

**РОЛЬ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТАНТНОГО БЕЛКА-1 И МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-9 И -2 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА****Ганиев Алишер Кодиралиевич¹, Сабирова Рихси Абдукадировна²**

*1- докторант 2-го года кафедры медицинской и биологической химии №1 Ташкентского государственного медицинского университета, PhD,
alisherganiyev1986091@gmail.com, 0009-0000-0107-9820*

*2- профессор кафедры медицинской и биологической химии №1 Ташкентского государственного медицинского университета, д.м.н;
0000-0001-6119-5225*

Одним из ключевых механизмов прогрессирования хронического панкреатита является длительно сохраняющееся воспаление, сопровождающееся ремоделированием ткани поджелудочной железы и развитием фиброза. В эксперименте на модели хронического панкреатита изучена динамика содержания MCP-1, MMP-9 и MMP-2 в различные сроки заболевания. Последовательные изменения исследуемых биомаркеров отражали переход от активной воспалительной инфильтрации и деградации внеклеточного матрикса к процессам ремоделирования ткани поджелудочной железы. Полученные результаты позволяют рассматривать MCP-1, MMP-9 и MMP-2 как взаимосвязанные молекулярные маркеры хронизации воспалительного процесса и формирования фиброзных изменений при хроническом панкреатите.

Ключевые слова: хронический панкреатит, воспаление, ремоделирование ткани, фиброз.

One of the key mechanisms underlying the progression of chronic pancreatitis is persistent inflammation accompanied by pancreatic tissue remodeling and the development of fibrosis. In an experimental model of chronic pancreatitis, the temporal changes in the serum levels of MCP-1, MMP-9, and MMP-2 were investigated at different stages of disease progression. Sequential alterations in these biomarkers reflected the transition from active inflammatory cell infiltration and extracellular matrix degradation to pancreatic tissue remodeling. The obtained findings suggest that MCP-1, MMP-9, and MMP-2 may serve as interconnected molecular markers of chronic inflammatory progression and fibrotic remodeling in chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, inflammation, tissue remodeling, fibrosis.

Surunkali pankreatitning rivojlanishidagi asosiy mexanizmlardan biri oshqozon osti bezi to'qimasining qayta tuzilishi va fibroz rivojlanishi bilan kechuvchi uzoq davom etuvchi yallig'lanish hisoblanadi. Surunkali pankreatitning eksperimental modelida kasallikning turli bosqichlarida MCP-1, MMP-9 va MMP-2 miqdorining dinamikasi o'rganildi. Tadqiq etilgan biomarkerlarning ketma-ket o'zgarishi faol yallig'lanish infiltratsiyasi va hujayradan tashqari matriksning degradatsiyasidan oshqozon osti bezi to'qimasining qayta tuzilishi jarayonlariga o'tishni aks ettirdi. Olingan natijalar MCP-1, MMP-9 va MMP-2 ni surunkali pankreatitda yallig'lanishning surunkalashuvi hamda fibroz rivojlanishining o'zaro bog'liq molekulyar markerlari sifatida baholash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: surunkali pankreatit, yallig'lanish, to'qima remodelatsiyasi, fibroz.

Хронический панкреатит остается одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии и панкреатологии [5]. Несмотря на значительный прогресс в изучении заболевания, механизмы, обеспечивающие поддержание хронического воспаления и прогрессирование структурных изменений поджелудочной

железы, изучены недостаточно [3]. Длительно сохраняющееся воспаление приводит к ремоделированию ткани, развитию фиброза и постепенному нарушению экзо- и эндокринной функции органа.

В последние годы большое внимание уделяется молекулам, регулирующим воспалительную инфильтрацию и процессы ремоделирования ткани. Одним из ключевых медиаторов является моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1, CCL2), который обеспечивает миграцию моноцитов в очаг воспаления [12,7]. Накопление макрофагов способствует поддержанию воспалительной реакции, продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста, что создает условия для хронизации патологического процесса [10].

