

# ДИНАМИКА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У ПАЦИЕНТОК С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ И ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Невежкина Т.А.<sup>1</sup>, Черникова М.А.<sup>1</sup>, Маркелова Е.В.<sup>1</sup>, Тулупова М.С.<sup>2</sup>,  
Костюшко А.В.<sup>1</sup>, Федянина Л.Н.<sup>3</sup>, Маркова Н.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ООО «Парацельс», г. Владивосток, Россия

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Резюме.** Инфекции, передаваемые половым путем, имеют большое значение в реализации репродуктивной функции женщин. Хронический воспалительный процесс приводит к репродуктивным нарушениям. Особая роль в хроническом воспалительном процессе отведена папилломавирусной (ПВИ) и герпетической инфекции. MMP-2 и MMP-9 гидролизуют коллаген 4-го типа, являющегося основой базальных мембран, и способствуют отделению эндотелиальных клеток от мембран с дальнейшей их миграцией и непосредственном участии в ангиогенезе, что влияет на рост опухолей, в частности рака шейки матки. Известно, что тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ ограничивают расщепление коллагена, но нарушение равновесия MMP и TIMP сопровождается накоплением внеклеточного матрикса и риск репродуктивных нарушений возрастает. Цель исследования: проанализировать динамику острофазных белков, влияющих на состояние межклеточного матрикса (металлопротеиназ-2, металлопротеиназ-9 и их тканевых ингибиторов 1-го, 2-го типа), в сыворотке крови пациенток с ПВИ или коинфекции ПВИ и ВПГ до и после терапии препаратами с противовирусным и иммуномодулирующим действием: синтетического (Inosine pranobex) и растительного (*Solanum tuberosum*) происхождения. Проведено обследование 141 пациентки с папилломавирусной и герпетической инфекциями, получавших терапию препаратами с действующим веществом Inosine pranobex и *Solanum tuberosum*. Определение уровней MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, TIMP-2 в сыворотке

## Адрес для переписки:

Невежкина Татьяна Андреевна  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
690033, Россия, г. Владивосток, пр. 100 лет  
Владивостоку, 62, кв. 20.  
Тел.: 8 (914) 672-89-45.  
E-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@mail.ru)

## Address for correspondence:

Tatiana A. Nevezhkina  
Pacific State Medical University  
62 100 let Vladivostoku Ave, Apt 20  
Vladivostok  
690033 Russian Federation  
Phone: +7 (914) 672-89-45.  
E-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@mail.ru)

## Образец цитирования:

Т.А. Невежкина, М.А. Черникова, Е.В. Маркелова,  
М.С. Тулупова, А.В. Костюшко, Л.Н. Федянина,  
Н.Ю. Маркова «Динамика матриксных  
металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов  
у пациенток с герпесвирусной и папилломавирусной  
инфекцией» // Российский иммунологический журнал,  
2023. Т. 26, № 3. С. 355-362.  
doi: 10.46235/1028-7221-9409-DOM

© Невежкина Т.А. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

T.A. Nevezhkina, M.A. Chernikova, E.V. Markelova,  
M.S. Tulupova, A.V. Kostyushko, L.N. Fedyanina,  
N.I. Markova "Dynamics of matrix metalloproteinases  
and their tissue inhibitors in patients with herpesvirus and  
papillomavirus infection", Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3,  
pp. 355-362.  
doi: 10.46235/1028-7221-9409-DOM

© Nevezhkina T.A. et al., 2023

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-9409-DOM

крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США). Применение терапии препаратами с действующим веществом Inosine pranobex и *Solanum tuberosum* показали положительную динамику по уровню MMP-2, MMP-9 и тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов во всех исследуемых группах. Однако Inosine Pranobex способствует более выраженным изменениям, особенно в группах с ассоциациями инфекций.

