владимировна, студентка; тел.: 89832380450; e-mail: cheb.nastya98@yandex.ru

Симонова Екатерина Евгеньевна, студентка; тел.: 89528930321; e-mail: kat.simonova2001@gmail.com

Кондакова Ирина Викторовна, заведующая лабораторией биохимии опухолей;  
тел.: (3822)512529; e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0907-4615>

Чойнзон Евгений Лхамцацренович, директор; тел.: (3822)511039; e-mail: choynzonov@tnimc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.36-092:577.15

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059>

ISSN – 2073-8137

## СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П. В. Корой, Т. Р. Дудов, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

## MATRIX METALLOPROTEINASES SYSTEM IN THE CHRONIC LIVER DISEASES

Koroy P. V., Dudov T. R., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

В исследовании изучалась взаимосвязь компонентов системы матриксных металлопротеиназ (ММП) с особенностями течения хронических заболеваний печени (ХЗП). В исследование включено 240 больных ХЗП вирусной или алкогольной этиологии в возрасте от 18 до 64 лет. Хронический гепатит (ХГ) выявлен у 81 пациента, цирроз печени (ЦП) диагностирован в 159 случаях. 72 практически здоровых человека составили группу контроля. Определяли содержание в крови ММП-1, ММП-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), рассчитывали соотношение ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. При ХЗП наблюдалось увеличение содержания ММП-1 и ТИМП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение ММП-9 и ТИМП-1/ММП-1. У пациентов с циррозом печени показатели ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 были выше, а ММП-9 – ниже, чем в случаях хронического гепатита. Риск обнаружения цирроза при патологии печени увеличивался в 5 раз при уровнях ТИМП-1 выше 547 нг/мл, в 2 раза – при величинах ММП-1 менее 15,2 нг/мл, ММП-9 ниже 154 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 36,5 у.е. и в 3 раза – при показателях ТИМП-1/ММП-9 выше 4,4 у.е. Дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ ассо-

цирован с течением и тяжестью хронических заболеваний печени. Смещение соотношения в сторону экспрессии ТИМП-1 отражает усиление процессов фиброгенеза, максимальная интенсивность которого определяется в случаях формирования цирроза печени.

*Ключевые слова:* хронические заболевания печени, хронический гепатит, цирроз печени, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

In the study evaluated the relationship of the matrix metalloproteinases (MMP) system components with the features of the chronic liver diseases (CLD) course. There are 240 patients with CLD of viral or alcoholic etiology aged 18 to 64 years was included in this study. Chronic hepatitis (CH) was detected in 81 patients, liver cirrhosis (LC) was diagnosed in 159 cases. 72 healthy people was included into the control group. The blood levels of MMP-1, MMP-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) were determined; the ratio of TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9 was calculated. We was detected the increased levels of MMP-1 and TIMP-1 in the blood, the ratio of TIMP-1/MMP-9 and a decrease of MMP-9 and TIMP-1/MMP-1 in CLD. In patients with liver cirrhosis the parameters of TIMP-1, TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9 were higher, and MMP-9 were lower than in cases of chronic hepatitis. The risk of detecting cirrhosis in liver diseases increased 5 times at TIMP-1 levels above 547 ng/ml, 2 times – at MMP-1 levels less than 15.2 ng/ml, at MMP-9 levels below 154 ng/ml, at TIMP-1/MMP-1 values more than 36.5 and 3 times – with TIMP-1/MMP-9 values higher than 4.4. The imbalance in the matrix metalloproteinase system is associated with the course and severity of chronic liver diseases. The shift in the balance towards the predominance of TIMP-1 expression reflects the intensification of fibrogenesis processes, the maximum intensity of which was determined in cases of liver cirrhosis.

*Keywords:* chronic liver diseases, chronic hepatitis, liver cirrhosis, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases

**Для цитирования:** Корой П. В., Дудов Т. Р., Ягода А. В. СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):251-256.  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059>

**For citation:** Koroy P. V., Dudov T. R., Yagoda A. V. MATRIX METALLOPROTEINASES SYSTEM IN THE CHRONIC LIVER DISEASES. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):251-256.  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059> (In Russ.)

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза  
АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза  
ВКМ – внеклеточный матрикс  
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза  
ДИ – доверительный интервал  
МВС – мезенхимально-воспалительный синдром  
ММП – матриксные металлопротеиназы  
ОШ – отношение шансов  
ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ  
ХГ – хронический гепатит

ХЗП – хронические заболевания печени  
ЦП – цирроз печени  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
Ас – точность  
AUC – площадь под кривой  
NPV – отрицательная предсказательная ценность  
PPV – положительная предсказательная ценность  
Se – чувствительность  
Sp – специфичность

**Х**ронические заболевания печени (ХЗП) занимают важное место в структуре гастроэнтерологической патологии из-за высокого уровня распространенности, заболеваемости и смертности, снижения качества жизни, инвалидизации трудоспособного населения, увеличенных затрат на терапию, что представляет социально-экономическую, медицинскую, эпидемиологическую проблему для здравоохранения [1].

Внеклеточный матрикс (ВКМ), состоящий из коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов и других белков, является важным компонентом микро-среды печени, обеспечивает структурную поддержку, функционирует как резервуар для сигнальных молекул, взаимодействует с факторами роста и цитокинами, регулируя дифференцировку, пролиферацию, миграцию и адгезию клеток. Клеточно-матричные взаимодействия осуществляются посредством сложной рецепторной системы, в том числе во взаимосвязи с гормонами, факторами роста, цитокинами, другими биоактивными молекулами [2].

Для поддержания гомеостаза, предотвращения возникновения и прогрессирования заболеваний ВКМ непрерывно ремоделируется [2, 3]. Гепатоцеллюлярное повреждение индуцирует рекрутирование и активацию иммунных клеток, особенно макрофагов, что приводит к секреции провоспалительных и про-

фиброгенных факторов, которые активируют звездчатые клетки, как следствие, накапливается ВКМ, нарушаются архитектура и функция печени [4, 5].

Основную роль в регуляции ВКМ печени как в сторону чрезмерного синтеза (фиброгенеза), так и выраженной деградации (фибролиза) играют матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), регулирующие пролиферацию, дифференцировку, миграцию, адгезию и апоптоз клеток, влияющие на экспрессию генов и механизмы воспаления [2, 3, 6, 7].

ММП вовлечены в инициацию, прогрессирование и разрешение заболеваний печени, возникновение и метастазирование гепатоцеллюлярной карциномы, некоторые ММП участвуют в процессах регенерации [3, 7, 8]. Обладая антифиброзным и противовоспалительным эффектами, ММП могут оказывать противоположное действие, изменяя активность цитокинов, хемокинов, факторов роста, молекул адгезии, что способствует прогрессированию заболеваний печени [2, 6, 9].

Так, ММП-1 может усиливать фиброз при неалкогольном стеатогепатите [6], ММП-2 – оказывать разнонаправленное действие на течение фиброза [2, 6], индуцируя активные формы кислорода и воспаление [2]. ММП-9 способна увеличивать проницаемость ВКМ, лейкоцитарную экстравазацию и инфильтрацию

печени лейкоцитами, нарушая регенерацию во время ишемически-реперфузионного повреждения [3]. Многие ММП участвуют в развитии гепатоцеллюлярной карциномы, облегчая инвазию опухолю, ангиогенез, интравасккулярную, экстравазклярную в другие ткани [3, 7, 8].

Вместе с тем до настоящего времени не уточнены взаимосвязи ММП и ТИМП с особенностями течения ХЗП, не определены их возможности в разграничении различных стадий печеночной патологии. Поэтому целью исследования явилось изучение взаимосвязи некоторых компонентов системы ММП с характером течения ХЗП.

**Материал и методы.** Обследовано 240 больных ХЗП (83 женщины, 157 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет. Средний возраст составил 48,5 (41; 56) лет. Критерии включения: пациенты с вирусными или алкогольными ХЗП в возрасте от 18 до 65 лет; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: патология печени, не связанная с гепатотропными вирусами или злоупотреблением алкоголем; острые и хронические в периоде обострения клинически значимые соматические заболевания; инфекции; наркотическая зависимость; психические заболевания; беременность и лактация; злокачественные новообразования. Контрольную группу, сопоставимую по основным демографическим показателям, составили 72 практически здоровых человека.

