



Матриксные металлопротеиназы и морфологическая картина при хронических заболеваниях печени

Ягода А. В., Корой П. В., Дудов Т. Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Мира, д. 310, Ставрополь, 355017, Россия)

Для цитирования: Ягода А. В., Корой П. В., Дудов Т. Р. Матриксные металлопротеиназы и морфологическая картина при хронических заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 153–159. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159

✉ Для переписки:
**Дудов Темирлан
Русланович**
timur222123@mail.ru

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
госпитальной терапии
Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии
Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии

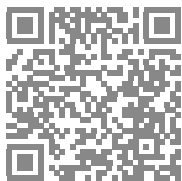
Резюме

Цель исследования. Изучить взаимосвязь матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) с морфологической картиной хронических заболеваний печени (ХЗП).

Материалы и методы. Обследовано 76 больных ХЗП вирусной или алкогольной этиологии в возрасте от 18 до 64 лет. Хронический гепатит диагностирован у 59 пациентов, цирроз печени класса А по Child-Pugh выявлен в 17 случаях. Группу контроля составили 72 практически здоровых человека. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в крови ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, рассчитывали соотношение ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9.

Результаты. При ХЗП наблюдалось увеличение концентрации ТИМП-1 и ММП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9, снижение коэффициента ТИМП-1/ММП-1. При умеренной и высокой гистологической активности ХЗП показатели ТИМП-1, ММП-9 были выше, а соотношение ТИМП-1/ММП-9 — ниже, чем у пациентов со значениями индекса гистологической активности менее 9 баллов. У больных циррозом печени (фиброз F4) определялись максимальные величины ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9, которые отличались от соответствующих значений при фиброзе F0–1 и F2. Уровни ММП-9 в крови более 410 нг/мл прогнозировали выраженное воспаление при ХЗП с точностью 82,9%. Показатели ТИМП-1 выше 624 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 37,1 у.е., ТИМП-1/ММП-9 более 7,33 у.е. имели высокую точность (82,9, 80,3, 80,3% соответственно) в предикции цирроза печени (фиброза F4).

EDN: YACTWG



Заключение. Дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ связан с морфологической картиной ХЗП и характеризуется гиперэкспрессией ММП-9 в случаях выраженного воспаления и повышенной активностью ТИМП-1 при тяжелых стадиях фиброза печени.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, гистологическая активность, фиброз печени

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159>

Matrix metalloproteinases and morphological features in chronic liver diseases

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

Stavropol State Medical University (310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia)

For citation: Yagoda A. V., Koroy P. V., Dudov T. R. Matrix metalloproteinases and morphological features in chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 153–159. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159

✉ **Corresponding author:**

Temirlan R. Dudov
timur222123@mail.ru

Alexander V. Yagoda, Honored Worker of Science of Russian Federation, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0002–5727–1640, Scopus Author iD: 7007153293, Researcher iD: B-5336–2017

Pavel V. Koroy, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0001–6392–8461; Scopus Author iD: 56288630200; Researcher iD: HKV-4451–2023

Temirlan R. Dudov, Assistant of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0009–0006–7244–3507

Summary

Aim of investigation. To study the relationship of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) with a morphological features of chronic liver diseases (CLD).

Materials and methods. 76 patients with CLD of viral or alcoholic etiology aged from 18 to 64 years were examined. Chronic hepatitis was diagnosed in 59 patients, liver cirrhosis (class A according Child-Pugh score) was detected in 17 cases. The control group consisted of 72 practically healthy people. The blood levels of MMP-1, MMP-9, TIMP-1 were determined by enzyme immunoassay, and the ratio of TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9 was calculated.

Results. There was an increase in the concentration of TIMP-1 and MMP-1 in the blood, the ratio of TIMP-1/MMP-9, a decrease in the ratio of TIMP-1/MMP-1 in CLD. In moderate and severe histological activity of CLD the levels of TIMP-1 and MMP-9 were higher, and the ratio of TIMP-1/MMP-9 was lower than in patients with histological activity index values less than 9 points. In patients with liver cirrhosis (fibrosis F4), the maximum values of TIMP-1, TIMP-1/MMP-1 and TIMP-1/MMP-9 were determined, which differed from the corresponding values for fibrosis F0–1 and F2. The blood levels of MMP-9 more than 410 ng/ml predicted severe inflammation in CLD with an accuracy of 82.9%. The blood levels of TIMP-1 above 624 ng/ml, TIMP-1/MMP-1 more than 37.1, TIMP-1/MMP-9 more than 7.33 had high accuracy (82.9, 80.3, 80.3%, respectively) in the prediction of liver cirrhosis (fibrosis F4).

