

Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

10. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

11. Reich JS, Miller HL, Wasan SK et al. Influenza and Pneumococcal Vaccination Rates in Patients with Inflammatory Bowel Disease. 2015; 11(6): 396–401.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОК РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Кныш С.В.

Чепурнова Н.С.<sup>1</sup>, Бирко О.Н.<sup>2</sup>, Байбарина Е.В.<sup>2</sup>, Кудинов А.А.<sup>1</sup>,

Пирожинская А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия, e-mail: mail@vgmu.ru

<sup>2</sup> ООО «Профессорская клиника Юцковских», г. Владивосток, Россия, e-mail: pkuvl@mail.ru

E-mail: sergio\_knish@mail.ru

## RESEARCH OF INDICATORS OF THE SYSTEM OF METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN THE SERUM OF PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Старение – сложный биологический процесс, характеризующийся обменными, структурными и функциональными изменениями клеток и тканей, в связи с истощением биоресурса организма. Анализ данных литературы свидетельствует о пристальном внимании исследователей к изучению роли матричных металлопротеиназ (ММП) при различных физиологических и патологических процессах [1], в том числе и при старении. Основной структурной частью дермы, обеспечивающей упругость и эластичность кожи, является коллаген. Считают, что количество коллагеновых волокон с возрастом уменьшаются, так как снижаются синтетические особенности фибробластов, нарушается состав внеклеточного матрикса, стареющие фибробласты обладают малой подвижностью. Дегградация коллагена осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП). Активность металлопротеиназ в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами – ТИМП, которые подавляют активность ММП благодаря образованию комплекса с ММП в соотношении 1:1. Исследования состояния системы металлопротеиназ в зависимости от возраста немногочисленны и нередко противоречивы. Таким образом, целью исследования явилась оценка морфологического состояния кожи и уровня матричных металлопротеиназ 1,8 и 9 типов

и их тканевых ингибиторов 1 и 2 типов в сыворотке крови у женщин разных возрастных групп. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 200 женщин, все наблюдаемые пациентки были разделены в соответствии с классификацией ВОЗ на 3 возрастные группы (1 группа – 25-44, 2 – 45-59, 3 – 60-74 лет) и 3 группы, в зависимости от фототипа (2,3,4) и морфотипа (деформационный, мышечный, отечный в соответствии с классификацией по И.И. Кольгуненко [2]). Определение уровня матричных металлопротеиназ 1, 8, 9 типов (ММП-1, ММП-8, ММП-9) и их тканевых ингибиторов 1 и 2 типов (ТИМП-1, ТИМП-2) в сыворотке венозной крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (USA) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, результаты выражали в нг/мл. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 10» и «R». Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95-99% при использовании соответствующих статистических методов.

**Результаты.** Учитывая, что мы исследовали уровень металлопротеиназ у практически здоровых женщин разных возрастных групп (согласно критериям включения и исключения), проведено сравнение полученных данных с результатами, представленными другими