*Ключевые слова:* вирус папилломы человека, герпетическая инфекция, межклеточный матрикс, тканевые ингибиторы, матриксные металлопротеиназы, противовирусная терапия

## DYNAMICS OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN PATIENTS WITH HERPESVIRUS AND PAPILOMAVIRUS INFECTION

Nevezhkina T.A.<sup>a</sup>, Chernikova M.A.<sup>a</sup>, Markelova E.V.<sup>a</sup>, Tulupova M.S.<sup>b</sup>, Kostyushko A.V.<sup>a</sup>, Fedyanina L.N.<sup>c</sup>, Markova N.I.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>b</sup> Paracelsus LLC, Vladivostok, Russian Federation

<sup>c</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract.** Sexually transmitted infections are of great importance for the proper reproductive function in women. Chronic inflammatory process leads to reproductive disorders. A special role in the chronic inflammatory process is attributed to papillomavirus (PVI) and herpetic infection. MMP-2 and MMP-9 enzymes cleave type 4 collagen which makes the scaffold of basement membranes and contributes to the separation of endothelial cells from the membranes, followed by their further migration and direct participation in angiogenesis thus affecting the growth of tumors, in particular cervical cancer. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases are known to limit the collagen breakdown. However, the imbalance of MMP and TIMP is accompanied by accumulation of extracellular matrix and increased risk for reproductive disorders. The aim of our study was to evaluate the dynamics of acute-phase proteins affecting the state of intercellular matrix (MMP-2, MMP-9 and MMP tissue inhibitors (type 1, 2) in blood serum of patients with PVI or coinfection of PVI and HSV before and after therapy with drugs exhibiting antiviral and immunomodulatory effects, i.e., a synthetic compound (Inosine pranobex) and vegetable substance (*Solanum tuberosum*). We have examined 141 patients with papillomavirus and herpetic infections treated with Inosine pranobex and *Solanum tuberosum*. Determination of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1, TIMP-2 levels of in blood serum was carried out using specific reagents from R&D Diagnostics Inc. (USA). The drug therapy with active substances of Inosine pranobex and *Solanum tuberosum* was associated with positive dynamics of the level of MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitors of types 1 and 2 in all groups under studies. However, Inosine Pranobex exerts more pronounced changes, especially in subgroups with viral coinfections.

*Keywords:* human papillomavirus, herpetic infection, intercellular matrix, tissue inhibitors, matrix metalloproteinases, antiviral therapy

### Введение

Инфекции, передаваемые половым путем, имеют большое значение в реализации репродуктивной функции женщин. Хронический воспалительный процесс приводит к репродуктивным нарушениям, а именно бесплодию 1-го и 2-го типов, невынашиванию беременности, самопро-

извольным абортам, преждевременным родам и ряду других осложнений, связанных с зачатием и пролонгацией беременности. Особая роль в хроническом воспалительном процессе отведена папилломавирусной (ПВИ) и герпетической инфекции.

По статистике, уже через первые 2 года начала половой жизни женщина считается инфици-

рованной вирусом папилломы человека (ВПЧ) в 82–84% случаев. Риск инфицирования женщины, с возрастом снижается, но риск персистенции инфекции в организме увеличивается. Показано, что при латентной форме папилломавирусной инфекции, если вирус пребывает в неактивном состоянии в базальной мембране, он может активироваться при снижении иммунитета, но также вирус может и самостоятельно элиминироваться из организма полностью.

ПВИ проявляется различными формами: клинической, субклинической, латентной, цервикальной интраэпителиальной неоплазией и инвазивной карциномой. Клиническая форма инфекции представлена экзофитными кондиломами различной локализацией на наружных половых органах; субклиническая форма выявляется дополнительными методами исследования, такими как кольпоскопия, цитологический и гистологический методы; латентная форма определяется лабораторной диагностикой с обнаружением ДНК вируса; цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) слабой, умеренной или тяжелой степени и инвазивная карцинома – плоскоклеточная или железистая, в зависимости от локализации [2, 4, 6, 10].

