

УДК 612.051.1:616.24-007.272-036.12-07:613.84

## РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*В.А. Невзорова, Т.В. Тилик, Е.А. Гилифанов, Е.А. Панченко, С.Е. Вахрушева, В.В. Тилик*

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, матриксные металлопротеиназы, эмфизема легких, курение.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается в качестве никотинассоциированного заболевания, в патогенезе которого ведущее значение имеет дисбаланс в системе «протеолиз–антипротеолиз». Матриксные металлопротеиназы являются не только независимыми факторами возникновения ХОБЛ, но и играют важную роль в воспалении дыхательных путей. В обзоре с позиции современного представления о патогенезе ХОБЛ рассмотрена роль различных представителей класса матриксных металлопротеиназ. Обобщены данные как о самостоятельном влиянии активности этих ферментов на легочную ткань, так и о их важной роли в проградииентном течении воспалительной реакции в дыхательных путях.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности во всем мире и приводит к значительному экономическому и социальному ущербу, занимая одно из ведущих мест по распространенности и влиянию на продолжительность жизни [8, 10, 18, 30]. ХОБЛ – это единственная болезнь, при которой смертность продолжает увеличиваться и которая уже занимает 4-е место в общей структуре причин смерти. По прогнозам к 2020 г. это заболевание будет уносить ежегодно жизни 6 млн человек во всем мире, что выведет его на 3-е место среди причин смертности населения [8, 18]. ХОБЛ – многофакторное заболевание дыхательной системы, характеризующееся прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, вызванным обструкцией периферических дыхательных путей (хроническим бронхитом) и деструкцией легочной паренхимы (эмфиземой) [3, 6–8, 10, 13, 20, 23, 29]. Главным фактором риска развития ХОБЛ считается курение. Существует прямая связь между количеством выкуриваемых сигарет, манифестацией и тяжестью течения заболевания. Сигаретный дым – наиболее важный фактор, инициирующий оксидативный стресс в легких и являющийся непосредственной причиной воспалительного процесса при ХОБЛ [8, 13, 15, 18, 19, 30].

ХОБЛ развивается в среднем у 25% курильщиков. Среди теорий ее возникновения широкое распространение получила концепция нарушения баланса в системе «протеолиз–антипротеолиз», хотя не менее важным в патогенезе считается оксидативный стресс, связанный с выработкой активных форм кислорода лейкоцитами, в первую очередь нейтрофилами и

макрофагами [2, 8, 19, 20, 23, 30]. Нарушение равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, обусловленное влиянием табачного дыма, может привести к избыточному протеолизу, разрушению тончайших межальвеолярных перегородок и слиянию отдельных альвеол в более крупные эмфизематозные полости с постепенным уменьшением общей дыхательной поверхности легких [10, 19, 20].

Курение значительно усиливает высвобождение эластазы нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже и повышает ее уровень в плазме крови. Альвеолярные макрофаги способны связывать и переносить эластазу нейтрофилов. Исследование пациентов, страдавших ХОБЛ, позволило установить, что степень нагруженности бронхоальвеолярного лаважа эластазой нейтрофилов вступает в прямую, а активность антиэластазы – в обратную корреляционную связь с выраженностью эмфиземы [5, 8]. Дальнейшие исследования выявили связь между повышенным содержанием эластазы нейтрофилов в альвеолярных макрофагах курильщиков и выраженностью эмфиземы, что позволяет предположить захват макрофагами высвобождающейся в легких эластазы нейтрофилов. Последняя способна оставаться активной после соединения с эластином и не может быть ингибирована активированным  $\alpha_1$ -антитрипсином окружающей межуточной ткани [1]. Н.А. Chapman et al. *in vitro* обнаружили различный эффект  $\alpha_1$ -антитрипсина на эластолизис, инициируемый альвеолярными макрофагами и нейтрофилами. Установлено его торможение во втором случае и отсутствие – в первом. Возможно, это связано с наличием эластолитических ферментов в человеческих альвеолярных макрофагах. Данные, полученные в результате ряда исследований на людях и животных, позволяют предположить, что матриксные металлопротеиназы (ММП) в значительной степени вовлечены в патогенетический процесс ХОБЛ [3, 20, 23, 29]. Некоторые эластолитические ферменты, к которым относятся ММП-2, ММП-9 и ММП-12, впоследствии были обнаружены именно в человеческих альвеолярных макрофагах [1, 12, 16, 17]. Основными группами протеаз, принимающими участие в патогенезе ХОБЛ, являются сериновые, цистеиновые, а также матриксные металлопротеиназы [11, 23]. Последние можно разделить на пять подсемейств: коллагеназы (ММП 1, 8, 13 и 18), желатиназы (ММП 2 и 9), стромелизины (ММП 3, 10 и 11), мембранный тип металлопротеиназ (ММП 14, 15, 16 и 17) и

