

**ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА КАГОЦЕЛ® НА
УРОВНИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ MMP-8 И MMP-9 И
ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ TIMP-1 И TIMP-2 В
ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ПНЕВМОНИИ**

Попов А.Ф.,^{1,4},

Маркелова Е.В.¹,

Комарова И.А.¹,

Костюшко А.В.¹,

Щелканов М.Ю.^{2,3,4}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;

² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия;

³ ФНЦ биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, г. Владивосток, Россия;

⁴ Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия.

**AN EFFECT OF THE ANTIVIRAL DRUG KAGOCEL® ON THE LEVELS OF
MATRIX METALLOPROTEINASES MMP-8 AND MMP-9 AND THEIR
TISSUE INHIBITORS TIMP-1 AND TIMP-2 IN INDUCED SPUTUM DURING
COMBINED TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED VIRAL-
BACTERIAL PNEUMONIA**

Markelova E.V.^a,

Komarova I.A.^a,

Kosciuszko A.V.^a,

Shchelkanov M.Yu^{b,c,d},

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

^b G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia;

^c Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia;

^d Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Резюме

Проведен анализ влияния противовирусного препарата Кагоцел на уровни металлопротеиназ MMP-8 и MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте при лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии. **Материалы и методы.** В наблюдательную исследовательскую работу были включены 60 взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, вирусно-бактериальной этиологии. Все пациенты случайным образом были распределены на 2 группы: в 1-ую группу (группа сравнения) вошли 30 пациентов, получающие монотерапию Цефтриаксоном; во 2-ую группу (основная) – 30 человек, которым в качестве этиотропного лечения были назначены Цефтриаксон и противовирусный препарат Кагоцел. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. **Результаты.** При госпитализации у пациентов обеих групп регистрировалось повышение уровней MMP-8, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте по сравнению с референсными значениями. К 7 суткам стационарного лечения регистрировались различные изменения показателей. Уровень MMP-8 продолжал быть достоверно выше референсных значений в обеих группах, причем, у пациентов 2-ой группы наблюдалось его снижение по сравнению с исходными значениями, а у пациентов 1-ой группы, напротив, зафиксировано существенное увеличение. Уровень MMP-9 увеличивался у пациентов 1-ой группы, а у пациентов 2-ой группы – напротив – уменьшался. Уровень TIMP-1 снижался у пациентов 1-ой группы ниже контрольного значения, а у пациентов 2-ой – достигал референсных значений. Уровень TIMP-2 снижался в обеих группах и достигал уровня контрольных значений. **Заключение.** Включение в стандартную антибактериальную схему терапии внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии противовирусного препарата Кагоцел снижает уровень MMP-9 и уменьшает выраженность

дисбаланса в системе ММР и ТИМР на 7 сутки терапии, что приводит к более быстрому клиническому выздоровлению пациента.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, ОРВИ, грипп, внебольничная пневмония, Кагоцел, цитокины, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Abstract. An effect of the antiviral drug Kagocel on the levels of metalloproteinases MMP-8 and MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in induced sputum during treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia was analyzed. 60 adult patients with verified community-acquired pneumonia of viral-bacterial etiology were included in the follow-up monitoring.

Materials and methods. All patients were randomly stratified into 2 groups: 1 group (comparison group) consisted of 30 patients receiving Ceftriaxone monotherapy; group 2 (main group) - 30 subjects who were prescribed Ceftriaxone and the antiviral drug Kagocel as etiotropic treatment. Both groups were comparable in gender, age and time of admission to the hospital. **Results.** During hospitalization, patients in both groups had elevated levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in induced sputum compared to the reference values. By 7 days of inpatient treatment, the level of MMP-8 was still significantly higher than the reference values in both groups, being in patients from group 2 it decreased compared to baseline values, whereas in patients from group 1, on the contrary, it was markedly elevated. The activity of MMP-9 during hospitalization was also high in patients from both groups compared with its level in healthy subjects. By day 7 of therapy, changes in various parameters were recorded. The level of MMP-9 in patients from group 1 increased, whereas in group 2 - on the contrary - decreased. The level of TIMP-1 decreased in patients of the 1st group below the control value, and in patients of the 2nd group - reached the reference values. The level of TIMP-2 decreased in both groups and reached that of in control

group. **Conclusion.** Antiviral drug Kagocel being included in the standard antibacterial regimen of community-acquired viral-bacterial pneumonia reduces the level of MMR-9 and intensity in imbalance between MMP and TIMP parameters by 7 days of therapy, which leads to accelerated clinical recovery.

Keywords: acute respiratory disease, SARS, influenza, community-acquired pneumonia, Kagocel, cytokines, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

Введение.

Пневмония — одно из самых распространенных осложнений ОРВИ и гриппа, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации и представляющих серьезную проблему здравоохранения из-за ее частого развития как осложнения на фоне вирусных инфекций, трудностей диагностики, лечения и высокой летальности [17].

В 2019 г. заболеваемость внебольничными пневмониями (ВП) в РФ составила 518,9 на 100 тыс. населения при среднемноголетней заболеваемости 401,7 (2014–2018 гг.), в числе которых было зарегистрировано 5 484 случая летального исхода, или 3,7 на 100 тыс. населения [6].

Перечень потенциальных возбудителей ВП включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, энтеробактерии, *Legionella pneumophila* и вирусы, поражающие респираторный тракт: вирусы гриппа, коронавирусы, аденовирусы, риновирусы, парамиксовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирусы и бокавирусы [9–11,21,27,32]. У 10–30 % пациентов с ВП выявляется смешанная или ко-инфекция, которая может быть вызвана ассоциацией различных бактериальных возбудителей либо их сочетанием с респираторными вирусами [11,20,24,32,33]. И именно ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

В настоящее время, в диагностике бронхолегочной патологии все большей популярностью пользуется исследование матриксных металлопротеиназ (ММР – matrix metalloproteinase) [16]. В развитии легочной патологии наибольшее

29 значение имеют металлоколлагеназы (ММР-1, ММР-8, ММР-13),
30 металложелатиназы (ММР-2, ММР-9), стромелизин (ММР-3) и макрофагальная
31 эластаза (ММР-12) [22].

32 На сегодняшний день известно, что данные ферменты принимают участие
33 во многих физиологических и патологических процессах в организме, таких как
34 деградация ткани легкого в острой и хронической стадии ВП, артритах,
35 злокачественном росте, сердечно-сосудистых заболеваниях. ММП-8 и ММП-9
36 являются маркерами системного воспаления и индуцибельно вырабатываются
37 клетками врожденного иммунитета, экспрессируются в поврежденных артериях
38 и приводят к воспалению дыхательных путей [28].