Conclusion. The imbalance in the matrix metalloproteinase system is associated with the morphological features of CLD and is characterized by hyperexpression of MMP-9 in cases of severe inflammation and increased activity of TIMP-1 in severe stages of liver fibrosis.

Keywords: chronic liver diseases, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, histological activity, liver fibrosis

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют собой важную социально-экономическую и медицинскую проблему здравоохранения, что обусловлено высокой распространенностью, заболеваемостью, смертностью, низким качеством жизни и ростом нетрудоспособности населения [1].

Фиброз печени развивается в ответ на гепатоцеллюлярное повреждение, индуцированное вирусами, алкоголем, токсинами, другими причинами, что сопровождается активацией звездчатых клеток, секрецией провоспалительных и профиброгенных факторов. Будучи динамическим процессом, фиброз отражает дисбаланс между фиброгенезом

и фибролизом, в результате чего наблюдаются повышенное накопление и сниженное разрушение внеклеточного матрикса (ВКМ) в печени [2]. Помимо структурной поддержки компоненты матрикса являются резервуаром для сигнальных молекул, регулируют дифференцировку и миграцию клеток, модулируют активность факторов роста и цитокинов [3]. Связанная с активацией звездчатых клеток избыточная аккумуляция ВКМ [4] усугубляет повреждение печени, способствуя развитию цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы.

Деградация коллагена и других компонентов ВКМ регулируется матриксными металлопротеиназами

(ММП), функция которых, в свою очередь, контролируется их тканевыми ингибиторами (ТИМП). ММП также участвуют в модуляции активности ряда медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов, адгезинов, антибактериальных пептидов), регулируют пролиферацию и апоптоз иммунных клеток, индуцируют образование реактивных форм кислорода [2, 3, 5]. Имеется мнение о двойственной роли ММП в фиброгенезе печени, что может быть обусловлено стимулирующим влиянием на трансформирующий фактор роста- β [3, 6].

Равновесие между экспрессией ММП и ТИМП играет важную роль в поддержании соединительнотканного гомеостаза; смещение баланса в сторону ТИМП приводит к утяжелению фиброза печени [3, 5, 6]. Однако, несмотря на доказанную гиперэкспрессию ТИМП-1 на фоне фиброза, его дефицит не был способен предотвращать продукцию звездчатыми клетками гладкомышечного актина,

развитие фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы [7].

В связи с этим результаты исследований, посвященных взаимосвязи ММП и ТИМП с морфологическими проявлениями хронической патологии печени, носят противоречивый характер. Отмечается как наличие [8, 9], так и отсутствие корреляции [10, 1] плазменных уровней ММП и ТИМП с гистологической активностью заболеваний печени. Представлены данные об увеличении [12–15], снижении [10, 11, 16] или об отсутствии связи циркулирующих в крови ММП и ТИМП [9, 17, 18] с печеночным фиброзом. Также до настоящего времени не определена возможность ММП и ТИМП прогнозировать тяжесть воспаления и фиброза печени.

Цель исследования — изучение взаимосвязи растворимых ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 с особенностями морфологической картины хронических заболеваний печени.

Материалы и методы

Обследовано 76 больных ХЗП (27 женщин, 49 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет (41 (31; 48) лет). Критерии включения: пациенты с гистологически подтвержденными вирусными или алкогольными ХЗП в возрасте старше 18 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: не связанная с гепатотропными вирусами или злоупотреблением алкоголем патология печени; острые и хронические в периоде обострения клинически значимые соматические заболевания; инфекции; наркотическая зависимость; психические заболевания; беременность и лактация; злокачественные новообразования. Группа контроля, сопоставимая по основным показателям, состояла из 72 практически здоровых лиц.

Хронический вирусный гепатит выявлен у 59 пациентов (В – у 16, С – у 30, D – у 13), цирроз печени класса А по Child-Pugh диагностирован в 17 случаях – вирусный – у 13 пациентов (В – 2, С – 8, D – 3), алкогольный – у 4.