исследователями в их контрольных группах. Следует подчеркнуть неоднозначность результатов, определенных разными авторами: А. Jonsson et al. (2016) определили, что уровень ММП-1 в контрольной группе был в 2 раза ( $p < 0,01$ ) выше значений ММП-1, определенных в сыворотке крови женщин, включенных в наше исследование (2,14 нг/мл). По данным Е. Kisli с соавт. (2013) количество ММП-1 было еще выше. Оно в 10 раз превышало данные, полученные нами. Тогда как в исследованиях Y-D. Wang с соавт. (2009), О.С. Полуниной и И.А. Аксенова (2016) концентрация ММП-1 была сопоставима с нашими результатами. ММП-2 у обследованных пациенток (240 нг/мл) превышала значения, полученные J. Blicharz-Dorniak et al. (2012) и К. Kapelko-Stowik et al. (2018) в 1, 5 раза ( $p < 0,05$ ). Тогда как показатели ММП-8 и ММП-9 не отличались от большинства данных, полученных в ходе исследований как отечественных, так и зарубежных ученых. Показатели тканевых ингибиторов, сдерживающих деструктивный потенциал металлопротеиназ в общей группе женщин были снижены: так, значения ТИМП-1 были в 2 раза ниже (60 нг/мл,  $p < 0,01$ ) в сравнении с данными К. Kapelko-Stowik et al. (2018), относительно группы, представленной в исследовании Е.В. Маркеловой Е.В. с соавт. (2017) – в 3, 5 раза ниже ( $p < 0,001$ ), а в сравнении с данными О.С. Полуниной с соавт. (2016) – в 10 раз ( $p < 0,001$ ). Только в работе Y-D. Wang с соавт. (2009) значения ТИМП-1 были в 10 раз ниже, полученных нами. ТИМП-2 также был низким (74 нг /мл) и отличался от показателей ТИМП-2, полученных в ходе исследований большинства авторов ( $p < 0,05$ ), но был выше в 10 раз, чем определили М. Oncel с соавт. (2013). При анализе показателей системы металлопротеиназ в сыворотке крови женщин в зависимости от возраста определено, что значения разнились в зависимости от возраста: уровни ММП-1 в 1 и 2 группах пациенток (30-44 и 45-59 лет соответственно) были ниже в 3 раза уровня ММП-1 в 3-ей группе женщин (60-74 года) ( $p < 0,01$ ). Между 1-ой и 2-ой группами различий не выявлено. Это позволяет говорить о существенном увеличении продукции ММП-1 у женщин пожилого возраста. Важно отметить, что интерстициальная коллагеназа – ММП-1 – первый тканевой фермент, гидролизующий спиральную область коллагена, она активна, преимущественно, в отношении коллагена III типа. Уровни ММП-2, ММП-8 и ММП-9 не изменялись в зависимости от возраста. Значения ТИМП-1 изменялись в зависимости от возраста исследуемых женщин: в группах женщин от 30 до 44 лет его уровень оказался самым высоким – выше в 2 раза в сравнении с группой женщин в возрасте от 44 до 59 лет ( $p < 0,01$ ), а также в 4 раза выше сывороточных значений групп женщин в возрасте от 60 до 74 лет ( $p < 0,001$ ). Содержание ТИМП-2

в сыворотке крови было максимальным (в 2 раза выше) в группах пациенток в возрасте от 30 до 44 лет в сравнении со значениями женщин в возрасте от 45 до 59 лет ( $p < 0,001$ ). У обследованных 60-74 лет его уровень еще снижался, но был более варибельным и различия были статистически достоверными только с группой молодого возраста. При исследовании комплексов ММП-9/ТИМП-1 определено повышение их уровня в группах женщин в возрасте от 30 до 44 лет ( $p < 0,001$ ) в сравнении с другими возрастными группами. Определено повышение уровня комплекса ММП-9/ТИМП-2 в сыворотке крови самой молодой возрастной группы женщин, ( $p < 0,05$ ). У женщин в возрасте от 60 до 74 лет, напротив, определено статистически значимое снижение этих комплексов, что свидетельствует о нарушении способности ТИМП-2 связывать ММП-9 у женщин пожилого возраста. Металлопротеиназы участвуют в развитии и регуляции воспалительной реакции, активируя антимикробные белки – продефензины, регулируя миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов, активность цитокинов и хемокинов. Учитывая выше сказанное и то, что избыточная активность ММП отрицательно коррелирует с количеством фибробластов и капилляров [3], считаем, что установленное абсолютное увеличение ММП-1 и нарастание с возрастом коэффициента ММП к ТИМП-1,2, подтверждает роль нарушений в системе металлопротеиназ в патогенезе старения и свидетельствует о процессах повреждения коллагена I типа у женщин пожилого возраста. При этом у этой же категории обследованных зафиксировано снижение тканевых ингибиторов металлопротеиназ как I, так и II типа. Важно отметить, что, несмотря на стабильный, не зависящий от возраста, уровень ММП-2,8,9 – выявленный дефицит ТИМП 1,2 приводит к увеличению коэффициентов соотношения ММП к ТИМП. Более того в возрасте 60-74 лет определено снижение способности ТИМП-1 и ТИМП-2 связывать ММП-9. Это свидетельствует об относительной гиперпродукции всех ММП у женщин пожилого возраста.