39 Эндогенными регуляторами активности ММР являются тканевые
40 ингибиторы металлопротеиназ (TIMP – tissue inhibitors of matrix
41 metalloproteinase), которых к настоящему времени описано 4 типа: TIMP-1, TIMP-
42 2, TIMP-3, TIMP-4. Данная группа белков участвует в воспалении в зоне
43 паренхиматозной деструкции и в протеолитическом процессе легочной ткани
44 [18]. TIMP регулируют как ферментативную активность ММР, так и их
45 активацию *in vivo*. В условиях нормального протекания физиологических
46 процессов поддерживается определенное равновесие между активностью ММР и
47 их ингибиторов. Нарушение такого равновесия оказывает серьезное воздействие
48 на внеклеточный матрикс и влияет на различные функции клеток, включая
49 адгезию, миграцию, дифференциацию [28].

50 Для лечения ВП вирусно-бактериальной этиологии рекомендованы
51 антибактериальные препараты [1,16,29]. Кроме того, по данным различных
52 авторов и клиническим рекомендациям последних лет, в период ОРВИ и гриппа
53 – наряду с основной терапией – необходимо добавлять противовирусную
54 терапию как этиотропного, так и опосредованного действия [13-15].

55 Положительное влияние добавления Кагоцела к стандартной
56 антибактериальной терапии ВП на клиническую симптоматику заболевания,

ускорение выздоровления и уровни про- и противовоспалительных цитокинов было описано ранее [8,9]. Целью данной работы явилось изучение влияния противовирусного препарата Кагоцел на уровни матриксных металлопротеиназ MMP-8 и MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте при его добавлении к стандартной антибактериальной терапии ВП по сравнению с монотерапией только антибактериальным препаратом. Для проведения сравнительного анализа были использованы референтные значения контрольной группы, сопоставимой по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп.

Материалы и методы. В наблюдательную исследовательскую работу были включены 60 пациентов с подтвержденным диагнозом ВП вирусно-бактериальной этиологии. Все пациенты случайным образом были распределены на 2 группы: в 1-ую группу (группа сравнения) вошли 30 пациентов, получающие монотерапию Цефтриаксоном; во 2-ую группу (основная) – 30 человек, которым в качестве этиотропного лечения были назначены Цефтриаксон и противовирусный препарат Кагоцел. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. Средний возраст пациентов составил $36,5 \pm 1,5$ года. В исследование не вошли пациенты, получавшие до госпитализации терапию противовирусными препаратами для лечения гриппа и ОРВИ, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, положительные результаты тестов на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и/или С, сифилис, беременные и женщины в период лактации. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из Решения № 5 от 18.12.2017). Исследование проводилось на базе инфекционного отделения Краевой клинической больницы № 2 г. Владивостока в период 01.01–31.12.2018.

Во время госпитализации проводились стандартные исследования. Физикальное обследование больных включало осмотр, пальпацию, перкуссию и

аускультацию ежедневно. Изменения в бронхолегочной системе определяли рентгенографией при поступлении в стационар и на 7-10 день терапии.

Диагноз ВП подтверждался рентгенографией органов грудной клетки, а также этиологической расшифровкой возбудителей с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции торможения гемагглютинации (РТГА), твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), бактериологического исследования слизи с задней стенки глотки и носоглоточного смыва, взятого при поступлении пациента в стационар.

Оценивали данные общеклинического анализа крови, бактериологического исследования мокроты и активности MMP-8 и MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте методом твердофазного ИФА (R&D Diagnostic, США) в момент поступления и на 7-ые сутки терапии. Известно, что индуцированная мокрота является проверенным неинвазивным методом для оценки воспаления/повреждения дыхательных путей при внебольничной пневмонии [1,7] и используется в рутинной клинической практике.

Мокроту получали посредством индукции ее отхождения ингаляцией 3 %-, 4 %- и 5 %-го стерильного гипертонического солевого раствора в течение 5–30 минут с помощью ультразвукового небулайзера по методу I. Pin и P.G. Gibson в модификации Т.А. Попов et al. [25]. Отфильтрованную мокроту центрифугировали при 1200 об./мин × 10 мин, затем полученный супернатант исследовали на содержание MMP-8, MMP-9 и TIMP 1, TIMP-2 [26].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные параметры при нормальном распределении данных оценивали, применяя среднее арифметическое и стандартную ошибку средней величины ($M \pm m$); для оценки статистической значимости различий нормально распределённых выборок применялся критерий Стьюдента; при ненормальном распределении

112 рассчитывали медиану, верхнюю и нижнюю квартили; статистическую
113 достоверность различий оценивали по уровню критерия Манна-Уитни-
114 Уилкоксона; уровень достоверности альтернативной гипотезы соответствовал
115 $p < 0,05$.

116

117 **Результаты**

118 ВП вирусно-бактериальной этиологии у всех пациентов была
119 подтверждена с помощью бактериологического и молекулярно-генетического
120 методов. Методом ПЦР вирус гриппа А (H1N1) был подтвержден у 30,0 % и
121 23,4 % пациентов 1-ой и 2-ой групп, соответственно; гриппа А (H3N2) – 36,6 % и
122 33,2%; гриппа В – 13,4 % и 23,4 %; бактериальные инфекции – 76,5 % и 83,4 %
123 (*S. pneumoniae* – 30,0 % и 30,0 %, *S. pyogenes* – 20,0 % и 20,0 %, *St. aureus* – 10,0 %
124 и 10,0 %, *C. pneumoniae* – 3,3 % и 10,0 %, *M. pneumoniae* – 6,6 %, и 10,0 %,
125 *H. influenzae* – 6,6 % и 3,3 %).

126 Мы оценили содержание MMP-8, MMP-9 и TIMP 1, TIMP-2 в
127 индуцированной мокроте в 1 и 7 сутки госпитализации (таб.1). В 1-ые сутки
128 поступления в стационар у пациентов обеих групп в индуцированной мокроте
129 регистрировалось достоверное повышение активности MMP-8 в 1-ой и 2-ой
130 группах, соответственно, в сравнении с этим показателем у здоровых лиц. К 7-
131 м суткам терапии уровень MMP-8 оставался достоверно выше референсных
132 значений в обеих группах, причем, у пациентов 2-ой группы наблюдалось его
133 снижение по сравнению с исходными значениями, а у пациентов 1-ой группы,
134 напротив, зафиксировано существенное увеличение (рис. 1).