Наряду с ПВИ наиболее часто выявляют коинфекцию с вирусами простого герпеса (ВПГ) [11], инфекцию рассматривают как системное заболевание организма (герпетическую болезнь) с преимущественным поражением того или иного органа [8, 9]. Герпетическая инфекция способна поражать эндометрий, особенно если носительство вируса притекает бессимптомно [5]. Существует неразрывная связь патогенеза ГВИ с нарушением иммунитета, причем эта связь формируется по типу «порочного круга». Эта особенность вируса позволяет говорить о герпесе, как о болезни иммунной системы [13].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой строго регулируемое семейство белков, которые участвуют в разрушении внеклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах и, как известно, играют основную роль при воспалении и иммунном ответе, репарации тканей, миграции клеток и эмбриональном развитии [3, 12]. Нарушение равновесия матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов способствуют развитию хронического воспалительного процесса. Так, ММП-2, ММП-8 и ММП-9 в нормальном состоянии могут расщеплять природные белки, такие как фибронектин, участвующий в фиброгенезе, но изменение их концентрации может приводить к спаечному процессу в репродуктивных органах, что способ-

ствует снижению репродуктивного потенциала женщины [12]. ММП-2 и ММП-9 гидролизуют коллаген 4-го типа, являющегося основой базальных мембран, и способствуют отделению эндотелиальных клеток от мембран с дальнейшей их миграцией и непосредственном участии в ангиогенезе, что влияет на рост опухолей, в частности рака шейки матки [14, 15]. Известно, что тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ ограничивают расщепление коллагена, но нарушение равновесия ММП и TIMP сопровождается накоплением внеклеточного матрикса и риск репродуктивных нарушений возрастает [3, 12]. В связи с изложенным, были исследованы уровни матриксных металлопротеиназ-2, металлопротеиназ-9 и их тканевые ингибиторы 1-го и 2-го типов.

**Цель исследования** – проанализировать динамику острофазных белков, влияющих на состояние межклеточного матрикса (металлопротеиназ-2, металлопротеиназ-9 и их тканевых ингибиторов 1-го, 2-го типа), в сыворотке крови пациенток с ПВИ или коинфекции ПВИ и ВПГ до и после терапии препаратами с противовирусным и иммуномодулирующим действием: синтетического Inosine pranobex и растительного *Solanum tuberosum* происхождения.

## Материалы и методы

В исследование была включена 141 пациентка. Средний возраст пациенток составил  $31 \pm 2,5$  года. Исследование состояло из 2 этапов: 1-й этап – анализ системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин основной группы, распределенных с учетом этиологического фактора (Г-I – с папилломавирусной инфекцией (ПВИ); Г-II – с папилломавирусной и герпетической инфекцией (ПВИ + ГВИ 1/2-й тип); 2-й этап – анализ влияния схем терапии при ПВИ (Г-IA – с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) – Inosine pranobex (n = 15), IB – *Solanum tuberosum* (n = 10); Г-IIA – с папилломавирусной и герпетической инфекцией (ПВИ + ГВИ 1/2-й тип) – Валацикловир + Inosine pranobex (n = 24), Г-IIB – Валацикловир + *Solanum tuberosum* (n = 23). Комплексное клинико-лабораторное исследование проводили дважды, исходно – до терапии и через один месяц после терапии, в амбулаторных условиях по единой программе, включающей клинико-функциональное, биохимическое и иммунологическое обследование с целью детализации иммунологических механизмов хронического воспаления, ассоциирован-

ного с вирусным поражением урогенитального тракта женщин в прегравидарный период.

Определение в сыворотке крови уровня матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9) и их тканевых ингибиторов (ТИМР-1, ТИМР-2) проведено методом твердофазного ИФА с использованием специфических реактивов фирмы R&D Diagnostic Inc. (США).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ IBM SPSS® v. 22. Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для проверки взаимосвязи или независимости между величинами определяли коэффициент корреляции Спирмена. Ассоциативная связь показателей с признаками оценивалась с помощью отношения шансов и их 95% доверительных интервалов. Статистически достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При исследовании системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов до терапии были установлены изменения, которые наглядно представлены в таблице 1.

Уровни ММР-2 и ММР-9 до терапии повышались во всех основных группах в сравнении с группой контроля. Не установлено различий уровня ММР-2 между исследуемыми группами женщин.

Концентрация ММР-9 в сыворотке крови была повышена по сравнению с контролем в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ). Т. е. было зарегистрировано повышение ММР-9 в основных группах вне зависимости от природы возбудителя, однако содержание ММР-9 в группе с ПВИ ( $p_{1-2} = 0,03$ ) было повышено в сравнении с группой с ГВИ + ПВИ.

Содержание ТИМР-1 в сыворотке крови пациенток анализируемых групп было высоким в сравнении с группой контроля ( $p < 0,01$ ). При этом содержание ТИМР-1 во II группе пациенток было выше в сравнении с I ( $p_{1-2} = 0,02$ ) группой женщин.

Показатели ТИМР-2, напротив, были снижены во всех группах по отношению к референсным значениям ( $p < 0,05$ ). Установлено, что содержание ТИМР-2 в сыворотке крови в группе с ПВИ + ГВИ было ниже в 1,5 раза в сравнении с группой ПВИ ( $p_{1-2} = 0,05$ ).

При исследовании коэффициента ММР-2 к ТИМР-2, до проведения лечения, установлено его повышение во всех основных группах в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженное повышение установлено во 2-й группе

пациенток с ассоциацией вирусных инфекций в сравнении с группой I ( $p_{1-2} < 0,002$ ).

Повышение ММР-2, ММР-9 и тканевого ингибитора ТИМР 1-го типа у женщин основных групп в сыворотке крови до применения терапии может свидетельствовать о роли процессов повреждения межклеточного матрикса при вирусном процессе с нарушением процессов репарации в тканях репродуктивного тракта, приводящих к апоптозу и амплификации иммунных дефектов [1]. Дефицит ТИМР-2 в сыворотке крови у женщин в группе с ассоциацией инфекцией вирусной природы может свидетельствовать об истощении механизмов регуляции в системе протеолиз-антипротеолиз, что усугубляет повреждение межклеточного матрикса, в основном за счет абсолютной или относительной гиперпродукции ММР-2, регулирующей расщепление моноцитарного хемотаксического белка-3, который способствует уменьшению воспалительного процесса и обеспечению вазоконстрикции [3, 12].

Увеличение коэффициента ММР-2 к ТИМР-2 во всех группах отражает усиление повреждения межклеточного матрикса, что связано с деградацией белков и приводит к формированию нестабильного соединительнотканного каркаса органов и тканей, в том числе и репродуктивного тракта, способствуя развитию, в последующем, пренатальных осложнений. Также повышенный показатель коэффициента, возможно, может свидетельствовать о развитии иммунного воспаления с увеличением проницаемости сосудов тканей, активацией ангиогенеза и может способствовать прогрессированию онкогенеза, а также матриксные металлопротеиназы-2 (ММР-2) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (ТИМР-2) могут играть важную роль в инвазии и метастатическом распространении злокачественных новообразований, связанных с неконтролируемой деградацией внеклеточного матрикса [7].

После применения терапии была установлена положительная динамика с тенденцией к нормализации по большинству показателей.

У пациенток подгруппы IA динамика показателей показала снижение в сыворотке крови уровня ММР-2 в среднем в 1,6 раз, ММР-9 – в 1,3 раза, ТИМР-1 – в 1,2 раза с одновременным повышением ТИМР-2 в 1,2 раза относительно показателей до терапии. В подгруппе IB при терапии *Solanum tuberosum* были установлены схожие по направлению, но отличающиеся по выраженности изменения, характеризующиеся понижением показателей ММР-2 в среднем на 1,4 раза, ММР-9 – 1,2 раза, ТИМР-1 – 1,1 раза и повышением уровня ТИМР-2 в среднем в 1,3 раза.

**ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У ПАЦИЕНТОК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ**

TABLE 1. LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN PATIENTS IN BLOOD SERUM

