

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОПЕПТИДАЗЫ ММП-1 В СЫВОРОТКЕ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ СКЛЕРОЗОМ

**Рябцева Т. В.**

*Кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологической химии  
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский  
университет», г. Минск, Беларусь  
ta-yana@yandex.by;*

**Демидовец В. А.**

*Студентка педиатрического факультета учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский университет» г. Минск, Беларусь,  
varya.dzemidovets@mail.ru;*

**Чиж К. А.**

*Кандидат медицинских наук, доцент 2-й кафедры внутренних болезней  
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский  
университет», г. Минск, Беларусь;*

**Апанасович В. Г.**

*Кандидат медицинских наук, доцент 2-й кафедры внутренних болезней  
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский  
университет», г. Минск, Беларусь;*

**Аннотация.** В данной статье авторы исследовали концентрацию эндопептидазы ММП-1 в сыворотке крови пациентов с системным склерозом. Концентрацию ММП-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Авторы проанализировали её изменение по сравнению с концентрацией данной молекулы в сыворотке здоровых доноров. На основе проведенного исследования установлено, что определение концентрации эндопептидазы ММП-1 в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия при системной склеродермии.

**Ключевые слова:** системный склероз; матриксные металлопротеиназы; фиброз

## DETECTION OF MMP-1 ENDOPEPTIDASE IN SERUM OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

**Ryabtseva T. V.**

*Candidate of Biological Sciences, Assistant of the Department of Biological  
Chemistry of the Educational Establishment "Belarusian State Medical University",  
Minsk, Belarus*

*ta-yana@yandex.by;*

**Dzemidovets V. A.**

*Student of the pediatric faculty of the educational institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus*

*varya.dzemidovets@mail.ru;*

**Chyzh K. A.**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the 2nd Department of Internal Diseases of the Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus;*

**Apanasovich V. G.**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the 2nd Department of Internal Diseases of the Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus;*

**Annotation.** *In this article, the authors investigated the concentration of MMP-1 endopeptidase in the blood serum of patients with systemic sclerosis. The concentration of MMP-1 in blood serum was determined by enzyme immunoassay. The authors analyzed its change in comparison with the concentration of this molecule in the serum of healthy donors. On the basis of the study, it was found that the determination of the concentration of MMP-1 endopeptidase in blood serum can be used as an additional diagnostic criterion for systemic scleroderma.*

**Keywords:** *systemic sclerosis; matrix metalloproteinases; fibrosis*

Системный склероз (прежнее название - системная склеродермия) относится к группе системных заболеваний соединительной ткани, этиология которых на сегодняшний день остается неизвестной, а патогенез связан с аутоиммунными нарушениям. При системном склерозе (СС) отмечается поражение многих органов и систем организма – прежде всего кожи, а также сосудов, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), сопровождающееся характерными фиброзно-склеротическими изменениями. Заболевают преимущественно женщины в возрасте 30-50 лет (соотношение мужчин и женщин -1:5). Несмотря на редкую встречаемость (первичная заболеваемость колеблется от 4 до 20,0 на 1 млн населения в год), СС характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью [1].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинковых эндопептидаз, содержащих ионы цинка  $Zn^{2+}$  в активном центре. Для стабилизации молекулы необходимо также присутствие ионов кальция  $Ca^{2+}$ . ММП-1 гидролизует спиральную область коллагена. Для нормального

функционирования внутриклеточного матрикса (ВКМ) должен поддерживаться баланс между активностью ММП и механизмами их ингибирования. Нарушения этого равновесия приводит к глубоким изменениям состава ВКМ и влияет на клеточную активность. ММП-1 в обычных условиях содержится в тканях в незначительных количествах [2].

ММП-1 синтезируется нормальными и трансформированными фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками, макрофагами. Регуляция экспрессии генов ММП осуществляется на транс- и посттранскрипционном уровнях. Экспрессия ММП увеличивается при стимуляции некоторыми цитокинами – интерлейкинами (ИЛ) -4, -6, -13, эпидермальными факторами роста, факторами роста фибробластов [3]. Уровень ММП-1 в сыворотке крови может отражать изменения состава ВКМ и являться важным биомаркером развития воспалительного процесса при СС.

#### **Материалы и методы.**

В исследовании участвовали 20 пациентов с системным склерозом (СС), из них 18 женщин и 2-е мужчин, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии». Клиническая характеристика: у всех пациентов отмечалось хроническое течение заболевания, 2-я стадия развития; характерны синдром Рейно, трофические нарушения и рецидивирующие язвы «подушечек» пальцев, у 2-х пациентов выявлены кальцинаты, органные проявления (базальный пневмосклероз, эзофагит), минимальная воспалительная активность. Контрольную группу составили практически здоровые доноры (n=10). Концентрацию молекулы ММП-1 в сыворотке крови пациентов с СС и практически здоровых доноров определяли методом иммуноферментного анализа. Для статистического анализа использовали методы непараметрической статистики и ROC-анализ. Результаты представлены в виде медианы и 25-75 перцентилей.

#### **Результаты и их обсуждение.**

Медианная концентрация молекулы адгезии ММП-1 в сыворотке крови пациентов с СС в группе исследования составляет 2642,4 (1864,6; 3909,1) нг/мл (рисунок 1), что статистически значимо ( $p \leq 0,03$ ) в 1,6 раз превышает медианную концентрацию данной молекулы в сыворотке крови здоровых доноров (1639,8 (1018,3; 2545,9) нг/мл).

Следует отметить, что у 50% (10) пациентов с СС значения концентраций ММП-1 в сыворотке крови превышали референсные ( $>2545,9$  нг/мл), медианное значение в данной группе пациентов составило 4015,9 (2974,8; 4880,9) нг/мл. У 1 пациента (5%) с СС концентрация ММП-1 в сыворотке крови оказалась ниже референсных значений ( $<1864,6$  нг/мл) и составила 720,2 нг/мл.

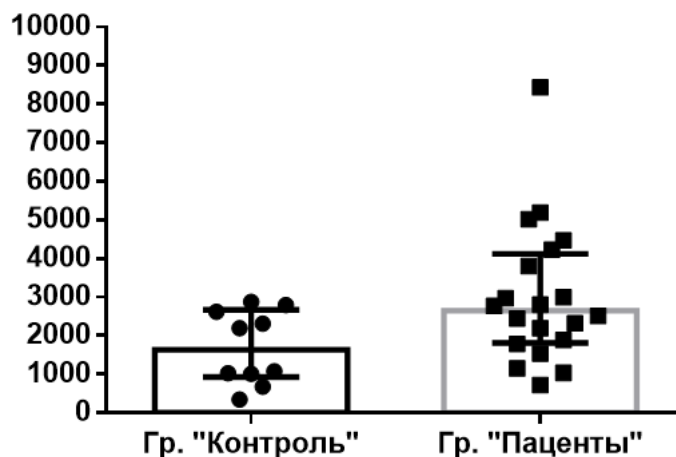


Рисунок 1 – Концентрация ММП-1 в сыворотке крови пациентов с системным склерозом и здоровых доноров

Диагностическую значимость определения ММП-1 в сыворотке пациентов с СС оценили путем расчета площади под ROC-кривой, которая составила  $0,74 \pm 0,09$ . Данное значение по классификации В. П. Леонова соответствует «хорошему» качеству прогностической модели. Порог отсечения для максимальной чувствительности (100%) данной модели составляет  $>700,7$  нг/мл ММП-1 в сыворотке крови. Максимальная специфичность достигается при пороге отсечения  $>2924,0$  нг/мл ММП-1. Баланс между чувствительностью (65%) и специфичностью (70%) данной модели достигается при точке отсечения 2317,0 нг/мл ММП-1 для того, чтобы избежать гипердиагностики.

Таким образом, определение концентрации эндопептидазы ММП-1 в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия при СС.

### Список литературы

1. Rosendahl, A.-H. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma) / A.-H. Rosendahl, K. Schönborn, T. Krieg // J. Med Sci. – 2022. – Vol. 38. – p.187–195.
2. Thode H. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology / Y. Eslambolchi, S. Chopra // Pharmacological Reviews. – 2022. - p. 714-770
3. Neil A. T. Regulation of Myocardial Matrix Metalloproteinase Expression and Activity by Cardiac Fibroblasts / Karen E. P. // IUBMBLife.- 2012.- p. 143-150