Хронический гепатит (ХГ) выявлен у 81 больного (вирусный – у 68, алкогольный – у 13), цирроз печени (ЦП) диагностирован в 159 случаях (вирусный – у 89, алкогольный – у 70). У 13 больных алкогольный цирроз печени сопровождался острым алкогольным гепатитом.

Умеренная и высокая биохимическая активность наблюдалась у 23,5 и 26,4 % больных ХГ и ЦП соответственно, мезенхимально-воспалительный синдром определялся у 24,7 и 26,4 % пациентов, холестаза зарегистрирован в 13,6 и 38,4 % случаев ХГ и ЦП соответственно ( $\chi^2=14,54$ ,  $p<0,05$ ).

Больные и лица группы контроля подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом университета.

Концентрацию в крови ММП-1 (RayBiotech, США), ММП-9 (Bender MedSystems GmbH, Австрия) и ТИМП-1 (Aviscera Bioscience, США) определяли методом иммуноферментного анализа. Рассчитывали соотношения ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9.

Результаты были статистически обработаны (IBM SPSS Statistics 24, США). Количественные значения имели отличное от нормального распределение, были представлены в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха – Me [Q1; Q3]. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, множественных сравнений Дана. Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана ( $r_s$ ), критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Выполняли ROC-анализ для определения диагностической ценности показателей ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, их коэффициентов; информативность теста оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC). Рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную ценность, точность. Статистически значимыми считали различия при  $p<0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Установлено независимое от пола и возраста больных ХЗП увеличение

содержания ММП-1 и ТИМП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9, а также снижение плазменных уровней ММП-9 и коэффициента ТИМП-1/ММП-1. Указанные сдвиги наблюдались как при хроническом гепатите, так и в случаях цирроза печени, однако у пациентов с циррозом показатели ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 были выше, а ММП-9 – ниже, чем при хроническом гепатите (табл. 1).

Таблица 1  
Содержание ММП и ТИМП в крови у больных ХГ и ЦП [Me (Q1; Q3)]

Показатель	Группы обследованных		
	Здоровые, n=72	Больные ХЗП, n=240	
		ХГ, n=81	ЦП, n=159
ТИМП-1 (нг/мл)	387,5 (284,5; 482,0)	528,0 (456,5; 642,5) *	606,0 (552,0; 744,0) **
ММП-1 (нг/мл)	4,95 (2,64; 14,25)	24,25 (16,03; 35,98) *	23,60 (10,75; 41,30) *
ММП-9 (нг/мл)	320,0 (200,0; 362,0)	200,0 (99,5; 376,0) *	136,0 (81,2; 295,0) **
ТИМП-1/ММП-1 (y.e.)	67,90 (24,10; 139,85)	20,40 (14,25; 31,10) *	26,6 (14,2; 51,1) **
ТИМП-1/ММП-9 (y.e.)	1,40 (0,95; 2,05)	2,90 (1,35; 4,90) *	4,6 (2,4; 7,5) **

Примечание: \* –  $p<0,05$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p<0,05$  между группами больных (критерий Краскела – Уоллиса, критерий Дана).

Шанс обнаружения при хронической патологии печени цирроза увеличивался в 5 раз при значениях ТИМП-1 выше 547 нг/мл и в 2 раза – при ММП-1 менее 15,2 нг/мл, ММП-9 ниже 154 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 36,5 y.e., а также возрастал в 3 раза при показателе ТИМП-1/ММП-9 выше 4,4 y.e. Точность вышеуказанных значений ТИМП-1 в предикции цирроза печени была умеренной (71,3 %) (табл. 2).

Таблица 2  
Показатели диагностической значимости ММП и ТИМП в идентификации цирроза печени

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	AUC (M±SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
ТИМП-1 $\geq 547$ нг/мл	4,72 (2,63–8,47) *	0,67±0,03	79,9	54,3	77,4	57,9	71,3
ММП-1 $\leq 15,2$ нг/мл	2,09 (1,10–3,95) *	0,51±0,03	34,0	80,2	77,1	38,2	49,6
ММП-9 $\leq 154$ нг/мл	2,00 (1,16–3,44) *	0,57±0,03	56,6	60,5	73,8	41,5	57,9
ТИМП-1/ММП-1 $\geq 36,5$ y.e.	2,33 (1,22–4,45) *	0,57±0,03	34,6	81,5	78,6	38,8	50,4
ТИМП-1/ММП-9 $\geq 4,4$ y.e.	2,57 (1,46–4,53) *	0,62±0,03	53,5	69,1	77,3	43,1	58,8

\*  $p<0,05$  (критерий отношения шансов).

Увеличение содержания ТИМП-1 и ММП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение величины ТИМП-1/ММП-1 не зависели от этиологии ХГ и ЦП (алкогольной, вирусной). Хронический алкогольный гепатит в отличие от вирусного характеризовался

ся сравнительно более высокими сывороточными уровнями ММП-1. При алкогольном циррозе печени наблюдались сравнительно более высокие величины ММП-1 и ММП-9 в крови и соответственно более низкие значения коэффициентов ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9.

При любом этиологическом варианте хронического вирусного гепатита (В, С, D) определялись увеличенные значения ТИМП-1, ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 и сниженные – ТИМП-1/ММП-1. Единственной отличительной особенностью пациентов с HDV-инфекцией было низкое содержание ММП-9 в крови и нормальное в случаях ХГ В и ХГ С. Увеличенная концентрация ТИМП-1, ММП-1 в крови, повышенное соотношение ТИМП-1/ММП-9 и сниженные показатели ММП-9 не были связаны с этиологией вирусного цирроза печени (В, С, D) за исключением нормальных величин ММП-1 у пациентов с ЦП вследствие HDV-инфекции.

Повышенные уровни ТИМП-1 и ММП-1 в крови больных ЦП и сниженный ТИМП-1/ММП-1 не зависели от присутствия острого алкогольного гепатита. Сочетание цирроза с острым алкогольным гепатитом сопровождалось более высоким плазменным содержанием ММП-9 и более низким показателем ТИМП-1/ММП-9.

Увеличение ТИМП-1, ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 и снижение ММП-9, ТИМП-1/ММП-1 не зависели от активности ХГ и ЦП. У больных хроническим гепатитом с умеренной и высокой активностью содержание ТИМП-1 в крови было более высоким, чем при минимальной активности; для ЦП такая взаимосвязь показателей отсутствовала.

Присутствие МВС не изменяло векторы содержания ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови и соотношения ТИМП-1/ММП-9 и ТИМП-1/ММП-1. Наличие МВС при хроническом гепатите характеризовалось более высоким сывороточным уровнем ТИМП-1, а в случаях ЦП ассоциировалось с более высокой концентрацией ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови и более низкими величинами ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9.

Холестаз сопровождался у больных ХЗП более высоким содержанием ТИМП-1 в крови, чем при его отсутствии.

Выявлена позитивная корреляция ТИМП-1 с показателями АсАТ, ГГТ, ЩФ, СОЭ, С-реактивного белка при ХГ, а также со значениями ГГТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, СОЭ, С-реактивного белка в случаях ЦП. Концентрация ММП-1 в крови у больных ЦП негативно коррелировала с АлАТ, позитивно – с общим и прямым билирубином, СОЭ, С-реактивным белком. Плазменные уровни ММП-9 имели прямую корреляционную связь с АсАТ, АлАТ, общим и прямым билирубином, С-реактивным белком при ЦП и с фибриногеном в случаях ХГ, тогда как корреляция ТИМП-1/ММП-9 с вышеуказанными параметрами при ЦП носила обратный характер. Обнаружена позитивная корреляция коэффициента ТИМП-1/ММП-1 с АлАТ и негативная – с прямым билирубином и С-реактивным белком в группе ЦП. Соотношение ТИМП-1/ММП-9 при ХГ прямо коррелировало с прямым билирубином и активностью ГГТ.

Таким образом, выявлены разнонаправленные изменения компонентов системы матриксных металлопротеиназ при хронической патологии печени в виде увеличенного содержания в крови ММП-1, ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-9 и сниженных уровней ММП-9 и ТИМП-1/ММП-1. Обнаруженные отклонения наблюдались как при ХГ, так и у больных ЦП, однако в случаях цирроза отмечались нарастание показателей ТИМП-1, инертность значений ММП-1 и снижение

величин ММП-9, что находило отражение в более высоких индексах ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9. Вероятно, формирование ЦП ассоциируется с необратимым смещением баланса в сторону чрезмерного синтеза ВКМ (фиброгенеза) как одной из причин нарушения архитектоники печени. Так, дисбаланс между ММП-1 и ТИМП-1 с превалированием последнего является важным механизмом прогрессирования фиброза печени [10].

В ряде работ выявлено увеличение содержания ММП-2 в крови при алкогольном гепатите и ММП-2, 8, 9, 13 – при алкогольном циррозе печени с более высокими уровнями ММП-2 и ММП-13 в случаях цирроза [11, 12]. У больных ХГ С отмечалось увеличение плазменных значений ММП-2, 7, 9 [13], а в случаях HCV-ассоциированного цирроза концентрация ТИМП-1 в крови была выше, а величины ММП-9 ниже, чем при ХГ С [14]. Однако имеются данные об отсутствии различий в активности ММП-1 в зависимости от наличия или отсутствия цирроза [12].

Отсутствие нарастания или даже снижение экспрессии матриксных металлопротеиназ при циррозе печени может объясняться возможным дефицитом цинка, входящего в их молекулярную структуру [15]. Кроме того, инертность динамики ММП в случаях цирроза, возможно, связана с уменьшением количества гепатоцитов, являющихся одним из источников их продукции [16].

По нашим данным, вирусы гепатита В и С не влияли на содержание металлопротеиназ и их ингибитора в крови при ХЗП, тогда как в случаях HDV-инфекции определялись сниженные уровни ММП-9 при ХГ или нормальные значения ММП-1 у больных ЦП. По-видимому, более низкая концентрация ММП-1 и -9 в крови при HDV-инфекции в сравнении с другими вирусами отражает замедление темпов фибролиза и рост профиброгенного потенциала, что характерно для этой группы пациентов.

Ранее было выявлено увеличение содержания в крови ММП-1, 2, 7, 9, ТИМП-1, -2, соотношения ММП-9/ТИМП-1 при хроническом гепатите В и С [13, 17–20]. Однако встречались нормальные уровни ММП-1, 3, 8, 10 [18, 21] или даже сниженные сывороточные значения ММП-9, ТИМП-1 в крови и в печеночной ткани у больных ХГ С [14, 17].

Повышенная концентрация ММП-1, -2, ТИМП-1, -2 в крови не была связана с этиологией гепатита, тогда как в случаях коинфекции ВИЧ/HCV показатели ММП-9 были выше, а соотношение ТИМП-1/ММП-9 – ниже, чем в случаях HCV-инфекции [18]. По другим данным, плазменные уровни ММП-2, 8, 9 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV были выше, а содержание ТИМП-1 ниже, чем при моноинфекции HCV [22].

Существует точка зрения о влиянии матриксных металлопротеиназ на репликацию гепатотропных вирусов. Так, стимуляция экспрессии ММП-9 в мононуклеарных клетках периферической крови и макрофагах в случаях HBV-инфекции [7] способствует репликации и персистенции вируса путем подавления эффектов интерферона- $\alpha$  [23]. Наоборот, при HCV-инфекции активация ММП-9  $\beta$ -эстрадиолом и ее экспорт во внеклеточное пространство приводят к расщеплению окклюдина, что угнетает распространение вируса [24].

В работе установлено, что при алкогольном циррозе печени в отличие от вирусного наблюдаются более высокие значения матриксных металлопротеиназ, а сочетание цирроза с острым алкогольным гепатитом сопровождается максимальными уровнями ММП-9 в крови. С учетом того, что характеристикой

острого алкогольного гепатита является выраженный некрвоспалительный компонент, ММП-9 может выступать в качестве маркера печеночного повреждения и воспаления. Так, дефицит ММП-9 или введение её ингибиторов снижали лейкоцитарную инфильтрацию и воспаление, а уменьшение продукции оксида азота в эксперименте способствовало ослаблению экспрессии ММП-9, уменьшению воспаления и повреждению печени [2, 25].

Выявленная ассоциация дисбаланса в системе матриксных металлопротеиназ с основными биохимическими характеристиками ХЗП подчеркивает их значение в формировании и прогрессировании болезни. Содержание ТИМП-1 в крови возрастало в случаях умеренной и высокой активности, присутствия холестатического и воспалительного синдромов. Сывороточные уровни ММП-1 и ММП-9 увеличивались, а соответствующие коэффициенты снижались на фоне появления мезенхимально-воспалительного синдрома у больных ЦП.

В ранее проведенных исследованиях была установлена позитивная корреляция АсАТ и АлАТ с ММП-2 (но не с ММП-9 и ТИМП-2) при хроническом гепатите С [26] и с ММП-7 при первичном склерозирующем холангите [27]. Содержание ММП-1 в крови у детей с патологией печени, наоборот, негативно коррелировало с активностью аминотрансфераз [28]. Имеются данные об отсутствии взаимосвязи циркулирующих ММП-1, 2 и 3 с активностью хронического гепатита.

Уровни ММП-7 в крови положительно коррелировали с величинами ГГТ, ЩФ при первичном склерозирующем холангите [27], а экспрессия ММП-7 и ТИМП-1 в желчной эпителии и их содержание в крови при билиарной атрезии – с сывороточными показателями конъюгированного билирубина, желчных кислот [29]. Описана отрицательная корреляция ММП-1 с активностью ГГТ и ЩФ при заболеваниях печени у детей [28].

Взаимосвязь изучаемых показателей с процессами некроза и воспаления при ХЗП может быть обусловлена тем, что ММП вырабатываются различными клетками, включая нейтрофилы, моноциты, макрофаги [6, 9]. С другой стороны, ММП-3, 8, 9, 10, 12, 13, 14 непосредственно индуцируют воспаление печени, участвуют в высвобождении цитокинов, ответственных за активацию и инфильтрацию тканей макрофагами и лейкоцитами [3, 7, 8]. Так, ММП-9 в процессе ишемически-реперфузионного повреждения увеличивала лейкоцитарную экстравазацию и усиливала воспаление, нарушая при этом регенерацию печени [3].

Потенциал компонентов системы ММП в плане предикции цирроза печени до настоящего времени не раскрыт. В настоящем исследовании более значительный риск цирроза при ХЗП был связан с показателями ТИМП-1 выше 547 нг/мл, ММП-1 менее

15,2 нг/мл, ММП-9 ниже 154 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 36,5 у.е и ТИМП-1/ММП-9 выше 4,4 у.е. Этот риск максимально (в 5 раз) возрастал в случаях критерияльных значений ТИМП-1 (точность в предикции цирроза печени 71,3 %).

По данным А. М. Attallah с соавт., показатели ММП-1 разграничивали цирроз и хронический гепатит вследствие HCV-инфекции с чувствительностью 71 % и специфичностью 73 % [30], хотя имеется мнение о более низкой чувствительности и специфичности (73,33 и 33,33 % соответственно) ММП-1 в градации стадий хронической патологии печени [21]. По нашему мнению, именно ТИМП-1 является маркером, определяющим формирование цирротической трансформации с учетом его основополагающей роли в фиброгенезе печени и избыточной аккумуляции ВКМ.

Таким образом, дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ ассоциирован с течением и тяжестью хронических заболеваний печени. Смещение баланса в сторону преобладания экспрессии ТИМП-1 отражает усиление процессов фиброгенеза, максимальная интенсивность которых определяется в случаях формирования цирроза печени.

#### Выводы

1. При хронической патологии печени отмечается увеличение содержания ТИМП-1 и ММП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ММП-9 и ТИМП-1/ММП-1 с более высокими показателями ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 и более низкими плазменными уровнями ММП-9 в случаях цирроза печени.

2. Хронический алкогольный гепатит в отличие от вирусного ассоциируется с более высокой сывороточной концентрацией ММП-1, а алкогольный цирроз печени – с более высокими значениями ММП-1, ММП-9 и более низкими коэффициентами ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. Острый алкогольный гепатит на фоне цирроза печени характеризуется ростом значений ММП-9 и уменьшением соотношения ТИМП-1/ММП-9.

3. Вирусная природа хронических заболеваний печени не связана с изучаемыми показателями за исключением сниженного содержания ММП-9 в крови при хроническом гепатите D и нормальных уровней ММП-1 в случаях дельта-цирроза.

4. При хроническом гепатите основные биохимические синдромы сопряжены с увеличением концентрации ТИМП-1 в крови. У больных циррозом холестаза связан с более высокими уровнями ТИМП-1 в крови, мезенхимально-воспалительный синдром – с более высокими значениями ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 и более низкими коэффициентами ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература/References

- Cheemera S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin. Liver Dis.* (Hoboken). 2021;17(5):365-370. <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
- Geervliet E., Bansal R. Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*. 2020;9:12-12. <https://doi.org/10.3390/cells9051212>
- Duarte S., Baber J., Fujii T., Coito A. J. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol*. 2015;44-46:147-156. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>
- Böttcher K., Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017;121:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.016>

- Tsuchida T., Friedman S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:397-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
- Naim A., Pan Q., Baig M. S. Matrix metalloproteinases (MMPs) in liver diseases. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017;7:367-372. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.09.004>
- Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol.* 2018;68-69:463-473. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.012>
- Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:452-462. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.011>
- Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>

