

# Вміст матричної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матричних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння

В. В. Качковська<sup>1</sup>\*, А. В. С. Д. Е., Л. Н. Приступа<sup>1</sup> Е. Ф.

Сумський державний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ожиріння, матричні металопротеїнази-1, -9, тканинний інгібітор матричних металопротеїназ-1, перебіг, контроль.

Патологія. 2023. Т. 20, № 3(59). С. 238-242

\*E-mail: vladu\_dytko@ukr.net

Відомо, що ремоделювання дихальних шляхів (ДШ) при бронхіальній астмі (БА) спричиняє прогресування дихальної недостатності, а ожиріння є додатковим чинником запалення, а отже й ремоделювання ДШ внаслідок посилення продукції матричних протеїназ (ММП). Недостатньо вивченими залишаються механізми ремоделювання ДШ при різних фенотипах БА, й зокрема в коморбідних хворих.

**Мета роботи** – дослідити вміст маркерів ремоделювання ММП-1, ММП-9 і тканинного інгібітора матричних протеїназ (ТІМП-1) у хворих на БА й ожиріння залежно від віку дебюту, тяжкості перебігу та рівня контролю БА.

**Матеріали та методи.** Обстежили 195 хворих на БА, асоційовану з ожирінням. У контрольну групу залучили 95 практично здорових осіб. Пацієнтів поділили на дві групи: у I групу залучили 100 хворих із раннім, а в II – 95 осіб із пізнім дебютом БА. Дослідження схвалене комісією з питань біоетики Сумського державного університету. Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою програми SPSS-17.

**Результати.** Вміст ММП-1, -9 і ТІМП-1 вищий у хворих на ранню (129,40 ± 7,86 нг/мл; 177,30 ± 9,19 нг/мл; 142,40 ± 12,22 нг/мл відповідно) та пізню (196,60 ± 9,62 нг/мл; 289,80 ± 16,23 нг/мл; 187,50 ± 11,34 нг/мл відповідно) БА й ожиріння порівняно з групою контролю ( $p < 0,005$ ). При пізньому дебюті БА ці показники вірогідно вищі за відповідні у хворих на ранню БА.

Вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 не відрізнявся залежно від тяжкості перебігу у хворих на ранню БА ( $p > 0,05$ ), вищий при тяжкому перебігу пізньої БА порівняно з нетяжким ( $p < 0,05$ ). Рівні ММП-1 і ММП-9 у хворих на ранню, пізню БА й ожиріння вищі при неконтрольованому перебігу захворювання порівняно з відповідними показниками при повному й частковому контролі, але при пізньому дебюті перевищували такі порівняно з раннім.

**Висновки.** Враховуючи результати дослідження, можна припустити, що концентрації ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих на БА й ожиріння можуть бути біомаркерами ремоделювання ДШ, зокрема тяжкості перебігу та рівня контролю БА.

**Key words:** asthma, obesity, matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, course, control.

Pathologia, 2023. 20(3), 238-242

## The content of matrix metalloproteinase-1, -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with bronchial asthma and obesity

V. V. Kachkovska, L. N. Prystupa

Airway remodeling is a significant factor in the progression of respiratory failure in bronchial asthma (BA). Obesity can contribute to inflammation, and consequently – airway remodeling, by increased production of matrix proteinase (MMP). However, the mechanisms of remodeling in different phenotypes of BA, especially in comorbid patients, remain poorly understood.

**The aim of the research** was to examine the levels of remodeling markers MMP-1, MMP-9 and tissue inhibitor of matrix proteinases (TIMP-1) in obese asthmatic patients, taking into account their age at the onset of BA, the severity of symptoms and the level of control.

**Material and methods.** 195 patients with BA associated with obesity were examined. The control group consisted of 95 practically healthy people. Patients were divided into two groups: Group I included 100 patients with early onset, and Group II included 95 patients with late onset of BA. The study was approved by the Bioethics Commission of the Medical Institute of Sumy State University. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the SPSS-17 program.

**Results.** The content of MMP-1, -9 and TIMP-1 was higher in patients with early (129.40 ± 7.86; 177.30 ± 9.19; 142.40 ± 12.22 ng/ml, respectively) and late (196.60 ± 9.62; 289.80 ± 16.23; 187.50 ± 11.34 ng/ml, respectively) BA with obesity compared to practically healthy individuals ( $p < 0.005$ ). Patients with late-onset BA associated with obesity likely had higher indicators than those with early BA. In patients with early BA, the levels of MMP-1, -9, and TIMP-1 were not significantly different depending on the severity of the disease ( $p > 0.05$ ). However, in patients with severe late BA, the levels of these markers were higher compared to those with mild BA ( $p < 0.05$ ). Levels of MMP-1 and MMP-9 in patients with early-onset and late-onset BA with obesity were higher in the absence of disease control compared to those in complete and partial control, but in late-onset exceeded those in early-onset.

**Conclusions.** Considering the obtained results, it can be assumed that the level of MMP-1, MMP-9 and TIMP-1 in obese patients with BA can serve as biomarkers of airway remodeling, namely, the severity and the level of BA control.

У результаті досліджень встановили значущість ремоделювання бронхів для несприятливого перебігу бронхіальної астми (БА). Відомо, що ремоделювання дихальних шляхів (ДШ) прогресує з посиленням тяжкості захворювання, спричиняє прогресування дихальної недостатності. Встановлено, що при БА найважливішими маркерами ремоделювання ДШ є матриксна металопротеїназа (ММП)-1, ММП-9 і тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ (ТІМП)-1, а дисбаланс між ММП-9 і ТІМП-1 пояснює його прогресування [1,2].

Наявність ожиріння може зумовлювати підвищення продукції ММП, посилення запалення та ремоделювання бронхів [3,4,5]. Результати клінічних досліджень підтверджують, що ожиріння модулює функції імунних, епітеліальних і гладеньком'язових клітин, фібробластів, а також змінює клітинний склад ДШ. Врешті це призводить до їх ремоделювання [3,6]. Гетерогенність механізмів його виникнення та прогресування зумовлює специфічні ендотипи ремоделювання ДШ при БА [7,8].

Недостатньо вивченими залишаються механізми ремоделювання при різних фенотипах БА, особливо у хворих на БА, що асоційована з ожирінням.

## Мета роботи

Дослідити вміст маркерів ремоделювання ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих на БА й ожиріння залежно від віку дебюту, тяжкості перебігу та рівня контролю БА.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили протягом 2016–2019 рр. на базі пульмонологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня». У дослідження залучили 553 хворих на БА, які проживали у м. Суми та Сумській області, зверталися для консультації в поліклініку закладу чи були госпіталізовані для верифікації діагнозу, виключення чи підтвердження іншої бронхолегеневої патології та корекції терапії. На другому етапі обрали 195 хворих на БА, що асоційована з ожирінням.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження – вік 18 років і більше; встановлений діагноз персистоючої бронхіальної астми різних ступенів тяжкості відповідно до чинних нормативних документів, підтверджений даними спірографії (зворотність бронхіальної обструкції – приріст об'єму форсованого видиху за першу секунду  $\geq 12\%$  і  $\geq 200$  мл від вихідного рівня після проби з 400 мкг салібуталамолу); можливість правильного використання базисних препаратів; відсутність загострення протягом мінімум 1 місяця до залучення; відсутність куріння в анамнезі; наявність письмової інформованої згоди на участь.

Критерії виключення – діагностована тяжка супутня патологія (декомпенсовані хвороби серцево-судинної системи, печінки, нирок); туберкульоз легень, синдром набутого імунodefіциту; цукровий діабет 1 і 2 типів; період вагітності чи лактації; виявлені хронічне обструктивне захворювання легень,

бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиціальні захворювання легень; онкологічні хвороби; психічні, неврологічні захворювання; медикаментозна (наркотична) і/чи алкогольна залежність; синдром Іценка–Кушинга; небажані явища, що включають реакції гіперчутливості на медикаменти, несумісні з продовженням дослідження; нездатність виконувати протокол спірометричного дослідження; постійне приймання системних глюкокортикоїдів; крім того, у дослідження не залучали активних курців та осіб, які курили раніше.

У контрольну групу залучили 95 практично здорових осіб без симптомів БА, алергії та atopії в індивідуальному та сімейному анамнезі. Всі обстежені попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтів поділили на дві групи залежно від віку дебюту: до I групи залучили 100 хворих із раннім, а до II – 95 пацієнтів із пізнім дебютом БА. Діагноз БА, тяжкість перебігу, рівень контролю встановили згідно з рекомендаціями GINA-2016 та її наступними версіями [9]. Діагностику ожиріння здійснили відповідно до наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» та рекомендацій ВООЗ (1999), Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016).

Серед обстежених хворих – 360 (65,1 %) жінок і 193 (34,9 %) чоловіки. Середній вік хворих на БА становив  $42,39 \pm 0,71$  року, осіб із групи контролю –  $44,10 \pm 1,53$  року ( $F = 1,029$ ;  $p = 0,311$ ).

ТІМП-1, ММП-1 і ММП-9 визначили за допомогою наборів для імуноферментного аналізу IBL International GmbH (Hamburg, Germany) на базі Центру колективного користування науковим обладнанням «Центр біомедичних досліджень» Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету на обладнанні GBG Stat Fax 303 Plus.

Для оцінювання контролю БА використали опитувальник ACQ-5. Загальний бал обраховували як середнє арифметичне для 5 відповідей і оцінювали так: якщо середній бал становить  $\leq 0,75$  – хороший контроль БА;  $0,75-1,50$  – частковий;  $>1,5$  – неконтрольований перебіг.

Дослідження схвалене Комісією з питань про дотримання біоетики під час експериментальних і клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (витяг з протоколу від 26 лютого 2016 року № 3/2).

Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою програми SPSS-17. Для оцінювання форми розподілу параметрів, що оцінювали, використали тест Колмогорова–Смирнова. У результаті визначили параметричні чи непараметричні методи статистичного опрацювання даних. Критерій Фішера застосували для оцінювання кількісних показників. Для оцінювання відмінностей у незалежних вибірках використали непараметричні критерії Вілкоксона, Манна–Вітні та Краскела–Волліса. Всі тести двосторонні, значення  $p < 0,05$  вважали статистично достовірним.

**Таблиця 1.** Вміст матричної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матричних металопротеїназ-1

Показник, нг/мл	I група, n = 100	II група, n = 95	Контроль, n = 95	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
ММП-1	129,40 ± 7,86	196,60 ± 9,62	46,80 ± 1,77	0,001	0,001	0,001
ММП-9	177,30 ± 9,19	289,80 ± 16,23	43,40 ± 1,39	0,001	0,001	0,001
ТІМП-1	142,40 ± 12,22	187,50 ± 11,34	43,30 ± 1,13	0,001	0,001	0,004
ММП-9/ТІМП-1	2,11 ± 0,21	1,93 ± 0,13	1,00 ± 0,001	0,001	0,001	0,001

p<sub>1</sub>: вірогідність відмінності між показником I групи та контролем; p<sub>2</sub>: достовірність відмінності між показником II групи та контролем; p<sub>3</sub>: вірогідність відмінності між показниками I та II групи.

**Таблиця 2.** Вміст маркерів ремоделювання залежно від тяжкості перебігу

Показник, нг/мл	I група, n = 100			II група, n = 95		
	33,5 мм	Тяжкий, n = 80	p	Нетяжкий, n = 32	Тяжкий, n = 63	p
ММП-1	135,30 ± 19,17	127,90 ± 8,65	0,710	137,50 ± 14,49	226,70 ± 10,73	0,001
ММП-9	135,20 ± 18,72	187,80 ± 10,21	0,020	187,40 ± 18,53	341,80 ± 19,64	0,001
ТІМП-1	126,60 ± 25,59	146,30 ± 13,92	0,520	148,40 ± 16,98	207,30 ± 14,21	0,013
ММП-9/ТІМП-1	1,66 ± 0,37	2,22 ± 0,23	0,270	1,78 ± 0,25	2,01 ± 0,16	0,410

**Таблиця 3.** Вміст маркерів ремоделювання залежно від рівня контролю БА

Показник, нг/мл	I група, n = 100				II група, n = 95			
	повний контроль, n = 12	частковий контроль, n = 34	неконтрольований перебіг, n = 54	p	повний контроль, n = 5	частковий контроль, n = 35	неконтрольований перебіг, n = 55	p
ММП-1	77,10 (61,56; 92,61)	95,30 (80,11; 110,48)	162,40 (138,32; 186,49)	0,001	162,20 (57,77; 266,63)	148,50 (118,35; 178,74)	230,40 (207,48; 253,21)	0,001
ММП-9	67,50 (46,36; 88,64)	131,20 (108,22; 154,25)	230,70 (209,83; 251,51)	0,001	99,00 (54,22; 143,78)	205,00 (162,73; 247,21)	361,10 (322,16; 400,02)	0,001
ТІМП-1	117,60 (64,22; 170,94)	132,0 (91,49; 172,50)	154,40 (118,09; 190,72)	0,63	112,80 (20,41; 205,19)	165,50 (126,15; 204,93)	208,20 (179,44; 236,96)	0,060
ММП-9/ТІМП-1	0,87 (0,41; 1,33)	1,57 (1,18; 1,96)	2,72 (2,07; 3,38)	0,002	1,31 (0,02; 2,58)	1,65 (1,28; 2,02)	2,17 (1,79; 2,54)	0,090

## Результати

Враховуючи гетерогенність патогенетичних механізмів ремоделювання при різних фенотипах БА [7,8], дослідили вміст маркерів ремоделювання у хворих на БА й ожиріння залежно від віку дебюту захворювання. Результати дослідження вмісту ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 сироватки крові у хворих на ранню та пізню БА й ожиріння, а також у практично здорових осіб наведено в таблиці 1.

Встановили, що у хворих I та II груп показники ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 вірогідно вищі порівняно з контролем (p < 0,05 для всіх випадків). Порівняння вмісту ММП і ТІМП-1 у хворих на БА й ожиріння залежно від віку дебюту показало вищий рівень ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих на пізню БА порівняно з показниками при ранній БА. Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у пацієнтів з ожирінням відрізнялось залежно від віку дебюту БА (p = 0,001).

Зокрема, у хворих на пізню БА й ожиріння рівні ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 вищі порівняно з показником пацієнтів із ранньою БА й ожирінням.

Надалі проаналізували вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 залежно не лише від віку дебюту БА, але й враховуючи тяжкість перебігу БА. Результати наведено в таблиці 2.

Отже, у хворих I групи рівні ММП-1, ТІМП-1 та співвідношення ММП-9/ТІМП-1 вірогідно не відрізнялися залежно від тяжкості перебігу (p > 0,05 для всіх випадків); тільки вміст ММП-9 був в 1,4 раза вищий у

разі тяжкого перебігу порівняно з нетяжким (p = 0,02). У хворих II групи з тяжким перебігом визначили вірогідно вищий вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 порівняно з нетяжким (p > 0,05 для всіх показників). Зазначимо, що вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у пацієнтів із нетяжким перебігом вірогідно не відрізнявся залежно від віку дебюту, але при тяжкому перебігу пізньої БА вміст ММП-1 вищий в 1,6 раза, ММП-9 – в 1,8 раза, ТІМП-1 – в 1,4 раза порівняно з таким у хворих на ранню БА з тяжким перебігом. Це свідчить про істотніше зростання протеолітичної активності при тяжкому перебігу пізньої БА порівняно з таким при ранній БА.

Результати дослідження вмісту ММП-1, -9 і ТІМП-1 у сироватці крові у хворих на БА залежно від рівня контролю наведено в таблиці 3.

Встановили, що вміст ММП-1 і ММП-9 вірогідно вищий у хворих I та II груп із неконтрольованим перебігом БА порівняно з показниками хворих із повним чи частковим контролем; концентрація ТІМП-1 не відрізнялася залежно від контролю. Зазначимо, що у хворих на пізню БА, асоційовану з ожирінням, вміст ММП-1 вищий в 1,4 раза, ММП-9 – в 1,6 раза, ТІМП-1 – в 1,3 раза порівняно з відповідними показниками хворих на ранню БА й ожиріння.

Отже, металопротеолітична активність залежала від рівня контролю, вища при неконтрольованому перебігу БА порівняно з частковим і повним контролем. При пізньому дебюті БА, що асоційована з ожирінням, ці рівні були вищими, ніж у хворих на ранню БА й ожиріння.

## Обговорення

Зважаючи на суперечливість результатів досліджень щодо рівнів ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих на БА та супутнє ожиріння [5,10,11], диференційовано дослідили вміст цих маркерів ремоделювання залежно від віку дебюту. Це обґрунтовано тим, що фенотип БА-ожиріння гетерогенний [12], розрізняють ранню атопічну БА та пізню БА без атопії [2,13].

У результаті дослідження встановили збільшення вмісту ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на ранню та пізню БА й ожиріння порівняно з практично здоровими особами. Зазначимо, що рівні ММП-1, -9 та ТІМП-1 вірогідно вищі при пізньому дебюті БА порівняно з відповідними показниками при ранньому. Відомо, що ТІМП-1 подовжує виживання нейтрофілів та активує нейтрофільне запалення через секрецію нейтрофільної еластази та мієлопероксидази [14,15]; це може почасти пояснити вищі рівні ММП-1 і ММП-9 при пізній БА.

Є достатньо наукових даних про те, що вміст ММП зростає залежно від тяжкості БА [1,16]. Як правило, ремоделювання ДШ визначають у хворих на БА з легким перебігом, воно має тенденцію до посилення зі зростанням тяжкості захворювання. Втім, ремоделювання ДШ може інтенсивно відбуватися на ранніх стадіях захворювання, й у дорослих пацієнтів із тривалим анамнезом БА бути мінімальним [7,8,17,18]. Під час нашого дослідження таку залежність визначили у хворих на пізню БА й ожиріння, а при ранній БА тільки вміст ММП-9 зростав при тяжкому перебігу, концентрації ММП-1 і ТІМП-1 не залежали від тяжкості захворювання. Імовірно, відмінності за рівнями маркерів ремоделювання при різних фенотипах БА, асоційованої з ожирінням, що виявили під час нашого дослідження, доповнять результати роботи інших вчених, які показали гетерогенність механізмів його виникнення та прогресування, що призводить до специфічних ендотипів ремоделювання ДШ при БА [7,8]. Це стосується і вмісту ТІМП-1, який не залежав від тяжкості у хворих на ранню БА та зростав при тяжкому перебігу пізньої БА порівняно з нетяжким перебігом хвороби. Попередньо встановлено, що вміст ТІМП-1 збільшувався разом із тяжкістю БА [1].

Виявили, що рівні ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих на ранню, пізню БА й ожиріння вищі при неконтрольованому перебігу захворювання порівняно з відповідними показниками хворих із повним і частковим контролем. При пізньому дебюті БА вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 вірогідно вищий порівняно з таким у хворих на ранню БА й ожиріння. Результати, що одержали, збігаються з даними попередніх досліджень, у яких встановлено сироваткові рівні ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 у хворих на неконтрольовану БА порівняно з відповідними показниками при контрольованому перебігу хвороби. На думку авторів, це дає підстави визначити їх як неінвазивні маркери ремоделювання ДШ [1]. Результати нашого дослідження уточнюють дані щодо істотнішого зростання металопротеолітичної активності при неконтрольованому перебігу БА саме у хворих із пізнім дебютом порівняно з такою при ранньому.

## Висновки

1. Вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 вищий у хворих на ранню та пізню БА й ожиріння порівняно з практично здоровими особами, а також при пізньому дебюті порівняно з раннім.

2. Вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 не відрізнявся залежно від тяжкості перебігу у хворих на ранню БА, вищий при тяжкому перебігу пізньої БА порівняно з нетяжким; при тяжкому перебігу пізньої БА порівняно з таким у хворих на ранню БА.

3. Рівні ММП-1 і ММП-9 у хворих на ранню та пізню БА й ожиріння вищі при неконтрольованому перебігу захворювання порівняно з відповідними показниками хворих із повним і частковим контролем, а рівень ТІМП-1 вірогідно не відрізнявся. Вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих на неконтрольовану пізню БА, асоційовану з ожирінням, вірогідно вищий порівняно з таким у пацієнтів із неконтрольованою ранньою БА й ожирінням. Отже, ці біомаркери можна застосовувати для додаткового прогностичного оцінювання тяжкості перебігу та рівня контролю БА в таких пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Маркери ремоделювання ДШ у хворих на БА й ожиріння можуть бути і прогностичними факторами, й таргетними об'єктами для покращення контролю БА в цих пацієнтів; це робить перспективними наступні дослідження з цього питання.

## Фінансування

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Сумського державного університету: «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація, діагностика, лікування та профілактика», держреєстрація № 0116U004046 (2016–2020); «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», держреєстрація № 0121U108891 (2021–2026).

## Подяка

Колектив авторів висловлює особливу подяку захисникам України за можливість продовжувати наукову та практичну роботу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 20.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 06.12.2023

## Відомості про авторів:

Качковська В. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9563-5425

Пристапа Л. Н., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6454-9831

## Information about authors:

Kachkovska V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with the Center of Respiratory Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Prystupa L. N., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Internal Medicine with the Center of Respiratory Medicine, Sumy State University, Ukraine.

*ican journal of respiratory and critical care medicine*, 207(4), 452-460. <https://doi.org/10.1164/rcm.202111-2634OC>

18. Guida, G., & Riccio, A. M. (2019). Immune induction of airway remodeling. *Seminars in immunology*, 46, 101346. <https://doi.org/10.1016/j.smm.2019.101346>

## References

- Chung, F. T., Huang, H. Y., Lo, C. Y., Huang, Y. C., Lin, C. W., He, C. C., He, J. R., Sheng, T. F., & Wang, C. H. (2019). Increased Ratio of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)/Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 from Alveolar Macrophages in Chronic Asthma with a Fast Decline in FEV<sub>1</sub> at 5-Year Follow-up. *Journal of clinical medicine*, 8(9), 1451. <https://doi.org/10.3390/jcm8091451>
- Garcia-Rio, F., Alvarez-Puebla, M. J., Esteban-Gorgojo, I., Barranco, P., & Olaguibel, J. M. (2019). Obesity and Asthma: Key Clinical Questions. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 29(4), 262-271. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0316>
- Shailesh, H., & Janahi, I. A. (2022). Role of Obesity in Inflammation and Remodeling of Asthmatic Airway. *Life*, 12(7), 948. <https://doi.org/10.3390/life12070948>
- Kurokawa, A., Kondo, M., Arimura, K., Ashino, S., & Tagaya, E. (2021). Less airway inflammation and goblet cell metaplasia in an IL-33-induced asthma model of leptin-deficient obese mice. *Respiratory research*, 22(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01763-3>
- Boumiza, S., Chahed, K., Tabka, Z., Jacob, M. P., Norel, X., & Ozen, G. (2021). MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. *Scientific reports*, 11(1), 20052. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99577-2>
- Dholia, N., Sethi, G. S., Naura, A. S., & Yadav, U. C. S. (2021). Cysteinyl leukotriene D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) promotes airway epithelial cell inflammation and remodelling. *Inflammation*, 70(1), 109-126. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01416-z>
- Hough, K. P., Curtiss, M. L., Blain, T. J., Liu, R. M., Trevor, J., Deshane, J. S., & Thannickal, V. J. (2020). Airway Remodeling in Asthma. *Frontiers in medicine*, 7, 191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>
- Hsieh, A., Assadina, N., & Hackett, T. L. (2023). Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. *Frontiers in physiology*, 14, 1113100. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1113100>
- Global Initiative for Asthma. (2016). *Global strategy for asthma management and prevention*. Retrieved from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2016-GINA.pdf>
- Ozen, G., Boumiza, S., Deschildre, C., Topal, G., Longrois, D., Jakobsson, P. J., Michel, J. B., Jacob, M. P., Chahed, K., & Norel, X. (2019). Inflammation increases MMP levels via PGE<sub>2</sub> in human vascular wall and plasma of obese women. *International journal of obesity (2005)*, 43(9), 1724-1734. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0235-6>
- Grzechocińska, B., Dąbrowski, F. A., Sierdzinski, J., Cyganek, A., & Wielgoś, M. (2019). The association between serum metalloproteinase concentration, obesity, and hormone levels in reproductive-aged women. *Endokrynologia Polska*, 70(1), 49-56. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0067>
- Dixon, A. E., & Poynter, M. E. (2016). Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 54(5), 601-608. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0017PS>
- Farzan, S., Coyle, T., Coscia, G., Rebaza, A., & Santiago, M. (2022). Clinical Characteristics and Management Strategies for Adult Obese Asthma Patients. *Journal of asthma and allergy*, 15, 673-689. <https://doi.org/10.2147/JAA.S285738>
- Schoeps, B., Eckfeld, C., Prokopchuk, O., Böttcher, J., Häußler, D., Steiger, K., Demir, I. E., Knolle, P., Soehnlein, O., Jenne, D. E., Hermann, C. D., & Krüger, A. (2021). TIMP1 Triggers Neutrophil Extracellular Trap Formation in Pancreatic Cancer. *Cancer research*, 81(13), 3568-3579. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-4125>
- Karamanos, N. K., Theocharis, A. D., Piperigkou, Z., Manou, D., Passi, A., Skandalis, S. S., Vynios, D. H., Orian-Rousseau, V., Ricard-Blum, S., Schmelzer, C. E. H., Duca, L., Durbeej, M., Afratis, N. A., Troeberg, L., Franchi, M., Masola, V., & Onisto, M. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *The FEBS journal*, 288(24), 6850-6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
- Prabha, A., Lokesh, K. S., Chaya, S. K., Jayaraj, B. S., Malamardi, S., Subbarao, M. V. S. S. T., Beck, S. C., Krishna, M. T., & Mahesh, P. A. (2022). Pilot study investigating diagnostic utility of serum MMP-1 and TGF-β1 in asthma in 'real world' clinical practice in India. *Journal of clinical pathology*, 75(4), 222-225. <https://doi.org/10.1136/jclin-path-2020-206821>
- James, A. L., Donovan, G. M., Green, F. H. Y., Mauad, T., Abramson, M. J., Cairncross, A., Noble, P. B., & Elliot, J. G. (2023). Heterogeneity of Airway Smooth Muscle Remodeling in Asthma. *Amer-*