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС с курсами функциональной диагностики и ультразвуковой диагностики ВГМУ; тел.: 8 (4232) 45-63-67; e-mail: nevzorova@inbox.ru

матриксные металлопротеиназы, не относящиеся к известным подсемействам (ММП 7, 12, 19 и 20). Все они 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. Матриксные металлопротеиназы считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования в силу ряда причин: эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза, они секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях, их экспрессия тонко регулируется и активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. Члены этого семейства ферментов обладают избирательной активностью по отношению к различным компонентам экстрацеллюлярного матрикса. Как полифункциональные белки они участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза. Кроме того, матриксные металлопротеиназы – единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллярные коллагены [12, 15, 23].

Известно также, что при вдыхании продуктов сгорания табака его компоненты могут осаждаться в ткани легких, способствуя активации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и выработке ими ферментов с мощным деструктивным действием, таких как эластаза, катепсины В, С, G и коллагеназа [13]. Кроме того, сигаретный дым сам по себе может содержать антигенные вещества или благодаря оксидативному повреждению приводить к модификации нормальных белков, способствуя повышению их иммуногенности [3, 6, 19]. Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких – соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [10, 15, 20, 30]. При этом страдает эластический каркас и нарушается нормальная архитектура легких с ранним разрушением эластических волокон межальвеолярных перегородок, что лежит в основе формирования эмфиземы [9]. Присоединение эмфиземы усиливает проявления обструктивного синдрома за счет нарушения равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами [13,15]. Курение вызывает увеличение численности нейтрофилов и макрофагов в ткани легких и способствует высвобождению протеолитических ферментов из этих клеток. Высвободившиеся ферменты, недостаточно инактивируемые антипротеазами, приводят к протеолизу соединительной ткани легких, в частности эластина, и развитию эмфиземы. Вместе с тем на всех этапах воспаления высвобождаются вещества-ингибиторы, предупреждающие избыточное накопление медиаторов воспаления. Соотношение медиаторов и ингибиторов во многом определяет формирование и индивидуальные особенности воспаления [1, 4, 7–9, 14, 19].

В организме активность матриксных металлопротеиназ в физиологических условиях контролируется эндогенными активаторами и ингибиторами [5, 11,

12, 21, 27, 29]. Большинство матриксных металлопротеиназ относятся к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых зависит от целого ряда факторов (цитокинов, факторов роста и некроза опухолей, химических агентов и др.). В отличие от других матриксных металлопротеиназ ММП-2 может активироваться самостоятельно. Активность этих ферментов в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами, которые связываются с предшественниками матриксных металлопротеиназ и активными матриксными металлопротеиназами стехиометрически и обладают определенной избирательностью по отношению к этим ферментам [2, 8, 12, 20, 22, 23, 29]. Матриксные металлопротеиназы могут воздействовать на пути передачи сигнала в клетке, основные компоненты соединительно-тканового матрикса, на межклеточные взаимодействия, а также на продукцию различных биологически активных молекул [23]. В патологических условиях происходит изменение экспрессии и активности металлопротеиназ, что может привести к воспалению в легких и разрушению тканей [11, 29]. Патологическая экспрессия металлопротеиназ связана со многими деструктивными процессами, в том числе с атеросклерозом и эмфиземой легких [29].

В некоторых исследованиях клеток животных и человека было показано, что ММП-9 (желатиназа В, коллагеназа IV типа) играет важную роль в воспалении дыхательных путей и развитии эмфиземы легких [9–11, 14, 16, 20, 24–26, 28]. Содержание этого фермента повышено в альвеолярных макрофагах курящих и лиц, страдающих ХОБЛ [14, 16, 28]. Участие ММП-9 осуществляется, по-видимому, благодаря притоку нейтрофилов в ответ на действие липополисахаридов. Активность фермента в значительной степени определяет трансформирующий фактор роста- $\beta$ . Этот фактор роста необходим для нормального восстановления ткани при повреждении, однако в условиях его избытка развивается фиброз, особенно при повышении активности ММП-9 [11, 24–26]. Другим возможным объяснением фиброза может быть тот факт, что снижение содержания декорина в стенках бронхов при ХОБЛ приводит к уменьшению связывания трансформирующего фактора роста- $\beta$ , что также приводит к локальному повреждению экстрацеллюлярного матрикса. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-1 $\beta$  усиливают экспрессию ММП-9 клетками макрофагами, не влияя при этом на уровень ее тканевого ингибитора, демонстрируя таким образом возможность двух данных медиаторов (уровень которых повышен при ХОБЛ) вызывать дисбаланс между ММП-9 и ее ингибитором [1, 4, 16, 17, 29]. Альвеолярные макрофаги, полученные от болеющих ХОБЛ, *in vitro* высвобождали больше ММП-9, чем альвеолярные макрофаги от здоровых курильщиков. При обследовании больных ХОБЛ обнаружено повышение концентрации ММП-9 в бронхоальвеолярном смыве и мокроте, поэтому можно предположить, что

избыточная секреция ММП-9 играет важную роль в развитии этого заболевания [1, 4, 16, 17, 28].

Значение другой металлопротеиназы – ММП-12 – в развитии эмфиземы легких доказана только в эксперименте на мышах. В частности, установлено, что у мышей с повышенной экспрессией  $\gamma$ -интерферона и интерлейкина-13 развитие эмфиземы обусловлено, по всей вероятности, активной секрецией ММП-12. У мышей с дефицитом ММП-12 в ответ на действие сигаретного дыма эмфизема не развивалась [17, 27]. Эта металлопротеиназа способствует высвобождению фактора некроза опухоли- $\alpha$ , что приводит к рекрутированию нейтрофилов и выработке ими нейтрофильной эластазы. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  стал причиной 70% всех случаев эмфиземы, развившейся у мышей под воздействием сигаретного дыма [4, 17, 22, 27].

Гиперэкспрессия ММП-1 также приводит к формированию эмфиземы, однако механизм ее действия в данном случае связан с деструкцией коллагена III типа. Этот фермент (коллагеназа) обладает свойством расщеплять естественные тройные спиралевидные внутритканевые коллагены, но не эластин. ММП-1 – неэластолитический фермент, участие которого в патогенезе эмфиземы было обнаружено в эксперименте на трансгенных мышах, у которых экспрессия этой металлопротеиназы вызывала разрушение коллагена III типа [1, 15, 23]. Кроме того, описано повышение экспрессии ММП-1 в ткани легких при эмфиземе (преимущественно в альвеолоцитах). Повышенная концентрация ММП-1 была обнаружена в бронхоальвеолярном смыве и мокроте при ХОБЛ [1, 11, 21, 23]. Стромелизин-3 (ММП-11) и все известные матриксные металлопротеиназы мембранного типа активируются внутри клетки с помощью фурина – сериновой протеиназы аппарата Гольджи. Увеличение концентрации ММП-2 на поверхности клеток может происходить за счет ее связывания с интегрином- $\alpha V\beta 3$ , а в случае ММП-9 – за счет ассоциации с кластером дифференцировки-44 [2, 12, 23]. Стромелизин-1 (ММП-3) обладает широким спектром чувствительных слоев (субстратов), включая основные компоненты базальных мембран [29]. Было показано, что матриксные металлопротеиназы, цистеиновые и сериновые протеазы способны поддерживать эластолизис, осуществляемый человеческими альвеолярными макрофагами *in vitro*, на протяжении 72 часов, отражая, таким образом, трудность выявления специфической протеазы, ответственной за деструкцию легочной ткани. Соотношение медиаторов и ингибиторов во многом определяет формирование и индивидуальные особенности воспаления. Полагают, что дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами лежит в основе патогенеза ХОБЛ и, особенно, эмфиземы легких [1, 5, 8, 11, 12, 20, 21, 29].

Изменения экстрацеллюлярного матрикса при ХОБЛ связаны с нарушением баланса между

факторами, провоцирующими его деградацию и стимулирующими фибриллогенез [21]. К факторам деградации относят сигаретный дым, оксиданты и протеазы. Оксиданты могут сами по себе присутствовать в сигаретном дыме или быть производными нейтрофилов и макрофагов, привлекаемых в легкие сигаретным дымом [30]. Повреждение экстрацеллюлярного матрикса может происходить вследствие воздействия протеаз, вырабатываемых преимущественно воспалительными клетками в ответ на действие дыма [15]. Сигаретный дым, вызывая деградацию компонентов матрикса, которые могут обладать иммуногенным эффектом, обуславливает специфическую В-клеточную реакцию. Образующиеся антитела связываются с неизмененными компонентами экстрацеллюлярного матрикса, вызывая его дальнейшее разрушение [5, 15, 20]. При распаде части матрикса на составляющие его компоненты (гиалуроновая кислота, эластин, коллаген) происходит еще большая хемотактическая активация нейтрофилов и альвеолярных макрофагов с образованием активных форм кислорода и протеаз, многократно воздействующих на экстрацеллюлярный матрикс. Так, по некоторым данным, после повреждения вначале наблюдается повышение уровня гиалуронана, который обнаруживается у пациентов с ХОБЛ даже в мокроте [23]. Коллагеназы I (ММП-1) и IV (ММП-2 и ММП-9) типов относятся к семейству металлопротеиназ, функция которых связана с обменом соединительно-тканного матрикса [2, 12]. Они гидролизуют белки группы коллагена, обеспечивая инициацию и развитие инвазивных процессов. Интерстициальная коллагеназа – ММП-1 – специфически гидролизует коллагены I, II и III типов – основные компоненты соединительно-тканного матрикса и тем самым обеспечивает его проницаемость для клеток. Коллагеназы IV типа или желатиназы А и Б (ММП-2 и ММП-9) специфически гидролизуют коллаген базальных мембран (коллаген IV типа) и тем самым обеспечивают инвазивность [2, 12, 21]. Таким образом, регуляция экстрацеллюлярного матрикса представляет собой сложный механизм, в котором участвуют многие компоненты и активные вещества, дисбаланс между которыми может приводить к нарушению целостности матрикса. Обнаруженные нарушения отдельных звеньев этого сложного механизма не позволяют выявить индивидуальные особенности патогенеза ХОБЛ, а могут рассматриваться лишь в комплексе [5, 15]. Структурные нарушения при эмфиземе легких, такие как потеря легочной ткани и нарушение альвеолярной архитектоники, являются следствием качественных и количественных локальных изменений экстрацеллюлярного матрикса [9]. Основные изменения связывают с нарушением содержания эластина, так как именно он служит мишенью для протеолитических ферментов [5, 9]. Исследования ткани легких при эмфиземе позволили выявить значительное снижение содержания эластина, разрушение эластических волокон, относительное увеличение содержания

эластина и дезорганизацию коллагеновых волокон [1, 9, 14, 24–26].

Роль протеазно-антипротеазного дисбаланса в патогенезе эмфиземы хорошо известна. Важную роль здесь играют нейтрофильные ферменты. Однако протеазно-антипротеазный дисбаланс не ограничивается только влиянием нейтрофилов и вырабатываемой ими эластазы на экстрацеллюлярный матрикс. Воспаление вызывает нарушение баланса между различными протеазами. Так, сериновые протеазы и матриксные металлопротеиназы работают во взаимодействии. Нейтрофильная эластаза необходима для активации ММП-12, а различные протеазы могут вносить свой вклад в инактивацию эндогенных ингибиторов других протеаз [1, 11, 24]. На клетках человека было показано, что ММП-1, ММП-12 (эластаза макрофагов) и ММП-9 (желатиназа В, коллагеназа IV типа) играют важную роль в воспалении дыхательных путей и развитии эмфиземы легких [16, 21]. Некоторые исследования подтверждают, что дисбаланс между протеазами макрофагов и их антипротеазами играет важную роль в развитии эмфиземы у человека. Эластолитическая активность культивированных альвеолярных макрофагов, которые были выделены у пациентов, страдавших эмфиземой, оказалась значительно выше, чем активность аналогичных клеток, полученных от больных бронхитом или другими заболеваниями легких. В бронхоальвеолярном лаваже курильщиков выявлено значительно большее содержание альвеолярных макрофагов у лиц с эмфиземой, чем без нее, что позволяет предположить большую эластолитическую нагрузку у первых, несмотря на сравнительно одинаковую эластолитическую активность каждой отдельной клетки. В более поздних исследованиях, где сравнивались показатели бронхоальвеолярного лаважа пациентов, страдавших эмфиземой, было отмечено повышение уровня экспрессии ММП-9 и ММП-1 по сравнению с контролем. Эмфизематозная легочная ткань имеет значительно более высокие уровни ММП-9 и ММП-2 в сравнении с интактной легочной тканью и отражает эластолитическую активность, опосредованную воздействием этих ферментов. Исследование с применением гистохимического метода продемонстрировало повышенное содержание ММП-1, ММП-2, ММП-8 и ММП-9 в легочной ткани больных ХОБЛ [1, 2, 12]. Имеются данные о увеличении экспрессии ММП-1 в легочной ткани пациентов с эмфиземой [1]. ММП-12 «необходима» для развития эмфиземы, индуцируемой сигаретным дымом. У мышей, гомозиготных по выключенному гену ММП-12, в ответ на воздействие сигаретного дыма не повышалось количество макрофагов в легочной ткани и не развивалась эмфизема. Позже было выявлено высокое количество альвеолярных макрофагов и повышенный уровень экспрессии ММП-12 в бронхоальвеолярном лаваже у лиц, страдавших ХОБЛ. Помимо этого установлено повышение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ при воздействии

провоспалительных медиаторов, в виде повышения содержания мРНК ММП-12 в культивированных альвеолярных макрофагах [1].

В ходе патолого-анатомических исследований внезапно погибших молодых курильщиков показано повышенное содержание макрофагов в бронхолах, ассоциированное с развитием центральнодолевой эмфиземы. При морфометрии резецированных человеческих легких обнаружена прямая зависимость между выраженностью эмфиземы и количеством альвеолярных макрофагов, но не было выявлено подобной зависимости от содержания нейтрофилов [1]. Есть предположение, что формирование эмфиземы при ХОБЛ происходит посредством тех же механизмов, что и формирование старческой эмфиземы. Суть данной гипотезы состоит в том, что возникновение эмфиземы связано с нарушением механизмов поддержания и восстановления структуры легких при повреждении и является следствием накопления генных нарушений, а также влияния эндогенных и экзогенных факторов, которые встречаются как при старении, так и при постоянном воздействии сигаретного дыма. Авторы этой теории полагают, что воспаление является не причиной данных нарушений, а вторичной реакцией, связанной с возникновением клеточных и молекулярных повреждений, вызванных экзогенными факторами [7, 26]. Весьма вероятно, что нарушение механизмов восстановления при ХОБЛ связано с иммунологической воспалительной реакцией. В условиях гомеостаза макрофаги осуществляют утилизацию апоптозных клеток, таким образом предотвращая их лизис и выброс токсических и иммуногенных компонентов, а также стимулируя выработку факторов роста (таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста) и противовоспалительных медиаторов, в том числе простагландина E<sub>2</sub> и интерлейкина-10 [6–8]. Роль аутоиммунного ответа в формировании эмфиземы изучена в эксперименте – при интраперитонеальном введении крысам гетерологичных эндотелиоцитов происходит выработка антител против эндотелиальных клеток, особенно против рецептора к сосудистому эндотелиальному фактору роста, что приводит к апоптозу альвеолоцитов и повышению активности ММП-9 и ММП-2 [7, 25]. Эти данные подтверждают участие иммунной системы в нарушении процессов репарации в легких, приводящему к апоптозу и амплификации иммунных дефектов в ткани этих органов [7]. У этих крыс обнаружено повышение Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> в стенке бронхов, которое известно при ХОБЛ. Было показано, что внутрибрюшинная инъекция таких лимфоцитов из селезенки также приводит к развитию эмфиземы в эксперименте [24]. Апоптоз альвеолярных эпителиоцитов и эндотелиоцитов и процессы старения также могут иметь значение в патогенезе эмфиземы [7, 26].

Несмотря на большое число исследований многофакториального каскада системы «протеолиз–антипротеолиз», полученные данные являются

неоднозначными и противоречивыми. Существует необходимость дальнейшего проведения научных изысканий в этой области, касающихся комплексных исследований протеиназно-ингибиторной системы с определением не только структурного состава белков, активности протеолитических ферментов и их ингибиторов, но и генов-промоуторов, для разработки основ программ предиктивной диагностики, своевременной профилактики и подбора персонализированной терапии при ХОБЛ.

#### Литература

- Abboud R.T., Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008. No. 4 (12). P. 361–367.
- Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003. No. 28. P. 12–24.
- Baraldo S., Bazzan E., Zanin M.E. et al. Matrix metalloproteinase-2 protein in lung periphery is related to COPD progression // *Chest.* 2007. No. 132. P. 1733–1740.
- Bartalesi B., Cavarra E., Fineschi S. et al. Different lung responses to cigarette smoke in two strains of mice sensitive to oxidants // *Eur. Respir. J.* 2005. No. 25. P. 15–22.
- Belvisi M.G., Bottomley K.M. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs // *Inflam. Res.* 2003. Vol. 52, No. 3. P. 95–100.
- Churg A., Wang R.D., Tai H., et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. No. 170. P. 492–498.
- Deshmukh H.S., Case L.M., Wesselkamper S.C. et al. Metalloproteinases mediate mucin 5AC expression by epidermal growth factor receptor activation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. No. 171. P. 305–314.
- Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity // *J. Physiol. Pharmacol.* 2008. Vol. 59, No. 6. P. 19–34.
- Elkington P.T.G., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology // *Thorax.* 2006. No. 61. P. 259–266.
- Fiřez L., Kirschvink N., Zhang W.H. et al. Effects of betamethasone on inflammation and emphysema induced by cadmium nebulisation in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 606, No. 1–3. P. 210–214.
- Gueders M.M., Foidart J.M., Noel A., Cataldo D.D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. No. 533. P. 133–144.
- Hegab A.E., Sakamoto T., Uchida Y. et al. Association analysis of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 gene polymorphisms with COPD in Egyptians // *Respir. Med.* 2005. No. 99. P. 107–110.
- Hongao Z., Yuening L., Tian H., Zheman F. Contents lists available at Science Direct. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke // *Toxicology Letters.* 2009. No. 189. P. 225–234.
- Ito I., Nagai S., Handa T. et al. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. No. 172. P. 1378–1382.
- James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30, No. 1. P. 134–155.
- Joos L., He J.Q., Shepherdson M.B. et al. The role of matrix metalloproteinases polymorphisms in the rate of decline in lung function // *Hum. Mol. Genet.* 2002. Vol. 11, No. 5. P. 569–576.
- Kim S.E., Thanh Tuy T.T., Lee J.H. et al. Simvastatin inhibits induction of matrix metalloproteinase-9 in rat alveolar macrophages exposed to cigarette smoke extract // *Exp. Mol. Med.* 2009. Vol. 41, No. 4. P. 277–287.
- Liu Y., Lee K., Perez-Padilla R., et al. Outdoor and indoor air pollution and COPD-related diseases in high- and low-income countries // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008. Vol. 12, No. 2. P. 115–127.
- Louhelainen N., Rytel P., Haahtela T. et al. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation // *BMC Pulm. Med.* 2009. No. 9. P. 25.
- MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thoracic Soc.* 2005. No. 2. P. 258–266.
- Morris A., Kinnear G., Wan W.Y. et al. Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 327, No. 3. P. 851–862.
- Nuti E., Panelli L., Casalini F. et al. Design, synthesis, biological evaluation, and NMR studies of a new series of arylsulfones as selective and potent matrix metalloproteinase-12 inhibitors // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52, No. 20. P. 6347–6361.
- Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications // *Cur. Med. Chem.* 2009. Vol. 16, No. 10. P. 1214–1228.
- Shapiro S.D., Goldstein N.M., Houghton A.M. et al. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice // *Am. J. Pathol.* 2003. No. 163. P. 2329–2335.
- Sullivan A.L., Simonian P.L., Falta M.T. et al. Oligoclonal CD4<sup>+</sup> T cells in the lungs of patients with severe emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. No. 172. P. 590–596.
- Taraseviciene-Stewart L., Scerbavicius R., Choe K.H. et al. An animal model of autoimmune emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. No. 171. P. 734–742.
- Tuder R.M., Yoshida T., Arap W. et al. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006. No. 3. P. 503–511.
- Valenřa S.S., Porto L.C. Immunohistochemical study of lung remodeling in mice exposed to cigarette smoke // *J. Bras. Pneumol.* 2008. Vol. 34, No. 10. P. 787–795.
- Zhou M., Huang S.G., Wan H.Y. et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China // *Chin. Med. J. (Engl.)* 2004. No. 117. P. 1481–1484.
- Ziora D., Dworniczak S., Kozielski J. Induced sputum metalloproteinases and their inhibitors in relation to exhaled nitrogen oxide and sputum nitric oxides and other inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Physiol. Pharmacol.* 2008. Vol. 59, No. 6. P. 809–817.

Поступила в редакцию 03.02.2011.

#### ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN FORMING MORPHOFUNCTIONAL IMBALANCE OF AIRWAYS IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

V.A. Nevzorova, T.V. Tilik, E.A. Gilifanov, E.A. Panchenko, S.E. Vakhrusheva, V.V. Tilik

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Avenue, Vladivostok, 690950, Russia)

**Summary** – The authors deem the chronic obstructive lung disease to be nicotine-associated disease that mostly results from the imbalance in the ‘proteolysis–antiproteolysis’ system. The matrix metalloproteinases are independent factors that play an important role in forming respiratory ways inflammation. From the present-day standpoint of the pathogenesis of chronic obstructive lung disease, the authors consider the role of various representatives of the matrix metalloproteinases’ class and summarise the current data about the independent action of these enzymes on the pulmonary tissue, and their important function in the progradient course of the inflammatory response in the respiratory ways.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, matrix metalloproteinases, pulmonary emphysema, smoking.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 2. p. 9–13.