Минимальная, слабовыраженная, умеренная и тяжелая морфологическая активность (по R. J. Knodell и соавт.) обнаружена у 19 (25,0%), 34 (44,7%), 14 (18,4%) и 9 (11,9%) больных соответственно. Фиброз печени F0, F1, F2, F3, F4 (по V. Desmet и соавт.) наблюдался соответственно в 8 (10,5%), 20 (26,3%), 18 (23,7%), 13 (17,1%) и 17 (22,4%) случаях.

Индексы гистологической активности (ИГА) и фиброза прямо коррелировали с возрастом больных, показателями аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы,

общего билирубина, СОЭ, международного нормализованного отношения, эластичности печени и находились в обратной зависимости с уровнями тромбоцитов и альбумина в крови.

У всех обследуемых получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом университета.

Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию в крови ММП-1 («RayBiotech», США), ММП-9 («Bender MedSystems GmbH», Австрия), ТИМП-1 («Aviscera Bioscience», США), рассчитывали соотношения ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9.

Результаты были статистически обработаны (StatTech v. 3.1.7; ООО «Статтех», Россия). Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3)), так как имели отличное от нормального распределение. Различия выявлялись с помощью критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Дана с поправкой Холма. Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s), 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 модели оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC). Рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp), положительную (PPV) и отрицательную (NPV) предсказательную ценность, точность (Ac). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

При хронической патологии печени наблюдалось увеличение содержания ТИМП-1 [565 (478; 691) нг/мл, $p < 0,001$] и ММП-1 [22 (12,75; 33,63) нг/мл, $p < 0,001$] в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 [3,02 (1,3; 6,7) у.е., $p < 0,001$], а также снижение плазменных уровней ММП-9 [188,0 (95,15;

407,0) нг/мл, $p = 0,056$] и коэффициента ТИМП-1/ММП-1 [23,95 (15,0; 53,15) у.е., $p < 0,001$].

При любой степени гистологической активности определялось увеличение концентрации в крови ТИМП-1, ММП-1 и снижение коэффициента ТИМП-1/ММП-1. У больных с минимальной

Таблица 1

Содержание ММП и ТИМП в крови в зависимости от ИГА при ХЗП [Ме (Q1; Q3)]

Исследуемые показатели	здоровые, n=72	Группы обследованных	
		больные ХЗП, n=76	
		ИГА < 9 баллов, n = 53	ИГА ≥ 9 баллов, n = 23
ТИМП-1 (нг/мл)	387,5 (284,5; 482,0)	528,0 (429,0; 621,0) *	664,0 (564,0; 713,0) ***
ММП-1 (нг/мл)	4,95 (2,64; 14,25)	21,0 (13,88; 30,6) *	25,3 (10,1; 31,35) *
ММП-9 (нг/мл)	320,0 (200,0; 362,0)	119,0 (73,65; 254,0) *	576,0 (200,0; 790,0) ***
ТИМП-1/ММП-1 (у.е.)	67,90 (24,10; 139,85)	22,36 (14,89; 35,95) *	25,4 (15,71; 36,4) *
ТИМП-1/ММП-9 (у.е.)	1,40 (0,95; 2,05)	3,5 (1,9; 6,8) *	1,2 (0,6; 2,8) **

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

Таблица 2

Диагностическая значимость ММП и ТИМП в обнаружении ИГА 9 баллов

Показатели	ОШ (95% ДИ)	AUC (M±SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
ТИМП-1 554 нг/мл	9,39 (2,48–35,55)	0,74±	87,0	58,5	47,6	91,2	67,1
ММП-1 ≥ 25,3 нг/мл	2,31 (0,85–6,29)	0,53±	52,2	67,9	41,4	76,6	63,2
ММП-9 ≥ 410 нг/мл	19,06 (5,1–71,27)	0,82±	60,9	92,5	77,8	84,4	82,9
ТИМП-1/ММП-1 ≥ 70,59 у.е.	3,39 (0,91–12,55)	0,55±	26,1	90,6	54,5	73,8	71,1
ТИМП-1/ММП-9 ≤ 1,5 у.е.	7,6 (2,53–22,9)	0,74±	60,9	83,0	60,9	83,0	76,3

Примечание: * — статистическая значимость модели ($p < 0,05$).