135 Активность MMP-9 при госпитализации также была высокой у пациентов
136 обеих групп в сравнении с уровнем этих ферментов у здоровых людей. К 7-
137 м суткам терапии уровень MMP-9 у пациентов 1-ой увеличивался, а у пациентов
138 2-ой группы снижался (рис. 2).

139 Исследование уровня TIMP-1 в индуцированной мокроте пациентов обеих
140 групп при госпитализации показало его повышенное содержание по сравнению с
141 референсными значениями. На 7-ые сутки терапии данный показатель снижался
142 у пациентов 1-ой группы ниже контрольного значения, а у пациентов 2-ой –
143 достигал референсных (рис. 3).

144 Уровень TIMP-2 у пациентов обеих групп при поступлении также был
145 выше референсных величин. На 7-ые сутки терапии данный показатель снижался
146 в обеих группах и достигал уровня контрольных значений (рис.4).

147 **Обсуждение**

148 Выраженность клинических симптомов заболевания определяется
149 степенью активности иммунных реакций, в процессе которых реализуется
150 эффекторный цитолитический потенциал к инфицированным вирусом клеткам
151 при помощи активных медиаторов микробицидного действия [3]. В настоящее
152 время, продолжаются поиски маркеров и прогностических тестов для
153 определения выраженности воспалительного процесса и развития осложнений
154 при пневмонии [34]. Исследования уровня металлопротеиназ и их тканевых
155 ингибиторов в индуцированной мокроте, их роли в развитии воспалительных
156 заболеваний легких при пневмонии, на сегодняшний день, немногочисленны, но
157 с каждым годом расширяются [3,7,23,31].

158 Известно, что синтез ММР усиливается при гипоксическом,
159 инфекционном, и других типах повреждения тканей [3].

160 Хотя основная функция ММР заключается в удалении внеклеточного
161 матрикса во время резорбции ткани и прогрессирования различных заболеваний,
162 ММР также взаимодействуют с множеством цитокинов, участвуя в патогенезе
163 пневмонии. Эти ферменты необходимы клеткам для миграции в очаг
164 воспаления, для антибактериальной защиты, также они участвуют в
165 ремоделировании межклеточного вещества [34].

166 ММР-8 известна как нейтрофильная коллагеназа и коллагеназа-II, которая
167 содержится в специфических гранулах полиморфно-ядерных лейкоцитов в виде
168 неактивного профермента. Различные агенты, такие как IL-1 β и IL-8, TNF- α и
169 колониестимулирующий фактор гранулоцитов-моноцитов, стимулируют
170 высвобождение из нейтрофилов ММР-8.

171 Коллагеназа-II – ключевой фермент, начинающий разрушение
172 экстрацеллюлярного матрикса, особенно при воспалительных процессах. Кроме
173 нейтрофилов, ММР-8 синтезируется эпителиоцитами, фибробластами десны,
174 моноцитами, макрофагами, плазмócитами.

175 Другой металлопротеиназой, играющей важную роль при развитии
176 воспаления, является ММР-9 – это желатиназа В (коллагеназа IV типа, или
177 коллагеназа миелоцитарных клеток). Основной функцией ММР-9 является
178 разрушение белков внеклеточного матрикса. Физиологически ММР-9, совместно
179 с другими ММР, играет важную роль в процессе ремоделирования ткани.
180 Повышенная экспрессия данного фермента наблюдается при ишемической
181 болезни сердца, эмфиземе легких, пневмонии и других заболеваниях [31].

182 В патогенезе пневмонии ММР-9 очень важна для формирования
183 иммунного ответа. Генерируясь различными клетками, включая кератиноциты,
184 моноциты, тканевые макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, во время
185 воспаления ММР-9 активирует специфические белки и способствует миграции
186 нейтрофилов в альвеолярный компартмент для поддержания иммунного ответа,
187 способствует генерации активных форм кислорода и повышению
188 бактериального фагоцитоза. Однако ее гиперпродукция приводит к воспалению
189 и повреждению тканей в патогенезе пневмонии [34].

190 Под влиянием ММР тканевые макрофаги и моноциты, перемещающиеся из
191 кровеносного русла в интерстиций в соответствии с градиентом концентрации
192 хемоаттрактанта азуроцидина, начинают секретировать мощный
193 провоспалительный цитокин TNF- α , что привлекает дополнительные пулы

нейтрофилов в зону воспаления и стимулирует их. Под действием $\text{TNF-}\alpha$ макрофагов нейтрофилы выделяют эластазу. В свою очередь, эластаза и свободные радикалы кислорода стимулируют ММР, а они активируют находящийся в латентном состоянии трансформирующий фактор роста β ($\text{TGF-}\beta$), который относится к наиболее мощным хемоаттрактантам для нейтрофилов, что способствует формированию порочного круга с хронизацией и исходом в фиброз.

В проведенном исследовании было продемонстрировано, что сочетанное использование антибактериального препарата Цефтриаксона и иммуномодулятора Кагоцела в лечении ВБП приводило к снижению повышенных уровней ММР. Причем, более выраженное влияние Кагоцел оказывал на уровень ММР-9. Ранее экспериментально было установлено подобное ингибирующее влияние на ММР-9 другого препарата при вирусной инфекции [29].

Несмотря на то, что на 7-е сутки терапии ММР-9 в группе 2 еще оставался выше показателей контроля, расцениваем это как необходимую адаптивную реакцию для продолжения стимуляции секреции $\text{TNF-}\alpha$ и других цитокинов фагоцитирующими клетками в очаге легочного воспаления.

В группе без назначения Кагоцела ММР-8 и ММР-9 продолжали нарастать, приводя к еще большему повреждению легочной ткани, а также к возможному быстрому истощению функционального резерва клеток иммунной системы. При этом, несмотря на увеличивающийся к 7 суткам терапии уровень ММР в группе 1, происходило достоверное снижение уровней TIMP-1 и TIMP-2.

В организме активность ММР контролируется TIMP, которые часто продуцируются одновременно и рядом с самими ММР. Механизм действия всех TIMP сходен: они прочно связываются с металлопротеиназами и необратимо инактивируют их. Соотношение TIMP-1 и ММР в таком комплексе составляет 1 : 1. Известно, что к коллагеназам ММР-8 специфичны и TIMP-1 и

ТІМР-2, к желатиназам и коллагеназам ММР-9 – ТІМР-2. Нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов межклеточного матрикса является одной из основных причин выраженной структурной деградации тканевого матрикса, значимо тормозит пролиферативные процессы в тканях и служит причиной неблагоприятных исходов воспаления. В связи с этим, мы оценили соотношение ММР к ТІМР при развитии вирусно-бактериального воспаления в легких (таб. 2). Показано, что и при поступлении на стационарное лечение, и к 7-м суткам терапии в обеих группах больных соотношение ММР к ТІМР было выше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Однако, на 7-ые сутки терапии в группе пациентов, получавших только Цефтриаксон, данное соотношение увеличивалось ($p < 0,05$), тогда как в группе пациентов с комбинированным лечением (Цефтриаксон и Кагоцел) мы не зафиксировали нарастания индекса. Считаем, что данное наблюдение является хорошим прогностическим признаком, свидетельствующим о контролируемом повреждении межклеточного матрикса ткани легкого при вирусно-бактериальном воспалении, что сказалось на более быстром выздоровлении пациентов с подключением иммуномодулятора в лечение.

Выводы

1. При внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии происходит значительное увеличение матриксных металлопротеиназ (ММР-8 и ММР-9) в мокроте, что способствует поддержанию активности нейтрофильного воспаления.
2. Продукция тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТІМР-1 и ТІМР-2) в мокроте, как в дебюте заболевания, так и на 7-ые сут. терапии, не увеличивается адекватно нарастанию уровня металлопротеиназ, приводя к выраженной структурной деградации тканевого матрикса легочной ткани, что потенциально опасно развитием фиброза легких.

250 3. Включение в стандартную антибактериальную схему терапии
251 противовирусного препарата Кагоцел снижает уровень ММР-9 и
252 уменьшает выраженность дисбаланса в системе ММР и TIMP на 7 сутки
253 терапии, что приводит к более быстрому клиническому выздоровлению
254 пациента.

255 **Указание на конфликт интересов.**

256 Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РИСУНКИ

Рис.1 Динамика Уровня ММП-8 В Индуцированной Мокроте У Пациентов С Вирусно-бактериальной Пневмонией.

Fig. 1 Dynamics of MMP-8 Level in Induced Sputum in Patients with Viral-Bacterial Pneumonia.

Группа 1

Group 1

Группа 2

Group 2

Контроль

The control

При поступлении

Upon admission

На 7 день терапии

On day 7 of therapy

Нг/л

ng / L

Сутки

Day

Примечание: * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между группами 1 и 2, *** $p < 0,05$ между группами 1 и 2

Note: * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2, *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2

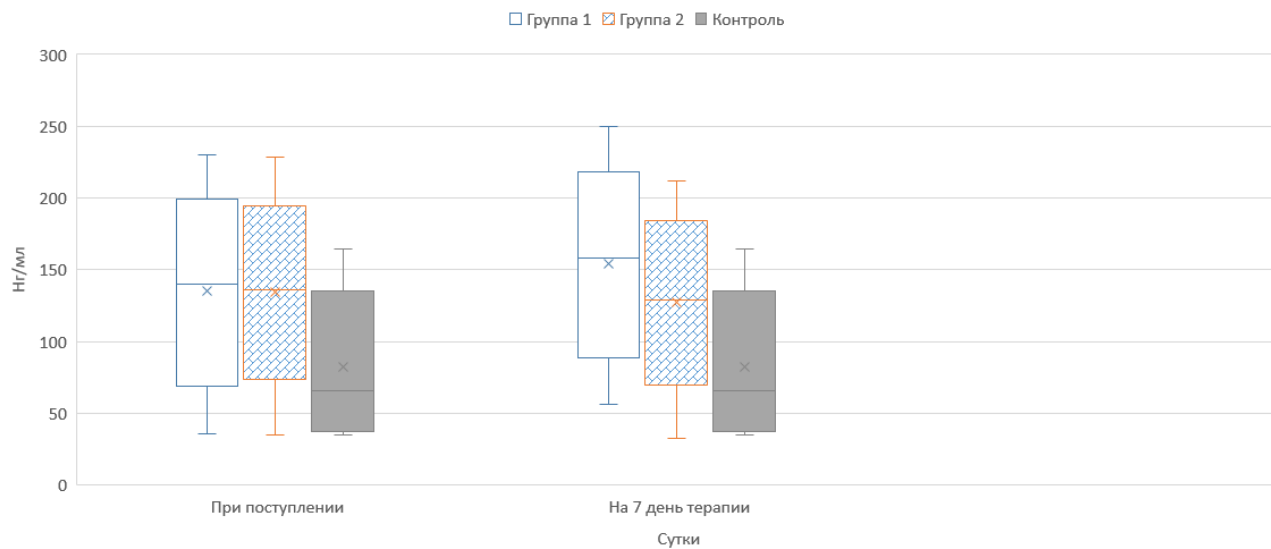


Рис.2 Динамика уровня ММП-9 в индуцированной мокроте у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией.

Fig. 2 Dynamics of the MMP-9 level in induced sputum from patients with viral-bacterial pneumonia.

Группа 1

Group 1

Группа 2

Group 2

Контроль

The control

При поступлении

Upon admission

На 7 день терапии

On day 7 of therapy

Нг/л

ng / L

Сутки

Day

Примечание: * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между группами 1 и 2, *** $p < 0,05$ между группами 1 и 2

Note: * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2, *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2

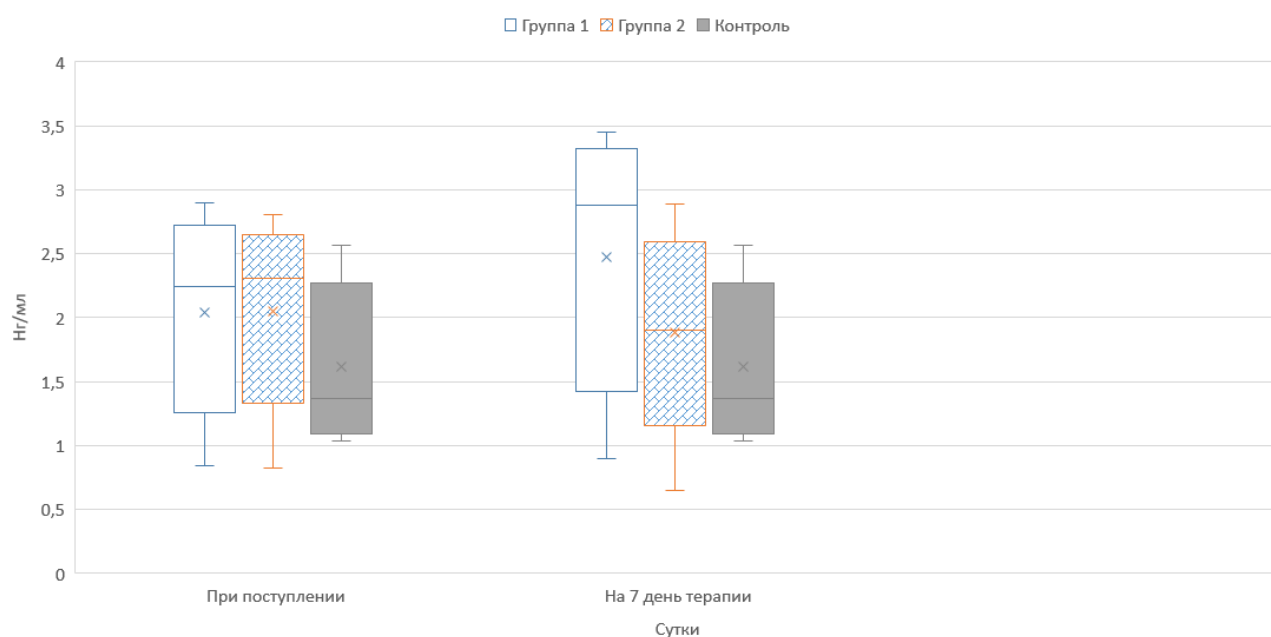


Рис. 3 Динамика уровня ТИМП-1 в индуцированной мокроте у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией.

Figure: 3 Dynamics of TIMP-1 level in induced sputum from patients with viral-bacterial pneumonia.

Группа 1

Group 1

Группа 2

Group 2

Контроль

The control

При поступлении

Upon admission

На 7 день терапии

On day 7 of therapy

Нг/л

ng / L

Сутки

Day

Примечание: * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между группами 1 и 2, *** $p < 0,05$ между группами 1 и 2

Note: * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2, *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2

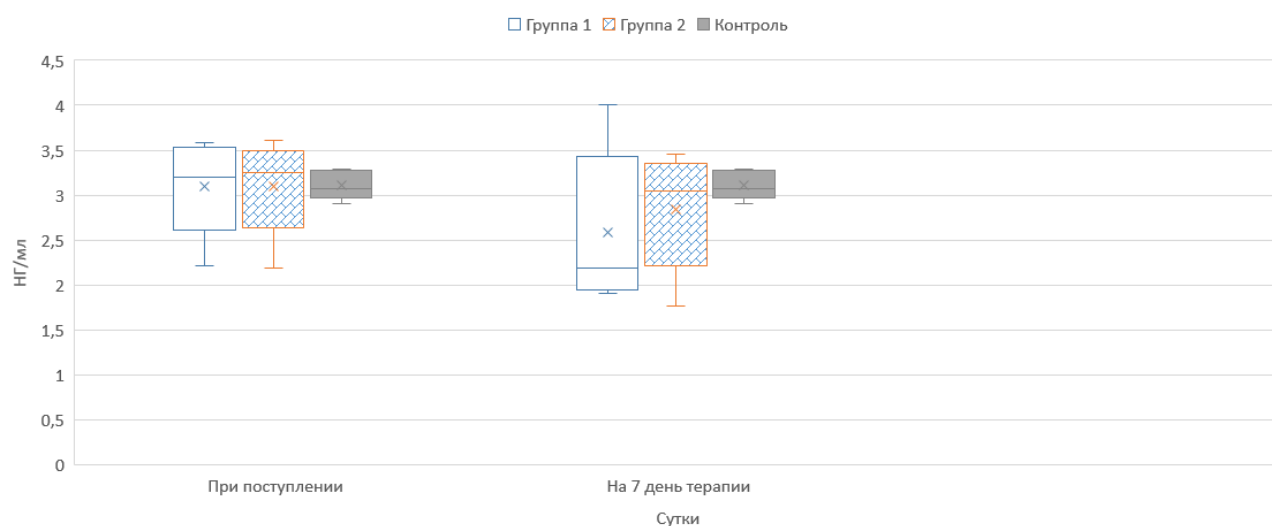


Рис.4 Динамика уровня ТИМП-2 в индуцированной мокроте у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией.

Fig. 4 Dynamics of TIMP-2 level in induced sputum in patients with viral-bacterial pneumonia.

Группа 1

Group 1

Группа 2

Group 2

Контроль

The control

При поступлении

Upon admission

На 7 день терапии

On day 7 of therapy

Нг/л

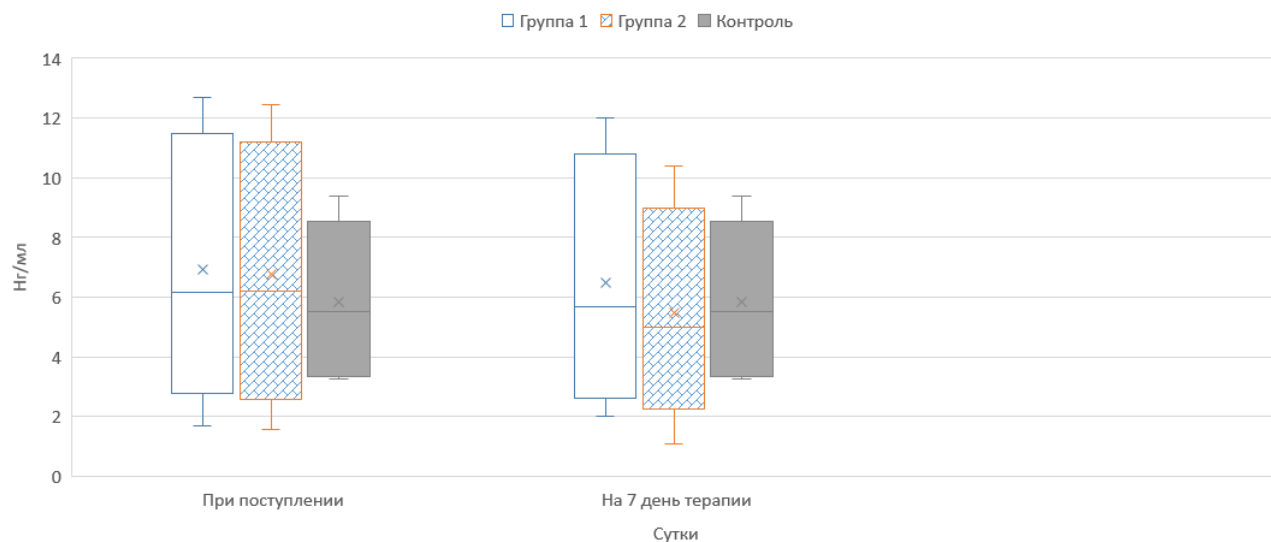
Ng / L

Сутки

Day

Примечание: * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между группами 1 и 2, *** $p < 0,05$ между группами 1 и 2

Note: * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2, *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2



ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Динамика содержания металлопротеиназ MMP-8, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 в индуцированной мокроте у пациентов с внебольничной вирусно-бактериальной пневмонией

Table 1. Dynamics in level of metalloproteinases MMP-8, MMP-9 and related tissue inhibitors TIMP-1, TIMP-2 in induced sputum from patients with community-acquired viral-bacterial pneumonia

№	Показатель Index Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Контрольная группа Control group n = 30	Пациенты с внебольничной пневмонией Patients with community-acquired pneumonia			
			Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
1	MMP-8	65,96 (39,41; 106,75)	При поступлении On admission	На 7 день терапии On day 7 of therapy	При поступлении On admission	На 7 день терапии On day 7 of therapy
			140,20 *** (102,60; 167,80)	158,42 *** (120,42; 186,70) P ₁₋₂ < 0,05	135,66 *** (111,79; 161,27)	129,14 *** (106,95; 156,35)
2	MMP-9	1,37	2,24	2,88	2,31 ***	1,90 *

		(1,14; 1,98)	(1,68; 2,54)	(1,94; 3,45) $P_{1-2} < 0,05$	(1,89; 2,48)	(1,66; 2,30) $P_{1-2} < 0,05$
3	TIMP-1	3,07 (2,9; 3,25)	3,20 (3,0; 3,48)	2,19 * (2,00; 2,86) $P_{1-2} < 0,05$	3,38 (3,08; 3,52)	3,04 (2,67; 3,25) $P_{1-2} < 0,05$
4	TIMP-2	5,5 (3,4; 7,67)	6,20 * (3,58; 10,00)	5,00 (3,40; 7,56) $P_{1-2} < 0,05$	6,15 ** (3,88; 10,25)	5,69 * (3,20; 9,63)

Примечание: * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между группами 1 и 2, *** $p < 0,05$ между группами 1 и 2

Note: * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2, *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2

Таблица 2. Коэффициенты соотношения уровней ММП-8 и ММП-9 к их тканевым ингибиторам ТИМП-1 и ТИМП-2 у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в динамике при поступлении и на 7 сутки терапии

Table 2. A dynamic changes in ratio between levels of MMP-8 and MMP-9 as well as relevant tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in patients with viral-bacterial pneumonia in dynamics upon admission and on day 7 of therapy

	1 группа group 1	2 группа group 2	Контроль control
При поступлении On admission	15,15 (12,63; 20,30) *	14,48 (11,45; 20,52) *	7,86 (5,40; 8,20)
7 сутки терапии day 7 of therapy	22,43 (18,65; 26,80) *	15,01 (10,0; 16,78) *, **	

Примечание: * $p < 0,001$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,05$ между группами 1 и 2.

Note: * $p < 0.001$ between the study groups and control; ** $p < 0.05$ between groups 1 and 2.

МЕТАДАННЫЕ

Попов Александр Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, профессор ДВФУ, школа Биомедицины.

Popov Alexander Fedorovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology, FSBEI HE TSMU¹, Ministry of Health of Russia, Far Eastern Federal University⁴.

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

FSBEI HE TSMU of the Ministry of Health of Russia

690002, г. Владивосток, ул.Острякова,д.2, ТГМУ

690002, Vladivostok, Ostryakova st., 2, TSMU

+79147045620, e-mail: doctor.popov@mail.ru

Маркелова Е.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Комарова И.А., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Костюшко А.В., кандидат мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Щелканов М.Ю.^{2,3,4} доктор биологических наук, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, заведующий лабораторией вирусологии ФНЦ биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, руководитель Международного

научно-образовательного Центра биологической безопасности
Дальневосточного федерального университета.

Влияние противовирусного препарата Кагоцел® на уровни матричных
металлопротеиназ ММР-8 и ММР-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1 и
TIMP-2 в индуцированной мокроте при комбинированном лечении
внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии

Страниц 20

Количество рисунков:4

Количество таблиц:2

Оригинальная статья

Дата отправления работы:

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Влияние противовирусного препарата Кагоцел® на уровни матричных металлопротеиназ MMP-8 и MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте при комбинированном лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии

Effect of the antiviral drug Kagocel® on the levels of matrix metalloproteinases MMP-8 and MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in induced sputum in the combined treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia

Маркелова Е.В.¹, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Комарова И.А.¹, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Костюшко А.В.¹, кандидат мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Щелканов М.Ю.^{2,3,4}, доктор биологических наук, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, заведующий лабораторией вирусологии ФНЦ биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, руководитель Международного научно-образовательного Центра биологической безопасности Дальневосточного федерального университета.

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;

² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора,
г. Владивосток, Россия;

³ ФНЦ биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии
ДВО РАН, г. Владивосток, Россия;

⁴ Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия.

Markelova E.V.^a, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department
of Normal and Pathological Physiology, FSBEI HE TSMU, Ministry of Health of
Russia

Komarova I.A.^a, Assistant of the Department of Infectious Diseases, FSBEI HE
TSMU, Ministry of Health of Russia

Kosciuszko A.V.^a, candidate of medical sciences Sci., Associate Professor of the
Department of Normal and Pathological Physiology, FSBEI HE TSMU, Ministry
of Health of Russia

Shchelkanov M.Yu^{b,c,d}, Director of G.P. Somov Institute of Epidemiology and
Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights
Protection and Human Wellbeing, Head of the Laboratory of Virology in Federal
Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch
of Russian Academy of Sciences, Head of the International Research and
Educational Center of Biological Security in the Far Eastern Federal University.

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

^b G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal
Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing,
Vladivostok, Russia;

^c Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia;

^d Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Колонтитул: Влияние Кагоцела на уровень металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов.