Показатели Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), нг/мл Indicators Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), ng/mL	Группа контроля Control group (n = 30)	Г-I G-I (n = 21) 1	Г-II G-II (n = 47) 2	Уровни достоверности Confidence levels (p)
<b>MMP-2</b>	167,0 (145-182)	237,39*** (213,88-243,29) $p_{до-IA} = 0,007$ $p_{до-IB} = 0,006$	206,89*** (198,63-275,63) $p_{до-IIA} = 0,007$ $p_{до-IIB} = 0,084$	$p_{1-2} > 0,05$
<b>Inosine pranobex (A)</b>		144,28** (129,41-168,16) $p_{IA-IB} = 0,021$	159,39 (144,62-184,12) $p_{IIA-IIB} = 0,007$	$p_{1-2} < 0,05$
<b>Solanum tuberosum (B)</b>		166,61 (148,72-180,40)	200,71* (198,33-201,62)	$p_{1-2} < 0,01$
<b>MMP-9</b>	291,28 (168,44-305,10)	394,20** (308,81-425,72) $p_{до-IA} = 0,004$ $p_{до-IB} = 0,027$	299,91* (255,92-401,39) $p_{до-IIA} = 0,05$ $p_{до-IIB} = 0,06$	$p_{1-2} = 0,03$
<b>Inosine pranobex (A)</b>		298,98* (208,83-349,64) $p_{IA-IB} = 0,004$	232,75* (227,83-241,25) $p_{IIA-IIB} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,01$
<b>Solanum tuberosum (B)</b>		304,12* (270,41-316,42)	347,60** (251,12-359,25)	$p_{1-2} < 0,05$
<b>TIMP-1</b>	205,08 (180,21-222,10)	270,09** (260,66-285,54) $p_{до-IA} = 0,004$ $p_{до-IB} = 0,021$	306,32** (288,84-311,65) $p_{до-IIA} = 0,09$ $p_{до-IIB} = 0,027$	$p_{1-2} = 0,02$
<b>Inosine pranobex (A)</b>		222,14* (201,62-223,81) $p_{IA-IB} = 0,004$	303,61** (243,12-337,10) $p_{IIA-IIB} = 0,042$	$p_{1-2} < 0,05$
<b>Solanum tuberosum (B)</b>		243,10** (209,12-250,44)	325,20** (168,22-339,71)	$p_{1-2} < 0,05$
<b>TIMP-2</b>	169,04 (73,06-227,66)	135,62* (124,34-136,97) $p_{до-IA} = 0,040$ $p_{до-IB} = 0,007$	98,81* (91,21-125,06) $p_{до-IIA} = 0,001$ $p_{до-IIB} = 0,041$	$p_{1-2} = 0,05$
<b>Inosine pranobex (A)</b>		160,42 (156,40-164,44) $p_{IA-IB} = 0,002$	143,58** (123,07-164,62) $p_{IIA-IIB} = 0,002$	$p_{1-2} < 0,05$
<b>Solanum tuberosum (B)</b>		188,16** (185,12-194,13)	126,30** (88,92-131,71)	$p_{1-2} < 0,01$

Примечание. 1. Статистическая достоверность различий с группой контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .  
 2. Статистическая достоверность между группами:  $p_{1-2}$  – I и II группы – с ПВИ и ПВИ + ГВИ.

Note. 1. Statistical significance of differences with the control group: \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$ . 2. Statistical reliability between groups:  $p_{1-2}$ , groups I and II – with PVI and PVI + GVI.

**ТАБЛИЦА 2. КОЭФФИЦИЕНТ СООТНОШЕНИЯ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА-2 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК ОСНОВНЫХ ГРУПП И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ**

TABLE 2. RATIO OF MATRIX METALLOPROTEINASE 2 AND TISSUE INHIBITOR 2 IN BLOOD SERUM IN PATIENTS OF THE MAIN GROUPS AND IN THE CONTROL GROUP BEFORE AND AFTER THERAPY

Показатели Indicators	Группа контроля Control group (n = 30)	Г-I G-I (n = 21) 1	Г-II G-II (n = 47) 2	Статистическая достоверность Confidence levels (p)
<b>MMP-2:TIMP-2</b> До терапии MMP-2:TIMP-2 Before therapy	0,98±0,05	1,75±0,06* p <sub>до-IA</sub> < 0,001 p <sub>до-IB</sub> < 0,001	2,09±0,07** p <sub>до-IIA</sub> = 0,01 p <sub>до-IIB</sub> = 0,034	p <sub>1-2</sub> < 0,002
<b>Inosine pranobex (A)</b>		0,91±0,09 p <sub>IA-IB</sub> = 0,07	1,13±0,02* p <sub>IIA-IB</sub> = 0,01	p <sub>1-2</sub> < 0,01
<b>Solanum tuberosum (B)</b>		0,87±0,07	1,73±0,03**	p <sub>1-2</sub> < 0,01

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Сравнивая изменения в подгруппах, было установлено наличие достоверных различий между содержанием металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови пациентов из разных подгрупп, большая степень изменений была характерна для подгруппы IA. При анализе этих показателей, относительно группы контроля, выявлено достижение референсных значений TIMP-2 в подгруппе IA и MMP-2 – в подгруппе IB. Также было установлено значимое снижение MMP-2 по сравнению с референсными величинами у пациенток подгруппы IA.

