

## Роль матричной металлопротеиназы-9 в генезе хронического воспаления бронхов у детей с бронхиальной астмой

А.А. Лебедеенко, О.Е. Семерник, М.В. Дударева, Е.Б. Тюрина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## The role of matrix metalloproteinase-9 in the genesis of chronic bronchi inflammation in children with bronchial asthma

A.A. Lebedenko, O. E. Semernik, M.V. Dudareva, E.B. Tyurina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Бронхиальная астма, как наиболее распространенное заболевание дыхательных путей, представляет актуальную проблему современной медицины. Матричные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в процессах поддержания воспаления и ремоделирования бронхов при бронхиальной астме.

Цель исследования: изучить роль ММП9, а также особенностей ее наследования в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Характеристика детей и методы исследования. Проведено проспективное обследование 54 детей, страдающих бронхиальной астмой, и 56 здоровых детей с определением уровня ММП9 в сыворотке крови, а также полиморфного варианта 8202A>G гена *MMP9*.

Результаты. У детей, страдающих бронхиальной астмой, содержание ММП9 в сыворотке крови было значительно больше (431,76 [306,15; 612,93] нг/мл), чем у детей контрольной группы (276,05 [160,33; 397,02] нг/мл). Исследование полиморфизма 8202A>G гена *MMP9* у обследованных нами пациентов установило, что аллель G у детей, страдающих бронхиальной астмой, встречается немного чаще (57,5%), чем аллель A (42,5%). При этом как среди больных бронхиальной астмой, так и в контрольной группе преобладали гетерозиготные носители данного полиморфного варианта гена *MMP9*. При сопоставлении частот генотипов и аллелей в группе детей, страдающих бронхиальной астмой, с популяционной группой сравнения статистически значимых различий также не выявлено.

Заключение. Концентрация ММП9 в сыворотке крови больных бронхиальной астмой, а также особенности наследования данного фермента оказывают значительное влияние на механизмы развития заболевания.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, металлопротеиназы, воспаление, генотип, ген *MMP9*.

**Для цитирования:** Лебедеенко А.А., Семерник О.Е., Дударева М.В., Тюрина Е.Б. Роль матричной металлопротеиназы-9 в генезе хронического воспаления бронхов у детей с бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 49–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-49-54

Bronchial asthma as the most common respiratory tract disease is an urgent problem of modern medicine. Matrix metalloproteinases (MMP) play a significant role in the processes of inflammation maintaining and bronchi remodeling in children with bronchial asthma. Objective: To study the role and inheritance of MMP9 in the bronchial asthma pathogenesis in children.

Characteristics of children and research methods. The authors carried out the prospective study of 54 children with bronchial asthma and 56 healthy children with the determination of the MMP-9 level in blood serum, as well as the polymorphic variant 8202A>G of *MMP9* gene.

Results. Children with bronchial asthma had significantly higher content of MMP9 in the blood serum (431.76 [306.15; 612.93] ng/ml), as compared to the control group (276.05 [160.33; 397.02] ng/ml). When studying polymorphism 8202A>G of *MMP9* gene in the examined patients it was found that the children with bronchial asthma had the G allele a little more often (57.5%) than A allele (42.5%). Heterozygous carriers of the *MMP9* gene polymorphic variant predominate both among the patients with bronchial asthma and in the control group. When comparing the frequency of genotypes and alleles in the group of children with bronchial asthma and control group the authors revealed no statistically significant differences.

Conclusion. The disease mechanism significantly depends upon the MMP9 concentration in the serum of patients with bronchial asthma and the peculiarities of this enzyme inheritance.

**Key words:** children, bronchial asthma, metalloproteinases, inflammation, genotype, *MMP9* gene.

**For citation:** Lebedenko A.A., Semernik O.E., Dudareva M.V., Tyurina E.B. The role of matrix metalloproteinase-9 in the genesis of chronic bronchi inflammation in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 49–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-49-54

**Б**ронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. Несмотря на значительное количе-

ство работ, посвященных вопросам профилактики, диагностики и лечения бронхиальной астмы, в настоящее время не до конца раскрыты меха-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Лебедеенко Александр Анатольевич — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4525-1500

Семерник Ольга Евгеньевна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3769-8014

Дударева Мария Васильевна — д.б.н., вед. науч. сотр., нач. отдела лабораторной диагностики Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3920-1224

Тюрина Елена Борисовна — врач-педиатр педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2328-7273

344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2020; 65:(2)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2020; 65:(2)

низмы структурных и функциональных изменений слизистой оболочки бронхов, происходящих при обострении заболевания и приводящих к значительному утяжелению его течения. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы базируется на представлении о ключевой роли персистирующего воспаления в бронхиальной стенке, возникающего в ответ на воздействие различных триггеров. Причем влияние данных факторов приводит не только к формированию отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи, но и к спазму гладкой мускулатуры, проявляющемуся в виде бронхиальной обструкции. При этом в просвете бронхов отмечается значительное увеличение количества Т-клеток, макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, а также тучных клеток, активация которых сопровождается их последующей дегрануляцией и выделением значительного количества биологически активных веществ, участвующих в процессах ремоделирования бронхиального дерева. Активированные клетки способны также высвобождать различные формы кислорода (стимулируя окислительный стресс), а также металлопротеиназы (metalloproteinases, ММР) и факторы роста, которые играют ключевую роль в превращении фибробластов в миофибробласты и гладкие миоциты [1].

Именно металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании межклеточного матрикса. В настоящее время выделяют около 30 видов металлопротеиназ. Все семейство данных ферментов обладает некоторыми общими по структурной организации характерными чертами, однако они отличаются субстратной специфичностью и в зависимости от этого выделяют ряд подсемейств ММР [2].

Наибольшую роль в патогенезе бронхиальной астмы играет металлопротеиназа-9 – ММР9 (желатиназа В). Она секретируется в форме профермента с массой 92 кДа и ее основными субстратами служат денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены IV, V, VII, X и XI типов, фибриноген, витронектин, интерлейкин-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа. ММР9 синтезируется преимущественно воспалительными клетками (моноцитами, лейкоцитами, макрофагами и фибробластами) и принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования и репарации тканей, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов. При этом сама ММР9 может индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов. Важно отметить, что экспрессия ММР9 коррелирует с десмоплазией (неправильная ориентация коллагена) и это играет особое значение в процессах ремоделирования бронхолегочной системы при бронхиальной астме [1, 3, 4]. Исследование биоптатов бронхов больных с бронхиальной астмой установило общие для всех случаев патологические

изменения: венозное полнокровие, набухание и разволокнение коллагеновых волокон собственной пластинки слизистой оболочки, полиморфно-клеточную инфильтрацию под базальной мембраной в сочетании с эксфолиацией поверхностного эпителия.

ММР9 также способствует инвазии в базальную мембрану клеток, принимающих участие в патогенезе воспаления (Т-клетки, мононуклеарные фагоциты, синовиальные фибробласты и др.) [2]. Возможно, это способствует тому, что у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы в слизистой оболочке бронхов происходит депонирование как матричных белков, так и трансцеллюлярных компонентов основного вещества соединительной ткани (фибронектина, тенасцина) [1, 4]. В связи с этим уплотнение и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки становятся важным патогенетическим звеном в развитии бронхообструктивного синдрома.

Поэтому исследование особенностей наследования, функционирования и регуляции системы протеолитических ферментов, в частности матриксной ММР9, у детей, страдающих бронхиальной астмой, представляет особый интерес.

**Цель исследования:** изучить роль ММР9, а также особенностей ее наследования в патогенезе бронхиальной астмы у детей.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное обследование 54 детей, страдающих бронхиальной астмой. Диагноз бронхиальной астмы был поставлен на основании Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (2017). Средний возраст обследованных пациентов составил  $11,44 \pm 4,67$  года.

Критериями включения в данное исследование послужили: наличие подтвержденного диагноза бронхиальной астмы, отсутствие сопутствующей хронической патологии со стороны других органов и систем, возраст младше 18 лет, русские.

Критерии исключения: наличие установленной ранее генетической патологии, близкородственных браков в семьях обследованных пациентов, хронических и острых заболеваний бронхолегочной системы (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и др.), возраст пациентов старше 18 лет.

Контрольную группу составили 56 детей I и II групп здоровья, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих клинических проявлений аллергических и генетических заболеваний.

На базе педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Уровни ММР9 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Cloud-CloneCorp (США).

Генетическое исследование проводилось в лаборатории генетики Южного федерального университета. Образцы ДНК у включенных в исследование детей были выделены из лейкоцитов периферической крови термокоагуляционным методом с помощью реагента ДНК-экспресс-кровь («Литех», Россия), а затем методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс («Литех», Россия) проведено определение полиморфного варианта 8202A>G гена *MMP9*. Прежде чем приступить к анализу полученных результатов все выборки пациентов, включенных в исследование, мы проверили на соответствие равновесию Харди–Вайнберга.

Результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований пациентов были соотнесены с данными иммуноферментного анализа уровня MMP9 в сыворотке крови.

Исследование проводили с соблюдением всех этических норм, изложенных в WAME (The World Association of Medical Editors) и одобрено локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 12.0 for Windows. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2$ ) определяли по стандартным формулам [5]. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивали в соответствии с критерием  $\chi^2$ . Ассоциацию определенных факторов устанавливали, сравнивая выборки больных и здоровых индивидов по частоте одного признака, с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ).

## Результаты

Проведенное нами исследование показало, что среди обследованных нами больных у 24 (44,44%) отмечалось легкое течение бронхиальной астмы, у 14 (25,93%) – среднетяжелое и у 16 (29,63%) – тяжелое. При этом среди больных преобладали лица мужского пола 42 (77,78%). Важно отметить, что аллергологический анамнез был отягощен у 38 (70,37%) обследованных пациентов: по материнской линии – у 18 (33,33%) больных, по отцовской – у 8 (14,81%), а по обоим линиям родства – у 12 (22,22%).

Анализ анамнестических данных установил, что сопутствующие заболевания имели 96,29% детей. При этом наиболее часто у обследованных детей регистрировался аллергический ринит (92,59%), тогда как аллергический конъюнктивит был отмечен только у 2 (3,7%). Кроме того, стоит

отметить, что, по данным проведенного ранее пациентами аллергологического обследования (определения специфических IgE методом ImmunoCap), у 32 (59,26%) больных установлена сенсibilизация к пищевым аллергенам, у 34 (62,96%) – к бытовым, у 20 (37,04%) – к эпидермальным, у 50 (92,59%) – к пылевым. Поливалентная сенсibilизация была зарегистрирована у 34 (62,96%) детей, страдающих бронхиальной астмой.

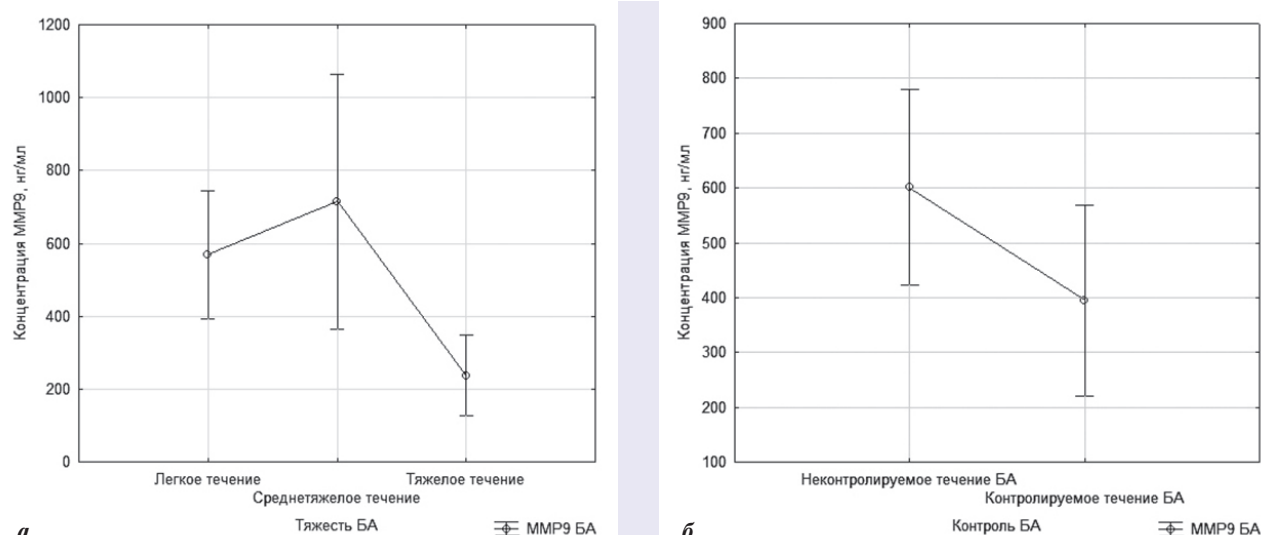
Исследование концентрации MMP9 в сыворотке крови показало, что у детей, страдающих бронхиальной астмой, содержание данного фермента было значительно больше (431,76 [306,15; 612,93] нг/мл), чем у детей контрольной группы (276,05 [160,33; 397,02] нг/мл;  $p=0,015$ ). При этом максимальная концентрация была зарегистрирована у детей со среднетяжелым течением (669,88 [517,37; 902,51] нг/мл), тогда как с легким составила 472,08 [377,79; 825,29] нг/мл, а с тяжелым – 206,89 [121,35; 362,91] нг/мл (см. рисунок, а).

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой корреляции между степенью тяжести бронхиальной астмы и уровнем контроля над заболеванием ( $r=0,63$ ). В то же время между концентрацией MMP9 и тяжестью бронхиальной астмы установлена обратная корреляция ( $r=-0,53$ ). Важно отметить, что у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой концентрация MMP9 в сыворотке крови была выше (517,37 [377,79; 902,51] нг/мл), чем у больных, достигших частичного контроля над заболеванием (376,55 [135,87; 447,27] нг/мл;  $p=0,027$ ; см. рисунок, б).

Средние уровни общего IgE в сыворотке крови обследованных нами пациентов составили 365,00 [142,40; 1131,00] МЕ/мл. Важно отметить, что между уровнем общего IgE и тяжестью течения бронхиальной астмы у детей статистически значимой корреляции не установлено. Кроме того, отсутствовала связь между концентрацией MMP9 и уровнями общего IgE.

Исследование полиморфизма 8202A>G гена *MMP9* у обследованных нами пациентов установило, что аллель G у детей, страдающих бронхиальной астмой, встречается немного чаще (57,5%), чем аллель A (42,5%). При этом как среди больных бронхиальной астмой, так и в контрольной группе преобладают гетерозиготные носители данного полиморфного варианта гена *MMP9* (табл. 1). При сопоставлении частот генотипов и аллелей в группе детей, страдающих бронхиальной астмой, с популяционной группой сравнения статистически значимых различий также не выявлено.

Исследование концентрации MMP9 у больных бронхиальной астмой в зависимости от генотипа по полиморфизму 8202A>G гена *MMP9* показало, что статистически значимых различий среди изучаемых групп не зарегистрировано (табл. 2).



**Рисунок.** Концентрация MMP9 в сыворотке крови больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести (а) и уровня контроля над заболеванием (б).

**Figur.** The concentration of MMP9 in serum, depending on the severity of bronchial asthma (а) and the level of disease control (б).

Однако анализ анамнестических данных показал, что у гетерозиготных носителей данного полиморфизма повышен риск развития аллергического ринита ( $p=0,048$ ). Стоит отметить, что именно носители генотипа AG чаще всего имеют клинические проявления эпидермальной сенсибилизации (75%), тогда как гомозиготы по аллелю А относятся к группе больных с минимальным риском развития аллергической реакции на эпидермальные аллергены ( $p=0,024$ ). Кроме того, установлено, что среди больных, имеющих поливалентную сенсибилизацию, преобладают гетерозиготные носители данного полиморфного локуса ( $p=0,046$ ). Именно у этих детей основным триггером развития заболевания являлись пылевые аллергены (53,85%). При этом, к сожалению, среди гетерозигот по полиморфизму 8202A>G гена *MMP9* более половины детей (57,14%) не достигли контроля над заболеванием на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами.

### Обсуждение

Полученные нами результаты исследования показали, что по сравнению с контрольной группой у больных бронхиальной астмой отмечается значительное повышение уровня MMP9; это свидетельствует о важной роли дисбаланса данного деградативного фермента в патогенезе заболевания. Мы можем предположить, что у пациентов с высоким содержанием MMP9 в сыворотке крови процессы бронхиального фиброгенеза преобладают над аллергическим воспалением, а следовательно, могут способствовать ремоделированию бронхолегочной системы. Аналогичные результаты были получены Е.С. Куликовым и соавт. (2013), установившими, что при тяжелой астме отмечается повышение экспрессии MMP9

и снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) [5]. При этом было показано, что низкое соотношение MMP9/TIMP-1 наблюдается у больных с терапевтической резистентностью. По словам авторов, «ремоделирование бронха при тяжелой бронхиальной астме можно рассматривать не только как статический компонент, формирующий бронхиальную обструкцию, но и как компонент, участвующий в воспалительном каскаде, способствующий персистенции воспаления» [5].

Однако, по данным наших исследований, концентрация MMP9 у больных с тяжелым течением заболевания значительно ниже, чем при среднетяжелой форме. Возможно, это связано с тем, что процессы реорганизации тканей у пациентов с более тяжелым течением частично завершены, а следовательно, снижение концентрации MMP9 может быть прогностически неблагоприятным фактором и предиктором резистентности к проводимой терапии в том числе глюкокортикостероидами. Доказательством тому служит то, что у больных бронхиальной астмой с неконтролируемым течением заболевания полученные уровни данного фермента ниже, чем у пациентов, достигших контроля. В работах наших зарубежных коллег показано, что у курильщиков, больных бронхиальной астмой, снижение концентрации MMP9 в мокроте сопровождается уменьшением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/форсированной жизненной емкости и площади просвета сегментарных дыхательных путей [6]. Кроме того, установлена ассоциация низкой активности в мокроте MMP9/TIMP-1 с персистирующей обструкцией воздушного потока и уменьшением площади просвета дыхательных путей, зарегистрированного по данным компьютерной томографии [7–9]. Это еще раз показывает,



**Таблица 1. Частота генотипов и аллелей по полиморфизму 8202A>G гена MMP9 среди больных с бронхиальной астмой**  
**Table 1. Frequency of occurrence of genotypes and alleles by polymorphism 8202A>G of the MMP9 gene among patients with bronchial asthma**

Генотип/аллель	Больные	Группа контроля	$\chi^2$	p	ОШ	
	n=54	n=56			значение	95% ДИ
Аллель А	0,425	0,508	0,83	0,36	0,72	0,35–1,47
Аллель G	0,575	0,492			1,40	0,68–2,87
Генотип А/А	0,200	0,230	1,53	0,47	0,84	0,24–2,92
Генотип А/G	0,450	0,557			0,65	0,24–1,79
Генотип G/G	0,350	0,213			1,99	0,66–6,00
PXB ( $\chi^2$ )	0,13	0,81				

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; PXB – равновесие Харди–Вайнберга.

**Таблица 2. Концентрация MMP9 в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой, имеющих разные генотипы по полиморфизму 8202A>G гена MMP9**  
**Table 2. The concentration of MMP9 in serum in patients with AD having different genotypes for the polymorphism 8202A>G of the MMP9 gene**

Генотип	Концентрация MMP9, нг/мл	p
A/A	517,37 [447,27; 669,88]	$p_{1-2}=0,858$
A/G	472,08 [396,40; 825,29]	$p_{1-3}=0,389$
G/G	791,17 [436,42; 1087,90]	$p_{2-3}=0,301$

Примечание.  $p_{1-2}$  значимость различий между генотипами А/А и А/G;  $p_{1-3}$  значимость различий между А/А и G/G;  $p_{2-3}$  значимость различий между А/G и G/G.

что дисбаланс MMP9 способствует структурным изменениям дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.

Таким образом, установлено, что концентрация MMP9 в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой, а также особенности наследования данного фермента, оказывают значительное влияние на механизмы развития заболевания. Принимая во внимание, что MMP9 участвует в деградации экстрацеллюлярного матрикса, способствуя тем самым ремоделированию дыхательных путей, можно предположить, что исследование уровня MMP9 в сыворотке крови больных позволит не только выявить хронизацию процесса, но и произвести неинвазивный мониторинг фиброобразования легочной ткани при бронхиальной астме у детей для выявления паци-

ентов с прогнозируемой резистентностью к проводимой терапии.

## Заключение

Полученные результаты данной научной работы показали, что изучение молекулярных аспектов патогенеза бронхиальной астмы у детей, особенно системы протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ, является актуальной задачей современной педиатрии. Дальнейшие исследования в данном научном направлении не только позволят определить особенности функционирования и регуляции этих веществ, но и расширят представления о механизмах формирования заболевания, а также, возможно, позволят разработать и внедрить в практику новые патогенетически обоснованные методы терапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Джуман А.Н. Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхиальной стенки при различных типах бронхиальной астмы. Клиническая медицина 2012; 2: 24–28. [Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Juman A.N. Cytomorphological analysis of remodeling of the bronchial wall in various types of bronchial asthma. Klinicheskaya meditsina 2012; 2: 24–28. (in Russ.)]
2. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. Журнал акушерства и женских болезней 2012; LXI (1): 113–125. [Jarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2012; LXI (1): 113–125. (in Russ.)]
3. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А., Абакумова Т.В., Смирнова А.Ю., Долгова Д.Р. Матриксные металлопротеиназы и клинко-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. Терапевтический архив 2014; 86 (8): 29–34. [Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A., Abakumova T.V., Smirnova A.Yu., Dolgova D.R. Matrix metalloproteinases and clinico-functional status of smokers with persistent bronchial asthma. Terapevticheskiy arkhiv 2014; 86 (8): 29–34. (in Russ.)]

- Portnova Yu.A., Abakumova T.V., Smirnova A.Yu., Dolgova D.R. Matrix metalloproteinases and the clinical and functional status of smokers with persistent bronchial asthma. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 86 (8): 29–34. (in Russ.)]
4. Смирнов И.Е., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Кучеренко А.Г. Маркеры фиброзирования при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал* 2015; 18 (1): 14–20. [Smirnov I.E., Kustova O.V., Sorokina T.E., Kucherenko A.G. Markers of fibrosis in chronic bronchopulmonary pathology in children. *Rossiyskii pediatricheskii zhurnal* (Russian Pediatric Journal) 2015; 18 (1): 14–20. (in Russ.)]
  5. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы. *Вестник РАМН* 2013; 3: 15–23. [Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freydin M.B. Molecular and pharmacogenetic mechanisms of severe bronchial asthma. *Vestnik RAMN* 2013; 3: 15–23. (in Russ.)]
  6. Chaudhuri R., McSharry C., Brady J., Grierson Ch., Mes-sow C.M., Spears M. et al. Low sputum MMP-9/TIMP ratio is associated with airway narrowing in smokers with asthma. *Eur Respir J* 2014; 44 (4): 895–904. DOI: 10.1183/09031936.00047014
  7. Beeh K.M., Beier J., Kornmann O., Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med* 2003; 97: 634–639. DOI: 10.1016/s1053-2498(01)00325-4
  8. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C., Burr L.D., McGu-ckin M.A., Serisier D.J. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (5): 701–707. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-513OC
  9. Garratt L.W., Sutanto E.N., Ling K.M., Looi K., Iosifidis T., Martinovich K.M. et al. Matrix metalloproteinase activation by free neutrophil elastase contributes to bronchiectasis progression in early cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 46 (2): 384–394. DOI: 10.1183/09031936.00212114

Поступила: 06.12.19

Received on: 2019.12.06

*Источник финансирования:*

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-37-20045/18.

*Source of financing:*

The reported study was funded by RFBR according to the research project № 18-37-20045/18.

*Конфликт интересов:*

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

*Conflict of interest:*

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.