Footer: Effect of Kagocel on the level of metalloproteinases and their tissue inhibitors.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, ОРВИ, грипп, внебольничная пневмония, Кагоцел, цитокины, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Keywords: acute respiratory disease, SARS, influenza, community-acquired pneumonia, Kagocel, cytokines, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

Автор для переписки: Попов Александр Фёдорович, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2, ТГМУ, +7 (914) 704-5620, doctor.popov@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источник а на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Галимова Л.Ф., Пикуза О. И., Закирова А. М., Сулейманова З. Я. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями; Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017(2-3):73-74.	Galimova L.F., Pikuza O. I., Zakirova A. M., Suleymanova Z. Ya. Features of the cytokine profile in community-acquired pneumonia in children caused by atypical pathogens ; Reproductive health of children and	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-tsitokinovogo-profilya-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-detey-vyzvannoy-atipichnymi-vozbuditelyami (дата обращения: 01.03.2021).

		adolescents;2017(2-3):73-74.	
2	Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: диагностика, антимикробная терапия и вакцинопрофилактика; Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017(6): 62-71. DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00006.	Zaytsev A.A. Community-acquired pneumonia: diagnosis, antimicrobial therapy and vaccine prevention; Infectious Diseases: News. Opinions. Training; 2017(6):23.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-diagnostika-antimikrobnaya-terapiya-i-vaktsinoprofilaktika (дата обращения: 11.03.2021).
3	Корецкая Наталия Александровна, Вавилова Т. П., Ткачев Г. А. Исследование количества проММП1,	Koretskaya Nataliya Aleksandrovna, Vavilova T. P., Tkachev G. A.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-kolichestva-prommp1-timp1-i-tsistatina-s-v-bronhoalveolyarnom-sekrete-patsientov-s-nespetsificheskimi-zabolevaniyami (дата обращения: 01.03.2021).

	ТИМП1 и цистатина с в бронхоальвеолярном секрете пациентов с неспецифическими заболеваниями и легких; Клиническая лабораторная диагностика; 2012(3), С.10-13.	Study of the amount of proMMP 1, TIMP1 and cystatin c in the bronchoalveolar secretion of patients with nonspecific lung diseases; Clinical laboratory diagnostics; 2012(3).	
4	Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Колесников В.Г. Противовирусная и антибактериальная терапия в лечении внебольничных	Loskutov O.A., Druzhina A.N., Kolesnikov V.G. Antiviral and antibacterial therapy in the treatment	URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/42746 (дата обращения: 02.03.2021).

	пневмоний. Медицина неотложных состояний. 2016. N 3. - С.28-34.	of communit y- acquired pneumoni a ; MNS; 2016(3):7 4.	
5	Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Изменения в системе «матриксные металлопроте азы – ингибитор матриксных металлопроте аз» при гриппе у детей; Фундаментал ьные исследования; 2014(10- 2):328-332;	Miroman ova N.A., Miroman ov A.M.; Changes in the system "matrix metal proteases - inhibitor of matrix metal proteases " in children with influenza ; Fundame ntal research; 2014 (10- 2):328- 332.	URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35341 (дата обращения: 10.03.2021).

6	О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад.— М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.— 299 с.	On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. - Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020. - 299 p.	https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (дата обращения: 12.03.2021).
7	Пикуза О. И., Галимова Л. Ф., Агафонова Е. В. Использование	Pikuza O. I., Galimova L. F., Agafonova E. V.	http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=282 (дата обращения: 12.03.2021).

	е индуцированной мокроты в диагностике внебольничной пневмонии у детей; Практическая пульмонология ; 2012(7):1 (77).	The use of induced sputum in the diagnosis of community-acquired pneumonia in children; PM; 2012(7-1):63.	
8	Попов А.Ф., Маркелова Е.В., Комарова И.А., Костюшко А.В., Симакова А.И., Щелканов М.Ю. Влияние Кагоцела на уровень ИЛ-10 и ФНО-α при комбинированном лечении внебольничной вирусно-	Popov A.F., Markelova E.V., Komarova I.A., Kostyushko A.V., Simakova A.I., Shchelkanov M.Yu. Influence of Kagocel on the level of IL-10 and TNF-α in	DOI:10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-14-18

	бактериально й пневмонии. Медицинский алфавит. 2020;2(21):63- 68. Doi:10.33667/ 2078-5631- 2019-2- 27(402)-14-18.	the combined treatment of communit y- acquired viral- bacterial pneumoni a. Medical alphabet. 2020; 2 (21): 63- 68. Doi: 10.33667 / 2078- 5631- 2019-2- 27 (402) - 14-18	
9	Попов А.Ф., Симакова А.И., Комарова И.А. Эффективнос ть применения противовирус ного препарата Кагоцел® в комплексном лечении	Popov A.F., Simakova A.I., Komarov a I.A. The effectiven ess of the use of the antiviral drug Kagocel® in the complex	DOI:10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)- 14-18.

	вирусно-бактериальных пневмоний в условиях стационара. Медицинский алфавит. 2019;2(27):14-18. Doi:10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-14-18.	treatment of viral-bacterial pneumonia in a hospital setting. Medical alphabet. 2019; 2 (27): 14-18. Doi: 10.33667 / 2078-5631-2019-2-27 (402) - 14-18	
10	Рачина С.А., Захаренков И.А., Дехнич Н.Н., и соавт.; Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ: предварительные результаты многоцентрового исследования Sepia. Сборник	Rachina S.A., Zakharenkov I.A., Dekhnich N.N., and etc.; Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults in the Russian Federatio	https://istina.msu.ru/download/60542247/1ddEbQ:DWCN4Tdve75RYa4eCW0glf_bqkI/ (дата обращения: 12.03.2021).

	трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Молекулярная диагностика 2017”. Тамбов: ООО фирма “Юлис”, 2017, С. 256-257.	n: preliminary results of the Sepia multicenter study; Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Molecular Diagnostics 2017"; Tambov: LLC firm "Yulis"; 2017: 256-257	
11	Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., и соавт.; Структура бактериальных	Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal' E.P., and etc. The	DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-1-5-18.

	возбудителей внебольнично й пневмонии в многопрофил ьных стационарах г. Смоленска; Пульмонолог ия; 2011(1): 5-18. Doi:10.18093/0869-0189-2011-0-1-5-18.	structure of bacterial pathogens of communit y-acquired pneumoni a in multidisci plinary hospitals in Smolensk ; Pulmonol ogy; 2011(1): 5-18. Doi: 10.18093 / 0869-0189-2011-0-1-5-18	
12	Рачина С.А., Синопальник ов А.И. Клинические рекомендации по внебольнично й пневмонии у взрослых: что нас ждет в	Rachina S.A., Sinopalnikov A.I. Clinical practice guidelines for communit y-	http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=451 (дата обращения: 06.03.2021).

	2019 г; Практическая пульмонологи я; 2018(3):8- 12.	acquired pneumoni a in adults: what awaits us in 2019; Practical pulmonol ogy; 2018 (3): 8-12.	
13	Сергеева И.В. Применение препарата Кагоцел в комплексной терапии гриппа // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.;	Sergeeva I.V. The use of the drug Kagocel in the complex therapy of influenza // Modern problems of science and education . - 2016. - No. 5 .;	URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=25444 (дата обращения: 01.11.2021).
14	Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях: противовирус ная терапия прямого	Sologub T.V. Influenza in modern condition s: direct antiviral	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gripp-v-sovremennyh-usloviyah-protivovirusnaya-terapiya-pryamogo-deystviya (дата обращения: 07.03.2021).

	действия // МС. 2015. №4.	therapy // MS. 2015. No. 4.	
15	Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. 2017. №8.	Sologub T.V., Tsvetkov V.V. Kagocel in the treatment of influenza and acute respiratory viral infections : analysis and systematization of data based on the results of preclinical and clinical studies // Therapeutic archive. 2017. No. 8.	DOI 10.17116/terarkh2017898113-119

16	Турна Алия Абдурахмановна, Тогузов Руслан Тимофеевич, Турусина Т.А., Никонова Е.В.; Матриксные металлопротеиназы в диагностике пневмонии; Клиническая геронтология; 2009(6-7).	Turna Aliya Abdurakhmanovna, Toguzov Ruslan Timofeev ich, Turusina T.A., Nikonova E.V.; Matrix metalloproteinases in the diagnosis of pneumonia ; Clinical Gerontology; 2009(6-7).	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteinazy-v-diagnostike-pnevmonii (дата обращения: 04.03.2021).
17	Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по	Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., i soavt. Community-acquired pneumonia	https://cmac-journal.ru/publication/2010/3/ (дата обращения: 11.03.2021).

	диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клинический микробиологический антимикробный химиотерапевтический 2010; 12: 186-225.	a in adults. Practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (manual for doctors). Wedge microbiological antimicrobial chemotherapy 2010; 12: 186-225.	
18	Чучалин А.Г., Респираторная медицина: в 3 т. Т. 1. [Электронный ресурс] : руководство / под ред. А. Г. Чучалина - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 640 с. - ISBN 978-5-4235-0262-1	Chuchalin A.G Respiratory medicine: in 3 volumes. V. 1. [Electronic resource]: manual / ed. A.G. Chuchalina - M.:	https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502621.html (дата обращения: 11.03.2021).

		GEOTAR -Media, 2017.-- 640 p. - ISBN 978-5- 4235- 0262-1	
19	Adrian Rendon, Erick J. Rendon-Ramirez and Adrian G. Rosas. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. Curr Infect Dis Rep. 2016; 18(3): 10. doi: 10.1007/s11908-016-0516-y.	-	DOI: 10.1007/s11908-016-0516-y.
20	Bjarnason A., Westin J., Lindh M., et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of CommunityAc	-	DOI: 10.1093/ofid/ofy010.

	quired Pneumonia: A Population- Based Study. Open Forum Infect Dis 2018;5(2):ofy0 10. doi: 10.1093/ofid/o fy010.		
21	Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. Am J Respir Crit Care Med 2012;186: 325–332.	-	DOI: 10.1164/rccm.201112-2240OC
22	Chiang TY, Tsao SM, Yeh CB, Yang SF. Matrix metalloprotein ases in pneumonia. Clin Chim Acta. 2014;433:272–	-	DOI: 10.1016/j.cca.2014.03.031

	277.		
23	Christine M Hartog, Johanna A Wermelt, Carsten O Sommerfeld, Wolfgang Eichler, Klaus Dalhoff, Joerg Braun. Pulmonary matrix metalloproteinase excess in hospital-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Feb 15;167(4):593-8. doi: 10.1164/rccm.200203-258OC.	-	DOI: 10.1164/rccm.200203-258OC.
24	de Roux A., Ewig S., Garcia E., et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized	-	DOI: 10.1183/09031936.06.00058605

	patients. Eur Respir J 2006; 27: 795-800.		
25		-	https://ftiza.su/metod-indutsirovannoy-mokrotyi-dlya-issledovaniya-mokrotyi-na-mikobakterii-tuberkuleza/ (дата обращения: 01.03.2021).
26	Ilumets, Helen et al. "Matrix metalloproteinases -8, -9 and -12 in smokers and patients with stage 0 COPD." International journal of chronic obstructive pulmonary disease vol. 2,3 (2007): 369-79.	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695187/ (дата обращения: 02.03.2021).
27	Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased	-	DOI: 10.1086/648678

	microbiological yield with new diagnostic methods. Clin Infect Dis 2010;50:202–209.		
28	Mikheev Aleksey Vladimirovich, Baskevich Maksim Arkad'evich The role of matrix metalloproteinases in the development of lung diseases // Science of the young - Eruditio Juvenium. 2015. No. 1.	-	http://naukamolod.rzgmu.ru/part/26 (дата обращения: 05.03.2021).
29	Ng HH, Narasaraju T, Phoon MC, Sim MK, Seet JE, Chow VT. Doxycycline treatment attenuates acute lung	-	DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.03.003.

	injury in mice infected with virulent influenza H3N2 virus: involvement of matrix metalloprotein ases. Exp Mol Pathol. 2012 Jun;92(3):287-95.		
30	Pavia A.T. What is the Role of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia? What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of Community-Acquired Pneumonia? Infect Dis Clin N Am 2013; 27: 157–175.	-	DOI: 10.1016/j.idc.2012.11.007
31	Ting-Yen Chiang 1, Yung-Luen	-	DOI: 10.1016/j.cca.2013.06.013

	Yu, Chiao-Wen Lin, Shih-Ming Tsao, Shun-Fa Yang, Chao-Bin Yeh. The circulating level of MMP-9 and its ratio to TIMP-1 as a predictor of severity in patients with community-acquired pneumonia. Clin Chim Acta. 2013 Sep 23;424:261-6. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.013		
32	Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in	-	DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1

	Europe: a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33(7):1065-79.		
33	Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2010. doi:10.1136/thx.2009.129502 .	-	DOI:10.1136/thx.2009.129502
34	Yia-Ting Li, Yao-Chen Wang, Hsiang-Lin Lee, Min-Chi Lu and Shun-Fa Yang. Elevated Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and Its Correlations	-	DOI: 10.7150/ijms.16187

	with Severity of Disease in Patients with Ventilator- Associated Pneumonia. Int. J. Med. Sci. 2016; 13(8): 638–645.		
--	---	--	--