У пациенток группы II динамика изменений металлопротеиназ и их ингибиторов была более разнообразная в сравнении с группой I. Подгруппа IIA, получавшая Inosine pranobex, продемонстрировала снижение показателей MMP-2 в среднем в 1,2 раза и MMP-9 – в 1,2 раза, отсутствие изменений в содержании TIMP-1, но повышение сывороточного содержания TIMP-2 в среднем в 1,4 раза. В подгруппе IIB было отмечено отсутствие достоверных изменений в динамике показателей MMP-2 и MMP-9, повышение TIMP-2 в сыворотке крови в среднем в 1,2 раза. Между подгруппами по всем исследуемым показателям были выявлены достоверные различия. Выявлено достижение контрольных значений MMP-2 в подгруппе IIA. Содержание других показателей отличалось от контрольных, в разной степени и направленности, что отражено в таблице 1.

При расчете коэффициента MMP-2 к TIMP-2 после проведения терапии четко про-

слеживалось снижение показателя в обеих подгруппах (табл. 2). При этом в подгруппах IA и B не выявлено различий этого коэффициента в зависимости от препарата. Во II группе женщин статистически значимо снизился данный коэффициент в подгруппах IIA, что свидетельствует об эффективности в пользу терапии препаратом IP в группе с вирусными ассоциациями.

## Выводы

Установлено, что Inosine pranobex и *Solanum tuberosum* показали положительную динамику по уровню MMP-2, MMP-9 и тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов во всех исследуемых группах. Однако Inosine Pranobex способствует более выраженным изменениям, особенно в группах с ассоциациями инфекций. Это свидетельствует о более выраженном влиянии применения IP по снижению активности матриксных металлопротеиназ и уменьшению дисбаланса в системе MMP-TIMP у женщин с микст-инфекциями.

## Благодарности

Авторы выражают признательность ректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Шуматову Валентину Борисовичу, проректору по научно-исследовательской деятельности ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Елисеевой Екатерине Валерьевне за помощь в выполнении исследований.

