

СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ УРЕТРИТЕ

© 2018 г. Е. В. Маркелова^{1*}, Н. С. Чепурнова¹, М. С. Тулупова²

*E-mail: markev2010@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации, Москва, Россия

В статье представлены результаты исследования системы матриксных металлопротеиназ на системном и локальном уровнях у мужчин с герпесвирусной инфекцией, и определен деструктивный потенциал системы металлопротеиназ на системном и локальном уровнях.

Ключевые слова: герпетический уретрит, система матриксных металлопротеиназ

DOI: 10.31857/S102872210002643-2

Авторы:

Маркелова Е. В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Чепурнова Н. С., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Тулупова М. С., к.м.н., докторант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва, Россия.

Введение. Известно, что процессы структурно-функционального ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса происходят в результате деградации базальных мембран и цепей коллагена за счет матриксных металлопротеиназ, экспрессия которых, как белков острой фазы, регулируется провоспалительными цитокинами, такими как ФНО α , ФНО β и ИЛ-1 β , а также ТФР β 1 [1]. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) могут ограничить степень участия ММП в регенеративном процессе, ингибируя клеточные функции, такие как пролиферация и миграция [1, 2]. Определяющее значение для осуществления протеолиза имеет нарушение баланса уровня протеаз и их ингибиторов [2, 3]. Учитывая то, что указанные выше медиаторы, влияющие на состояние межклеточного матрикса, принимают участие в развитии воспалительного процесса как системного, так и локального характера целью исследования явилось изучение уровней ММП-8, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 и рассчитаны коэффициенты их соотношений.

Материалы и методы. Проведено обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) 132 мужчин, согласно общепринятым стандартам, из них у 42 мужчин был выявлен герпетический уретрит, средний возраст $33,0 \pm 4,2$ лет. Группу сравнения (контрольная группа) составили 30 практически здоровых мужчин-добровольцев, средний возраст – $26,5 \pm 1,1$ лет.

Определение уровня ММП-8, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке венозной крови и смыве из уретры проводили с помощью специфических реактивов фирмы “R&D Diagnostics Inc.” (USA) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемых инструкций. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора “Multiscan” (Финляндия). Расчет количества показателей системы металлопротеиназ проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в нг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 10» и «R». Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q25, Q75). Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни в рамках прикладной программы. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, т.е. нулевые гипотезы отвергались в том случае, когда достигнутый уровень значимости P используемого статистического критерия принимал значения менее 5%. Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью

95–99% при использовании соответствующих статистических методов.

Результаты. При исследовании показателей системы матричных металлопротеиназ в сыворотке крови у мужчин с герпетическим уретритом выявлено повышение уровня ММП-8 и ММП-9, $27,45 \pm 1,23$ нг/мл и $624,52 \pm 34,78$ нг/мл против $18,48 \pm 2,05$ нг/мл и $291,28 \pm 28,87$ нг/мл в группе контроля соответственно ($p < 0,05$).

Не зафиксировано изменений ТИМП-1 в сыворотке крови, а уровень ТИМП-2 был значительно ниже контрольных значений ($p < 0,001$): $75,48 \pm 13,56$ против $169,04 \pm 24,89$ нг/мл соответственно. В смыве из уретры значения ММП-8 у мужчин с герпетическим уретритом были достоверно выше значений контроля: $14,23 \pm 1,01$ нг/мл против $3,98 \pm 0,56$ нг/мл ($p < 0,05$). Установлено существенное снижение концентрации ММП-9: $0,013 \pm 0,005$ нг/мл против $0,11 \pm 0,002$ нг/мл ($p < 0,01$). Значения ТИМП-1 и ТИМП-2 не выходили за пределы референсных величин. А. В. Шуршалина с соавт. (2009) показали, что на фоне герпетической инфекции у пациентов отмечалось достоверное снижение уровня ТИМП-1, что, по их мнению, является важным показателем интенсивности воспалительного процесса и подтверждает наличие у вирусов деструктивного потенциала различной степени выраженности [4], что соответствует результатам, полученным в ходе настоящего исследования в связи с наличием относительного дефицита ТИМП-1.

Как уже было описано выше, каталитическая активность ММП и изменения в процессе ремоделирования тканей зависят от регуляции на трех уровнях: транскрипции, активации и ингибирования ТИМП [5]. Нами была исследована активность ингибирования матричных металлопротеиназ их прямыми тканевыми ингибиторами. Ингибирование ТИМП регулируют экспрессию ММП и их каталитическую активность. Каждой ММП соответствует свой высокоспецифичный тканевой ингибитор. Так, для ММП-8 им преимущественно является ТИМП-2, а для ММП-9 – ТИМП-1. При исследовании коэффициента ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови у мужчин с хроническим герпетическим уретритом определено повышение его значения ($p < 0,05$). Это свидетельствует о преобладании протеолитической активности в экстрацеллюлярном матриксе и недостатке ее компенсации ингибиторами ММП. В смыве из уретры ММП-9/ТИМП-1 был достовер-

но ниже. Значения коэффициента ММП-8/ТИМП-2 в сыворотке крови превышали показатели контрольной группы ($p < 0,05$), что и определило разрушающий характер активности для субстратов ММП-8, что, по нашему мнению, связано с присутствием герпесвирусной инфекции. При исследовании коэффициента ММП-8/ТИМП-1 у мужчин с хроническим уретритом в сыворотке крови не было выявлено достоверных различий с группой контроля. В смыве из уретры определено повышение его уровня.