10. Du C., Jiang M., Wei X., Qin J., Xu H. [et al.]. Transplantation of human matrix metalloproteinase-1 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates CCL4-induced liver fibrosis in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2018;41:3175-3184. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3516>
11. Prystupa A., Boguszewska-Czubara A., Bojarska-Junak A., Torun-Jurkowska A., Rolinski J. [et al.]. Activity of MMP-2, MMP-8 and MMP-9 in serum as a marker of progression of alcoholic liver disease in people from Lublin Region, eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2015;22:325-328. <https://doi.org/10.5604/12321966.1152088>
12. Prystupa A., Szpetnar M., Boguszewska-Czubara A., Grzybowski A., Sak J., Załuska W. Activity of MMP1 and MMP13 and amino acid metabolism in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Medical Science Monitor.* 2015;21:1008-1014. <https://doi.org/10.12659/MSM.892312>
13. Martinez-Castillo M., Hernandez-Barragan A., Flores-Vasconcelos L., Galicia-Moreno M., Rosique-Oramas D. [et al.]. Production and activity of matrix metalloproteinases during liver fibrosis progression of chronic hepatitis C patients. *World J. Hepatol.* 2021;13(2):218-232. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i2.218>
14. Badra G., Lotfy M., El-Refaie A., Obada M., Abdelmonem E. [et al.]. Significance of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic hepatitis C patients. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2010;57(1):29-42. <https://doi.org/10.1556/AMicr.57.2010.1.3>
15. Moriya K., Nishimura N., Namisaki T., Takaya H., Sawada Y. [et al.]. Zinc administration and improved serum markers of hepatic fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J. Clin. Med.* 2021;10:2465. <https://doi.org/10.3390/jcm10112465>
16. Calabro S. R., Annette E. M., Alison J. M., Thomas T., Victoria W. W. [et al.]. Hepatocyte produced matrix metalloproteinases are regulated by CD147 in liver fibrogenesis. *PLoS One.* 2014;9(7):e90571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090571>
17. Горелова И. С., Скляр Л. Ф., Маркелова Е. В., Симанова А. И., Зенин И. В. Состояние внеклеточного матрикса при HCV-ассоциированном фиброзе печени. *Медицинская иммунология.* 2017;19(1):35-44. [Gorelova I. S., Sklyar L. F., Markelova E. V., Simakova A. I., Zenin I. V. Extracellular matrix condition in case of HCV-associated liver fibrosis. *Meditinskaya Immunologiya. – Medical Immunology.* 2017;19(1):35-44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-35-44>
18. Latronico T., Mascia C., Pati I., Zuccala P., Mengoni F. [et al.]. Liver fibrosis in HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients: dysregulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) and effect of HCV protease inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:455. <https://doi.org/10.3390/ijms17040455>
19. Liang B., Li Y., Zhao A., Xie F., Guo Z. Clinical utility of serum matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 concentrations in the assessment of liver fibrosis due to chronic hepatitis B. *J. Int. Med. Res.* 2012;40(2):631-639. <https://doi.org/10.1177/147323001204000225>
20. Medeiros T., Saraiva G. N., Moraes L. A., Gomes A. C., Lacerda G. S. Liver fibrosis improvement in chronic hepatitis C after direct acting-antivirals is accompanied by reduced profibrogenic biomarkers-a role for MMP-9/TIMP-1. *Dig. Liver Dis.* 2020;52(10):1170-1177. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.05.004>
21. Guesiry D. E., Moez P., Hossam N., Kassem M. Usefulness of non-invasive serum markers for predicting liver fibrosis in Egyptian patients with chronic HCV infection. *Egypt. J. Immunol.* 2011;18(2):1-12.
22. Pérez-Is L., Collazos J., Fuente B., Morano L., Rivas-Carmenado M. [et al.]. 24-month decline of non-invasive liver fibrosis markers in HCV-mono and HCV/HIV coinfection after direct-acting antiviral therapy. *Scientific Reports.* 2022;12:3828. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07548-y>
23. Chen J., Xu W., Chen Y., Xie X., Zhang Y. [et al.]. Matrix metalloproteinase 9 facilitates hepatitis B virus replication through binding with type I interferon (IFN) receptor 1 to repress IFN/JAK/STAT signaling. *J. Virol.* 2017;91(8):e01824-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01824-16>
24. Ulitzky L., Lafer M. M., KuKuruga M. A., Silberstein E., Cehan N., Taylor D. R. A new signaling pathway for HCV inhibition by estrogen: GPR30 activation leads to cleavage of occludin by MMP-9. *PLoS One.* 2016;11:e0145212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145212>
25. Wang X., Maretti-Mira A. C., Wang L., Deleve L. D. Liver-selective MMP-9 inhibition in the rat eliminates ischemia-reperfusion injury and accelerates liver regeneration. *Hepatology.* 2019;69:314-328. <https://doi.org/10.1002/hep.30169>
26. Bruno C. M., Valenti M., Bertino G., Arditi A., Consolo M. [et al.]. Altered pattern of circulating matrix metalloproteinases -2, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in patients with HCV-related chronic hepatitis. Relationship to histological features. *Panminerva Med.* 2009;51(4):191-196.
27. Lam S., Singh R., Dillman J. R., Trout A. T., Serai S. D. [et al.]. Serum matrix metalloproteinase 7 is a diagnostic biomarker of biliary injury and fibrosis in pediatric autoimmune liver disease. *Hepatology Communications.* 2020;4(11):1680-1693. <https://doi.org/10.1002/hep4.1589>
28. Behairy O. G., El-Bakry M. M., Mansour A. I., Abdelrahman A. M. N., Emam G. M. Matrix metalloproteinase-1 as a non-invasive biomarker to assess liver fibrosis in children with chronic liver disease. *Egypt. Liver J.* 2021;11:80. <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00148-x>
29. Kerola A., Lampela H., Lohi J., Heikkilä P., Mutanen A. [et al.]. Increased MMP-7 expression in biliary epithelium and serum underpins native liver fibrosis after successful portoenterostomy in biliary atresia. *J. Path. Clin. Res.* 2016;2:187-198. <https://doi.org/10.1002/cjp.2.50>
30. Attallah A. M., Badr El-Din N. K., Omran M. M., Farid K., Abd El-Wahab A. H. Assessment of matrix metalloproteinase-1 for marking liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *Egypt. J. Immunol.* 2011;18(1):33-42.

Поступила 03.05.2023

**Сведения об авторах:**

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; тел.: (8652)713537; e-mail: paule75@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии; тел.: (8652)713537; e-mail: timur222123@mail.ru

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 89064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>