активностью плазменные уровни ММП-9 были уменьшены, а соотношение ТИМП-1/ММП-9 увеличено; в группе лиц с ИГА 9 и более баллов показатели были увеличенными и нормальными соответственно. При умеренной и высокой гистологической активности содержание ТИМП-1, ММП-9 в крови было выше, а соотношение ТИМП-1/ММП-9 ниже, чем у пациентов со значениями ИГА менее 9 баллов (табл. 1).

Выявлена прямая корреляция величина индекса гистологической активности и показателей ТИМП-1 ($r_s = +0,46$; $p < 0,05$), ММП-9 ($r_s = +0,39$; $p < 0,05$) и обратная связь с ТИМП-1/ММП-9 ($r_s = -0,24$; $p < 0,05$).

Риск наличия умеренной и высокой гистологической активности при хронической патологии печени увеличивался в 9 раз при уровнях ТИМП-1 выше 554 нг/мл, в 19 раз при величинах ММП-9 более 410 нг/мл, в 8 раз при показателях ТИМП-1/ММП-9

менее 1,59 у.е. Точность вышеуказанных значений ММП-9 в предикции выраженного воспаления при ХЗП была высокой (82,9%, качество модели — очень хорошее: AUC 0,82), точность значений ТИМП-1/ММП-9 была несколько ниже (76,3%, качество модели — хорошее: AUC 0,74) (табл. 2).

Повышенное содержание ТИМП-1 и ММП-1 в крови отмечалось при любой стадии фиброза за исключением нормальных значений ММП-1 при фиброзе F4. Соотношение ТИМП-1/ММП-1 было снижено в случаях фиброза F0–1 и F2 и нормально при фиброзе F3 и F4. Коэффициент ТИМП-1/ММП-9 увеличивался только при фиброзе F0–1 и F4. Показатели ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 имели тенденцию к нарастанию, а ММП-1 — к снижению по мере утяжеления фиброза печени. У больных циррозом (фиброз F4) определялись

Таблица 3

Влияние тяжести фиброза на содержание ММП и ТИМП в крови при ХЗП [Ме (Q1; Q3)]

Исследуемые показатели	здоровые, n=72	Группы обследованных			
		больные ХЗП, n=76			
		F0–1, n=28	F2, n=18	F3, n=13	F4, n=17
ТИМП-1 (нг/мл)	387,5 (284,5; 482,0)	494,0 (407,0; 613,0) *	519,0 (388,0; 554,0) *	692,0 (538,5; 710,5) *	701,0 (660,0; 836,5) */**/*
ММП-1 (нг/мл)	4,95 (2,64; 14,25)	23,53 (16,63; 35,7) *	22,18 (15,95; 33,25) *	21,0 (12,28; 24,85) *	10,95 (7,08; 18,98)
ММП-9 (нг/мл)	320,0 (200,0; 362,0)	191,5 (95,5; 365,0)	188,0 (100,0; 584,0)	363 (108,2; 488,0)	113,0 (75,2; 237,5)
ТИМП-1/ММП-1 (у.е.)	67,90 (24,10; 139,85)	19,0 (14,89; 29,31) *	20,7 (12,0; 34,7) *	28,3 (18,88; 31,01)	58,17 (21,3; 90,25) **/*
ТИМП-1/ММП-9 (у.е.)	1,40 (0,95; 2,05)	2,9 (1,45; 5,1) *	2,5 (0,9; 5,76)	1,59 (0,66; 4,1)	7,33 (2,65; 8,67) */**/*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** — $p < 0,05$ в сравнении с F0–1; *** — $p < 0,05$ в сравнении с F2 (критерий Краскела-Уоллиса, критерий Дана с поправкой Холма).

Таблица 4

Диагностическая значимость ММП и ТИМП в выявлении фиброза F4

Показатели	ОШ (95% ДИ)	AUC (M±SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
ТИМП-1 ≥ 624 нг/мл	120,56 (6,79–2138,38)	0,89±	100,0	78,0	56,7	100,0	82,9
ММП-1 ≤ 15,3 нг/мл	7,18 (2,21–23,36)	0,66±	64,7	79,7	47,8	88,7	76,3
ММП-9 ≤ 85,4 нг/мл	3,05 (0,95–9,81)	0,59±	41,2	81,4	38,9	82,8	72,4
ТИМП-1/ММП-1 ≥ 37,1 у.е.	11,76 (3,38–40,86)	0,75±	70,6	83,1	54,5	90,7	80,3
ТИМП-1/ММП-9 ≥ 7,33 у.е.	8,36 (2,43–28,79)	0,69±	52,9	88,1	56,2	86,7	80,3

Примечание: * — статистическая значимость модели ($p < 0,05$).