Важную роль в повреждении ткани поджелудочной железы играют матриксные металлопротеиназы. Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) участвует в разрушении компонентов внеклеточного матрикса и облегчает миграцию воспалительных клеток, поддерживая активность воспалительного процесса [9]. Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2), напротив, в большей степени связана с процессами ремоделирования ткани и развитием фиброзных изменений. Совместное изучение MMP-9 и MMP-2 позволяет оценить последовательность изменений, происходящих в ткани поджелудочной железы при хронизации воспаления [10].

Несмотря на большое количество исследований, роль MCP-1, MMP-9 и MMP-2 при хроническом панкреатите до конца не определена. Недостаточно изучены их изменения на разных этапах заболевания и взаимосвязь между процессами воспаления и ремоделирования ткани.

Цель исследования — изучить динамику изменения MCP-1, MMP-9 и MMP-2 в сыворотке крови при экспериментальном хроническом панкреатите и оценить их роль в патогенезе заболевания.

Материал и методы исследования: Эксперименты проведены на 120 белых беспородных крысах-самцах весом от 200-250 гр. Экспериментальное воспроизведение хронического панкреатита проводилось внутрибрюшинным 2-х кратным введением высоких доз раствора L-аргинина, по 4 г на кг массы тела, с интервалом в 1 час приготовленного на физиологическом растворе (0,9% NaCl) по модифицированному методу T.Mizunuma, S.Kawamura, Y.Kishino [8]. Двухкратное введение 1 часом позже обосновывается стабильным воспроизведением некротизирующего панкреатита при низкой летальности; это стандарт методик с наилучшей воспроизводимостью. На 10-, 20-, 30-, 40-, 50- и 60-ые дни после индукции панкреатита проводился забор крови из хвостовой вены для исследования MCP-1, MMP-9 и MMP-2.

Определение содержания MCP-1, активности MMP-9 и MMP-2 в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных тест-систем фирмы Finetest (Китай). Данный тест основан на методе количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Измерение оптической плотности производили с помощью иммуноферментного анализатора HUMAREADER HS (Human, Германия) при длине волны 450/620 нм. Содержание исследуемого показателя выражали в пг/мл.

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2010. Вычисляли среднее арифметические (M), среднеквадратичное отклонение (σ), относительные величины (частота, проценты), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Результаты исследования. Результаты исследования содержания MCP-1 представлены на рисунке 1. Как видно из представленных данных, на 10-е и 20-е сутки в крови экспериментальных крыс по сравнению с интактными, содержание увеличилось в

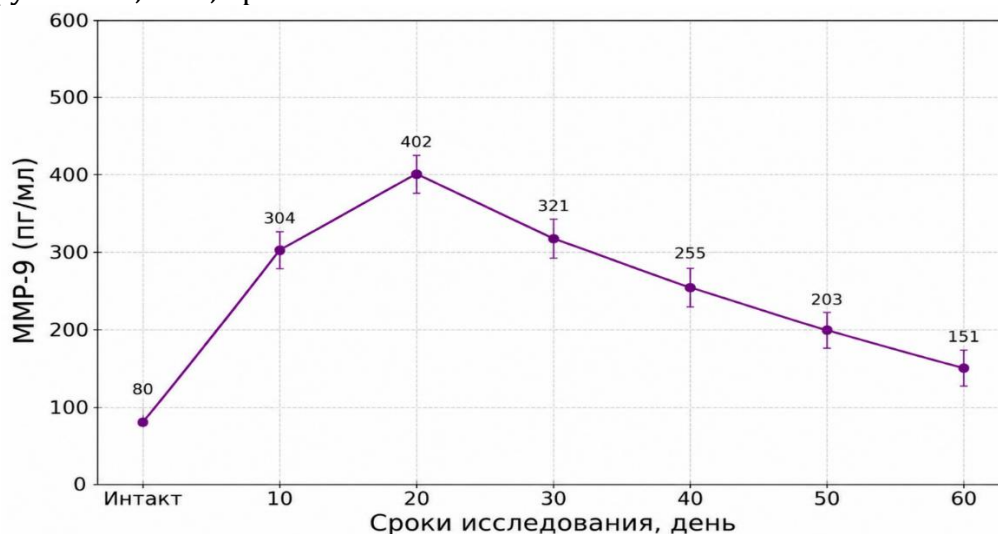
2,4 и 3,4 раза соответственно. На 30-е и 40-е сутки эксперимента мы наблюдали некоторое уменьшение содержание уровня МРС-1, что составило 2,9 и 2,5 раза больше показателя интактных крыс соответственно. К концу эксперимента на 50-е и 60-е сутки содержание МРС-1 в крови крыс уменьшилось, но оно было выше 2 и 1,7 раза соответственно значений интактной группы.



Примечание: во всех случаях $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой

Рис.1. Динамика изменения содержания МРС-1 в сыворотке крови при развитии хронического панкреатита

На 10-е и 20-е сутки развития хронического панкреатита в сыворотке крови активность ММР-9 увеличилось 3,8 и 5,0 раза соответственно по сравнению с интактной группой (рис. 2). Максимальная активность исследуемого фермента установлено на 20-е сутки. На 30-е и 40-е сутки активность ММР-9 постепенно снизилась по сравнению с предыдущими сроками наблюдения, однако оставалась выше интактных значений в 4,0 и 3,2 раза соответственно. К 50-м и 60-м суткам исследования отмечалось дальнейшее снижение активности ММР-9, однако показатель по-прежнему превышал уровень интактной группы в 2,5 и 1,9 раза соответственно.



Примечание: во всех случаях $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой

Рис.2. Динамика изменения активности ММР-9 в сыворотке крови при развитии хронического панкреатита

Результаты исследования активности ММР-2 представлены на рисунке 3. Уже на 10-е сутки эксперимента активность ММР-2 в сыворотке крови животных опытной группы увеличилась 1,2 раза по сравнению с интактными крысами. На 20-е сутки активность ММР-2 была в 1,4 раза выше значений интактной группы. В дальнейшем отмечалось постепенное увеличение активности данного фермента: на 30-е сутки уровень ММР-2 возрастал в 1,7 раза, на 40-е сутки — в 1,9 раза, на 50-е сутки – 2,2 раза по сравнению с интактной группой. Максимальная активность ММР-2 установлена на 60-е сутки исследования и её увеличение составила 2,5 раза по сравнению с интактной группой.

Обсуждение полученных результатов. Полученные результаты позволяют рассматривать изменения МСР-1, ММР-9 и ММР-2 не как независимые процессы, а как последовательные этапы единого механизма хронизации воспаления при экспериментальном хроническом панкреатите (рис. 4). Подобная последовательность соответствует современным представлениям о развитии хронического панкреатита, согласно которым прогрессирование заболевания сопровождается закономерной сменой фаз воспалительной инфильтрации, ремоделирования внеклеточного матрикса и формирования фиброза [4,1]. Несмотря на то, что большинство опубликованных исследований посвящено отдельным биомаркерам, комплексная оценка МСР-1, ММР-9 и ММР-2 позволяет более полно охарактеризовать динамику патологического процесса.

Первая фаза (10–20-е сутки) характеризуется активной воспалительной инфильтрацией ткани поджелудочной железы, что сопровождается максимальным повышением уровня МСР-1 и активности ММР-9. На этом этапе происходит интенсивное привлечение моноцитов и макрофагов в очаг воспаления, а также деградация компонентов внеклеточного матрикса, обеспечивающая миграцию воспалительных клеток. Полученные результаты согласуются с данными Zhang и соавт. [12], показавшими ключевую роль МСР-1 в рекрутировании моноцитов при хроническом панкреатите, а также с обзором Jin и соавт. [7], согласно которому активация оси МСР-1/CCR2 поддерживает персистирующее воспаление. Одновременно повышение активности ММР-9 соответствует современным представлениям о ее участии в разрушении базальной мембраны, миграции воспалительных клеток и усилении локальной воспалительной реакции [11].

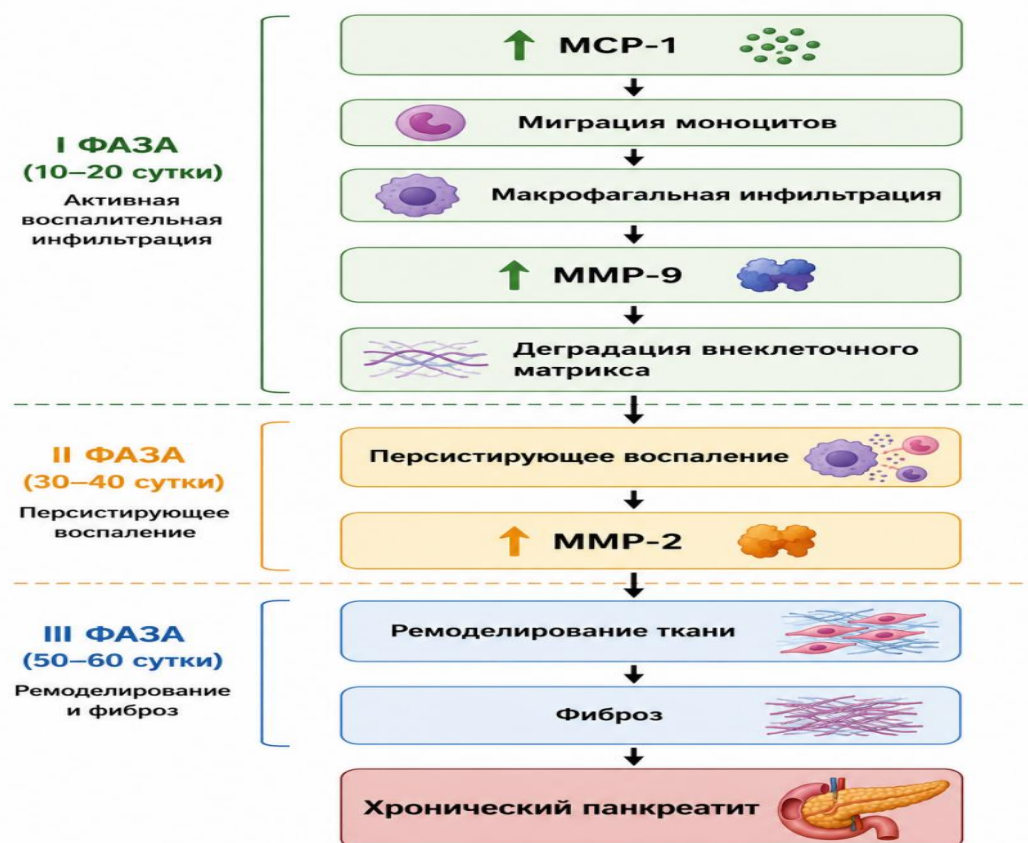


Рис.4. Основные молекулярные этапы хронизации экспериментального хронического панкреатита.

Вторая фаза (30–40-е сутки) соответствует периоду персистирующего воспаления. Несмотря на постепенное снижение концентрации MCP-1 и активности MMP-9, их уровни остаются значительно выше интактных значений, что свидетельствует о сохранении хронической воспалительной реакции. Одновременно отмечается дальнейшее увеличение активности MMP-2, отражающее активацию процессов ремоделирования ткани. Подобная динамика согласуется с данными Ntanasis-Stathopoulos и соавт. [9], которые рассматривают MMP-2 как один из основных регуляторов перестройки внеклеточного матрикса на фоне длительно существующего воспаления. Кроме того, Sendler и соавт. [10] отмечают, что сохранение воспалительной активности одновременно с усилением процессов ремоделирования является характерной особенностью прогрессирования хронического панкреатита.

Третья фаза (50–60-е сутки) характеризуется преобладанием процессов структурной перестройки поджелудочной железы. На этом этапе активность MMP-2 достигает максимальных значений, тогда как концентрации MCP-1 и активность MMP-9 продолжают снижаться. Подобная динамика свидетельствует о постепенном переходе от активного воспаления к ремоделированию внеклеточного матрикса и формированию фиброзных изменений, являющихся морфологической основой хронического панкреатита. Аналогичные закономерности описаны в современных исследованиях, посвященных роли матриксных металлопротеиназ в заболеваниях поджелудочной железы, где повышение активности MMP-2 рассматривается как характерный признак развития фиброза и позднего ремоделирования ткани [2,6].

Таким образом, полученные данные позволяют предложить патогенетическую модель хронизации экспериментального панкреатита, в которой последовательная

активация МСР-1, MMP-9 и MMP-2 отражает переход от воспалительной инфильтрации к ремоделированию ткани и развитию фиброза. Полученная модель не противоречит современным представлениям о патогенезе хронического панкреатита, однако впервые демонстрирует фазовую организацию этих процессов на основании последовательной оценки трех взаимосвязанных биомаркеров в единой экспериментальной модели [10,2].

Таким образом, развитие экспериментального хронического панкреатита сопровождается последовательной активацией механизмов воспалительной инфильтрации, деградации внеклеточного матрикса и последующего ремоделирования ткани поджелудочной железы, что отражается характерной динамикой МСР-1, MMP-9 и MMP-2. Максимальное повышение уровня МСР-1 и активности MMP-9 наблюдается на ранних этапах хронизации воспалительного процесса, тогда как постепенное увеличение концентрации MMP-2 свидетельствует о развитии процессов ремоделирования и формировании фиброзных изменений. Полученные результаты позволяют рассматривать данные биомаркеры как последовательные молекулярные звенья хронизации хронического панкреатита и предлагают трехфазную патогенетическую модель прогрессирования заболевания, включающую стадии воспалительной инфильтрации, персистирующего воспаления и ремоделирования ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499–512.
2. Cannon A, Thompson CM, Bhatia R, Kumar S, Batra SK. Molecular mechanisms of pancreatic myofibroblast activation in chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2021;56(8):689–703. doi:10.1007/s00535-021-01800-4.
3. Cohen SM, Kent TS. Etiology, Diagnosis, and Modern Management of Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2023;158(6):652–661. doi:10.1001/jamasurg.2023.0367.
4. Glaubitz J, Asgarbeik S, Lange R, Mazloun H, Elsheikh H, Weiss FU, Sendler M. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2023;14:1279539. doi:10.3389/fimmu.2023.1279539.
5. Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis. *BMJ*. 2024;384:e070920. doi:10.1136/bmj-2023-070920.
6. Hrabák P, Kalousová M, Krechler T. Pancreatic stellate cells: Rising stars in pancreatic pathologies. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl 4):S597–S616.
7. Jin M, Zhang Y, Zhou MT. Roles of chemokines in pancreatitis: A review. *World J Gastroenterol*. 2025;31. doi:10.3748/wjg.v31.i2.102758.
8. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr*. 1984;114(2):467–471. doi:10.1093/jn/114.2.467. PMID: 6693880.
9. Ntanasis-Stathopoulos I, Triantafyllou K, Xiromeritou V, et al. Matrix metalloproteinases and their emerging role in pancreatic diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1054. doi:10.3390/ijms25021054.
10. Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, Wilden A, Golchert J, Weiss FU, et al. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2023;14:1251164. doi:10.3389/fimmu.2023.1251164.
11. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92(8):827–839. doi:10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
12. Zhang Y, Zhang WQ, Liu XY, Zhang Q, Mao T, Li XY. Immune cells and immune cell-targeted therapy in chronic pancreatitis. *Front Oncol*. 2023;13:1151103. doi:10.3389/fonc.2023.1151103.