

11. Radulovic S., Wilson D., Calderon M., Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011; 66: 740–752.
12. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73: 765–798.
13. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017.
14. Wachholz, P.A., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 4: 313–318.

УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И БЕСПЛОДИЕМ

Невежкина Т. А.^{1*}, Матюшкина Л.С.¹, Тулупова М.С.², Махалина Я.А.¹, Собянина П.К.¹, Чагина Е.А.¹

E-mail: www.tanya.ru9292@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, Приморский край г.

г. Владивосток

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации

THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN WOMEN WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND INFERTILITY.

Nevezhkina T. A.^{1*}, Matyushkina L.S.¹, Tulupova M.S.², Makhalina Y.A.¹, Sobyagina P.K.¹, Chagina E.A.¹

E-mail: www.tanya.ru9292@mail.ru

¹-Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, 690002, Russia, Primorsky Krai, Vladivostok

²- FSAEI of HE “Russian University of Peoples’ Friendship” of the Ministry of Education of the Russian Federation

Актуальность проблемы бесплодия с каждым годом увеличивается. Бесплодие- это проблема затрагивающая как женскую так и мужскую половину населения. В настоящее время существует множество причин возникновения бесплодного брака. Одной из самых распространенных причин является инфекция передаваемая половым путем (ИППП). ИППП группа заболеваний бактериального, вирусного и грибкового происхождения, однако пристальное внимание уделяется инфекции вирусной этиологии. Л.И. Мальцева с соавт. (2017) в своем исследовании показала, что в биоптате эндометрия у женщин с хроническим эндометритом, наблюдается персистенция вируса герпеса и вируса папилломы человека (ВПЧ) больше, чем бактериального агента, таким образом воспалительный процесс может привести к морфологическим изменениям ворсин эндометрия и соответственно к не закреплению плодного яйца в полости матки [2].

Иммунная система определяет тяжесть и продолжительность инфекционного процесса. Одними из основных медиаторов, которые непосредственно участвуют в воспалительном процессе, ассоциированном с ПВИ,

являются матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы [1,3].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП), образуя высокоаффинные необратимые комплексы с ММП, снижает патологическое влияние ММП на ткани и органы. ТИМП ингибирует апоптоз в В-клетках, что также свидетельствует об их независимом функционировании в различных путях поддержки выживания и роста клеток в противоположность его функции ингибирования ММП [4].

S. Sharifi с соавт. (2019) показали, что повышенный уровень ММП-2 в сперме, у пар с внутриматочной инсеминацией, служит благоприятным признаком для наступления беременности [8], однако ранее О.Н. Потеряева (2010) опубликовала материал, свидетельствующий о том, что уровень ММП-2 достоверно повышался у группы женщин, которые не смогли забеременеть, в отличие от группы контроля без нарушения репродуктивной функции [5].

В настоящее время остается малоизученным вопрос о влиянии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин с ПВИ и с нарушением репродуктивной функции.

Цель. Оценить уровни ММП-2, ТИМП-2 в сыворотке крови пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 70 пациенток из них 54 женщины имеют в анамнезе бесплодие. Женщины были обследованы на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), согласно стандартам обследования пациентов на ИППП, из них у 30 пациенток была выявлена ПВИ, средний возраст составил $32,4 \pm 2,2$ лет. Пациенток разделили на основную группу (ОГ) и группу контроля (ГК) ($n=16$). Основная группа была разделена на 2 группы: I группа ($n=30$) – ИППП с ПВИ, II группа ($n=24$) – ИППП без ПВИ. Определение уровня ММП-2 и ТИМП-2 в сыворотке венозной крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (USA) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Количество выражали в нг/мл. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 10». Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me , Q_{25} , Q_{75}).

Результаты и обсуждение. Было установлено достоверное повышение уровня ММП-2 в сыворотке крови у пациенток обеих основных групп в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$) (I группа -182,12 (132,76 ; 241,81) нг/мл; II группа – 266,3 (235,9 ; 275,9) нг/мл против группы контроля 167 (145 ; 182) нг/мл). Повышение ММП-2 во всех группах, свидетельствуют о прогрессивном воспалительном процессе и роли процессов повреждения межклеточного матрикса в патогенезе риска невынашивания беременности у пациенток. Внутригрупповые различия так же имели достоверные отличия. Концентрация ММП-2 во II группе, преимущественно с бактериальной инфекцией, была значительно выше ($p < 0,01$), нежели в I группе. Возможно, присутствие бактериального инфекта вызывает воспалительную реакцию, которая приводит к фибротическим изменениям в тканях эндометрия, т.к. экспрессия ММП способствует фиброзу [7].

Уровень ТИМП-2 был снижен в обеих основных группах ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля (I группа -124,6 (120,8 ; 130,64) нг/мл; II группа – 127,9 (113,6 ; 128,5) нг/мл против группы контроля 169,04 (73,06 ; 227,66) нг/мл). Достоверных различий между I и II группами выявлено не было. Известно, что снижение продукции эндогенных ингибиторов может приводить к активации локальных протеолитических процессов, способствующих инвазии и метастазированию злокачественных клеток при ВПЧ высокоонкогенного риска [6].

Полученные нами результаты согласуются с результатами О.Н. Потеряевой (2010), где было показано, что

повышение активности ММП-2 и снижение уровня ТИМП-2 препятствуют нормальному процессу инвазии бластоцисты [5].

Таким образом наше исследование показала, что наличие ИППП прямо сопряжено с повышением ММП-2, ТИМП-2 и возможным нарушением фертильной функции женщин. Так же мы выявили, что превалирование бактериальной инфекции у женщин с бесплодием влияет на повышение уровня ММП-2 и ТИМП-2 в большей степени нежели чем инфекция смешанной этиологии (ИППП + ВПЧ). Тем не менее повышенное содержание ММП-2 и уменьшение экспрессии ингибитора ТИМП-2 в группе с ВПЧ может быть неблагоприятным признаком за счет участия в канцерогенезе, сопровождающегося воспалительной реакцией и в дальнейшем отторжении эмбриона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бройтман Е.В. Аутоантитела и перспективность их определения у пациенток перед программами вспомогательных репродуктивных технологий / Бройтман Е.В., Айзикович И.В., Белова А.Е., Ладыгина Е.А., Наумов В.А. // Вестник НГУ. -2011. -Т.9. -№4. -С.194-199.
2. Мальцева Л.И. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом / Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Цыплаков Д.Э., Железова М.Е. //Практическая медицина. -2017. -Т.7(108). -С.87-91.
3. Маркелова Е.В. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. -2016. -№2. -С.11-22.
4. Машкина Е. В. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с репродуктивными потерями в I триместре беременности / Машкина Е. В., Коваленко К. А., Мараховская Т. А., Сараев К. Н., Беланова А. А., Шкурат Т. П. // Генетика. -2016, -№ 8. -С. 958-965.
5. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы : строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) / О. Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири : электронный научный журнал. – 2010. – № 5. – Режим доступа: (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449)
6. Тимошенко О.С. Желатиназы А и В и их эндогенные регуляторы в теле матки при плоскоклеточной карциноме шейки матки /Тимошенко О.С., Гуреева Т.А., Кугаевская Е.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Соловьева Н.И. // Архив патологии. -2019. -№ 6. -С.22-28.

7. Шурыгина И.А. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани / Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Кая О.В. // Сибирский медицинский журнал Иркутск. -2012. -№3. -С.8-12.
8. Sharifi S., Mohseni R., Amiri I., Tavilani H. Sperm matrix metalloproteinase-2 activity increased in pregnant

couples treated with intrauterine insemination: a prospective case control study / Sharifi S., Mohseni R., Amiri I., Tavilani H. // J Obstet Gynaecol. -2019. -P.1-6.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА МЫШАХ

Никольский А.А.¹, Шиловский И.П.¹, Барвинская Е.Д.¹, Вишнякова Л.И.¹,
Бабахин А.А.¹, Гайсина А.Р.¹, Хайтов М.Р.¹

¹ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

DEVELOPMENT OF NEUTROPHILIC BRONCHIAL ASTHMA MODEL IN MICE

Nikolskii A.A.¹, Shilovskiy I.P.¹, Barvinskaya E.D.¹, Vishnyakova L.I.¹,
Babakhin A.A.¹, Gaisina A.R.¹, Khaitov M.R.¹

¹ NRC «Institute of Immunology» FMBA, Russia, Moscow

Адрес для корреспонденции: 111539, г. Москва, ул. Реутовская, д.22/2, кв. 144

E-mail: aa.nikolskii@nrcii.ru

Введение. Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. На сегодняшний день БА является наиболее распространенным во всем мире хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, представляющим значительную социальную проблему, как для детей, так и для взрослых [11]. У большинства больных БА происходит инфильтрация в ткань легких двух типов провоспалительных клеток: эозинофилов и нейтрофилов [6], с преобладанием тех или иных, что, в свою очередь, обуславливает различия в течении БА у больных. Эозинофильное воспаление преимущественно связано с легкой и умеренной БА, хотя наблюдается и при тяжелой неконтролируемой болезни, тогда как нейтрофильное воспаление происходит главным образом при более тяжелой форме БА [7]. Эозинофильная астма включает как аллергические, так и неаллергические эндотипы, в основе которых лежат иммунные реакции, опосредуемые цитокинами, продуцируемыми Т-хелперами 2 типа (Th2-клетками), тогда как нейтрофильная астма главным образом базируется на механизмах, опосредуемых Th1- и Th17-клетками [4]. Данные иммунновоспалительные профили развиваются вследствие функционального нарушения Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов, что способствует активации дендритных клеток, которые направляют дифференцировку наивных Th0-клеток в те или иные

подтипы Th-клеток. Нейтрофильный эндотип БА ассоциируется с агрессивным течением заболевания, выраженной деструкцией тканей и характеризуется низким ответом на стандартную терапию кортикостероидами [5, 9]. Все вышесказанное создает необходимость в создании новых лекарственных препаратов для терапии нейтрофильной астмы, для чего необходимо создание адекватных моделей данного заболевания на животных. В тоже время наиболее удобным видом для создания экспериментальных моделей являются мыши ввиду их не высокой стоимости, а также значительного разнообразия молекулярно-генетического инструментария [1, 2, 8, 10]. Поэтому целью работы было создание экспериментальной модели нейтрофильной БА у мышей.

Материалы и методы. Экспериментальные данные были получены с использованием мышей-самок линии BALB/c весом 20-22 г, в возрасте 6-8 недель, полученных из питомника «Столбовая» ГУНЦ БМТ РАМН. При поступлении из питомника животные сначала были помещены в карантинную зону на 7 дней, в течение которых проводили ежедневное обследование состояния животных. При формировании экспериментальных групп в качестве критерия отбора использовали показатель массы тела так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения более чем на 10%. Мыши были разделены на 4 группы. Группу 1 иммунизировали внутрибрюшинно (в/б) 20 мкг/мышь овальбумина куриного яйца (OVA), эмульгированного