максимальные значения ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9, которые отличались от соответствующих величин при фиброзе F0–1 и F2 (табл. 3).

Зарегистрирована прямая корреляция с индексом фиброза величин ТИМП-1 ($r_s = +0,58$; $p < 0,05$), ТИМП-1/ММП-1 ($r_s = +0,38$; $p < 0,05$), ТИМП-1/ММП-9 ($r_s = +0,20$; $p = 0,08$) и обратная — ММП-1 ($r_s = -0,23$; $p < 0,05$).

Значения ТИМП-1 выше 501 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 36,4 у.е. и ММП-1 менее 13,45 нг/мл ассоциировались с повышенным риском фиброза F2–4 (в 5, 6 и 4 раза соответственно). Вышеуказанные показатели ТИМП-1 обладали умеренной точностью в его обнаружении (71,1%, качество модели — хорошее: AUC 0,72).

Риск фиброза F3–4 увеличивался при величинах ТИМП-1 выше 576 нг/мл (в 32 раза), ТИМП-1/

ММП-1 более 37,1 у.е. (в 8 раз), ТИМП-1/ММП-9 более 7,2 у.е. (в 6 раз) и ММП-1 менее 15,3 нг/мл (в 5 раз). Вышеуказанные значения ТИМП-1 характеризовались высокой точностью в выявлении тяжелого фиброза/цирроза (82,3%, качество модели — очень хорошее: AUC 0,82).

Повышенный риск фиброза F4 (цирроза печени) был связан со значениями ТИМП-1 выше 624 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 37,1 у.е., ТИМП-1/ММП-9 более 7,33 у.е. и ММП-1 менее 15,3 нг/мл (в 12, 12, 8 и 7 раз соответственно), при этом показатели ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 имели высокую точность (82,9, 80,3, 80,3% соответственно) в детекции цирроза, однако площадь под кривой была наиболее оптимальной для ТИМП-1 (качество модели — очень хорошее: AUC 0,89) (табл. 4).

Обсуждение

Исследование демонстрирует увеличение содержания в крови ММП-1, ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ТИМП-1/ММП-1 при хронической патологии печени. Снижение ТИМП-1/ММП-1 (смещение баланса в сторону ММП-1), вероятно, связано с усилением процессов, направленных на деградацию интерстициального коллагена при заболеваниях печени. Напротив, возрастание коэффициента ТИМП-1/ММП-9 (смещение равновесия в сторону ТИМП-1) может свидетельствовать о сниженной желатиназной активности (способности к разрушению коллагена базальных мембран), что негативно влияет на синусоидальную перфузию, способствует формированию нарушений портальной кровотока.

По нашим данным, умеренная и высокая морфологическая активность ХЗП характеризовалась более высокой концентрацией ТИМП-1 и ММП-9 в крови и более низким соотношением ТИМП-1/ММП-9.

В ряде работ отмечено повышение сывороточных уровней матриксных металлопротеиназ в крови, сопряженное с увеличением гистологической активности заболеваний печени [11]. Содержание ММП-7 в крови положительно коррелировало с морфологическими признаками воспаления при первичном склерозирующем холангите [9], а её экспрессия в билиарном эпителии — со степенью портального воспалительного инфильтрата в случаях билиарной атрезии [9]. Описана позитивная корреляция ТИМП-1, ММП-1 и ММП-9 с биохимической активностью и тяжестью мезенхимально-воспалительного синдрома при патологии печени [19].

Вместе с тем не исключается негативная корреляция или отсутствие взаимосвязи сывороточных значений ММП-1, –9, –3, –12, –13, ТИМП-1 и –2 с тяжестью печеночного воспаления [11]. У детей с патологией печени выраженность морфологической активности не влияла на концентрацию ММП-1 в крови [10].

Выявленная ассоциация ММП-9 с воспалительным компонентом при хронических заболеваниях печени обусловлена тем, что эта металлопротеиназа вырабатывается иммунными клетками и способна

усиливать воспаление благодаря активации провоспалительных цитокинов и стимуляции лейкоцитарной инфильтрации тканей [5, 6, 20]. Так, при ишемически-реперфузионном повреждении печени ММП-9 обеспечивала экстравазальную миграцию лейкоцитов, развитие воспаления, способствовала нарушению процессов регенерации [21].

