

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОПЕПТИДАЗЫ ММП-1 И МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ sICAM-1 В СЫВОРОТКЕ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ СКЛЕРОЗОМ

В.А. Демидовец, Т.В. Рябцева

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Varya.dzemidovets@mail.ru

В данной статье авторы исследовали концентрацию эндопептидазы ММП-1 и молекулы адгезии sICAM-1 в сыворотке крови пациентов с системным склерозом. Концентрацию ММП-1, sICAM-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Авторы проанализировали их изменения по сравнению с концентрацией данной молекулы в сыворотке здоровых доноров. На основе проведенного исследования установлено, что определение концентрации эндопептидазы ММП-1 и молекулы адгезии sICAM-1 в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительных диагностических критериев при системной склеродермии.

Ключевые слова: системный склероз; матриксные металлопротеиназы; фиброз

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) отмеча-

ется 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.

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.

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), 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).

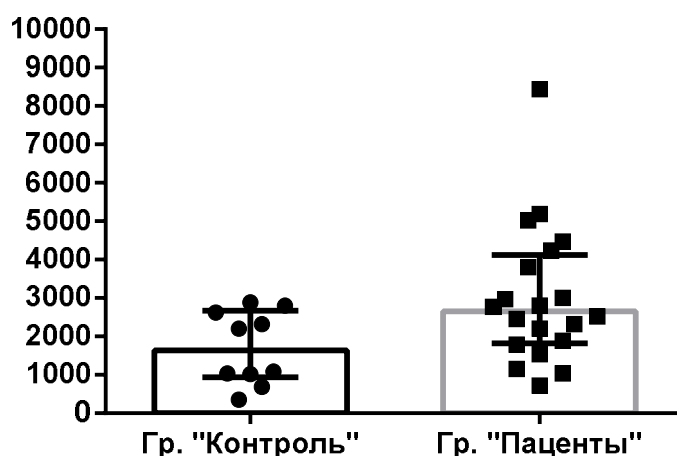


Рисунок – Концентрация ММП-1 в сыворотке крови пациентов с системным склерозом и здоровых доноров

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.

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.

Молекулы внутриклеточной адгезии sICAM-1 присутствует на мембранах фибробластов, тканевых макрофагов, эндотелиальных и дендритных клеток. Её экспрессия увеличивается при стимуляции цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-6). От уровня экспрессии sICAM-1 на мембране эндотелиальных клеток зависит миграция лейкоцитов из сосудистого русла в окружающие ткани. Для очагов ССД характерна высокая экспрессия sICAM-1, который может способствовать инвазии Т-клеток, привлеченных локальным повышением уровня ТФР- β . Уровень sICAM-1 в сыворотке крови может отражать степень активации клеток эндотелия и может являться важным биомаркером развития васкулопатии при ССД.

Концентрацию молекулы sICAM в сыворотке крови пациентов с СС и практически здоровых доноров определяли методом иммуноферментного анализа. Для статистического анализа использовали методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы и 25-75 перцентилей.

Медианная концентрация молекулы адгезии sICAM в сыворотке крови пациентов с ССД в группе исследования составила 14,94 (12,85;21,62) нг/мл, что статистически значимо не отличалось от медианной концентрации данной молекулы в сыворотке крови здоровых доноров – 17,03 (15,20; 20,57) нг/мл. Однако следует отметить, что 25% пациентов с ССД имели значение концентрации sICAM в сыворотке крови выше референсных значений ($>20,57$ нг/мл), медианное значение в данной группе пациентов составило 64,73 (50,54; 70,11) нг/мл. У 45% пациентов с ССД концентрации sICAM в сыворотке крови была ниже референсных значений ($<15,20$ нг/мл), медианное значение концентрации в данной группе равнялось 12,78 (10,81; 13,45) нг/мл.

Выводы. Определение концентрации эндопептидазы ММП-1 в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия при СС. Изменения концентрации молекулы адгезии sICAM в сыворотке крови пациентов с ССД может изменяться в широких пределах и требует дальнейшего анализа с целью изучения взаимосвязи концентрации данной молекулы с активностью аутоиммунного воспаления, а также с проведенной терапией.

Список использованных источников

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. // IUBMLife.- 2012.- p. 143-150
4. Morrisroe, K. Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort // K. Morrisroe, M. Hudson, M. Baron et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2018. – Vol. 36, N4. – p. 53–60.
5. Toledo, D.M. Macrophages in systemic sclerosis: novel insights and therapeutic implications. / D.M. Toledo, P.A. Pioli. // Curr. Rheumatol. Rep. – 2019. – p. 21–31.