Известно, что ММП-2, ММП-9 и ММП-12 могут ингибировать ангиогенез. Это обусловлено их способностью превращать плазминоген в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз эндотелиоцитов [4], что может приводить к нарушению микроциркуляции в коже, и тем самым, усугублять процессы старения. Кроме того, высокая концентрация ММП и сериновых протеаз приводит к разрушению или изменению компонентов матрикса, необходимых для реэпителизации [5].

**Заключение.** Подводя итоги результатам, полученным при исследовании ряда металлопротеиназ, их тканевых ингибиторов 1 и 2 типа, комплекса ММП-9 с последними можно констатировать: выявлено уве-

личение уровня ММП-1 в сыворотке крови женщин пожилого возраста; определено уменьшение комплексов ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-2 в возрастной группе 60-74 лет; установлена относительная гиперпродукция металлопротеиназ 2, 8 и 9 типов у женщин пожилого возраста.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Маркелова, Е.В. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук, О. Н. Бирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016 – № 2 – С. 11–22.
2. Кольгуненко, И.И. Основы геронтокосметологии. М. – 1974. – 224 с.
3. Рогова, Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замячник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011 – Т. XVIII, № 2 – С. 86–89.
4. Козина, Л.С. Роль окислительного стресса в старении кожи / Л.С. Козина, И.В. Борзова, В.А. Арутюнов, Г.А. Рыжак // Успехи геронтологии. – 2012 – Т. 25, № 2 – С. 217–222.
5. Зорина, А.А. Старение кожи и SPRS-терапия / А.А. Зорина, В.Л. Зорин, В.Р. Черкасов // Медицинская косметология. – 2011 – № 4 – С. 60–68.

## СЫВОРОТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭНОЛАЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕЙРОИММУННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Кныш С.В.<sup>1</sup>

Маркелова Е.В.<sup>1</sup>, Мачтарева Е.С.<sup>2</sup>, Скляр Л.Ф.<sup>2</sup>, Сычевая С.А.

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

<sup>2</sup> ГБУЗ ККБ № 2, г. Владивосток

E-mail: sergio\_knish@mail.ru

## SERUM LEVEL OF NEURONSPECIFIC ENOLASE IN CHRONIC NEUROIMMUNE INFLAMMATION

Knysh S.V.<sup>1</sup>, Markelova E.V.<sup>1</sup>, Machtareva E.S.<sup>2</sup>, Sklyar L.F.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Territorial Clinical Hospital № 2, Vladivostok, Russia;

**Резюме.** Нейронспецифическая энолаза (NSE) важный участник процессов ремоделирования нервной ткани при различных патологических процессах. Ее повышение ассоциировано с различными тяжелыми патологическими процессами в нервной системе. Нами была проведена оценка содержания NSE у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией (ПГН). Результаты: в группе пациентов с ПГН было выявлено достоверное повышение NSE в сравнении с группой контроля.

Нейрональное воспаление – это сложный процесс, базирующийся на механизмах аутовоспаления и ремоделирования нервной ткани. Однако, не смотря на важную эпидемиологическую значимость заболеваний, патогенетически связанных с воспалением и последующим ремоделированием или дегенерацией структур нервной системы, механизм развития и хронизации нейроиммунного воспаления до сих пор до

конца не изучен. Важную роль в этом вопросе уделяют нейронспецифической энолазе (NSE) – одной из изоформ энолазы. NSE является маркером нервных и нейроэндокринных клеток и ее сывороточное содержание ассоциировано с различными патологическими процессами, вызванными повреждением как центральной нервной системы, так и ее периферического отдела. Изучение выраженности нервного повреждения при опоясывающем герпесе – заболевании развивающемся при реактивации вируса варицелла-зостер, и при постгерпетической невралгии – стойком нейропатическом болевом синдроме, осложняющемся опоясывающий герпес, с позиции оценки факторов, участвующих в функционировании структур нервной ткани, является перспективным направлением для объективизации терапии данного состояния с дальнейшим фундаментальным обоснованием механизмов нейроиммунного воспаления.