УДК 577.112.85.016.4
DOI https://doi.org/10.32782/3083-7324/2025.1.1

РЕГУЛЯТОРНА ФУНКЦІЯ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХНІХ ІНГІБІТОРІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Волошин Олександр Миколайович,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії),
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0000-0001-7612-6521

Савченко Ірина Іванівна,
асистент кафедри внутрішніх хвороб та сімейної медицини,
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0000-0003-0820-2152

Осичнюк Лілія Михайлівна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії),
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0000-0002-6547-3023

Богданець Олександра Анатоліївна,
здобувачка вищої освіти,
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0009-0003-6168-1145

В огляді літератури представлено сучасні відомості щодо класифікації матриксних металопротеїназ та означено багатовекторність їхньої участі в регуляції різноманітних фізіологічних процесів. Водночас матриксні металопротеїнази розглядаються як достатньо інформативні біомаркери багатьох захворювань, зокрема серцево-судинних, онкологічних, неврологічних, ревматологічних, а також різноманітних запальних процесів. Акцентовано увагу на тому, що матриксні металопроеїнази є важливими модуляторами запалення й метаболізму за наявності великої кількості їхніх різноспрямованих ефектів. Важливою еволюцією в розумінні біології матриксних металопротеїназ стало усвідомлення того, що вони, незважаючи на свою назву, не є просто руйнівниками матриксних білків. Вельми ймовірно, вони також забезпечують функціонування механізмів, що виступають як додаткові й достатньо значущі чинники в регулюванні міжклітинної та внутрішньоклітинної комунікації. З-поміж іншого зазначено, що ці ендопептидази є достатньо впливовими факторами в опосередкуванні численних реакцій імунного захисту. Надано загальну характеристику біологічної значущості тканинних інгібіторів металопротеїназ. Проаналізовано відомості новітніх джерел літератури щодо статусу окремих матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів у хворих з інфекційними захворюваннями респіраторної системи та деяким запальними процесами.
Ключові слова: матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ, фізіологічне значення, патологічні процеси.

Матриксні металопротеїнази (ММП) – це група Zn-вмісних і Ca-залежних ендопептидаз, що мають вельми широкий спектр фізіологічних і патологічних впливів

[6; 34; 40]. Вони продукуються в більшості клітин сполучної тканини, лейкоцитах, макрофагах, ендотелії судин, а також у нейронах, гліальних і пухлинних клітинах. Подібно до інших протеолітичних ферментів, ММП виробляються й секретуються у вигляді неактивних проензимів, а їхня активація відбувається в позаклітинному просторі [36].

Натепер сімейство ММП налічує 28 представників, щонайменше 23 з яких виявляють експресію в тканинах людини. Зважаючи на особливості структурних доменів і субстратів, ці 23 ендопептидази поділяють на 6 груп: 1) колагенази (ММП-1, ММП-8 і ММП-13); 2) желатинази (ММП-2 і ММП-9); 3) стромелізини (ММП-3, ММП-10 і ММП-11); 4) матрилізини (ММП-7 і ММП-26); 5) ММП мембранного типу (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24 і ММП-25); 6) інші ММП (ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23, ММП-27, ММП-28) [37]. Крім того, вивчено 21 комбінацію а-дизінтегрину з ММП і 19 варіантів поєднання а-дизінтегрину з ММП та тромбоспондиновими послідовностями [3; 19; 29].

Найвищу експресію генів ММП зафіксовано у фібробластах, нейтрофільних гранулоцитах (GRAN(n)), еозинофілах, моноцитах, макрофагах, ендотеліальних клітинах і клітинах гладеньких м'язів [1; 18]. Результатами численних клінічних та експериментальних досліджень доведено, що ММП задіяні у великій кількості різноманітних процесів, зокрема в деградації та ремоделюванні позаклітинного матриксу (ПКМ), диференціації та апоптозі клітин, реалізації імунних і запальних механізмів, ангіогенезі, імплантації трофобласта, ембріогенезі, загоєнні ран, формуванні кісткової тканини, проліферації та інвазії пухлинних клітин тощо [5; 6; 18; 22; 28; 29; 41]. ММП, крім компонентів ПКМ, здатні розщеплювати поверхнево-асоційовані білки й внутрішньоклітинні мішені [15]. Окремі ММП розглядаються як достатньо інформативні біомаркери багатьох захворювань, насамперед серцево-судинних, онкологічних, неврологічних, ревматологічних, а також різноманітних запальних процесів [13; 25; 35; 37; 42]. До того ж вони регулюють біологічну активність нематриксних субстратів, до яких належать фактори росту, молекули адгезії та інші протеїнази [8]. Виявляючи достатньо добре досліджені позаклітинні ефекти, одночасно ММП впливають на інтрацелюлярні функції або шляхом корегування дії хемокінів і цитокінів, або безпосереднім впливом на рецептори клітинної поверхні, активуючи клітинну сигналізацію [13]. Крім того, відомо, що деякі ММП перебувають усередині клітини, наприклад, у таких специфічних субклітинних компартментах, як цитозоль, саркомер, ендоплазматичний ретикулум, ядро та мітохондрії [5].

У таблиці 1 представлено узагальнені відомості щодо основних функціональних властивостей ММП, які досліджені в людини [37].

Натепер встановлено чіткий взаємозв'язок між активністю ММП і ступенем вираженості клінічних проявів різноманітних запальних захворювань. Тому початкова гіпотеза щодо їхніх суто протеолітичних функцій, зумовлених ремоделюванням ПКМ, потребує коригування й удосконалення

Таблиця 1

Основні функціональні характеристики матриксних металопротеїназ та асоційованих з ними клінічних проявів

№ з/п	Тип ММП	Фізіологічні ефекти	Клінічні прояви
Колагенази			
1	ММП-1	Імунна відповідь, загоєння ран	Фібротичні порушення (фіброз легень і печінки тощо), запалення, кардіоваскулярні порушення (атеросклероз, аневризми тощо), онкологічні процеси
2	ММП-8	Загоєння ран	Запалення
3	ММП-13	Тканинне ремоделювання, імунна відповідь	Захворювання легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба тощо), остеоартрит, інфекції (грип, аденовірусна інфекція тощо)
Желатинази			
4	ММП-2	Ангіогенез	Інфекції (грип, аденовірусна інфекція тощо), кардіоваскулярні порушення (атеросклероз, аневризми тощо), хронічна венозна недостатність, запалення, епітеліально-мезенхімальна трансформація, онкологічні процеси
5	ММП-9	Клітинний апоптоз	Хронічна венозна недостатність, кардіоваскулярні порушення (атеросклероз, аневризми тощо), остеоартрит, епітеліально-мезенхімальна трансформація, онкологічні процеси
Стромелізини			
6	ММП-3	Тканинне ремоделювання	Фібротичні порушення (фіброз легень і печінки тощо), портальна гіпертензія, остеоартрит, кардіоваскулярні порушення (атеросклероз, аневризми тощо), онкологічні процеси
7	ММП-10	Клітинний апоптоз, загоєння ран, тканинне ремоделювання	Хронічна венозна недостатність, цироз печінки, портальна гіпертензія, захворювання легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба тощо), інфекції (грип, аденовірусна інфекція тощо), онкологічні процеси
8	ММП-11	Загоєння ран	Онкологічні процеси
Матрилізини			
9	ММП-7	Клітинний апоптоз	Захворювання легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба тощо), запалення кардіоваскулярні порушення (атеросклероз, аневризми тощо), онкологічні процеси
10	ММП-26	Тканинне ремоделювання	Хронічна венозна недостатність, онкологічні процеси

Продовження таблиці 1

№ з/п	Тип ММП	Фізіологічні ефекти	Клінічні прояви
ММП мембранного типу			
11	ММП-14	Морфогенез	Кардіоваскулярні порушення (атеросклероз, аневризми тощо), онкологічні процеси
12	ММП-15	Морфогенез	Онкологічні процеси
13	ММП-16	Ангіогенез	Онкологічні процеси
14	ММП-17	Достеменно невідомі	Онкологічні процеси
15	ММП-24	Імунна відповідь	Неврологічні розлади, онкологічні процеси
16	ММП-25	Клітинний апоптоз, імунна відповідь	Захворювання легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба тощо), онкологічні процеси
Інші ММП			
17	ММП-12	Імунна відповідь	Захворювання легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба тощо), неврологічні розлади, онкологічні процеси
18	ММП-19	Ангіогенез, загоєння ран	Остеоартрит, неврологічні розлади, захворювання легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба тощо), онкологічні процеси, цироз печінки, портальна гіпертензія
19	ММП-20	Формування зубної емалі	Достеменно невідомі
20	ММП-21	Ембріогенез	Онкологічні процеси
21	ММП-23	Репродукція, клітинний апоптоз	Онкологічні процеси
22	ММП-27	Ембріогенез, репродукція	Онкологічні процеси
23	ММП-28	Тканинне ремоделювання, ембріогенез	Кардіоваскулярні порушення (атеросклероз, аневризми тощо), онкологічні процеси

із врахуванням таких додаткових їхніх субстратів, як хемокіни, цитокіни, фактори росту та рецептори клітинної поверхні [7; 11; 29; 39]. Зазначається, що ММП є важливими модуляторами запалення й метаболізму за наявності великої кількості їхніх різноманітних ефектів [9; 18]. З одного боку, запалення має вплив на активність ММП і тканинний метаболізм. І навпаки, розщеплення цитокінів, хемокінів і ПКМ під дією ММП впливає на запальний статус і, як наслідок, коригує стан метаболізму в органах-мішенях [14]. Разом із тим варто наголосити, що ММП є вельми значущими чинниками в опосередкуванні реакцій імунного захисту [4; 7; 9; 30; 32].

Запалення є центральним механізмом у боротьбі з ушкодженням тканин, спричиненим патогенними збудниками або іншими факторами альтерації. Унаслідок його активації загроза усувається й відбувається повернення до параметрів гомеостазу. Це багаторівневий процес із різними шляхами його регуляції. Протеоліз за участю ММП є одним із таких шляхів. Натепер отримано результати досліджень, згідно з якими жодну з вивчених ММП не можна вважати лише або «позитивною», або «негативною».

Важливою еволюцією в розумінні біології ММП стало усвідомлення того, що ці ендопептидази, незважаючи на свою назву, не є просто руйнівниками матриксних білків. Найімовірніше, вони забезпечують функціонування механізмів, що виступають як додаткові та достатньо значущі чинники в регулюванні міжклітинної та навіть внутрішньоклітинної комунікації [9; 39].

Важливий блокуючий вплив на активність ММП чинять, зокрема, тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП), серед яких розрізняють 4 типи, а саме: ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3 і ТІМП-4 [2; 18; 39]. З'ясовано, що будь-який ТІМП може блокувати практично будь-яку ММП, але з різною швидкістю в різних тканинах [2]. Дисбаланс між активацією та інгібуванням дії ММП є причиною прогресування або гальмування різноманітних патологічних розладів [29]. Безперечно, рівновага в системі «ММП↔ТІМП» має ключове значення для забезпечення тканинного гомеостазу, порушення якого супроводжується патологічними процесами з різним ступенем їхньої експресії [2; 4; 10; 18; 21].

Підкреслюється, що активність ММП має вельми складну каскадну регуляцію на кількох рівнях, включно з видаленням про-доменів, зв'язуванням з інгібіторами, внутрішньоклітинним трафіком і транспортом через позаклітинні везикули. Нині саме регуляція активності ММП розглядається як один із перспективних напрямів у розробці нових способів лікування раку, а також інфекційних, запальних і неврологічних захворювань [15].

У патофізіології людини серед усіх відомих ММП найважливіша роль належить желатиназам – ММП-2 і ММП-9 – та їхнім тканинним інгібіторам, насамперед першого й другого типів. Ціла низка інших ММП задіяна в активації желатиназ і регулюванні їхніх біологічних ефектів. Основним субстратом желатиназ є колаген IV типу, що є важливим компонентом базальної мембрани судинного ендотелію [36]. Желатинази також суттєво впливають на міграцію різних лейкоцитів, а ММР-9 збільшує надходження імунних клітин в уражені тканини через руйнування компонентів базальної мембрани [22]. Водночас у наукових публікаціях наведено відомості, згідно з якими підвищення рівня ММП-2 і ММП-9 у хворих на лихоманку денге корелює з тяжкістю захворювання, однак механізм означеної взаємозалежності дотепер залишається ще недостатньо з'ясованим [26].

Відзначається, що ММП-1, 2, 3, 7, 9, 12, 14 і ТІМП-1, 2, 3 мають критично важливе значення для розвитку легень, зокрема їхнього органогенезу, бронхіального морфогенезу, альвеолярізації та ангіогенезу. До того ж вони активно задіяні у відновленні легеневої тканини у відповідь на її запальне ураження, окислювальний стрес, порушення активності війок слизової оболонки дихальних шляхів тощо [16]. У наукових публікаціях останніх років також широко представлені відомості щодо важливого значення окремих представників ММП і ТІМП у патогенезі різноманітних захворювань респіраторної системи в дітей, зокрема ГРІ [23; 32; 38], бронхіоліту [33], гострого респіраторного дистрес-синдрому

[24; 43], пневмонії [10], бронхіальної астми [1].

Доведено, що між макрофагами та ММП існує складне багатовекторне інтегрування. Так, на тлі інфекційних і запальних процесів у легеневих тканинах суттєво зростає концентрація ММП-1, що в значній кількості продукується саме макрофагами. Це підтверджує значущість ММП-1 як важливого фактора імунопатології легень. ММП-8, або нейтрофільна колагеназа, є важливим регулятором вродженого імунітету, а її рівень суттєво підвищується під час легеневого інфекційного запалення. Потрапляючи в рану, GRAN(n) вивільняють у значній кількості ММП-8, яка необхідна для її очищення від ушкоджених тканин. Дослідження in vivo демонструють, що дефіцит цієї ММП призводить до сигналізації на трансформуючий фактор росту бета (TGF-b), розвитку запалення й затримки загоєння ран [6]. Крім того, виявлено високі рівні ММП-8 і ММП-9 у легеневій тканині хворих на пневмонію, що індукує надходження GRAN(n) у ділянки запалення, а це в підсумку сприяє елімінації звідти інфекційних агентів. З іншого боку, збільшення проникності тканинно-судинного бар'єра на тлі активації ММП-9 може викликати міграцію інфекційних збудників у здорові тканини [22].

Ramhrez-Marthnez G. et al. [31] встановили наявність тісної різноспрямованої взаємодії між цитокінами, ММП і TGF-b, що, очевидно, має суттєвий вплив на патогенез респіраторних вірусних інфекцій і тяжкість їхніх клінічних проявів. До того ж тканинна специфічність експресії ММП і TGF-b можуть мати значущий ефект на клінічні результати лікування пацієнта, хворого на інфекцію COVID-19. При цьому вони можуть бути використаними як вельми інформативні діагностичні й прогностичні маркери. Додатково наголошено, що до значущих патогенетичних факторів, які виявляються лише в критично хворих на інфекцію COVID-19, належать, зокрема, ММП-1 і ММП-3.