## Список литературы / References

1. Бениова С.Н., Фиголь С.Ю., Корнилова О.А. Плазменные маркеры деградации экстрацеллюлярного матрикса при внутриутробной герпетической инфекции // *Детские инфекции*, 2016. № 4. С. 27-30. [Beniova S.N., Figol S.Yu., Kornilova O.A. Plasma markers of extracellular matrix degradation in intrauterine herpetic infection. *Detskie infektsii = Children Infections*, 2016, no. 4, pp. 27-30. (In Russ.)]
2. Гаджиева К.А. Частота встречаемости генотипов вируса папилломы человека онкогенного риска по результатам ретроспективного и проспективного анализов по г. Баку // *Международный научно-исследовательский журнал*, 2019. № 4(82). С. 78-81. [Gadzhieva K.A. Frequency of occurrence of human papillomavirus genotypes oncogenic risk based on the results of retrospective and prospective analyses in Baku. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*, 2019, no. 4 (82), pp. 78-81. (In Russ.)].
3. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*, 2019. № 2. С. 3-16. [Grigorovich O.S., Makarov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Farmakokinetika i Farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2019, no. 2, pp. 3-16. (In Russ.)]
4. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? // *РМЖ. Мать и дитя*, 2018. Т. 1, № 1. С. 62-66. [Dobrokhotova Yu.E. Do sexually transmitted bacterial infections matter in the genesis of the neoplastic process of the cervix? *RMZh. Mat i ditya = RMJ. Mother and Child*, 2018, Vol. 1, no. 1, pp. 62-66. (In Russ.)]
5. Дюдюон А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности: клиническая лекция // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*, 2015. № 3-4. С. 119-142. [Dyudyun A.D., Polion N.N., Nagorny A.E. Herpesvirus infection. Clinical and immunological features: clinical lecture. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya = Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*, 2015, no. 3-4, pp. 119-142. (In Russ.)]
6. Ковчур П.И., Бахидзе Е.В., Ястребова А.В. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения // *Инфекция и иммунитет*, 2014. Т. 4, № 2. С. 173-180. [Kovchur P.I., Bakhidze E.V., Yastrebova A.V. Changes in cellular immunity parameters in patients with preinvasive and microinvasive cervical cancer before and after treatment. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, Vol. 4, no. 2, pp. 173-180. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2014-2-173-180.
7. Малинина Е.И., Чернышева Т.В., Рычкова О.А., Мазалова М.В., Южакова Н.Ю. Концентрация матриксных металлопротеиназ-2,9 у новорожденных с перинатальной гипоксией // *Современные проблемы науки и образования*, 2019. № 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28636> (Дата обращения: 09.05.2023). [Malinina E.I., Chernysheva T.V., Rychkova O.A., Mazalova M.V., Yuzhakova N.Yu. The concentration of matrix metalloproteinases-2.9 in newborns with perinatal hypoxia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2019, no. 2. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28636>. (Date of the application: May 9, 2023). (In Russ.)]
8. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // *Имунопатология, аллергология, инфектология*, 2016. № 2. С. 11-22. [Markelova E.V., Zdorov V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2016, no. 2, pp. 11-22. (In Russ.)]
9. Маркелова Е.В., Кныш С.В., Небезкина Т.А., Байбарина Е.В. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру // *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2018. № 4(74). С. 5-9. [Markelova E.V., Knysh S.V., Nefedkina T.A., Vaibarina E.V. Alpha-herpesviruses: a modern view of the structure. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2018, no. 4 (74), pp. 5-9. (In Russ.)]
10. Роик Е.Е., Баранов А.Н., Трещева Н.Д. Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции // *Экология человека*, 2015. № 5. С. 21-26. [Roik E.E., Baranov A.N., Treshcheva N.D. Epidemiological features of human papillomavirus infection. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2015, no. 5, pp. 21-26. (In Russ.)]
11. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Шушакова Е.К. Результаты применения интерферона α-2В в сочетании с витаминами Е и С в терапии урогенитальных инфекций у беременных женщин // *Лечащий врач*, 2021. № 1. С. 31-36. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Shushakova E.K. Results of the use of interferon α-2B in combination with vitamins E and C in the therapy of urogenital infections in pregnant women. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2021, no. 1, pp. 31-36. (In Russ.)]
12. Хохлова А.С., Маркелова Е.В., Филина Н.В., Овчинникова О.В. 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. The role of the

matrix metalloproteinase system in the progression of primary open-angle glaucoma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2017, no. 2, pp. 32-34. (In Russ.)]

13. Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы // Русский медицинский журнал, 2019. № 12. С. 14-19. [Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuikova I.N. Antiviral immunity of the reproductive tract: from studying the system to correcting work. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2019, no. 12, pp. 14-19. (In Russ.)]

14. Chen J., Tsai V., Parker W.E., Aronica E. Detection of Human Papillomavirus in human focal cortical dysplasia Type IIb. *Ann. Neurol.*, 2012, Vol. 72, no 6, pp. 881-892.

15. Wang C., Li D., Qian Y. Increased matrix metalloproteinase-9 activity and mRNA expression in lung injury following cardiopulmonary bypass. *Lab. Invest.*, 2012, Vol. 92, pp. 910-916.

---

**Авторы:**

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

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

**Маркелова Е.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Тулупова М.С.** — к.м.н., главный врач ООО «Парацельс», г. Владивосток, Россия

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

**Федянина Л.Н.** — д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Маркова Н.Ю.** — обучающаяся пятого курса по специальности «лечебное дело» ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Authors:**

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

**Chernikova M.A.**, Assistant Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Markelova E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Tulupova M.S.**, PhD (Medicine), Chief Physician, Paracelsus LLC, Vladivostok, Russian Federation

**Kostyshko A.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Fedyanina L.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Markova N.I.**, the 5<sup>th</sup> Year Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation