

Патоморфологічні механізми руйнації сполучної тканини легень при туберкульозі

О.С. Шевченко¹, І.А. Овчаренко¹, Л.Д. Тодоріко²

1. Харківський національний медичний університет, м. Харків

2. ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Перебудова сполучнотканинної строми легеневої тканини при деструктивному туберкульозі є однією з найважливіших патологічних подій при формуванні залишкових змін у легеневій тканині при туберкульозному запаленні. Більшість хворих на туберкульоз мають деструктивні форми цього захворювання, тому дослідження патоморфологічних змін у легеневій тканині хворих на туберкульоз мають високу актуальність.

Відомо, що утворення порожнин розпаду включає руйнування позаклітинного матриксу, що містить колагенові волокна, які підтримують структуру легень. Руйнування цього матриксу призводить до деструкції легеневої тканини та є наслідком активності ферментів – протеїназ. Одним із продуктів руйнування колагенових волокон легеневої тканини є оксипролін і його фракції.

Доведено, що в легенях волокна колагену розщеплюються матриксними металопротеїназами (ММП), які належать до родини протеїназ та здатні впливати на всі компоненти позаклітинного матриксу. Процес синтезу ММП регулюється на рівні транскрипції, а їх протеолітична активність контролюється активацією проферментів, а також гальмуванням активних ферментів ендogenous інгібіторами, α_2 -макроглобуліном і тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП), які відіграють важливу роль у процесах фіброзу.

Однак важливим є не лише рівень ММП, а і їх співвідношення з ТІМП. Підвищення рівня ТІМП щодо ММП призводить до деградації капілярів міжальвеолярних перегородок, натомість переважання ММП над ТІМП спричиняє руйнування компонентів позаклітинного матриксу.

Останні дослідження вказують на роль альдостерону (АС) у процесах фіброзоутворення. Він здатен активувати моноцити крові, індукувати запалення, призводити до порушень фібринолізу. Також АС може посилювати синтез і накопичення колагену. Підвищені рівні АС, стимулюючи зростання волокон непосмугованих м'язів, сприяють розвитку фіброзу в легенях. Є дані, що АС здатен посилювати деградацію позаклітинного матриксу через активацію ММП.

ВИСНОВКИ. Таким чином, руйнування позаклітинного матриксу є однією з найважливіших патологічних подій при формуванні залишкових змін у легеневій тканині при туберкульозному запаленні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, колаген, оксипролін, матриксна металопротеїназа, інгібітор, альдостерон.

Pathophysiological Mechanisms Destruction of the Lung Connective Tissue in Tuberculosis

O.S. Shevchenko¹, I.A. Ovcharenko¹, L.D. Todoriko²

1. Kharkiv National Medical University, Kharkiv

2. Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Conflict of interests: none

BACKGROUND. The restructuring of the lung tissue stroma during destructive tuberculosis is one of the most important pathological events in the formation of residual changes in the lung tissue during tuberculosis inflammation. Most patients with tuberculosis have destructive forms of this disease. Therefore, studies of pathomorphological changes in the pulmonary tissue of tuberculosis patients are very relevant.

It is known that the formation of cavities involves the destruction of the extracellular matrix, which includes collagen fibers that support the structure of the lungs. The destruction of this matrix leads to the destruction of lung tissue and is a consequence of the activity of proteinase enzymes. One of the products of the destruction of collagen fibers of the lung tissue is oxyproline and its fractions.

It has been proven that in the lungs collagen fibers break down matrix metalloproteinases (MMPs), which belong to the family of proteinases, and are able to affect all component soft extracellular matrix. The process of MMP synthesis is regulated at the transcription level, and the irproteolytic activity is controlled by proenzymes, as well as inhibition of active enzymes

by endogenous inhibitors, α_2 -macroglobulin and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP), which play an important role in fibrosis processes.

However, it is important not only the level of MMP, but also their ratio with TIMP. An increase in the level of TIMP over MMP leads to the degradation of capillaries of the interalveolar septa, while the predominance of MMP over TIMP leads to the destruction of the component soft he extracellular matrix.

Recent studies indicate the role of aldosterone in the processes of fibrosis. It is able to activate blood monocytes, induce in inflammation, lead to impaired fibrinolysis. Also aldosterone is able to enhance the synthesis and accumulation of collagen. Elevated levels of aldosterone, stimulating the growth of smooth muscle fibers, contribute to the development of fibrosis in the lungs. There is evidence that aldosterone is able to enhance the degradation of the extracellular matrix through the activation of MMP.

CONCLUSIONS. Thus, the destruction of the extracellular matrix is one of the most important pathological event in the formation of residual changes in the lung tissue with tuberculous inflammation.

KEY WORDS: tuberculosis, collagen, hydroxyproline, matrix metalloproteinase, inhibit, aldosterone.

Патоморфологические механизмы разрушения соединительной ткани легких при туберкулезе

О. С. Шевченко¹, И. А. Овчаренко¹, Л. Д. Тодорико²

1. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

2. ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Перестройка соединительнотканной стромы легочной ткани при деструктивном туберкулезе является одним из важнейших патологических событий при формировании остаточных изменений в легочной ткани при туберкулезном воспалении. Большинство больных туберкулезом имеют деструктивные формы этого заболевания, поэтому исследования патоморфологических изменений в легочной ткани больных туберкулезом имеют актуальность. Известно, что образование полостей распада включает в себя разрушение внеклеточного матрикса, содержащего коллагеновые волокна, которые поддерживают структуру легких. Разрушение этого матрикса приводит к деструкции легочной ткани и является следствием активности ферментов – протеиназ. Одним из продуктов разрушения коллагеновых волокон легочной ткани является оксипролин и его фракции.

Доказано, что в легких волокна коллагена расщепляются матриксными металлопротеиназами (ММП), которые принадлежат к семье протеиназ и способны влиять на все компоненты внеклеточного матрикса. Процесс синтеза ММП регулируется на уровне транскрипции, а их протеолитическая активность контролируется активацией проферментов, а также торможением активных ферментов эндогенными ингибиторами, α_2 -макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые играют важную роль в процессах фиброза.

Однако важным является не только уровень ММП, но и их соотношение с ТИМП. Повышение уровня ТИМП относительно ММП приводит к деградации капилляров междольвеоллярных перегородок, в то время как преобладание ММП над ТИМП обуславливает разрушение компонентов внеклеточного матрикса.

Последние исследования указывают на роль альдостерона (АС) в процессах фиброобразования. Он способен активировать моноциты крови, индуцировать воспаление, приводить к нарушениям фибринолиза. Также АС способен усиливать синтез и накопление коллагена. Повышенные уровни АС, стимулируя рост гладкомышечных волокон, способствуют развитию фиброза в легких. Имеются данные, что АС способен усиливать деградацию внеклеточного матрикса через активацию ММП.

ВЫВОДЫ. Таким образом, разрушение внеклеточного матрикса является одним из важнейших патологических событий при формировании остаточных изменений в легочной ткани при туберкулезном воспалении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, коллаген, оксипролин, матриксная металлопротеиназа, ингибитор, альдостерон.

Перебудова сполучнотканної стром легеневої тканини при деструктивному туберкульозі є однією з найважливіших патологічних подій при формуванні залишкових змін у легеневої тканини при туберкульозному запаленні [1]. Більшість хворих на туберкульоз мають деструктивні форми цього захворювання, тому дослідження патоморфологічних змін у легеневої тканини хворих на ТБ мають високу актуальність.

Дослідження мало на меті аналіз механізмів руйнування та перебудови легеневої тканини при деструктивному туберкульозі.

Було проаналізовано близько 200 літературних наукових джерел із ресурсів PubMed, Web of Science та Google Scholar на дану тематику за останні 10 років.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

До складу позаклітинного матриксу входять структурні глікопротеїни, протеоглікани 3 класу та фібрилярні білки (колаген, еластин) [1].

Колаген становить близько 6% маси тіла. Розташування волокон колагену сприяє його головній функції – забезпечувати міцність тканин на розрив. Існує близько 20 типів ізоколагену (I, II, III типи та ін.), які відрізняються за будовою альфа-ланцюгів тропоколагену, що входить до їхнього складу. Різні тканини складаються з різних типів колагену. Особливістю будови колагенових волокон є те, що 1/3 його складає гліцин, 1/3 – пролін і гідроксипролін, 1% – гідроксизимолін, а також у невеликій кількості – інші амінокислоти.

Продуктом гідролізу колагену та желатину є оксипролін – гетероциклічна амінокислота, що входить до складу желатину (13%), а також колагену. Оксипролін є основним маркером, що дозволяє оцінити процеси катаболізму колагену в організмі. При руйнуванні колагену та желатину оксипролін вивільняється в кровоток у вигляді як вільного олігопептиду, так і у поліпептидній формі, оскільки не може бути повторно використаним для синтезу колагену та желатину. Тому значна частина ендогенного оксипроліну, що міститься в біологічних рідини, є продуктом руйнування різних форм колагену та желатину. Нормальна концентрація оксипроліну (в здорових осіб) у сироватці крові становить 12,68 мкмоль/л, у сечі – 172,5 моль/л.

Оксипролін майже виключно міститься в колагені та желатині, тому його концентрація в крові та сечі вказує на інтенсивність розпаду цих структур. При порушенні обміну сполучної тканини підвищується рівень його вільної фракції та знижується – білковозв'язаної фракції. Вважається, що вільний оксипролін є маркером деструкції сполучної тканини, а рівень білковозв'язаного оксипроліну – маркером репарації.

Чимало досліджень вказують на важливість вивчення процесів руйнування та подальшої реорганізації структур легеневої тканини. Особливо велика увага цьому приділяється при дослідженні ХОЗЛ. При цьому у хворих на туберкульоз зазначені процеси вивчені недостатньо. Декілька дослідників вивчали роль ММП-1 при туберкульозному процесі, зокрема при казеозній пневмонії, та рівні оксипроліну і його фракцій при десимінованому туберкульозі легень. Проте значення факторів фіброзу при деструктивних процесах у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) досі залишається маловивченим. Тому актуальним є вивчення процесів деградації позаклітинного матриксу та факторів, які інгібують цей процес, що значною мірою дозволить підвищити ефективність лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень [1].

Головною патоморфологічною подією при туберкульозі є утворення туберкульозної гранульоми, а згодом, при прогресуванні туберкульозного процесу, формування порожнин розпаду та їх еволюція з подальшим формуванням фіброзних змін у легенях. Після злиття гранульом у туберкульозне вогнище, а кількох туберкульозних вогнищ – у туберкульозні інфільтрати з ділянками казеозного некрозу відбувається інфільтрація казеозних мас імунокомпетентними клітинами, які, своєю чергою, продукують протеолітичні ферменти, що призводить до розплавлення казеозних мас і формування порожнин розпаду та каверн. Як і при будь-якому іншому запаленні, при туберкульозному запаленні в крові з'являються цитокіни.

Цитокіни зумовлюють міграцію імунокомпетентних клітин до вогнища запалення; відповідно, чим більший патологічний осередок, тим масивніша міграція імунокомпетентних клітин.

Активовані цитокінами нейтрофіли, моноцити, макрофаги, фібробласти, ендотеліальні й епітеліальні клітини синтезують і секретують протеолітичні ферменти, у тому числі матриксні металопротеїнази (ММП). Фізіологічна функція металопротеїназ полягає в ремоделюванні тканин, ангиогенезі та формуванні кісткової тканини [2, 3].

Вважалося, що колагенові волокна здатні утворювати доволі стійкі структури, однак сьогодні відомо, що ці структурні білки схильні до швидкого метаболізму. Матрикс являє собою лабільне утворення через добре збалансовані дії металопротеїназ, протеолітичних ферментів і тканинних інгібіторів, що протидіють їм. Перебудова сполучної тканини супроводжується змінами в клітинному матриксі з проліферацією фібробластів, порушенням будови колагенових волокон, підвищенням кількості колагену на фоні стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Дотепер достовірно не відомо, які фактори беруть участь в активації ММП, однак напевне визначено, що цитокіни та пептидні фактори росту здатні активувати ММП.

ММП – велика родина Zn- та Ca-залежних ендопептидаз, які структурно і функціонально споріднені між собою та здатні до перебудови всіх відомих компонентів екстрацелюлярного матриксу, а також нематриксних молекул [4]. Уперше металопротеїнази було відкрито Дж. Гросом і Ч.М. Лепіром в 1962 році при вивченні перетворень у хвості пугловка. За здатність до специфічного гідролізу всіх основних білків матриксу в 1980-х роках ці ферменти отримали назву металопротеїназ, або матриксинів [5]. Рентгенструктурний аналіз та ЯМР-спектроскопія дозволили в подальшому визначити структури багатьох ММП [6].

На сьогодні відомо понад 60 різноманітних ферментів, що входять до складу родини металопротеїназ, з них 28 присутні в тканинах людини [7]. Усі металопротеїнази мають загальні властивості: здатні до гідролізу основних компонентів позаклітинного матриксу; мають Zn^{2+} у своєму активному центрі та використовують Ca^{2+} для стабілізації молекули; секретуються клітинами в неактивній формі; їхня каталітична активність пригнічується специфічними тканинними інгібіторами – тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП).

Металопротеїнази є гомологічними білками, що класифікуються на 3 групи, до яких входить 6 підродин залежно від субстратної специфічності:

I. ММП секреторного типу (класичні, вільні, розчинні):

1. Колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18);
2. Желатинази (ММП-2, ММП-9);
3. Стромелізини (ММП-3, ММП-10, ММП-11);
4. Матрилізини (ММП-7, ММП-26);

II. ММП, зв'язані з клітинними мембранами (мембрано-зв'язані ММП-14, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25);

III. Некласифіковані ММП, не віднесені до жодної з підродин (ММП-11, ММП-12, ММП-19, ММП-20) [5].

Нині найбільш вивченими є представники першої підродини колагеназ. ММП-1 (інтерстиційна колагеназа) є першим тканинним ферментом, що гідролізує спіральну ділянку колагену. Основним субстратом для неї є спіральні фібрили колагену I, II та III типів, а продукти їхнього розпаду, своєю

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

чергою, стають субстратом для подальшого розщеплення желатиназами та стомелізинами. ММП-1 синтезується нормальними і трансформованими фібробластами, хондроцитами, епітеліоїдними клітинами, макрофагами, кератиноцитами, остеобластами.

До другої родини входять желатинази: желатиназа А (ММП-2) та желатиназа В (ММП-9). Ці ферменти інтенсивно гідролізують желатини, що були попередньо отримані з різних типів колагенів, а також деякі білки сполучнотканинного матриксу (еластин, вітронектин). Поряд із цим вони гідролізують колаген V та IV типів й еластин у складі базальних мембран. ММП-2 продукується багатьма нормальними клітинами (фібробластами, макрофагами, моноцитами), а розщеплення нею колагену I типу подібне дії ММП-1 на колаген. ММП-2 здатна розщеплювати колагени VII та X типів, гідролізувати фібронектин, ламінін [5].

ММП-9 (маса 92 kDa) була виділена з нейтрофілів і макрофагів; з фібробластів, хондроцитів, Т-лімфоцитів й ендотеліальних клітин після стимуляції їх цитокінами, фоболовим ефіром, онкогенами, а також з інфікованих клітин [8]. Субстратами для неї слугують денатурований колаген I типу (желатин), нативні колагени IV, V, VI, X та XI типів, фібриноген, вітронектин, IL-1 й ентактин, що з'єднує ламінін і колаген IV типу. ММП-9 бере участь у процесах запалення, ремоделювання тканин і репарації, мобілізації матриксзв'язаних фактів росту та процесингу цитокинів. Її експресія корелює з десмоплазією (неправильною орієнтацією колагенових волокон) [8]. Головними продуцентами ММП-9 є макрофаги, також ММП-9 сприяє міграції нейтрофілів через базальну мембрану [7].

До третьої підродини (стромелізинів) відносяться 3 ферменти: стромелізин-1 (ММП-3), стромелізин-2 (ММП-10) і стромелізин-3 (ММП-11). До них також належать транзини, протеогліканаза, активатор проколагену. Стромелізини гідролізують еластин і колаген IV, V, X та XI типів, та також активні щодо фібронектину [6].

ММП синтезуються в організмі у вигляді проферментів і секретуються в латентній формі. Активація проферменту відбувається за участю низки протеаз поза клітиною та на її поверхні. Активність ферментів залежить від рівня експресії їх генів і від наявності їх активаторів та інгібіторів. Рівень експресії генів, що кодують ММП та стабільність їх мРНК, швидко змінюється в процесі ремоделювання позаклітинного матриксу. Експресію та секрецію ММП стимулюють цитокіни [6].

Посттрансляційна регуляція включає в себе активацію проферменту, перебіг якої може мати кілька шляхів. Це ступінчаста активація зв'язаного з мембранами проферменту за так званим cystein-switch механізмом; активація поверхні клітини; внутрішньоклітинна активація. Активаторами проформ ММП є різні позаклітинні протеїнази [9]. Активація латентного ферменту являє собою один з найважливіших етапів регуляції активності ММП. Перетворення більшості проферментів в активну форму може відбуватися під дією серії нових протеїназ тканин і сироватки крові, до яких віднесено урокіназу, еластазу, внутрішньоклітинний фурип, трипсин, хімотрипсин, калікреїн, катепсин G, тромбін, нейтрофільну еластазу, термолізин. У досліджах *in vitro* активаторами ММП можуть виступати триптаза та хімаза мастоцитів (триптаза здатна активувати простромелізин-1, а хімаза – простромелізин-1 і проколагеназу-3). Також ММП самі по собі здатні

бути активаторами. До активації проММП-9, яка перебуває в неактивному комплексі з ТІМП-1, залучена ММП-3. У цьому процесі бере участь також еластаза лейкоцитів, що вибірково розщеплює ТІМП-1 і тим самим дає можливість ММП-3 активувати проММП-9 [9].

Активація у навколишньоклітинному та позаклітинному просторі ММП, що секретується в латентній формі, починається з обмеженого протеолізу в N-кінцевому домені пропептиду, що зумовлює конформаційні зміни та розрив Zn^{2+} -Cys зв'язків. Далі модифікована ММП аутокаталітично розщеплює пептидний ланцюг, результатом чого є утворення молекули активованого ферменту.

ММП мають кілька перехрестів із цитокиною мережею. Прозапальні цитокіни та фактори росту здатні регулювати експресію ММП. Активація клітин цитокінами призводить до збільшення процесингу ММП з неактивних зимогенів до активних форм ферменту. Цитокіни та їхні рецептори також можуть слугувати субстратами для дії ММП. Прозапальні цитокіни здатні руйнувати й інактивувати ММП-1, -2, -3 та -9. Додатково деградація білків матриксу, таких як декорин, опосередкована ММП-2, -3 та -7, вивільняє фактори росту (TGF- β 1), які запасуються в матриксі [10]. Багато зв'язаних з мембраною цитокинових рецепторів і молекул адгезії можуть вивільнятися з поверхні клітин під дією ММП, що відносяться до конвертаз. Це може пригнічувати сигнали з поверхні клітин за допомогою віддалення рецептора або розширення впливу молекул при вивільненні активних розчинних форм [9].

Активність ММП у фізіологічних умовах регулюється специфічними тканинними інгібіторами – ТІМП, що пригнічують активність ММП через утворення комплексу з ММП у співвідношенні 1:1. Виділення ТІМП з комплексу індукуює активацію ММП. Насамкінець, позаклітинна протеолітична активність ММП визначається балансом між активною формою ферменту та його специфічним інгібітором. ТІМП містяться в усіх видах сполучної тканини [8].

На сьогодні добре вивчені чотири ТІМП, виділені з різних тканин людини: ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4, які різною мірою експресовані в нормальних і патологічно змінених клітинах різних тканин і відрізняються за локалізацією. Так, ТІМП-1 та ТІМП-2 розчинні й локалізовані у міжклітинному просторі, а ТІМП-3 зв'язана з компонентами позаклітинного матриксу. Є дані, що мРНК ТІМП-4 на високому рівні експресується в міокарді, а на низькому – в нирках, підшлунковій залозі, товстому кишечнику та яєчках. Між собою ТІМП розрізняються за специфічністю їх зв'язків із ММП. Вважається, що ТІМП-1 інгібує переважно желатиназу В (ММП-9), а ТІМП-2 значно краще пригнічує желатиназу А (ММП-2). ТІМП-3 здатен до інгібування як ММП-2, так і ММП-9. Насправді вплив окремих білків ТІМП на ММП дещо складніший. Через надмірну активацію ММП-9 та зниження синтезу ТІМП-1 відбувається деструкція колагенових структур у легенях [6]. Кожен із білків ТІМП здатен інгібувати практично будь-яку молекулу ММП, але з різними константами – інгібування в різних тканинах [11]. Відомо, що експресія ТІМП-2 та ТІМП-3 знижується при інфікуванні мікобактерією туберкульозу (МБТ) макрофагів людини, а ТІМП-1 – при інфікуванні епітеліоїдних клітин [12]. Окремі автори вказують на особливу желатинолітичну активність ТІМП-1 у туберкульозній грануломі [13].

Усі ТІМП складаються з двох доменів, що фіксуються шістьма дисульфідними зв'язками. Один домен (N-кінцевий домен) відповідає за інгібування, другий

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

(С-кінцевий домен) – за зв'язок із прожелатиназами, а також стимулює клітинну проліферацію. ТІМР зв'язуються з про-ММР й активними ММР стехіометрично, інгібуючи таким чином як аутокаталітичну активацію латентних форм ММР, так і активні ферменти. При дисоціації комплексу інгібітор і фермент здатні вивільнитися в інтактному вигляді [14].

ТІМР-1 та ТІМР-2 здатні здійснювати функції факторів росту, стимулюючи ріст кератиноцитів, фібробластів й еритроїдних клітин. Інший ендогенний інгібітор ММР – α_2 -макроглобулін, відомий як універсальний інгібітор протеаз плазми та сироватки крові, – не залежить від їх субстратної специфічності. Своєю чергою, інгібітори можуть бути інактивовані за допомогою низки протеїназ – трипсину, хімотрипсину, стромеліну-3 та еластази нейтрофілів [14].

Оскільки ММР є головними ферментами метаболізму компонентів сполучної тканини, вони беруть участь у різноманітних фізіологічних і патологічних процесах, що потребують продукції та міграції клітин, а також перебудови позаклітинного матриксу. ММР змінюють активність факторів росту, цитокінів або їхніх рецепторів, тобто відіграють основну роль у процесах обміну білків сполучної тканини і, сукупно, здатні до гідролізу всіх компонентів позаклітинного матриксу.

ММР задіяні в розвитку різних патологічних процесів, як-от:

- 1) руйнування тканин при злоякісних інвазіях та метастазуванні, ревматоїдному артриті, остеоартрозі, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, захворюваннях пародонта, нейрозапальних хворобах;
- 2) процеси фіброзу при цирозі печінки, захворюваннях легень, отосклерозі та розсіяному склерозі;
- 3) послаблення міжклітинного матриксу при дилатаційній кардіоміопатії, анеризмі аорти.

Головна біологічна функція ММР полягає у видаленні компонентів позаклітинного матриксу та полегшенні внутрішньотканинного руху різноманітних клітин; зокрема, вони допомагають міграції нейтрофілів до зони запалення. ММР відіграють суттєву роль у процесах міграції клітин, що є учасниками запалення, до зон паренхіматозної деструкції та в протеолітичних процесах у легеневій тканині [15]. У нормальних умовах клітини легень не експресують ММР-9. При інфекції та запальних захворюваннях клітини бронхіального епітелію, альвеолярні клітини, клітини непосмугованих м'язів і фібробласти починають синтезувати ММР-9. Сталість рівня ММР-9 забезпечується за рахунок нейтрофілів й еозинофілів. При запаленні до секреції ММР-9 приєднуються макрофаги, мастоцити та лімфоцити [1]. Так, альвеолярні макрофаги хворих на емфізему продукують значно більший об'єм ММР-9 порівняно з клітинами здорових осіб. При фіброзі легень спостерігаються підвищені концентрації ММР-9, рівень яких корелює з рівнем нейтрофілів у мокротинні, а співвідношення ММР-9/ТІМР-1 у мокротинні можна використовувати для визначення ступеня фіброзу в легенях [14]. Група дослідників вказує на удвічі вищі рівні ММР-9 у пацієнтів із легеневою патологією, що супроводжується надмірним фіброзоутворенням [14]. При туберкульозному процесі МБТ здатні зумовлювати експресію ММР-9 в організмі хазяїна [16]. Так, у хворих на туберкульоз легень рівні ММР-9 були майже втричі вищими за рівні здорових осіб. Також встановлені зв'язки між рівнем ММР-9 і рентгенологічними змінами в легенях хворих на туберкульоз: при незначних рентгенологічних змінах концентрація ММР-9 була нижчою. Визначення рівня

ММР-9 можна використовувати як додатковий діагностичний тест при туберкульозі легень [17].

Антагоністами ММР, що беруть участь у деструкції легеневої тканини, вважають ТІМР-1 і ТІМР-2 [16]. На противагу матриксинам ТІМР пригнічують клітинну міграцію, ангіогенез і чинять протипухлинний ефект [15].

ММР регулюють дію ростових факторів: судинного ендотеліального фактора росту фібробластів, епітеліального фактора росту та інсуліноподібного фактора росту. ММР-2, -3, -7 та -9 сприяють активації трансформуючого фактора росту β , що є хемоатрактантом для моноцитів, звільняючи його з матриксу.

Ферменти з групи ММР (-2, -3, -9) через регуляцію катаболізму компонентів позаклітинного матриксу та клітинно-матриксні взаємодії впливають на проникність судинної стінки й ангіогенез [13].

Підвищення експресії ММР може поліпшити потенціал регенерації ран. Проте більш високі концентрації ММР та серії нових протеаз призводять до порушення або змін компонентів матриксу, необхідних для реепітелізації [17].

Утворення нових кровоносних судин є необхідним етапом у процесах розвитку організму, загоєння ран і запалення. Суть цього етапу полягає в конструкції ендотеліальних клітин і зменшенні щільності міжклітинних контактів, що відбувається після розширення судин і збільшення їхньої проникності. Як наслідок, базальна мембрана руйнується під дією протеаз, у тому числі ММР. Своєю чергою, пул ендотеліальних клітин під дією ангіогенних факторів мігрує через зруйновану базальну мембрану до паренхіми, у результаті чого формуються незрілі капілярні петлі [14].

Утім, важливим є не лише рівень ММР, а і їхнє співвідношення з ТІМР. У здорових осіб має місце баланс протеаз/антипротеаз. Підвищення рівня ТІМР щодо ММР призводить до деградації капілярів міжальвеолярних перетинок, натомість переважання ММР над ТІМР спричиняє руйнування компонентів позаклітинного матриксу [1]. Вважається, що в здорового індивіда співвідношення ММР-9/ТІМР-1 має дорівнювати 1:1 [12]. Є дані, що використання універсального синтетичного інгібітора ММР в експериментальних моделях здатне попереджати альвеолярну деструкцію.

Повний перелік агентів, які беруть участь у деструкції та подальшому фіброзоутворенні не визначений, однак відомо, що альдостерон шляхом зв'язування з мембранними рецепторами активує фібробласти до синтезу колагену. Також альдостерон може активізувати ендотеліальну дисфункцію та дисфункцію барорецепторів. Альдостерон здатен активувати моноцити крові, індукувати запалення, призводити до порушень фібринолізу. Поряд із цим альдостерон здатен посилювати синтез та накопичення колагену I та III типів [18]. В експерименті на щурах було встановлено, що за участю альдостерону пошкоджується капілярна мембрана альвеол. Результати низки досліджень вказують, що окремі клітини легень мають рецептори до альдостерону, це підтверджує його участь в активному транспорті. На через капілярну мембрану альвеол. Підвищені рівні альдостерону, стимулюючи зростання лейоміоцитів, фібробластів, сприяють розвитку фіброзу в легенях [19]. Синтез колагену в легеневій тканині контролюється станом позаклітинного матриксу. Є дані, що альдостерон здатен посилювати деградацію позаклітинного матриксу через активацію ММР [17].

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що альдостерон також виступає як прозапальний агент при деструктивному туберкульозі легень [17]. При деструкції легеневої тканини відбувається підвищення рівнів альдостерону через зменшення площі газообміну та розвиток гіпоксії, що призводить до стимуляції продукції альдостерону й інших гормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [18].

Також дані низки досліджень вказують на роль альдостерону в процесах фіброзоутворення та його вплив на збільшення продукції ТІМП-1 [19].

Відома роль альдостерону в розвитку фібротичних змін при ХОЗЛ, однак його вплив на процеси фіброзоутворення при туберкульозі досі залишається маловивченим.

Таким чином, різні механізми розпаду колагену, активність ММП та їх інгібіторів, рівні протеаз, тобто співвідношення розщеплення та видалення молекул колагену, істотно

впливають на перебудову позаклітинного матриксу при альвеолярному пошкодженні [20].

Висновки

Загоєння туберкульозних каверн є одним з головних факторів при визначенні ефективності лікування хворих на туберкульоз. Збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз як із первинною, так і з вторинною резистентністю збудника спричиняє труднощі при їх лікуванні. Тому вивчення механізмів руйнування та подальшого фіброзоутворення є важливим. Це дозволить вплинути на механізми перебудови легеневої тканини та в такий спосіб скоротити терміни лікування хворих на туберкульоз і сприяти формуванню мінімальних залишкових змін після перенесеного захворювання.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Elkington PT, D'Armiento JM, Friedland JS. Tuberculosis immunopathology: the neglected role of extracellular matrix destruction. *Science translational medicine*. 2011; 3 (71): 71-76.
2. Jeon DS, et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *J. Korean Med. Sci*. 2011; 26: 33-41.
3. Sivangala R, et al. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with tuberculosis and their household contacts. *Scand. J. Immunol*. 2014; 79 (3): 197-205.
4. Lee EJ, et al. Comparison of the Effects of Matrix Metalloproteinase Inhibitors on TNF- α Release from Activated Microglia and TNF- α Converting Enzyme Activity. *Biomolecules Therapeutics*. 2014; 5: 414-419.
5. Iyer RP, et al. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Heart and Circulatory Physiology*. 2012; 17: 919-930.
6. Zitka O, et al. Matrix Metalloproteinases. *Current Medicinal Chemistry*. 2010; 17 (31): 3751-3768.
7. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И. Иммуногенетическое предопределение нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 11: 4-9.
8. Kim SE, et al. Simvastatin inhibits induction of matrix metalloproteinase-9 in rat alveolar macrophages exposed to cigarette smoke extract. *Exp. Mol. Med*. 2009; 41(4): 277-287.
9. Bellayr IH, Mu X, Li Y. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. *Future Med. Chem*. 2009; 1: 1095-1111.
10. Green JA, et al. In an in vitro model of human tuberculosis, monocytemicroglial networks regulate matrix metalloproteinase-1 and -3 gene expression and secretion via a p38 mitogen activated protein kinase-dependent pathway. *J. Neuroinflammation*. 2013; 10: 107.
11. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010; 1830 (1): 55-71.
12. El Margoushy NM, Khaled AT. Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013; 62: 235-240.
13. Vatansever S, et al. Potential role of matrix metalloproteinase-2, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Clinical and Investigative Medicine*. 2009; 4: 293-300.
14. Cao J, Zucker S. Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs) URL <http://www.abcam.com/index.html?pageconfig=re-source&rid=11034>. (доступ від 26.12.2014).
15. Volkman HE, et al. Tuberculous granuloma induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium. *Science*. 2010; 327: 466-469.
16. Coussens A, et al. 1- α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*. 2009; 127 (4): 539-548.
17. Seredyuk V. Role of Aldosterone, Mitogenic Growth Factors, Apoptosis Inducers and Pulmonary Arterial Hypertension in the Formation and Progression of Chronic Pulmonary Heart Disease. *The Pharma Innovation Journal*. 2013; 5 (2): 36-40.
18. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs*. 2009; 9 (69): 1153-1171.
19. Hung CS, et al. Aldosterone Induces Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Expression and further Contributes to Collagen Accumulation. *Hypertension*. 2016; 4 (67): 1309-1320.
20. Феценко Ю.І., Тодоріко Л.Д., Кушко М.М., Гуменюк М.І. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. *Укр. пульмонолог. журн*. 2018; 2: 6-10.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Шевченко Ольга Станіславівна

Завідувачка кафедри фізіотерії та пульмонології
Харківського національного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
4, просп. Науки, Харків, 61022, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5476-3981

Овчаренко Ірина Анатоліївна

Асистент кафедри фізіотерії та пульмонології
Харківського національного медичного університету.
4, просп. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6953-9029

Тодоріко Лілія Дмитрівна

Завідувачка кафедри фізіотерії та пульмонології
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет».
Д-р мед. наук, професор.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

Shevchenko Olga Stanislavivna

Head of the department, prof., Doctor of Medical Sciences,
Department of phthysiology and pulmonology,
Kharkiv national medical university.
4 Avenue of Science, Kharkiv, Ukraine, 61022.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5476-3981

Ovcharenko Iryna Anatoliivna

Assistant of the department of phthysiology and pulmonology,
Kharkiv national medical university.
4 Avenue of Science, Kharkiv, 61022, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6953-9029

Todoriko Liliia Dmytrivna

Head of Department of Phthysiology & Pulmonology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University».
DM, professor.
2 Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

Шевченко Ольга Станіславівна

Тел.: +380577077380
E-mail: diva5002007@yahoo.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-2-14-20