



Показатели метаболизма соединительной ткани, их взаимозависимости у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки

© В. В. Берещенко, А. Н. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить взаимосвязи показателей матриксных металлопротеиназ (ММП) концевых телопептидов коллагена первого типа у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии заболевания и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 39 пациентов с ХБП в стадии 5Д, 24 пациента с первичными грыжами передней брюшной стенки и 25 пациентов группы сравнения без визуальных признаков дисплазии соединительной ткани. Концентрацию уровней ММП-1, ММП-2, ММП-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), ТИМП-3, концевой N-телопептида (NTX-N), концевой C-телопептида (CTX-C) определяли в плазме с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. У пациентов в терминальной стадии заболевания с ХБП и пациентов с грыжами передней брюшной стенки отсутствовали статистически значимые биохимические показатели продолжающегося разрушения костной ткани по уровням концевых телопептидов NTX-N и CTX-C.

Имеется статистически значимое повышение уровня ММП-1, ММП-2, ММП-9 ($p < 0,001$) у пациентов с ХБП в стадии 5Д и основных ТИМП-1 и ТИМП-3 ($p < 0,001$) в соотношении с группой сравнения. Данные показатели были соизмеримы с изменениями в соединительной ткани и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки.

Заключение. Полученные результаты указывают на нарушения в регуляции синтеза и структурных взаимоотношений соединительной ткани у пациентов с ХБП в стадии 5Д и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. У пациентов с ХБП в стадии 5Д и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки наблюдаются идентичные прямые корреляционные связи в показателях метаболизма соединительной ткани по NTX-N, ММП-1 и ММП-9, ТИМП-1, что указывает на сходные нарушения в регуляции синтеза и структурных нарушений в соединительной ткани.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, концевой N-телопептид, концевой C-телопептид.

Вклад авторов. Берещенко В.В.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала и создание образцов, анализ полученных данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лызиков А.Н.: обсуждение данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения НИОК(Т)Р «Разработать методы диагностики и патогенетического лечения хронических прогрессирующих заболеваний паренхиматозных органов и связанных с ними состояний, сопровождающихся нарушением процессов регенерации», № госрегистрации 20190387 от 29.03.2019 г.

Для цитирования: Берещенко ВВ, Лызиков АН. Показатели метаболизма соединительной ткани, их взаимозависимости у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):86–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-11>

Indices of connective tissue metabolism, their interconnection in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias

© Valentin V. Bereshchenko, Anatoly N. Lyzikov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To study the interconnection between the indices of matrix metalloproteinases (MMPs) of type I collagen terminal telopeptides in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) and in patients with anterior abdominal wall hernias.

Materials and methods. 39 patients with CKD stage 5D, 24 patients with primary anterior abdominal wall hernias and 25 patients of the comparison group without visual signs of connective tissue dysplasia were included into the prospective study. The concentrations of the levels of MMP-1, MMP-2, MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), TIMP-3, N-terminal telopeptide NTX-N, C-terminal telopeptide CTX-C were determined in plasma using the enzyme immunoassay (ELISA).

Results. The end-stage patients with CKD and the patients with anterior abdominal wall hernias showed no statistically significant biochemical indices of ongoing bone tissue destruction based on the levels of terminal telopeptides NTX-N and CTX-C. There are statistically significant increases in the levels of MMP-1, MMP-2, MMP-9 ($p < 0.001$) in the CKD stage 5D patients and major TIMP-1 and TIMP-3 ($p < 0.001$) in relation to the comparison group. These indices were comparable with the changes in the connective tissue of the patients with primary anterior abdominal wall hernias.

Conclusion. The obtained results indicate disturbances in the regulation of the synthesis and structural relationships of connective tissue in CKD stage 5D patients and in patients with primary anterior abdominal wall hernias. CKD stage 5D patients and primary anterior abdominal wall hernias reveal identical direct correlations in the indices of connective tissue metabolism according to NTX-N, MMP-1 and MMP-9, TIMP-1, which indicates similar disturbances in the regulation of the synthesis and structural disorders in connective tissue.

Keywords: matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase, N-terminal telopeptide, C-terminal telopeptide.

Author contributions. Bereshchenko V.V.: research concept and design, collection of material and creation of a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approval of the manuscript for publication; Lyzikov A.N.: discussing data, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the R&D project “To develop methods for the diagnosis and pathogenetic treatment of chronic progressive diseases of the parenchymal organs and related conditions accompanied by failed regeneration processes”, State Registration No.20190387 dated 29.03.2019.

For citation: Bereshchenko VV, Lyzikov AN. Indices of connective tissue metabolism, their interconnection in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):86–93. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-11>

Введение

История изучения металлопротеиназ начинается с 1962 г., когда Woessner указал на белковый фермент в матке млекопитающих, который мог разрушать коллаген. В том же году при изучении изменений в хвосте головастика J. Gross и C. Lapierre впервые идентифицировали ММП, которая влияла на деградацию коллагена. А в 1966 г. была получена химически чистая ММП-1 из хвостового плавника и кожи спины голова-

стика. На протяжении 70–80-х гг. были выделены ММП-2, ММП-3. И к 1991 г. были идентифицированы, названы и охарактеризованы основные ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9 и ММП-10, а также тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и ТИМП-2. А семейство ММП выросло до 25 членов, хотя и не все они были человеческими. Все ММП были разделены на пять подгрупп: коллагеназы, желатиназы, матрилизины, стромелизины и ММП мем-

бранного типа [1]. Спустя несколько лет добавились еще две группы ММП: заякоренные с помощью гликозилфосфатидилинозитола и группа так называемых других матричных металлопротеиназ [2].

Установлено, что практически все клетки человеческого организма в той или иной степени продуцируют ММП. Функция ММП многогранна и до конца не изучена. Они участвуют во всех воспалительных реакциях, ангиогенезе, заживлении ран, обеспечивают ремоделирование ткани, поддерживают ее архитектуру и гомеостаз, освобождают пространство для миграции клеток в эмбриогенезе, имплантации эмбриона, способствуют росту и развитию организма [2, 3]. ММП точно регулируются в нормальных физиологических условиях, но при нарушении регуляции они становятся причиной многих заболеваний, таких как остеопороз, остеоартриты, крипторхизм, диспластические синдромы, грыжи, варикозная болезнь, пролапсы тканей и органов, аневризмы и др. [4, 5].

Активность большинства ММП очень низкая или незначительная в здоровых тканях, но их экспрессия транскрипционно контролируется ростовыми факторами, такими как эпидермальный фактор роста, факторы роста фибробластов, цитокинов — TNF α , β , IL-1, IL-6, воспалительными цитокинами, мелатонином, гормонами и нейропептидами, физическим и оксидантным стрессом [3, 5]. Активация проферментов происходит либо внутриклеточно с помощью протеиновых конвертаз, либо внеклеточно — с помощью пептидаз, таких как другие ММП, цитокинов, факторов роста, компонентов эндоплазматического ретикулума, плазмина, сериновых протеиназ, урокиназоподобного активатора плазминогена, эластазы и других агентов. Активность ММП также регулируется активацией зимогенов-предшественников и ингибированием эндогенными ингибиторами, ТИМП [5, 6, 7].

Активность ММП в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами — ТИМП, которые подавляют активность ММП путем образования комплекса с ними. Считается, что протеолитическая активность ММП определяется балансом между активной формой фермента и его специфическим ингибитором [3, 8]. Известно на сегодняшний день четыре типа: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4, отличающиеся друг от друга по способности инактивировать ММП разных типов [2, 8]. ТИМП ингибируют все ММП, за исключени-

ем ТИМП-1, который не ингибирует ММП-14, ММП-16, ММП-24 [8, 9]. Считается, что определенные ТИМП более специфичны к определенным ММП. К примеру, ТИМП-1 ингибирует преимущественно ММП-9, ТИМП-2 значительно лучше ингибирует ММП-2, а ТИМП-3 — как ММП-2, так и ММП-9 [8]. Реально же воздействия определенных ТИМП на ММП несколько сложнее. Любой из белков ТИМП может ингибировать практически любую ММП, но с разными константами ингибирования в разных тканях [3]. Кроме того, ТИМП выполняют функции фактора роста [10]. Mann D. и его коллеги показали, что ТИМП стимулируют пролиферацию фибробластов и регулируют фенотипическую дифференцировку в миофибробласты [11]. Vanhoutte D. и Neymans S. описали обзор ММП-независимых эффектов ТИМП [12].

Имеется ряд исследований, предполагающих роль ММП и ТИМП в прогрессирующей фиброзных изменений в почках — как в клубочках, так и в тубулярном интерстиции. Так, экспрессия ММП-13 и ММП-14 была повышена при хроническом воспалении почек и (или) фиброзе почек человека. Снижение экспрессии ММП-9 коррелировало с развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза у крыс и гломерулосклероза у мышей. Высокий уровень экспрессии ТИМП-1 и ТИМП-2 был у пациентов с гломерулосклерозом [13].

На моделях с нокаутом у трансгенных мышей были получены доказательства ренопротекторного эффекта ММП-2 и ТИМП-3. Был показан профиброгенный эффект для ТИМП-1 и ТИМП-2, а также роль ММП-2, ММП-7 и ММП-9 в прогрессировании почечного фиброза [13].

В то же время уровень ММП и ТИМП имеет не только топографические, но и видовые различия у млекопитающих. К примеру, ММП-3 отсутствует у крыс в проксимальных почечных канальцах, но обнаруживается в проксимальных и дистальных канальцах обезьяны, а также в эпителиальных клетках клубочков и канальцев у человека. В почках мышей экспрессия ТИМП-1 осуществляется на низких уровнях, ТИМП-2 и ТИМП-3 — на более высоких уровнях, тогда как ТИМП-4 не определяется. ТИМП-1 локализуется в клубочках почек у крыс и людей. Кроме того, ТИМП-3 экспрессируется в почках крысы, а клубочки человека экспрессируют ТИМП-1 и ТИМП-2 [13].

Все это затрудняет изучение данных биохимических показателей в органах и тканях организмов, а типичные биологические объекты не подходят для эксперимента. Важно отметить, что локализация и уровень ММП и ТИМП еще не полностью выяснены как при нормальном физиологическом состоянии, так и при патологии. Продолжается изучение ММП, ТИМП и структуры коллагеновых волокон путем взятия биопсийного материала у пациентов с грыжами различной локализации. Отмечено повышение уровня ММП-2 и снижение ТИМП-2 в поперечной фасции у пациентов с прямыми грыжами живота, а ММП-1, ММП-3, ММП-9 и ММП-13 — у пациентов с рецидивными паховыми и послеоперационными грыжами [14, 15, 16]. Кроме того, отмечается различная частота развития послеоперационных грыж после трансплантации почки у пациентов с ХБП — от 1,1 до 7,0 % [17, 18]. Таким образом, интерес представляет дальнейшее изучение биохимических маркеров синтеза и разрушения соединительной ткани у пациентов с ХБП в терминальной стадии и грыжами передней брюшной стенки.

Цель исследования

Изучить взаимосвязи показателей ММП и концевых телопептидов коллагена первого типа у пациентов с хронической болезнью почек в терминальной стадии заболевания и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Материалы и методы

Первую основную группу составили 39 пациентов с ХБП в стадии 5Д, находящихся на лечении в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (ГОСКБ). Медиана пациентов по возрасту составила 60,00 [48,00; 67,00] лет. Мужчин было 21 (53,85 %), женщин — 18 (46,15 %). В качестве почечно-заместительной терапии 30 (76,92 %) пациентам проводился гемодиализ и 9 (23,08 %) пациентам — перитонеальный диализ.

Вторая основная группа состояла из 24 пациентов, находящихся на лечении в хирургических отделениях ГОСКБ и государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4» (ГГКБ № 4) с первичными грыжами передней брюшной стенки. Мужчин было 14 (58,33 %), женщин — 10 (41,67 %). Ме-

диана возраста пациентов составила 51,00 [40,50; 61,50] год. У пациентов преобладали первичные паховые, бедренные и пупочные грыжи — 23 (95,83 %), у 1 пациента была грыжа белой линии живота.

Группу сравнения составили 25 пациентов, находившихся на лечении в ГГКБ № 4 по поводу других заболеваний (сальпингофорит, патология шейки матки, полипы эндометрия, застарелые закрытые повреждения менисков и др.) без визуальных признаков патологии соединительной ткани. Медиана возраста в этой группе пациентов была 49,00 (38,00; 56,00) лет. По гендерному признаку пациенты были распределены следующим образом: мужчин было 12 (48,00 %), женщин — 13 (52,00 %).

В плазме крови пациентов определялись маркеры резорбции костной ткани (концевые N-телопептиды (NTX-N) и C-телопептиды (CTX-C) коллагена первого типа), а также ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-3. Анализ проводился на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (ГомГМУ) методом ИФА. Были использованы диагностикумы Elabscience Biotechnology Inc для определения человеческих ингибиторов матриксной металлопротеиназы ELISA Kit с чувствительностью для ММП-1 — 0,1 нг/мл, для ММП-2 — 0,47 нг/мл, ММП-9 — 18,75 пг/мл, ТИМП-1 — 0,1 нг/мл, ТИМП-3 — 37,5 пг/мл. Чувствительность для CTX-C была 0,094 нг/мл, для NTX-N — 0,094 нг/мл. В качестве образцов использовали плазму крови пациентов, полученную при центрифугировании смеси цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА (6 %). Подготовку реакционных смесей проводили согласно инструкции производителя тест-систем. Учет результатов проводили с помощью микропланшетного спектрофотометра Sunrise (Tecan Austria GmbH) при длине волны 450 нм.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (Trial-версия). Нормальность распределения числовых показателей определялась с помощью теста Шапиро — Уилка (W). При проведении анализа установлено, что распределение всех числовых признаков отличалось от нормального. В этой связи числовые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q¹; Q³], сравнительный анализ числовых данных проводили с использованием теста Манна — Уитни (U). Взаимосвязи между

биохимическими показателями оценивали с помощью корреляции Spirman (r_s). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе с целью исключения на момент исследования явлений резорбции костной ткани нами определялись продукты деградации коллагена первого типа — концевые N-телопептиды (NTX-N) и C-телопептиды (CTX-C) в плазме пациентов основных групп и группы сравнения.

Уровень CTX-C у пациентов с ХБП в 5Д стадии составил 0,2918 [0,1936; 0,6014] нг/мл, у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 0,436020 [0,231110; 1,701050] нг/мл, а в группе сравнения — 0,5335 [0,3976; 1,3523] нг/мл. Показатель CTX-C у пациентов группы сравнения и основной группы был в пределах общепринятой нормы резорбции костной ткани ($< 0,8$ нг/мл) [19]. При этом уровень CTX-C был статистически

значимо выше у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$), чем у пациентов с ХБП в 5Д стадии.

Уровень NTX-N у пациентов с ХБП в 5Д стадии оставался в пределах нормальных значений для метаболизма костной ткани и составлял 1,0385 [0,8221; 1,8049] нг/мл, хотя и был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 0,829330 [0,591635; 0,829330] нг/мл и статистически не значимо выше, чем у пациентов группы сравнения — 0,8221 [0,6587; 1,1683] нг/мл.

Таким образом, на момент исследования у пациентов сравниваемых групп отсутствовали признаки резорбции костной ткани, которая могла бы повлиять на показатели ММП и ТИМП. Полученные данные могут указывать на низкий метаболизм костной ткани у пациентов с ХБП в терминальной стадии.

Полученные данные по уровням ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-3 отражены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели уровней ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-3 в сравниваемых группах

Table 1. Indices of the levels of MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-3 in the comparison groups

Показатель	Первая основная группа	Вторая основная группа	Группа сравнения
ММП-1, нг/мл	7,98 [7,33; 8,59] ¹	8,35 [6,87; 9,46] ²	5,53 [4,75; 6,87] ^{1,2}
ММП-2, нг/мл	552,25 [460,04; 842,85] ¹	508,70 [389,35; 661,73]	441,60 [393,45; 562,50] ¹
ММП-9, пг/мл	21734,00 [15201,00; 35329,00] ¹	19315,00 [11559,00; 35493,50] ²	32039,00 [22487,00; 38618,00] ^{1,2}
ТИМП-1, нг/мл	158,85 [110,81; 193,23] ¹	33,16 [2,80; 61,64] ²	73,46 [43,11; 116,04] ^{1,2}
ТИМП-3, пг/мл	35313,70 [15012,62; 40877,75] ^{1,3}	35726,43 [30098,42; 38729,54] ²	17974,80 [9026,50; 33531,93] ^{1,2,3}

¹ Различия статистически значимы между первой основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

² Различия статистически значимы между второй основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$).

³ Различия статистически значимы между первой основной и второй основной группами ($p < 0,05$)

Анализируя полученные данные, следует отметить статистически значимое повышение уровня ММП-1 ($p < 0,001$), ММП-2 ($p < 0,019$), ТИМП-1 ($p < 0,001$), ТИМП-3 ($p = 0,012$) и статистически значимое снижение уровня ММП-9 ($p = 0,021$) у пациентов с ХБП в 5Д стадии при сопоставлении с пациентами группы сравнения (таблица 1).

Статистически значимо повышался уровень ММП-1 ($p < 0,001$) и ТИМП-3 ($p < 0,001$) у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки и был статистически ниже уровень ММП-9 ($p < 0,014$) и ТИМП-1 ($p = 0,001$) при сопоставлении с группой сравнения (таблица 1).

Между группой пациентов с терминальной стадией ХБП и пациентами с первичными грыжами передней брюшной стенки в показателях уровней ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-3 статистически значимых изменений не выявлено. Отмечалось статистически значимое повышение уровня ТИМП-1 у пациентов с ХБП 5Д ($p < 0,001$) в сравнении с его уровнем у пациентов с первичными грыжами (таблица 1).

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязей уровней исследованных ММП и концевых телопептидаз в анализи-

руемых группах выявил следующие различия. У пациентов группы контроля прямая корреляционная связь наблюдалась только между уровнями NTX-N и CTX-C ($r_s = 0,555$; $p = 0,004$). Другие показатели исследуемых ММП не дали статистически значимых связей.

У пациентов в терминальной стадии ХБП отмечалась прямая корреляционная

связь между показателями NTX-N и ММП-1 ($r_s = 0,429$; $p = 0,006$), CTX-C и ТИМП-1 ($r_s = 0,532$; $p < 0,001$), ММП-9 и ТИМП-1 ($r_s = 0,435$; $p = 0,005$); обратная корреляционная связь по уровню ММП-1 и ММП-2 ($r_s = 0,335$; $p = 0,037$). Графическое изображение корреляционных взаимосвязей у пациентов с ХБП приведено на рисунке 1.

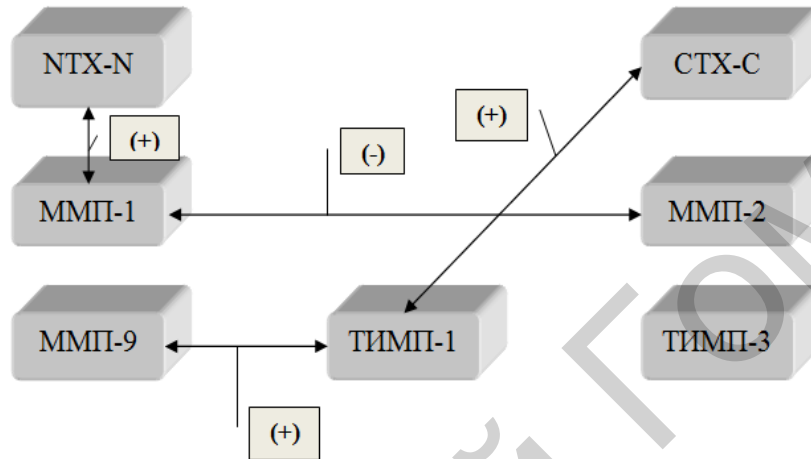


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи биохимических показателей соединительной ткани у пациентов с ХБП 5Д
Figure 1. Correlation relationships of the biochemical parameters of connective tissue in the patients with 5D CKD

У пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки характер взаимосвязей был следующим. Были выявлены прямые корреляционные связи между NTX-N и ММП-1 ($r_s = 0,595$; $p = 0,002$), NTX-N и CTX-C

($r_s = 0,424$; $p = 0,039$), ММП-1 и ТИМП-3 ($r_s = 0,551$; $p = 0,005$), ММП-9 и ТИМП-1 ($r_s = 0,559$; $p = 0,005$); обратные зависимости по показателям NTX-N и ТИМП-1 ($r_s = 0,534$; $p = 0,007$), что показано на рисунке 2.

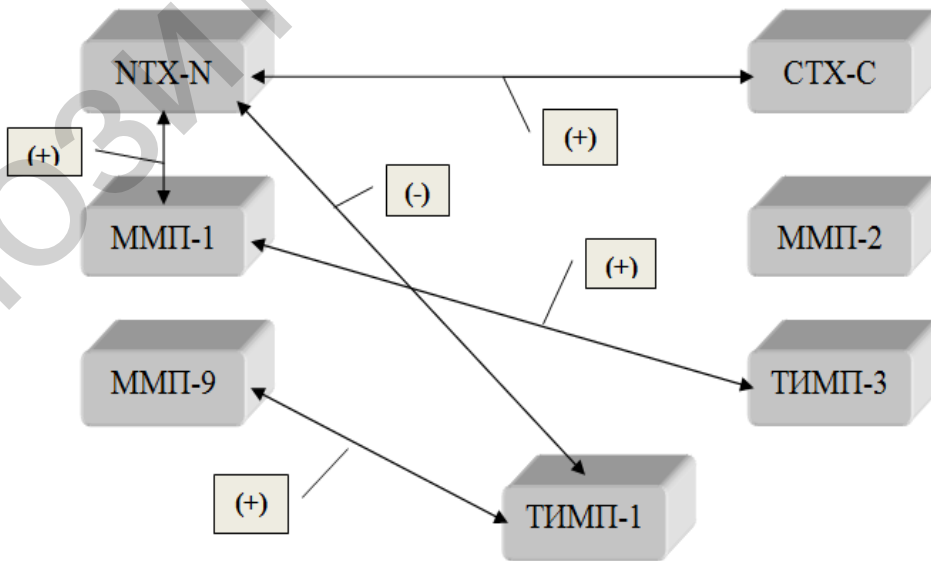


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи биохимических показателей соединительной ткани у пациентов с грыжами передней брюшной стенки
Figure 2. Correlation relationships of the biochemical parameters of connective tissue in the patients with hernias of the anterior abdominal wall

Полученные корреляционные взаимосвязи неоднозначны вследствие множественных уровней контроля транскрипции данных показателей, их взаимного влияния и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

В нашем исследовании у пациентов в терминальной стадии заболевания ХБП и пациентов с грыжами передней брюшной стенки отсутствовали статистически значимые биохимические показатели продолжающегося разрушения костной ткани по уровням конечных телопептидов NTX-N и СТХ-С.

Мы наблюдали статистически значимое повышение уровня ММП-1, ММП-2, ММП-9

у пациентов с ХБП в стадии 5Д и основных ТИМП-1 и ТИМП-3 в соотношении с группой сравнения. Данные показатели были соизмеримы с изменениями в соединительной ткани и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. У пациентов с ХБП 5Д и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки наблюдаются идентичные прямые корреляционные связи в показателях метаболизма соединительной ткани по NTX-N, ММП-1 и ММП-9, ТИМП-1. Полученные результаты указывают на сходные нарушения в регуляции синтеза и структурных взаимоотношений соединительной ткани как у пациентов с ХБП 5Д, так и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки.

Список литературы

- Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Oct 15;303(8):H919-H930. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00577.2012>
- Шадрина АС, Плаева ЯЗ, Кушлинский ДН, Морозов АА, Филипенко МА, Чанг ВЛ, Кушлинский НЕ. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):266-279. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
- Маркелова ЕВ, Здор ВВ, Романчук АА, Бирко ОН. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;(2):11-22. DOI: <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11>
- Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*. 2005 Jan;85(1):1-31. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2003>
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):562-573. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>
- Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, Tesař V. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(3):298-330. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499876>
- Рогова АН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):86-89.
- Лесниченко ИФ, Грицаев СВ, Капустин СИ. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкогенезе и прогностическое значение. *Вопросы онкологии*. 2011;57(3):286-294.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-839. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>
- Hoegy SE, Oh HR, Corcoran ML, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) suppresses TKR-growth factor signaling independent of metalloproteinase inhibition. *J Biol Chem*. 2001 Feb 2;276(5):3203-3214. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M008157200>
- Lovelock JD, Baker AH, Gao F, Dong JF, Bergeron AL, McPheat W, Sivasubramanian N, Mann DL. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Feb;288(2):H461-H468. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00402.2004>
- Vanhoutte D, Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: 'Embracing the MMP-independent-side of the family'. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Mar;48(3):445-453. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.09.013>
- Parrish AR. Chapter Two - Matrix Metalloproteinases in Kidney Disease: Role in Pathogenesis and Potential as a Therapeutic Target. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:31-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.001>
- Четвериков СХ, Ященко АМ, Срьомин ЮВ, Воддюк ВІ Морфологічна діагностика дисплазії сполучної тканини у хворих при післяопераційній грижі черевної стінки. *Клін Хір*. 2012 травень;(5):19-23. [дата доступу: 2021 червень 11]. Режим доступу: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/4115>
- Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7339>
- Федосеев АВ, Чекушин АА. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2010;18(3):125-130.
- Smith CT, Katz MG, Foley D, Welch B, Levenson GE, Funk LM, Greenberg JA. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015 Feb;29(2):398-404. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3682-8>
- Varga M, Matia I, Kucera M, Oliverius M, Adamec M. Polypropylene mesh repair of incisional hernia after kidney transplantation: single-center experience and review of the literature. *Ann Transplant*. 2011 Jul-Sep;16(3):121-125. DOI: <https://doi.org/10.12659/aot.882004>
- Петрова АД, Стенина МВ, Манзюк АВ, Любимова НВ, Тюляндин СА. Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2013;(1-2):23-27. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27>

References

- Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Oct 15;303(8):H919-H930. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00577.2012>
- Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinskiy DN, Morozov AA, Filipenko ML, Chang VL, Kushlinskiy NE. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):266-279. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
- Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016;(2):11-22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11>
- Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*. 2005 Jan;85(1):1-31. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2003>
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):562-573. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>
- Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, Tesar V. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(3):298-330. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499876>
- Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18(2):86-89. (In Russ.)
- Lesnichenko IF, Gritsaev SV, Kapustin SI. Matrix metalloproteinases: characteristics, role in leukemia and prognostic value. *Problems in Oncology*. 2011;57(3):286-294. (In Russ.)
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-839. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>
- Hoegy SE, Oh HR, Corcoran ML, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) suppresses TKR-growth factor signaling independent of metalloproteinase inhibition. *J Biol Chem*. 2001 Feb 2;276(5):3203-3214. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M008157200>
- Lovelock JD, Baker AH, Gao F, Dong JF, Bergeron AL, McPheat W, Sivasubramanian N, Mann DL. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Feb;288(2):H461-H468. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00402.2004>
- Vanhoutte D, Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: Embracing the MMP-independent-side of the family. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Mar;48(3):445-453. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.09.013>
- Parrish AR. Chapter Two - Matrix Metalloproteinases in Kidney Disease: Role in Pathogenesis and Potential as a Therapeutic Target. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:31-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.001>
- Chetverikov SH, Iashchenko AM, Ier'omin IuV, Vododiuk Viu. Morphological diagnosis of connective tissue dysplasia in patients, suffering postoperative abdominal herni. *Klin Khir*. 2012 May;(5):19-23. [date of access: 2021 June 11]. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/4115> (In Ukr.)
- Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7339>
- Fedoseev AV, Chekushin AA. Undifferentiated connective tissue dysplasia as one of the mechanisms for the formation of external ventral hernias. *Russian medical and biological bulletin named after Academician I.P. Pavlova*. 2010;18 (3):125-130. (In Russ.)
- Smith CT, Katz MG, Foley D, Welch B, Levenson GE, Funk LM, Greenberg JA. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015 Feb;29(2):398-404. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3682-8>
- Varga M, Matia I, Kucera M, Oliverius M, Adamec M. Polypropylene mesh repair of incisional hernia after kidney transplantation: single-center experience and review of the literature. *Ann Transplant*. 2011 Jul-Sep;16(3):121-125. DOI: <https://doi.org/10.12659/aot.882004>
- Petrova AD, Stenina MB, Manzyuk LV, Lyubimova NV, Tyulyandin SA. Time course of changes in bone resorption markers during pamidronate therapy in breast cancer patients with bone metastases. *Tumors of female reproductive system*. 2013;(1-2):23-27. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27>

Информация об авторах / Information about the authors

Береженко Валентин Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 3, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: val_71@inbox.ru

Лызигов Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

e-mail: Zed-lu@inbox.ru

Valentin V. Bereshchenko, PhD (Med), Associate Professor, Head of Department of Surgical Diseases No.3, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: val_71@inbox.ru

Anatoly N. Lyzиков, DMedSc, Professor, Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

e-mail: Zed-lu@inbox.ru

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Береженко Валентин Владимирович

e-mail: val_71@inbox.ru

Valentin V. Bereshchenko

e-mail: val_71@inbox.ru

Received / Поступила в редакцию 06.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021