

## ИЗМЕНЕНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ЕЕ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА-1 ПРИ ОПОЯСЫВАЮЩЕМ ГЕРПЕСЕ

© 2018 г. С. В. Кныш<sup>1\*</sup>, В. А. Малков<sup>1</sup>, Е. А. Чагина<sup>1</sup>,  
А. А. Потапенко<sup>2</sup>

\*E-mail: knysh.sergey@tafimed.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Пфайзер», Москва, Россия

Участие матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в процессах ремоделирования соединительной ткани не ставится под сомнение. Однако, их роль при различных заболеваниях, особенно хронических остается малоизученной. Цель исследования: оценить уровень ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом (ОГ). Результаты: в сыворотке пациентов с ОГ наблюдается повышение сывороточного уровня ММП-9, ТИМП-1. Различия достоверно значимые в сравнении с группой контроля. При более выраженном болевом синдроме наблюдается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение соотношения ММП-9/ТИМП-1 в сравнении с группой контроля.

**Ключевые слова:** опоясывающий герпес, боль, ММП-9, ТИМП-1

DOI: 10.31857/S102872210002637-5

### Авторы:

**Кныш С. В.**, аспирант, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Малков В. А.**, аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Чагина Е. А.**, к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Потапенко А. А.**, д.м.н., ООО «Пфайзер», Москва, Россия

Вопросы диагностики и ранжирования выраженности воспалительного процесса, особенно при хронических заболеваниях и процессах ремоделирования, в настоящее время являются крайне актуальными. Большинство показателей, оцениваемых в рутинной клинической практике при опоясывающем герпесе, не позволяют точно оценить течение заболевания и выявить риски формирования осложнений, — таких как постгерпетическая невралгия и герпес-ассоциированная васкулопатия. Для лучшего понимания патогенеза и разработки новых диагностических подходов в последнее время активно исследуются матриксные металлопротеиназы (ММП) — белки, относящиеся к семейству внеклеточных протеиназ и участвующие в большом количестве физиологических и патологических процессов [1].

Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) — относится к подтипу желатиназ и отвечает, как

за репаративные процессы в нервной ткани, так и за различные нарушения при заболеваниях. Экспериментально показана ее роль в формировании миелина и развитии нейропатий различного генеза [3]. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ -1 (ТИМП-1), наиболее универсальный представитель тканевых ингибиторов металлопротеиназ, обладает антипротеазной активностью, участвует в процессах пролиферации клеток, дифференцировке тканей, регулировании апоптоза. Данные по содержанию ММП-9, ТИМП-1 при опоясывающем герпесе немногочисленны и в основном описывают их уровень в спинномозговой жидкости, фибробластах сосудов головного мозга.

**Целью** исследования явилось определение концентраций ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови больных опоясывающим герпесом.

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 45 пациентов инфекционного отделения Краевой Клинической Больницы № 2 г. Владивостока, находящихся на лечении с диагнозом опоясывающий герпес. Группу контроля составили 30 здоровых доноров. Возраст больных составил от 30 до 70 лет. У всех пациентов диагноз был установлен на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины и верифицирован, путем определения Anti-Varicella-Zoster-gE — IgG и выявления ДНК вируса в слюне методом ПЦР. Сыворотка крови

пациентов была взята в первые 48 часов после появления характерных жалоб и поступления в стационар. Пациенты получали симптоматическую, противовирусную терапию (ацикловир 2000 мг в сутки). Определение уровня ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА с использованием диагностических наборов R&D Diagnostics Inc., США. Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 26. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В сыворотке крови пациентов с опоясывающим герпесом концентрация ММП-9 была достоверно выше, чем в группе контроля ( $300,76 \pm 24,9$  нг/мл и  $188,44 \pm 5,31$  нг/мл). Уровень ТИМП-1 также был достоверно повышен в сыворотке пациентов ( $252,11 \pm 16,03$  нг/мл и  $164,42 \pm 7,12$  нг/мл). Однако соотношение ММП-9/ТИМП-1 не различалось в анализируемых группах. При распределении пациентов на группы по степени выраженности болевого синдрома, установлено что при более выраженном болевом синдроме — 6 баллов и выше по вербальной описательной шкале боли (Gaston-Johansson et al., 1990) соотношение протеиназы и тканевого ингибитора достоверно ( $p < 0,05$ ) повышалось.

Активация микроглии одна из причин формирования болевого синдрома при хроническом нейроиммунном воспалении, сопровождающим болевой синдром при опоясывающем герпесе и постгерпетической невралгии. Значимую роль в этом процессе играет активация ММП-9, которая в большей степени участвует в процессе инициации нейропатической боли, а не ее поддержания [4]. Кроме участия в активации микроглии, ММП-9 ответственна за демиелинизацию, как воспалительного, так и невоспалительного генеза и нарушение гематоэнцефалического барьера, что ведет к формированию различных осложнений опоясывающего герпеса [3].

Таким образом, подавление активности ММП-9 может стать новым терапевтическим методом контроля болевого синдрома при опоясывающем герпесе и постгерпетической невралгии. Для достижения этой цели возможно, как потенцирование уровня ТИМП-1, так и прямое антагонистическое воздействие на ММП-9. По-

тенциальным доступным способом реализации данного сценария выступают антибиотики тетрациклинового ряда — доксициклин, миноциклин. Однако, большинство исследований о контроле нейропатической боли, путем прямого подавления металлопротеиназы, являются лишь экспериментальными, а данных о ингибировании или активации ТИМП-1 и отдаленных последствиях этого воздействия, в настоящее время, недостаточно [2, 4, 5].

О ранжировании степени тяжести заболевания, исходя из полученных данных, однозначно нельзя судить, однако достоверное повышение соотношения ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови при более выраженном болевом синдроме, свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Роль системы матриксных металлопротеиназ в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы. / А. С. Хохлова, Е. В. Маркелова, Н. В. Филина, О. В. Овчинникова, Т. Г. Ваева, А. А. Кабиева // Тихоокеанский медицинский журнал.— 2017.— № 2.— С. 32–34.— doi: 10.17238/PmJ1609–1175.2017.2.32–34 [The role of matrix metalloproteinase system in the primary open angle glaucoma patient. / A. S. Khokhlova, E. V. Markelova, N. V. Filina, O. V. Ovchinnikova, T. G. Vaeva, A. A. Kabieva // Pacific Medical Journal.—2017.— N. 2—p. 32–34.]
2. Blockade of P2X4 Receptors Inhibits Neuropathic Pain-Related Behavior by Preventing MMP-9 Activation and, Consequently, Pronociceptive Interleukin Release in a Rat Model. / A. M. Jurga, A. Piotrowska, W. Makuch, B. Przewlocka, J. Mika // Front Pharmacol.— 2017.— Vol. 8.— I. 48.— doi: 10.3389/fphar.2017.00048.
3. Lakhani S. E. Matrix Metalloproteinases in Neuropathic Pain and Migraine: Friends, Enemies, and Therapeutic Targets. / S. E. Lakhani, M. Avramut. // Pain Res Treat.— 2012.— Vol. 2012.— I. 952906.— doi: 10.1155/2012/952906.
4. The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know? / H. Zhao, A. Alam, Q. Chen, M. A. Eusman, A. Pal, S. Eguchi, L. Wu, D. Ma. // Br J Anaesth.— 2017.— Vol. 118.— P. 504–516.— doi: 10.1093/bja/aex006.
5. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 Regulates Resistance to Infection. / M. M. Lee, B.-J. Yoon, K. Osiewicz, M. Preston, B. Bundy, A. M. van Heeckeren, Z. Werb, P. D. Soloway. // Infect Immun.— 2005.— Vol. 73.— P. 661–665.— doi: 10.1128/IAI.73.1.661–665.2005.

## ALTERATIONS IN MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1 SERUM CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH HERPES ZOSTER

© 2018 S. V. Knysh<sup>1\*</sup>, V. A. Malkov<sup>1</sup>, E. A. Chagina<sup>1</sup>,  
A. A. Potapenko<sup>2</sup>

\*E-mail: knysh.sergey@tafimed.ru

<sup>1</sup>FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>ООО «Pfizer», Moscow, Russia

Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) play significant role in remodeling of extracellular matrix. Nevertheless their involvements in different pathological process, especially in chronic disease stay unclear. The purpose of the study is to estimate the serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients with herpes zoster. Results: the levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients were significantly higher than those in control group ( $p < 0,05$ ). MMP-9/TIMP-1 ratio was significantly higher in patients with severe pain syndrome (6 and more point in verbal rating scales) than those in control group.

*Key words:* herpes zoster, shingles, pain, MMP-9, TIMP-1

### Authors:

**Knysh S. V.**, ✉ graduate student, assistant professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia; **E-mail:** knysh.sergey@tafimed.ru;

**Malkov V. A.**, graduate student of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

**Chagina E. A.**, Ph D., Associate Professor of normal and pathological physiology department, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

**Potapenko A. A.**, DrSci., ООО «Pfizer», Moscow, Russia

---

---

## ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2018 г. С. В. Кныш\*, Т. А. Невежкина, Н. С. Чепурнова,  
Я. А. Махалина

\*E-mail: knysh.sergey@tafimed.ru

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является не только причиной бесплодия и прерывания беременности, но и повышает риск канцерогенеза. Цель исследования: оценить интерфероновый статус пациенток с ПВИ. Результаты: в сыворотке крови пациенток с ПВИ наблюдается статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение уровня ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\lambda 1$ /ИЛ-29 и повышение ИФН- $\lambda 3$ /ИЛ-28 в сравнении с группой контроля. Различия интерферонового статуса между группами пациенток с остроконечными аногенитальными кондиломами и ПВИ шейки матки, позволяют предполагать возможность использования данного исследования для оценки риска канцерогенеза.

**Ключевые слова:** ВПЧ, ПВИ, интерфероны, папилломавирусная инфекция

**DOI:** 10.31857/S102872210002638-6

### Авторы:

**Кныш С. В.**, аспирант, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Невежкина Т. А.**, аспирант, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Чепурнова Н. С.**, к.м.н., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Махалина Я. А.**, студент, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ, Владивосток, Россия.

В современном мире инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) оказывают значимое влияние на состояние репродуктивной системы. Бесплодные браки, невынашивание и прерывание беременности на разных сроках гестации, внутриутробное инфицирование пло-