В іншому дослідженні продемонстровано, що мультисистемний запальний синдром у дітей, який ускладнює перебіг інфекції COVID-19, супроводжується підвищеними концентраціями ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-12 і ММП-13 у плазмі крові. До того ж зафіксовано високу плазмову концентрацію ММП-3, ММП-7 і ММП-9 під час одужання від цієї інфекції [27]. Тому інгібування ММП може послабити прояви інфекції COVID-19 через попередження розвитку тяжких ускладнень. Водночас інші проведені дослідження виявили, що окремі ММП беруть активну участь у відновленні альвеол, а використання їхніх інгібіторів у лікувальному комплексі може негативно позначитися на одужанні хворих [20].

Huang Y. et al. [17] відзначили, що ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-8 і ММП-9 мають варіативні рівні експресії в слизовій оболонці носа за різних ендотипів хронічного риносинуситу. Зазначені ендопептидази можуть взаємодіяти із запальним середовищем, зумовлюючи локальне ремоделювання слизової оболонки та прогресування захворювання. Дисбаланс в експресії ММП і ТІМП, що виявляється у вигляді підвищеного співвідно-

шення ММП/ТІМП, може спричинити аномальну місцеву перебудову слизової оболонки, яке спостерігається за наявності хронічного риносинуситу з назальними поліпами. Результати проведених клінічних досліджень свідчать також про потенційну цінність визначення ММП-9 із метою прогнозування перебігу цього захворювання.

Викликає наукову зацікавленість наявність асоціації між окремими представниками сімейства ММП і мікронутрієнтами, наприклад вітаміном D. Останній є вкрай важливим регулятором багатьох фізіологічних процесів в організмі. На додачу підтверджено його участь у прямій і непрямій регуляції активності окремих ММП, зокрема ММП-2 і ММП-9 [35]. В іншому експериментальному дослідженні зафіксовано гіперекспресію ММП-3 в умовах кальцифікації артерій, індукованої цим вітаміном [12].

Нарешті, варто відзначити, що ММП, які вивільняються тромбоцитами (PLT) і клітинами серцево-судинної системи, модулюють функцію самих PLT за фізіологічних умов та під час захворювань. Зокрема, нормальна гемостатична відповідь кров'яних пластинок на пошкодження стінки судин може трансформуватися в патологічне тромбоутворення, зумовлене підсиленим продукуванням і/або вивільненням ними ММП. Стає все більш очевидним, що PLT відіграють важливу роль не тільки в забезпеченні гемостазу, але й в імунних відповідях, а також у запальних, алергічних, атеросклеротичних, неопластичних процесах шляхом активації системи ММП [13].

Отже, в опрацьованих наукових публікаціях наведено численні відомості про мультифункціональність ММП, що підтверджено результатами клінічних та експериментальних досліджень. Аналіз представленої інформації створює підґрунтя для подальшого дослідження цих ендопептидаз та їхніх інгібіторів у клінічній практиці.

Література

1. Качковська В. В. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2021. Т. 9. № 2. С. 174–188. DOI: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.
2. Красносельський М. В., Сухін В. С., Гертман В. З., Сімонова-Пушкар Л. І. Можливості діагностичного та прогностичного використання матриксних металопротеїназ в онкогінекології. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18. № 1. С. 313–317. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/mozhlivosti-diagnostichnogo-ta-prognostichnogo-vikoristannya-matriksnih-metaloproteyinaz-v-onkoginekologiyi.
3. Agren M. S., auf dem Keller U. Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 8. P. 2678. DOI: 10.3390/ijms21082678.
4. Apte S. S., Parks W. C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biology*. 2015. No. 44–46. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005.
5. Bassiouni W., Ali M. A. M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS Journal*. 2021. Vol. 288. No. 24. P. 162–182. DOI: 10.1111/febs.15701.
6. Cabral-Pacheco G. A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuca J. M., Perez-Romero B. A., Guerrero-Rodriguez J. F., et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and

Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. No. 24. P. 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.
7. da Silva-Neto P. V., do Valle V. B., Fuzo C. A., Fernandes T. M., Toro D. M., Fraga-Silva T. F. C., et al. Matrix Metalloproteinases on Severe COVID-19 Lung Disease Pathogenesis: Cooperative Actions of MMP-8/MMP-2 Axis on Immune Response through HLA-G Shedding and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. No. 5. P. 604. DOI: 10.3390/biom12050604.
8. Dai X. Y., Liu L., Song F. H., Gao S. J., Wu J. Y., Li D. Y., et al. Matrix metalloproteinases as attractive therapeutic targets for chronic pain: A narrative review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. Vol. 261. Pt 1. P. 129619. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129619.
9. Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *BBA − Molecular Cell Research*. 2017. Vol. 1864. No. 11 (Pt A). P. 2036−2042. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.010.
10. Gautam S. S., O'Toole R. F. Convergence in the Epidemiology and Pathogenesis of COPD and Pneumonia. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016. Vol. 13. No. 6. P. 790−798. DOI: 10.1080/15412555.2016.1191456.
11. Gelzo M., Cacciapuoti S., Pinchera B., De Rosa A., Cernera G., Scialт F., et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. No. 1. P. 1212. DOI: 10.1038/s41598-021-04677-8.
12. Giachelli C. M., Donato M., Scatena M. Matrix metalloproteinase-3 joins a growing list of proteases that regulate vascular calcification. *Cardiovascular Research*. 2024. Vol. 120. No. 6. P. 565−566. DOI: 10.1093/cvr/cvae064.
13. Gresele P., Falcinelli E., Momi S., Petito E., Sebastiano M. Platelets and Matrix Metalloproteinases: A Bidirectional Interaction with Multiple Pathophysiologic Implications. *Hamostaseologie*. 2021. Vol. 41. No. 2. P. 136−145. DOI: 10.1055/a-1393-8339.
14. Hardy E., Fernandez-Patron C. Targeting MMP-Regulation of Inflammation to Increase Metabolic Tolerance to COVID-19 Pathologies: A Hypothesis. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. No. 3. P. 390. DOI: 10.3390/biom11030390.
15. Hey S., Linder S. Matrix metalloproteinases at a glance. *Journal of Cell Science*. 2024. Vol. 137. No. 2. P. jcs261898. DOI: 10.1242/jcs.261898.
16. Huang X., Mu X., Deng L., Fu A., Pu E., Tang T., et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019. No. 14. P. 1139−1158. DOI: 10.2147/COPD.S203215.
17. Huang Y., Yan B., Meng C., Zhang L., Wang C. Matrix metalloproteinases in chronic rhinosinusitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2024. Vol. 20. No. 5. P. 547−558. DOI: 10.1080/1744666X.2024.2302362.
18. Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016. No. 31 (suppl). P. 177−183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620.
19. Karamanos N. K., Theocharis A. D., Piperigkou Z., Manou D., Passi A., Skandalis S. S., et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS Journal*. 2021. Vol. 288. No. 24. P. 6850−6912. DOI: 10.1111/febs.15776.
20. Khalid U., Dimov D., Vlaykova T. Matrix metalloproteinases in COVID-19: underlying significance. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2023. Vol. 37. No. 1. P. 295−301. DOI: 10.1080/13102818.2023.2186137.
21. Laronha H., Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020. Vol. 9. No 5. P. 1076. DOI: 10.3390/cells9051076.
22. Lee H. S., Kim W. J. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. No. 23. P. 10546. DOI: 10.20944/preprints202208.0486.v1.

23. Li Y., Fu X., Ma J., Zhang J., Hu Y., Dong W., et al. Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nature Communications*. 2019. Vol. 10. No. 1. P. 2288. DOI: 10.1038/s41467-019-10294-x.
24. Marengo R. L., Ciceran A., Del Rнo Navarro B. E. Upper Respiratory Tract Infections in Children and Adults: Burden and Management. *European Medical Journal Respiratory*. 2017. No. 5 (suppl 14). P. 22–28. DOI: 10.33590/emjrespir/10313231.
25. Nguyen Y. T., Kim N., Lee H. J. Metal Complexes as Promising Matrix Metalloproteinases Regulators. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. No. 2. P. 1258. DOI: 10.3390/ijms24021258.
26. Niranjan R., Kishor S., Kumar A. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of dengue viral disease: Involvement of immune system and newer therapeutic strategies. *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93. No. 8. P. 4629–4637. DOI: 10.1002/jmv.26903.
27. Pavan Kumar N., Venkataraman A., Varadarjan P., Nancy A., Rajamanickam A., Selladurai E., et al. Role of matrix metalloproteinases in multi-system inflammatory syndrome and acute COVID-19 in children. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2022. No. 9. P. 1050804. DOI: 10.3389/fmed.2022.1050804.
28. Potey P. M., Rossi A. G., Lucas C. D., Dorward D. A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *The Journal of Pathology*. 2019. Vol. 247. No. 5. P. 672–685. DOI: 10.1002/path.5221.
29. Raeeszadeh-Sarmazdeh M., Do L. D., Hritz B. G. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*. 2020. Vol. 9. No. 5. P. 1313. DOI: 10.3390/cells9051313.
30. Rak K., Styczyńska M., Godyla-Jabłoński M., Bronkowska M. Some Immune Parameters of Term Newborns at Birth Are Associated with the Concentration of Iron, Copper and Magnesium in Maternal Serum. *Nutrients*. 2023. Vol. 15. No. 8. P. 1908. DOI: 10.3390/nu15081908.
31. Ramírez-Martínez G., Jiménez-Álvarez L. A., Cruz-Lagunas A., Ignacio-Cortés S., Gymez-Garcна I. A., Rodríguez-Reyna T. S., et al. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF-β in COVID-19 Severity and Sequelae. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2022. Vol. 42. No. 8. P. 352–368. DOI: 10.1089/jir.2021.0222.
32. Sarkar S., Ratho R. K., Singh M., Singh M. P., Singh A., Sharma M. Comparative Analysis of Epidemiology, Clinical Features, and Cytokine Response of Respiratory Syncytial and Human Metapneumovirus Infected Children with Acute Lower Respiratory Infections. *The Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2022. Vol. 75. No. 1. P. 56–62. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.151.
33. Sebina I., Phipps S. The Contribution of Neutrophils to the Pathogenesis of RSV Bronchiolitis. *Viruses*. 2020. Vol. 12. No. 8. P. 808. DOI: 10.3390/v12080808.
34. Theocharis A. D., Manou D., Karamanos N. K. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS Journal*. 2019. Vol. 286. No. 15. P. 2830–2869. DOI: 10.1111/febs.14818.
35. Vo H. V. T., Nguyen Y. T., Kim N., Lee H. J. Vitamin A, D, E, and K as Matrix Metalloproteinase-2/9 Regulators That Affect Expression and Enzymatic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. No. 23. P. 17038. DOI: 10.3390/ijms242317038.
36. Wątroba S., Wiśniowski T., Bryda J., Kurzepak J. Characteristics of matrix metalloproteinases and their role in embryogenesis of the mammalian respiratory system. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2021. No. 75. P. 24–34. DOI: 10.5604/01.3001.0014.6933.
37. Wei C. The multifaceted roles of matrix metalloproteinases in lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2023. No. 13. P. 1195426. DOI: 10.3389/fonc.2023.1195426.
38. XuChen X., Weinstock J., Arroyo M., Salka K., Chorvinsky E., Abutaleb K., et al. Airway Remodeling Factors During Early-Life Rhinovirus Infection and the Effect of Premature Birth. *Frontiers in Pediatrics*. 2021. No. 9. P. 610478. DOI: 10.3389/fped.2021.610478.

39. Young D., Das N., Anowai A., Dufour A. Matrix Metalloproteases as Influencers of the Cells' Social Media. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. No. 16. P. 3847. DOI: 10.3390/ijms20163847.
40. Zakiyanov O., Kalousovб M., Zima T., Tesař V. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in kidney disease. *Advances in Clinical Chemistry*. 2021. No. 105. P. 141–212. DOI: 10.1016/bs.acc.2021.02.003.
41. Zhang C., Jiang G., Gao X. Matrix Metalloproteinase-Responsive Drug Delivery Systems. *Bioconjugate Chemistry*. 2023. Vol. 34. No. 8. P. 1349–1365. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.3c00266.
42. Zhang R. F., Zhang B., Chang-Jiang W., Jin J. Y. Labelling Matrix Metalloproteinases. *Current Medicinal Chemistry*. 2023. Vol. 30. No. 40. P. 4569–4585. DOI: 10.2174/0929867330666230113121728.
43. Zinter M. S., Delucchi K. L., Kong M. Y., Orwoll B. E., Spicer A. S., Lim M. J., et al. Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 199. No. 2. P. 181–189. DOI: 10.1164/rccm.201804-0678OC.

References

1. Kachkovska, V. V. (2021). Matryksni metaloproteinazy yak markery remodeliuvannia dykhalnykh shliakhiv i potentsiina terapevtychna mishen u khvorykh na bronkhialnu astmu [Matrix metalloproteinases as markers of respiratory tract remodeling and potential therapeutic target in patients with bronchial asthma]. *Skhidnoukrainskyi medychnyi zhurnal [Eastern Ukrainian Medical Journal],* 9 (2), 174–188. DOI: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188 [in Ukrainian].
2. Krasnoselsky, N. V., Sukhin, V. S., Gertman, V. Z., Simonova-Pushkar, L. I. (2018). Mozhlyvosti diahnostychnoho ta prohnostychnoho vykorystannia matryksnykh metaloproteinaz v onkohinekolohii [Applying matrix metalloproteinase in diagnosis and prognosis in oncogynecology]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny [Actual Problems of Modern Medicine],* 18 (1), 313–317. Available: https://cyberleninka.ru/article/n/mozhlivosti-diagnostichnogo-ta-prognostichnogo-vikoristannya-matriksnih-metaloproteyinaz-v-onkoginekologiyi [in Ukrainian].
3. Agren, M. S., auf dem Keller, U. (2020) Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? *International Journal of Molecular Sciences,* 21 (8), 2678. DOI: 10.3390/ijms21082678.
4. Apte, S. S., Parks, W. C. (2015). Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biology,* 44–46, 1–6. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005.
5. Bassiouni, W., Ali, M. A. M., Schulz, R. (2021). Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS Journal,* 288 (24), 162–182. DOI: 10.1111/febs.15701.
6. Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Castruita-De la Rosa, C., Ramirez-Acuca, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., et al. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences,* 21 (24), 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.
7. da Silva-Neto, P. V., do Valle, V. B., Fuzo, C. A., Fernandes, T. M., Toro, D. M., Fraga-Silva, T. F. C., et al. (2022). Matrix Metalloproteinases on Severe COVID-19 Lung Disease Pathogenesis: Cooperative Actions of MMP-8/MMP-2 Axis on Immune Response through HLA-G Shedding and Oxidative Stress. *Biomolecules,* 12 (5), 604. DOI: 10.3390/biom12050604.
8. Dai, X. Y., Liu, L., Song, F. H., Gao, S. J., Wu, J. Y., Li, D. Y., et al. (2024). Matrix metalloproteinases as attractive therapeutic targets for chronic pain: A narrative review. *International Journal of Biological Macromolecules,* 261 (1), 129619. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129619.
9. Fingleton, B. (2017). Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *BBA – Molecular Cell Research,* 1864 (11) (Pt A), 2036–2042. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.010.

10. Gautam, S. S., O'Toole, R. F. (2016). Convergence in the Epidemiology and Pathogenesis of COPD and Pneumonia. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* 13 (6), 790–798. DO I: 10.1080/15412555.2016.1191456.
11. Gelzo, M., Cacciapuoti, S., Pinchera, B., De Rosa, A., Cernera, G., Scialт F., et al. (2022). Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Scientific Reports,* 12 (1), 1212. DOI: 10.1038/s41598-021-04677-8.
12. Giachelli, C. M., Donato, M., Scatena, M. (2024). Matrix metalloproteinase-3 joins a growing list of proteases that regulate vascular calcification. *Cardiovascular Research,* 120 (6), 565–566. DOI: 10.1093/cvr/cvae064.
13. Gresele, P., Falcinelli, E., Momi, S., Petito, E., Sebastiano, M. (2021). Platelets and Matrix Metalloproteinases: A Bidirectional Interaction with Multiple Pathophysiologic Implications. *Hamostaseologie,* 41 (2), 136–145. DOI: 10.1055/a-1393-8339.
14. Hardy, E., Fernandez-Patron, C. (2021). Targeting MMP-Regulation of Inflammation to Increase Metabolic Tolerance to COVID-19 Pathologies: A Hypothesis. *Biomolecules,* 11 (3), 390. DOI: 10.3390/biom11030390.
15. Hey, S., Linder, S. (2024). Matrix metalloproteinases at a glance. *Journal of Cell Science,* 137 (2), jcs261898. DOI: 10.1242/jcs.261898.
16. Huang, X., Mu, X., Deng, L., Fu, A., Pu, E., Tang, T., et al. (2019). The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* 14, 1139–1158. DOI: 10.2147/COPD.S203215.
17. Huang, Y., Yan, B., Meng, C., Zhang, L., Wang, C. (2024). Matrix metalloproteinases in chronic rhinosinusitis. *Expert Review of Clinical Immunology,* 20 (5), 547–558. DOI: 10.1080/1744666X.2024.2302362.
18. Jabłońska-Trypuć, A., Matejczyk, M., Rosochacki, S. (2016). Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry,* 31 (suppl), 177–183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620.
19. Karamanos, N. K., Theocharis, A. D., Piperigkou, Z., Manou, D., Passi, A., Skandalis, S. S., et al. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS Journal,* 288 (24), 6850–6912. DOI: 10.1111/febs.15776.
20. Khalid, U., Dimov, D., Vlaykova, T. (2023). Matrix metalloproteinases in COVID-19: underlying significance. *Biotechnology & Biotechnological Equipment,* 37 (1), 295–301. DOI: 10.1080/1310 2818.2023.2186137.
21. Laronha, H., Caldeira, J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells,* 9 (5), 1076. DOI: 10.3390/cells9051076.
22. Lee, H. S., Kim, W. J. (2022). The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. *International Journal of Molecular Sciences,* 23, 10546. DOI: 10.20944/preprints202208.0486.v1.
23. Li, Y., Fu, X., Ma, J., Zhang, J., Hu, Y., Dong, W., et al. (2019). Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nature Communications,* 10 (1), 2288. DOI: 10.1038/s41467-019-10294-x.
24. Marengo, R. L., Ciceran, A., Del Rнo Navarro, B. E. (2017). Upper Respiratory Tract Infections in Children and Adults: Burden and Management. *European Medical Journal Respiratory,* 5 (suppl 14), 22–28. DOI: 10.33590/emjrespir/10313231.
25. Nguyen, Y. T., Kim, N., Lee, H. J. (2023). Metal Complexes as Promising Matrix Metalloproteinases Regulators. *International Journal of Molecular Sciences,* 24 (2), 1258. DOI: 10.3390/ijms24021258.
26. Niranjan, R., Kishor, S., Kumar, A. (2021). Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of dengue viral disease: Involvement of immune system and newer therapeutic strategies. *Journal of Medical Virology,* 93 (8), 4629–4637. DOI: 10.1002/jmv.26903.