Обсуждение/выводы. Таким образом, зафиксирован самый высокий уровень коэффициента ММП9/ТИМП-1 и ММП-8/ТИМП-2, локально выявлены высокие уровни ММП-8 и самые низкие значения ММП-9, а также самый высокий уровень коэффициента ММП-8/ТИМП-1, высокий уровень ММП-8/ТИМП-2 и низкий уровень ММП-9/ТИМП-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Маркелова Е. В., Здор В. В., Романчук А. Л., Бирко О. Н. Матричные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016, 2, 1–22. [Markelova E. V., Zdor V. V., Romanchuk A. L., Birko O. N. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. Immunopathology, allergology, infectology. 2016, 2, 1–22].
2. Симбирцев А. С., Тотолян А. А. Цитокины в лабораторной диагностике. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015, 2, 82–98. [Simbircev A. S., Totolyan A. A. Cytokines in laboratory diagnostics. Infectious diseases: news, opinions, training. 2015, 2, 82–98].
3. Спиридонова С. А., Толмачева С. М., Лукиных Л. М. Хронический рецидивирующий герпетический стоматит как болезнь иммунной системы. Современные технологии в медицине. 2012, 3, 121–125. [Spiridonova S. A., Tolmacheva S. M., Lukinyh L. M. Chronic recurrent herpetic stomatitis as a disease of the immune system. Modern technologies in medicine. 2012, 3, 121–125].
4. Шуршалина А. В., Кречетова Л. В., Зиганшина М. М. Влияние эпигена на систему матричных металлопротеиназ при вирусных инфекциях половых органов. Росийский вестник акушера-гинеколога. 2009, 2, 21–24. [Shurshalina A. V., Krechetova L. V., Ziganshina M. M. Effect of epigen on the system of matrix metalloproteinases in viral infections of genital organs. Rosysky bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2009, 2, 21–24].
5. Ярилин А. А. Иммунология. ГЭОТАР-Медиа, Москва 2010, 752. [Yarilin A. A. Immunology. GEOTAR-Media, Moscow 2010, 752].

SYSTEM OF MATRIX METALLOPROTEINASE IN HERPETHIC URETRITE

© 2018 E. V. Markelova*¹, N. S. Chepurnova¹, M. S. Tulupova²

*E-mail: markev2010@mail.ru

¹"Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia²"Peoples' Friendship University of Russia" of the Ministry of Education of Russia, Moscow, Russia

The article presents the results of studying the system of matrix metalloproteinases at the systemic and local levels in men with herpesvirus infection, and the destructive potential of the system of metalloproteinases at the systemic and local levels is determined.

Key words: herpetic urethritis, system of matrix metalloproteinases

Authors:

Markelova E. V., ✉ DrSci, professor, head the department of Normal and Pathological physiology, FSBEU HPE "Pacific State Medical University", Vladivostok, Russia; **E-mail:** markev2010@mail.ru;

Chepurnova N. S., associate of the department of Normal and Pathological physiology, FSBEU HPE "Pacific State Medical University", Russia;

Tulupova M. S., post-graduate student of the department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology of FSBEU HPE "Peoples' Friendship University of Russia" of the Ministry of Education, Moscow, Russia.

ЦИТОКИН-ОПОСРЕДОВАННАЯ (IL-8, G-CSF, Eро) РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ

© 2018 г. М. Е. Меняйло*, В. В. Малащенко, А. З. Мархайчук, Н. Д. Газатова, О. Б. Мелашенко, Е. О. Шунькин, А. Е. Мельников, А. Г. Гончаров

*E-mail: max89me@yandex.ru

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

Исследовали прямые эффекты IL-8, G-CSF и Eро на функциональную активность активированных моноцитов/макрофагов (Мц/Мф) человека *in vitro*. IL-8 способствовал усилению продукции активированными Мц/Мф IL-1β и IL-6. G-CSF обладал способностью достоверно снижать продукцию активированными Мц/Мф IL-1β и IL-10. Eро снижал секрецию IL-1β, IL-6 и IL-10. Таким образом, направленность и выраженность эффектов IL-8, G-CSF и Eро на активность Мц/Мф могут зависеть от исходного функционального состояния этих клеток.

Ключевые слова: моноциты/макрофаги, функциональная активность, IL-8, G-CSF, Eро, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210002644-3

Адрес: 236001 Калининград, ул. Гайдара, д. 6, каб. 406, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Научно-технологический парк «Фабрика». Меняйло Максим Евгеньевич. Тел.: +7(911) 471–87–04 (моб.).

E-mail: max89me@yandex.ru**Авторы:**

Меняйло М. Е., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Малащенко В. В., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Мархайчук А. З., техник-лаборант центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Газатова Н. Д., н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Мелашенко О. Б., н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Шунькин Е. О., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Мельников А. Е., м.н.с. центра медицинских биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия;

Гончаров А. Г., к.м.н., директор института живых систем ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия.