

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНОВ, МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ПЕРИОД ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Невежкина Т.А., Кныш С.В., Чагина Е.А., Матюшкина Л.С.,  
Умеренкова С.А.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Владивосток, Россия

**Резюме.** Прегравидарная подготовка, или прекоцепционная подготовка, является одним из важных аспектов подготовки к беременности и родам, которая включает в себя комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на зачатие и рождение здорового ребенка. В настоящее время прегравидарная подготовка носит определяющий характер успешного зачатия как со стороны женщины, так и со стороны мужчины. Вирус-ассоциированная инфекция является одной из основных причин нарушения репродуктивной функции. Инфекционная патология урогенитального тракта клинически часто проявляется бактериальным вагинозом (БВ), что представляет собой идеальную среду для распространения воспалительного процесса восходящим путем, что приводит к нарушению репродукции. Иммунный ответ организма предопределяет тяжесть и продолжительность воспалительного процесса, что приводит к репродуктивным нарушениям.

В проведенном нами исследовании представлены уровни системы интерферонов, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин с ИППП и папилломавирусной инфекцией и у женщин с ИППП без папилломавирусной инфекции.

Целью исследования явилась оценка уровня интерферонов, показателей системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин с папилломавирусной инфекцией в период прегравидарной подготовки.

Обследовано 73 пациентки на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), согласно стандартам обследования пациентов на ИППП. Пациенток разделили на 3 основных группы: I группа (n = 32) – ИППП с папилломавирусной инфекцией, II группа (n = 27) – ИППП без папилломавирусной инфекции и III группа – контрольная, 14 практически здоровых женщин-добровольцев. Средний возраст пациенток составил  $26,3 \pm 3,2$  лет, средний возраст женщин контрольной группы был  $29,5 \pm 2,2$  лет. Определение уровня IFN, ММП и ТИМП в сыворотке крови проводили с помощью

### Адрес для переписки:

Невежкина Татьяна Андреевна  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
690033, Россия, г. Владивосток, пр. 100-летия  
Владивостоку, 62.  
Тел.: 8 (914) 672-89-45.  
E-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@mail.ru)

### Address for correspondence:

Nevezhkina Tatyana A.  
Pacific State Medical University  
690033, Russian Federation, Vladivostok, 100 years  
Vladivostok ave., 62.  
Phone: 7 (914) 672-89-45.  
E-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@mail.ru)

### Образец цитирования:

Т.А. Невежкина, С.В. Кныш, Е.А. Чагина,  
Л.С. Матюшкина, С.А. Умеренкова «Показатели  
системы интерферонов, матриксных  
металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов  
у женщин с папилломавирусной инфекцией в  
период прегравидарной подготовки» // Российский  
иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 263-270.  
doi: 10.46235/1028-7221-334-POI

© Невежкина Т.А. и соавт., 2020

### For citation:

T.A. Nevezhkina, S.V. Knysh, E.A. Chagina,  
L.S. Matushkina, S.A. Umerenkova "Parameters of interferon  
system, matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors  
in women with papillomavirus infection during preconceptual  
preparation", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 263-270.  
doi: 10.46235/1028-7221-334-POI

DOI: 10.46235/1028-7221-334-POI

специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердо-фазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Количество выражали в пг/мл и нг/мл. Статистическая обработка проведена с использованием программы SPSS v. 20 непараметрическими методами.

Выявлены нарушения в системе интерферонов 1, 2 и 3 типов у женщин с папилломавирусной инфекцией. Выявлено повышение ММП-2,8,9 и их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и 3 типа у женщин с ПВИ. Длительная персистенция ВПЧ приводит к развитию хронического системного воспалительного ответа, что проявляется иммуновоспалительным синдромом, за счет чего происходят морфологические изменения тканей и беременность становится невозможной.

*Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, прегравидарная подготовка, интерфероны, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы*

## PARAMETERS OF INTERFERON SYSTEM, MATRIX METALLOPROTEINASES AND RELATED TISSUE INHIBITORS IN WOMEN WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION DURING PRECONCEPTIONAL PREPARATION

Nevezhkina T.A., Knysh S.V., Chagina E.A., Matushkina L.S., Umerenkova S.A.

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation*

**Abstract.** Pregravid or preconceptional preparation comprises one of important aspects in planing pregnancy and labor that includes a set of diagnostics as well as curative and preventive measures aimed at ensuring conception and birth of healthy children. Currently, preconceptional preparation is viewed crucial for successful conception, both provided by a woman as well as a man. Virus-associated infection is one of the main causes resulting in impaired reproductive function. Host immune response in the urinary tract is often manifested as bacterial vaginosis (BV) underlying sufficient environment for developing ascending inflammatory process that accounts for its intensity and duration and lead to reproductive disorders.

Our study provides the data on interferon system, matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors in women with STDs and/or papillomavirus infection.

The aim of the study was to assess level of interferons, components of matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors in women with papillomavirus infection during preconceptional preparation.

There were examined 73 patients for infection with sexually transmitted diseases (STDs) in accordance with standard protocol. All patients were divided into three groups: Group I (n = 32) – STDs with papillomavirus infection (PVI); Group II (n = 27) – STDs without papillomavirus infection and Group III – Control, consisting of 14 apparently healthy female volunteers. The average age of the patients and control subjects was  $26.3 \pm 3.2$  and  $29.5 \pm 2.2$  years, respectively. Blood serum IFN, MMP and TIMP levels were measured by using specific reagents (R&D Diagnostics Inc., USA) with sandwich ELISA, according to the manufacturer's instructions, on Multiscan immunoassay analyzer (Finland), presented as pg/ml and ng/ml. SPSS v. 20 software was used for the statistical analysis with non-parametric method.

Disturbances in type 1, 2 and 3 interferons were found in women with papillomavirus infection. An increased amount of MMP-2,8,9 and related tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-3 in women with PVI was revealed. Long-term HPV persistence leads to developing chronic systemic inflammatory response manifested as immune-inflammatory syndrome accounting for tissue morphological changes making impossible onset of pregnancy.

*Keywords: papillomavirus infection, pregravid preparation, interferons, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors*

## Введение

Прегравидарная подготовка, или преконцепционная подготовка, является одним из важных аспектов подготовки к беременности и родам, которая включает в себя комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на зачатие и рождение здорового ребенка [6].

В настоящее время прегравидарная подготовка у здоровой женщины состоит из 3-х этапов. На первом этапе проводится медико-генетическое консультирование, диагностика урогенитальных и TORCH-инфекций, оценка соматического здоровья женщины. На втором этапе, за несколько месяцев до предполагаемого оплодотворения, женщина применяет витаминно-минеральные комплексы и на третьем этапе проводят раннюю диагностику беременности в целях оптимального ведения беременности и выявления патологий беременности и плода на ранних сроках для своевременной корректировки патологических состояний как со стороны матери, так и со стороны плода [1].

Однако, в зависимости от соматического анамнеза женщины, этапы могут отличаться последовательностью, тем не менее обследование на ИППП бактериального и вирусного происхождения остается на первом месте в прегравидарный период. Инфекционные агенты урогенитального тракта, бактериальной и вирусной природы могут приводить к различным последствиям исхода беременности, начиная от десквамации эндометрия и экспульсии плодного яйца до патологических морфофункциональных изменений тканей и органов ребенка, приводящих к его инвалидизации в дальнейшем [2, 7, 10].

Инфекционная патология урогенитального тракта клинически часто проявляется бактериальным вагинозом (БВ), что представляет собой идеальную среду для распространения воспалительного процесса восходящим путем, что приводит к нарушению репродукции. Известно, что БВ в качестве моноинфекции встречается редко, большинство вагинальных неспецифических инфекций носит смешанный бактериально-вирусный характер. На фоне БВ возрастает риск активации латентной вирусной инфекции, прежде всего вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ) [5].

Состояние иммунной системы во многом определяет выраженность и продолжительность инфекционного процесса, влияя на клинические проявления. Клеточный иммунитет, как первая линия защиты, оказывает блокирующее действие

вирусной инфекции и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу вирусного процесса, что подтверждает обнаружение большого количества CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих кондилом [8].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных вирусных инфекций, которые могут приводить к осложнениям беременности вплоть до ее потери. ПВИ, находясь внутриэпителиально, не распознается антигенпрезентирующими клетками. Репликация и сборка ВПЧ происходят в клетках, которые вскоре будут отторгнуты. Поэтому при инфицировании ВПЧ нет характерных для многих инфекций виремии, цитолиза и воспаления. Экспрессия белков Е6 и Е7 высокоонкогенных типов ВПЧ подавляет активацию антигенпрезентирующих клеток, блокирует активацию Th1 и цитотоксических Т-лимфоцитов. Таким образом, ВПЧ нарушает взаимодействие между Т-клетками и является индуктором иммунной толерантности, уклоняясь от иммунного ответа, запуская программу эвазии ВПЧ, развития воспалительных и деструктивных изменений урогенитального тракта [3].

**Цель исследования** – оценить уровень интерферонов, показателей системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин с папилломавирусной инфекцией в период прегравидарной подготовки.

## Материалы и методы

Обследовано 73 пациентки на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), согласно стандартам обследования пациентов на ИППП. Пациенток разделили на 3 основных группы: I группа (n = 32) – ИППП с папилломавирусной инфекцией, II группа (n = 27) – ИППП без папилломавирусной инфекции и III группа – контрольная, 14 практически здоровых женщин-добровольцев. Средний возраст пациенток составил 26,3±3,2 лет, средний возраст женщин контрольной группы был 29,5±2,2 лет. Определение уровня IFN, MMP и TIMP в сыворотке крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора “Multiscan” (Финляндия). Количество выражали в пг/мл и нг/мл. Статистическая обработка проведена с использованием программы SPSS v. 20 непараметрическими методами.

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ИНТЕРФЕРОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК

TABLE 1. LEVEL OF THE INTERFERONS IN PATIENTS BLOOD SERUM

n/n	Наименование показателя Name of the indicator	Обозначение Designation	Пациенты Patients		
			I группа Group I (n = 32)	II группа Group II (n = 27)	Группа контроля Control group (n = 14)
1	IFN $\beta$	пг/мл pg/ml (Me, Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) (min-max)	7,09*** (4,9-10,58)	4,53*** (4,43-7,09)	21,32 (9,72-41,28)
2	IFN $\gamma$		2,9** (0,34-6,8)	11,9 (8,6-18,5)	10 (9,8-11,5)
3	IL-29 (IFN $\lambda$ 1)		45,2* (6,9-92,3)	53,9 (12,32-102,75)	77,12 (38,58-86,71)
4	IL-28 (IFN $\lambda$ 3)		318* (50,8-410,69)	187,8* (12,41-279,5)	231,2 (205,08-251,93)

Примечание. Статистическая достоверность различий показателей между группами с группой контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Note. Statistical significance of differences in indicators between groups of patients with control group: \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$ .

## Результаты

Исследование уровня интерферонов показало дисбаланс их содержания у пациенток с выявленной папилломавирусной инфекцией (табл. 1).

Следует отметить, что уровень IFN $\beta$  был снижен в сыворотке крови у женщин обеих основных групп ( $p < 0,001$ ) в сравнении с группой контроля. Статистически значимого межгруппового различия не выявлено.

Определен дефицит IFN $\gamma$  в группе с ПВИ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля и с группой без ВПЧ ( $p < 0,01$ ).

Выявлено достоверное снижение IFN $\lambda$ 1 у женщин с ПВИ ( $p < 0,05$ ). Тогда как содержание IFN $\lambda$ 3, напротив, было снижено ( $p < 0,05$ ) у пациенток II группы. В то время как у пациенток с ПВИ установлена статистически значимая активация продукции IFN $\lambda$ 3 (табл. 1).

При анализе показателей системы матричных металлопротеиназ выявлен ряд закономерностей (табл. 2).

Уровни ММП-2, ММП-8 и ММП-9 повышались в сыворотке крови пациенток обеих основных групп ( $p < 0,01$ ) в сравнении с группой контроля. При этом выявлено наибольшее повышение ММП-2 в группе с ПВИ ( $p < 0,05$ ). Тогда как содержание ММП-8 было достоверно выше во II группе ( $p < 0,01$ ). Концентрация ММП-9 в сыворотке крови была повышена по сравнению с контролем в 1,3 раза и между группами обследованных женщин с ИППП достоверно не отличалась.

Показатели ТИМП-1 в сыворотке крови повышались в обеих основных группах ( $p < 0,01$ ) в сравнении с группой контроля, однако более высокий уровень ТИМП-1 зарегистрирован в группе с ПВИ ( $p < 0,01$ ).

Значения показателей ТИМП-2 в сыворотке крови, напротив, снижались в обеих группах ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля.

Наиболее низкий уровень ТИМП-2 зарегистрирован в группе без ВПЧ ( $p < 0,05$ ).

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ  
TABLE 2. LEVEL OF THE METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN PATIENTS BLOOD SERUM

n/n	Наименование показателя Name of the indicator	Обозначение Designation	Пациенты Patients		
			I группа Group I (n = 32)	II группа Group II (n = 27)	Группа контроля Control group (n = 14)
1	<b>ММП-2</b> MMP-2	пг/мл pg/ml (Me, Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) (min-max)	186,7** (132,2-246,9)	175,2* (114,5-195,6)	167 (145-182)
2	<b>ММП-8</b> MMP-8		26,9** (18,4-36,7)	39,11** (18,06-71,1)	14,6 (10,05-20,2)
3	<b>ММП-9</b> MMP-9		365,7** (309,7-411,5)	362,03** (242,3-443,12)	291,28 (168,44-305,1)
4	<b>ТИМП-1</b> TIMP-1		324,8** (289,87-337,2)	310,7** (283,5-315,5)	205,08 (180,21-222,1)
5	<b>ТИМП-2</b> TIMP-2		154* (148,6-163,2)	128,8* (122,63-138,06)	169,04 (73,06-227,66)
6	<b>ТИМП-3</b> TIMP-3		12,8*** (7,1-14,8)	15,01*** (11,9-17,18)	1,21 (1,17-2,03)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТИМП-3 был повышен в 10 раз в обеих обследуемых группах ( $p < 0,001$ ) в сравнении с референсными данными. Наиболее высокий уровень был определен в группе без ВПЧ ( $p < 0,05$ )

## Обсуждение

Выявлены нарушения в системе интерферонов 1, 2 и 3 типов у женщин с папилломавирусной инфекцией. Интерфероны 3 типа имели разнонаправленные изменения: при ПВИ определено снижение IFN $\lambda$ 1 при статистически значимом увеличении IFN $\lambda$ 3 в сыворотке крови. Снижение интерферонов в сыворотке крови у женщин свидетельствует о нарушении противовирусной

защиты в результате процессов их активного потребления и, вероятно, нарушения их продукции. Также полученные данные могут говорить о варианте компенсаторной защиты организма от инфекции, на фоне снижения интерферонов 1 и 2 типа. Так как особую роль IFN $\lambda$  играет в реализации противовирусной активности слизистых оболочек, повышение уровня IFN $\lambda$ 3, в сравнении с IFN $\lambda$ 1, может быть связано с тем, что, несмотря на генетическое сходство, IFN- $\lambda$ 3 биологически более активен, чем IFN $\lambda$ 1 или IFN $\lambda$ 2 [11]. И, вероятно, в снижение уровня IFN $\lambda$ 1, который обладает прямой противовирусной активностью, приводит к компенсаторной индукции IFN $\lambda$ 3.



Повышение ММП-2, ММП-8, ММП-9 и их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и 3 типа у женщин с ПВИ в сыворотке крови может свидетельствовать о роли процессов повреждения межклеточного матрикса при вирусной и бактериальной инфекции с нарушением процессов репарации в тканях репродуктивного тракта, приводящих к апоптозу и амплификации иммунных дефектов [4, 9]. Дефицит ТИМП-2 в сыворотке крови у женщин основных групп, вероятно, отражает истощение механизмов регуляции в системе протеолиз — антипротеолиз, что усугубляет повреждение межклеточного матрикса.

## Выводы

Таким образом, при анализе системы интерферонов, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови у пациенток в период прегравидарной подготовки выявлен наибольший дисбаланс в группе с ПВИ. Длительная персистенция ВПЧ приводит к развитию хронического системного воспали-

тельного ответа, что проявляется иммуновоспалительным синдромом, за счет чего происходят морфологические изменения тканей и беременность становится невозможной. Однако даже при наступлении беременности ПВИ может индуцировать дополнительную иммуносупрессию, что может привести к различным исходам от инфицирования трофобласта и в дальнейшем — к внутриутробному инфицированию плода, что повлечет за собой патологию развития и, возможно, приведет к самопроизвольному аборт или преждевременным родам.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность Маркеловой Е.В., д.м.н., профессору, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; Чикалову И.В., к.х.н., доценту кафедры биоорганической химии и биотехнологии Школы естественных наук ДВФУ.

## Список литературы / References

1. Бахарева И.В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход // РМЖ. Мать и дитя, 2017. № 12. С. 889-893. [Bakhareva I.V. Modern pregravid preparation: an integrated approach. *RMZh. Mat i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Baby*, 2017, no. 12, pp. 889-893. (In Russ.)]
2. Болатовна М.М., Ержанулы Р.А., Асалжанкызы Ш.А. Современные проблемы неразвивающейся беременности // Вестник Казахского национального медицинского университета, 2019. № 1. С. 26-28. [Bolatovna M.M., Erzhanuly R.A., Asylzhankyzy Sh.A. Modern problems of non-developing pregnancy. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*, 2019, no. 1, pp. 26-28. (In Russ.)]
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор // Акушерство, гинекология и репродукция, 2019. Т. 13, № 2. С. 132-153. [Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Vikulov G.K., Gomberg M.A., Khryanin A.A. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2019, Vol. 13, no. 2, pp. 132-153. (In Russ.)]
4. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их зависимость с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2016. № 2. С. 11-22. [Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2016, no. 2, pp. 11-22. (In Russ.)]
5. Посисеева Л.В. Коррекция инфекционных заболеваний в прегравидарной подготовке супружеских пар // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2016. № 4. С. 131-134. [Posiseeva L.V. Correction of infectious diseases during pregravid preparation in couples. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2016, no. 4, pp. 131-134. (In Russ.)]
6. Пустотина О.А. Прегравидарная подготовка // Медицинский совет, 2017. № 13. С. 64-70. [Pustotina O.A. Preconception preparation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2017, no. 13, pp. 64-70. (In Russ.)]

7. Сабдулаева Э.Х., Оламова А.О., Бебнева Т.Н., Павлович С.В., Роговская С.И. Прегравидарная подготовка женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 2011. № 6. С. 152-159. [Sabdulaeva E.Kh., Olamova A.O., Bebneva T.N., Pavlovich S.V., Rogovskaya S.I. Pregravidal training for women with HPV infection of genitals. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*, 2011, no. 6, pp. 152-159. (In Russ.)]
8. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения // Гинекология, 2018. № 20 (3). С. 5-11. [Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Ginekologiya = Gynecology*, 2018, no. 20 (3), pp. 5-11. (In Russ.)]
9. Хохлова А.С., Маркелова Е.В., Филина Н.В., Овчинникова О.В., Ваева Т.Г., Кабиева А.А. Роль системы матриксных металлопротеиназ в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы // Тихоокеанский медицинский журнал, 2017. № 2. С. 32-34. [Khokhlova A.S., Markelova E.V., Filina N.V., Ovchinnikova O.V., Vaeva T.G., Kabieva A.A. The role of matrix metalloproteinase system in the primary open angle glaucoma patient. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2017, no. 2, pp. 32-34. (In Russ.)]
10. Чертовских М.Н., Кулинич С.И. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии // Acta Biomedica Scientifica, 2013. № 2 (2). С. 83-86. [Chertovskih M.N., Kulinich S.I. Optimization of the pregravidal examination of patients with unsuccessful programs of assisted reproductive technology (patients with infertility). *Acta Biomedica Scientifica*, 2013, no. 2 (2), pp. 83-86.
11. Lazear H.M., Nice T.J., Diamond M.S. Interferon- $\lambda$ : immune functions at barrier surfaces and beyond. *Immunity*, 2015, Vol. 43, no. 1, pp. 15-28.

---

**Авторы:**

**Невежкина Т.А.** — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Кныш С.В.** — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Authors:**

**Nevezhkina T.A.**, Assistant Professor, Normal and Pathological Physiology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Knyshe S.V.**, Assistant Professor, Normal and Pathological Physiology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Чагина Е.А.** — к.м.н., доцент, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Матюшкина Л.С.** — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Умеренкова С.А.** — студент ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Chagina E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Assistant Professor, Normal and Pathological Physiology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Matushkina L.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Obstetrics and Gynecology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Umerenkova S.A.** — Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

---

Поступила 09.06.2020  
Принята к печати 01.07.2020

Received 09.06.2020  
Accepted 01.07.2020