27. Pavan Kumar, N., Venkataraman, A., Varadarjan, P., Nancy, A., Rajamanickam, A., Selladurai, E., et al. (2022). Role of matrix metalloproteinases in multi-system inflammatory syndrome and acute COVID-19 in children. *Frontiers in Medicine (Lausanne),* 9, 1050804. DOI: 10.3389/fmed.2022.1050804.
28. Potey, P. M., Rossi, A. G., Lucas, C. D., Dorward, D. A. (2019). Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *The Journal of Pathology,* 247 (5), 672–685. DOI: 10.1002/path.5221.
29. Raeeszadeh-Sarmazdeh, M., Do, L. D., Hritz, B. G. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells,* 9 (5), 1313. DOI: 10.3390/cells9051313.
30. Rak, K., Styczyńska, M., Godyla-Jabłoński, M., Bronkowska, M. (2023). Some Immune Parameters of Term Newborns at Birth Are Associated with the Concentration of Iron, Copper and Magnesium in Maternal Serum. *Nutrients,* 15 (8), 1908. DOI: 10.3390/nu15081908.
31. Ramнrez-Martнnez, G., Jimйnez-Бlvarez, L. A., Cruz-Lagunas, A., Ignacio-Cortйs, S., Gymez-Garcна, I. A., Rodrнguez-Reyna, T. S., et al. (2022). Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF-β in COVID-19 Severity and Sequelae. *Journal of Interferon & Cytokine Research,* 42 (8), 352–368. DOI: 10.1089/jir.2021.0222.
32. Sarkar, S., Ratho, R. K., Singh, M., Singh, M. P., Singh, A., Sharma, M. (2022). Comparative Analysis of Epidemiology, Clinical Features, and Cytokine Response of Respiratory Syncytial and Human Metapneumovirus Infected Children with Acute Lower Respiratory Infections. *The Japanese Journal of Infectious Diseases,* 75 (1), 56–62. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.151.
33. Sebina, I., Phipps, S. (2020). The Contribution of Neutrophils to the Pathogenesis of RSV Bronchiolitis. *Viruses,* 12 (8), 808. DOI: 10.3390/v12080808.
34. Theocharis, A. D., Manou, D., Karamanos, N. K. (2019). The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS Journal,* 286 (15), 2830–2869. DOI: 10.1111/febs.14818.
35. Vo, H. V. T., Nguyen, Y. T., Kim, N., Lee, H. J. (2023). Vitamin A, D, E, and K as Matrix Metalloproteinase-2/9 Regulators That Affect Expression and Enzymatic Activity. *International Journal of Molecular Sciences,* 24 (23), 17038. DOI: 10.3390/ijms242317038.
36. Wątroba, S., Wiśniowski, T., Bryda, J., Kurzepak, J. (2021). Characteristics of matrix metalloproteinases and their role in embryogenesis of the mammalian respiratory system. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej,* 75, 24–34. DOI: 10.5604/01.3001.0014.6933.
37. Wei, C. (2023). The multifaceted roles of matrix metalloproteinases in lung cancer. *Frontiers in Oncology,* 13, 1195426. DOI: 10.3389/fonc.2023.1195426.
38. XuChen, X., Weinstock, J., Arroyo, M., Salka, K., Chorvinsky, E., Abutaleb, K., et al. (2021). Airway Remodeling Factors During Early-Life Rhinovirus Infection and the Effect of Premature Birth. *Frontiers in Pediatrics,* 9, 610478. DOI: 10.3389/fped.2021.610478.
39. Young, D., Das, N., Anowai, A., Dufour, A. (2019). Matrix Metalloproteases as Influencers of the Cells' Social Media. *International Journal of Molecular Sciences,* 20 (16), 3847. DOI: 10.3390/ijms20163847.
40. Zakiyanov, O., Kalousovб, M., Zima, T., Tesař, V. (2021). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in kidney disease. *Advances in Clinical Chemistry,* 105, 141–212. DOI: 10.1016/bs.acc.2021.02.003.
41. Zhang, C., Jiang, G., Gao, X. (2023). Matrix Metalloproteinase-Responsive Drug Delivery Systems. *Bioconjugate Chemistry,* 34 (8), 1349–1365. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.3c00266.
42. Zhang, R. F., Zhang, B., Chang-Jiang, W., Jin, J. Y. (2023). Labelling Matrix Metalloproteinases. *Current Medicinal Chemistry,* 30 (40), 4569–4585. DOI: 10.2174/0929867330666230113121728.
43. Zinter, M. S., Delucchi, K. L., Kong, M. Y., Orwoll, B. E., Spicer, A. S., Lim, M. J., et al. (2019). Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 199 (2), 181–189. DOI: 10.1164/rccm.201804-0678OC.

Voloshyn O. M., Savchenko I. I., Osychniuk L. M., Bohdanets O. A. Regulatory function of matrix metalloproteinases and their inhibitors (literature review)

The literature review presents current information on the classification of matrix metalloproteinases and highlights their multifaceted role in the regulation of various physiological processes. At the same time, matrix metalloproteinases are considered to be sufficiently informative biomarkers for many diseases, including cardiovascular, oncological, neurological, rheumatological, and various inflammatory processes. Emphasis is placed on the fact that matrix metalloproteinases are important modulators of inflammation and metabolism due to their numerous multidirectional effects. An important evolution in understanding the biology of matrix metalloproteinases has been the realization that, despite their name, they are not simply destroyers of matrix proteins. It is highly likely that they also ensure the functioning of mechanisms that act as an additional and quite significant factor in the regulation of intercellular and intracellular communication. Among other things, it is noted that these endopeptidases are quite influential factors in mediating numerous immune defense reactions. A general description of the biological significance of tissue inhibitors of metalloproteinases is provided. Information from the latest literature sources on the status of several matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with infectious diseases of the respiratory system and certain inflammatory processes is analyzed.

Key words: *matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, physiological significance, pathological processes.*

Дата надходження статті до редакції: 23.10.2025
Дата прийняття статті до друку: 27.11.2025
Дата публікації: 05.12.2025