Молекулы семейства ТИМП отчасти секретируются макрофагами, экспрессируются эндотелиоцитами и фибробластами вокруг сосудов [22] и могут негативно влиять на тяжесть воспалительного процесса. Так, показатели ТИМП-1, будучи ассоциированы с сепсисом, нарастали в случаях манифестации неблагоприятных исходов [23, 24]. Кроме того, гиперэкспрессия ТИМП-1 является отражением активности звездчатых клеток, коррелирующей при ХЗП с некровоспалительной активностью [25].

Установлены рост значений ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 и снижение содержания ММП-1 в крови, сопряженные с увеличением тяжести фиброза. Максимальные показатели ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9 у больных циррозом (фиброз F4) отличались от соответствующих величин при фиброзе печени F0–1 и F2.

В ряде работ содержание в крови матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов увеличивалось и коррелировало с тяжестью фиброза печени, достигая максимальных значений при фиброзе F3–4, в случаях хронического вирусного гепатита [14, 15, 18, 26], неалкогольной жировой болезни печени/неалкогольного стеатогепатита [12, 13, 27] и билиарной атрезии [8]. Концентрация ММП-7 в крови или её экспрессия в билиарном эпителии коррелировали при билиарной атрезии [8, 28] и первичном склерозирующем холангите [9] с содержанием коллагена в печени и признаками фиброза.

Однако имеются данные, что при ХЗП содержание ММП-1, –9 и ТИМП-1 в крови, наоборот, снижается с утяжелением фиброза, становясь минимальным при фиброзе F3–4 [10, 14, 16]. У больных хроническим гепатитом С коллагеназная активность ММП уменьшается до минимальных значений при фиброзе F2–4, а желатиназная активность не определяется при любой стадии фиброза [14].

Вместе с тем в отдельных случаях ХЗП наблюдалось отсутствие связи плазменных уровней ММП и ТИМП с фиброзом [11], включая хронический гепатит С [14, 18, 29], неалкогольный стеатогепатит [12], билиарную атрезию [17] и аутоиммунный гепатит [9].

Установленная взаимосвязь повышенных значений ТИМП-1 и созданных на его основе коэффициентов с тяжестью фиброза может быть обусловлена тем, что ТИМП-1 ингибирует большинство ММП, предпочтительно связываясь с ММП-1 и -9, препятствует апоптозу звездчатых клеток, защищает коллаген от фибролиза [3, 7].

Хронический гепатит характеризуется способностью к прогрессии фиброза печени, что требует своевременного обнаружения последнего на ранних стадиях. Биопсия печени является золотым стандартом в оценке тяжести воспаления и фиброза, однако имеет ограничения из-за повышенного риска осложнений, наличия противопоказаний, низкой комплаентности пациентов, ограниченной возможности выполнения в динамике, а также в связи с зависимостью результатов от опыта морфолога, размеров биоптата, неравномерного распределения в ткани печени фиброза. Изучение морфологии, кроме того, создает статическое представление о фиброзе, которое не отражает динамику равновесия между фиброгенезом и фибролизом. Поэтому роль неинвазивных методов оценки воспаления и фиброза печени в ряде случаев трудно переоценить.

Между тем потенциал ММП и ТИМП в прогнозировании тяжести гистологических проявлений патологии печени до конца не раскрыт.

С учетом выявленной зависимости тяжести воспаления от показателей ММП-9, неудивительно, что повышенный риск умеренной и высокой гистологической активности при заболеваниях печени был связан с величинами ММП-9 более 410 нг/мл,

а их точность в предикции тяжелого воспаления составила 82,9%.

В обнаружении фиброза F2–4 умеренной точностью (71,1%) обладали показатели ТИМП-1 выше 501 нг/мл, а его значения более 576 нг/мл имели высокую точность (82,3%) в выявлении фиброза F3–4. Повышенный риск фиброза F4 (цирроза) был связан с величинами ТИМП-1 выше 624 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 37,1 у.е. и ТИМП-1/ММП-9 более 7,33 у.е., которые имели высокую точность (82,9, 80,3, 80,3% соответственно) в прогнозировании цирроза.

Ранее в разграничении ранних и поздних стадий фиброза при HBV- и HCV-инфекции отмечена низкая прогностическая значимость ММП-1, –2 [30, 31], которая увеличивалась при дополнительном использовании соотношения проколлаген-III-пептид/ММП-1 [30]. По другим данным, показатели ММП-1 с оптимальной чувствительностью и специфичностью разграничивали гепатит и цирроз [32], идентифицировали фиброз F2–4 [33] или наличие любого фиброза (> F0) [10]. Содержание ММП-7 в крови было способно предсказывать развитие цирроза при хроническом гепатите С [14], тяжелого фиброза при НАЖБП [13], портального фиброза в случаях билиарной атрезии [8]. Показатели ТИМП-1 выявляли наличие фиброза печени при хроническом гепатите С [34], а ТИМП-2 был ассоциирован с фиброзом F2–4 в случаях HBV-инфекции [31].

Таким образом, дисбаланс в системе матричных металлопротеиназ связан с морфологической картиной хронических заболеваний печени. Смещение равновесия в сторону гиперэкспрессии ММП-9 приводит к увеличению тяжести воспаления, а преобладание активности ТИМП-1 обуславливает усиление фиброгенеза, максимальная интенсивность которого определяется в случаях продвинутых стадий фиброза печени.

Выводы

1. При хронических заболеваниях печени отмечается увеличение содержания ТИМП-1 и ММП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ТИМП-1/ММП-1.

2. Умеренная и высокая гистологическая активность хронических заболеваний печени ассоциируется с повышенными уровнями ТИМП-1 и ММП-9 в крови и низкими величинами ТИМП-1/ММП-9.

3. С утяжелением фиброза печени показатели ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9

нарастают, достигая максимальных значений в случаях цирроза.

4. Содержание ММП-9 в крови более 410 нг/мл связано с умеренной и высокой морфологической активностью патологии печени, концентрация ТИМП-1 в крови выше 501 нг/мл прогнозирует наличие фиброза F2–4, плазменные уровни ТИМП-1 более 576 нг/мл — наличие фиброза F3–4. Фиброз F4 ассоциирован со значениями ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9, превышающими 624 нг/мл, 37,1 у.е. и 7,33 у.е. соответственно.

Литература | References

- Cheemerla S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2021; 17 (5): 365–370. doi: 10.1002/cld.1061.
- Duarte S., Baber J., Fujii T., Coito A. J. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol.* 2015; 44–46: 147–156. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.004.
- Geervliet E., Bansal R. Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells.* 2020; 9: 1212. doi: 10.3390/cells9051212.
- Foglia B., Cannito S., Bocca C. et al. ERK pathway in activated, myofibroblast-like, hepatic stellate cells: a critical signaling crossroad sustaining liver fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2700. doi: 10.3390/ijms20112700.
- Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol.* 2018; 68–69: 463–473. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.012.
- Naim A., Pan Q., Baig M. S. Matrix metalloproteinases (MMPs) in liver diseases. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7: 367–372. doi: 10.1016/j.jceh.2017.09.004.

7. Thiele N. D., Wirth J. W., Steins D. et al. TIMP-1 is up-regulated, but not essential in hepatic fibrogenesis and carcinogenesis in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7: 714. doi: 10.1038/s41598-017-00671-1.
8. Kerola A., Lampela H., Lohi J. 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. doi: 10.1002/cjp2.50.
9. Lam S., Singh R., Dillman J. R. 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. doi: 10.1002/hep4.1589.
10. Behairy O. G., El-Bakry M. M., Mansour A. I. et al. Matrix metalloproteinase-1 as a non-invasive biomarker to assess liver fibrosis in children with chronic liver disease. *Egypt. Liver J.* 2021; 11: 80. doi: 10.1186/s43066-021-00148-x.
11. Irvine K. M., Wockner L. F., Hoffmann I. et al. Multiplex serum protein analysis identifies novel biomarkers of advanced fibrosis in patients with chronic liver disease with the potential to improve diagnostic accuracy of established biomarkers. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0167001. doi: 10.1371/journal.pone.0167001.
12. Ando W., Yokomori H., Tsutsui N. et al. Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2018; 24 (1): 61–76. doi: 10.3350/cmh.2017.0030.
13. Irvine K. M., Okano S., Patel P. J. et al. Serum matrix metalloproteinase 7 (MMP7) is a biomarker of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 2858. doi: 10.1038/s41598-021-82315-z.
14. Martinez-Castillo M., Hernandez-Barragan A., Flores-Vasconcelos I. 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. doi: 10.4254/wjh.v13.i2.218.
15. Medeiros T., Saraiva G. N., Moraes L. A. et al. 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. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.004.
16. Attallah A. M., Albannan M. S., El-Deen M. S. et al. Diagnostic role of collagen-III and matrix metalloproteinase-1 for early detection of hepatocellular carcinoma. *Br. J. Biomed. Sci.* 2020; 77 (2): 58–63. doi: 10.1080/09674845.2019.1708534.
17. Lertdomphonwanit C., Mourya R., Fei L. et al. Large-scale proteomics identifies MMP-7 as a sentinel of epithelial injury and of biliary atresia. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9 (417): eaan8462. doi: 10.1126/scitranslmed.aan8462.
18. Pérez-Is L., Collazos J., Fuente B. et al. 24-month decline of non-invasive liver fibrosis markers in HCV-mono and HCV/HIV coinfection after direct-acting antiviral therapy. *Sci. Rep.* 2022; 12: 3828. doi: 10.1038/s41598-022-07548-y.
19. Koroy P. V., Dudov T. R., Yagoda A. V. Matrix metalloproteinases system in chronic liver diseases. *Medical News of North Caucasus.* 2023; 18 (3): 251–256. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2023.18059.
- Корой П. В., Дудов Т. Р., Ягода А. В. Система матричных металлопротеиназ при хронической патологии печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2023; 18 (3): 251–256. doi: 10.14300/mnnc.2023.18059.
20. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018; 68–69: 452–462. doi: 10.1016/j.matbio.2017.11.011.
21. 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. doi: 10.1002/hep.30169.
22. Yu D., Li Y., Xu Y. et al. Dysregulated matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in residual splenic tissue after subtotal splenectomy due to portal hypertension. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 10 (2): 1273–1282.
23. Jones T. K., Reilly J. P., Anderson B. J. et al. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue-inhibitor of matrix metalloproteinases-1 associate with organ dysfunction and mortality in sepsis. *Shock.* 2022; 57 (1): 41–47. doi: 10.1097/SHK.0000000000001833.
24. Serrano-Gomez S., Burgos-Angulo G., Nino-Vargas D. C. et al. Predictive value of matrix metalloproteinases and their inhibitors for mortality in septic patients: a cohort study. *J. Intensive Care Medicine.* 2020; 35 (1): 95–103. doi: 10.1177/0885066617732284.
25. Suflețel R. T., Melincovici C. S., Gheban B. A. et al. Hepatic stellate cells — from past till present: morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020; 61 (3): 615–642. doi: 10.47162/RJME.61.3.01.
26. Metwally K., Fouad T., Shible N. et al. Metalloproteinase inhibitor-1 closely correlates with the severity of liver disease in Egyptian patients. *J. Liver Disease Transplant.* 2017; 6 (4): 1000157. doi: 10.4172/2325-9612.1000157.
27. Yilmaz Y., Eren F. Serum biomarkers of fibrosis and extracellular matrix remodeling in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 31 (1): 43–46. doi: 10.1097/MEG.0000000000001240.
28. Wu J.-F., Jeng Y.-M., Chen H.-L. et al. Quantification of serum matrix metalloproteinase 7 levels may assist in the diagnosis and predict the outcome for patients with biliary atresia. *J. Pediatr.* 2019; 208: 30–37. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.006.
29. Collazos J., Valle-Garay E., Suárez-Zarracina T. et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in non-alcoholic liver fibrosis of human immunodeficiency virus-infected patients. *World J. Virol.* 2017; 6 (2): 36–45. <http://dx.doi.org/10.5501/wjv.v6.i2.36>.
30. 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.
31. Liang B., Li Y., Zhao A. et al. 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. doi: 10.1177/147323001204000225.
32. Attallah A. M., Badr El-Din N. K., Omran M. M. et al. Assessment of matrix metalloproteinase-1 for marking liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *Egypt. J. Immunol.* 2011; 18 (1): 33–42.
33. Attallah A. M., El-Far M., Malak C. A. A. et al. Fibro-check: a combination of direct and indirect markers for liver fibrosis staging in chronic hepatitis C patients. *Annals of Hepatology.* 2015; 14 (2): 225–233.
34. Latronico T., Mascia C., Pati I. et al. Liver fibrosis in HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected patients: dysregulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) and effect of HCV protease inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 455. doi: 10.3390/ijms17040455.