

УДК 617.7-007.681-074:577.152

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.32-34

## Роль системы матриксных металлопротеиназ в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы

А.С. Хохлова<sup>1</sup>, Е.В. Маркелова<sup>1</sup>, Н.В. Филина<sup>1</sup>, О.В. Овчинникова<sup>1</sup>, Т.Г. Ваева<sup>2</sup>, А.А. Кабиева<sup>2</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),<sup>2</sup> Владивостокский клинический диагностический центр (690001, г. Владивосток, ул. Светланская 169/171)

У 75 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I–IV стадий в слезной жидкости определяли содержание матриксных металлопротеиназ (ММП) 8 и 9 и их тканевого ингибитора (ТИМП-1). Уровни ММП-9 и ММП-8 и их соотношение с ТИМП-1 резко повышались при быстром прогрессировании ПОУГ. Соотношение ММП-9/ТИМП-1 при быстром прогрессировании заболевания оказалось в 2,5–3 раза выше, чем при медленном прогрессировании и в 3,5 раза выше, чем при стабилизированной ПОУГ. Эти факты подтверждают роль системы ММП и ее связи с тканевыми ингибиторами в патогенезе глаукомы. Полученные данные позволяют рекомендовать исследование показателей функционирования экстрацеллюлярного матрикса для выявления риска быстрого прогрессирования глаукомной оптической нейропатии и подключения более активной терапии.

**Ключевые слова:** глаукомная оптическая нейропатия, внутриглазное давление, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, экстрацеллюлярный матрикс.

По расчетным данным, к 2030 г. в мире число больных глаукомой может увеличиться в два раза и составить около 140 млн человек. Заболеваемость первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в Приморском крае неуклонно растет: с 3345 случаев в 1995 г. до 21797 случаев в 2015 г. Из них в 2015 г. 36,8% больных вышли на первичную инвалидность, что несколько больше, чем в среднем по России [2].

Поражение зрительного нерва при глаукоме получило название глаукомной оптической нейропатии (ГОН), которая считается основным проявлением заболевания и характеризуется ускоренной потерей ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов [1, 15]. Выделяют две основные причины потери ганглионарных клеток. Первая – прямое разрушение аксона, вторая причина – соматическая: как полагают, потеря этих клеток обусловлена активацией клеток врожденного иммунитета и глиальных клеток в сетчатке, производством воспалительных цитокинов, ремоделированием межклеточного пространства [3, 14]. В настоящее время все больше исследований посвящается иммунным механизмам ПОУГ, изучается роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в повреждении трабекулы и повышении внутриглазного давления [9, 14]. Подтверждается значение системы ММП в апоптотических процессах и дегенерации зрительного нерва [12].

ММП – семейство (около 25 представителей) цинк-содержащих и кальцийзависимых эндопептидаз, способных разрушать экстрацеллюлярный матрикс, тем самым регулируя характер его структурно-функциональных свойств в норме и патологии [7]. Секретию ММП стимулируют фактор некроза опухолей, фактор роста эндотелия сосудов, простагландины,

трансформирующий фактор роста  $\beta$ , интерлейкин-1 $\beta$ , стероидные гормоны. Процесс выработки этих эндопептидаз на посттрансляционном уровне определяется тесной взаимосвязью между индукторами и тканевыми ингибиторами матриксных протеиназ (ТИМП) [8]. Комплекс ММП/ТИМП поддерживает баланс между деградацией и синтезом компонентов внеклеточного матрикса, нарушение этого баланса ведет к развитию патологических процессов [5]. Так, Д.А. Рукина и др. [6] регистрировали наибольшие изменения концентрации ММП-9 и ее комплекса с ТИМП-1 в группе больных с начальными стадиями глаукомы, что свидетельствует о раннем нарушении тканевого барьерного равновесия. Исследования ряда авторов свидетельствуют об увеличении уровня ММП-2 и ММП-9 в плазме крови пациентов с ишемизированной сетчаткой [6]. Увеличение или уменьшение производства экстрацеллюлярного матрикса и его ремоделирование изменяет внутриглазное давление, что и составляет основу патофизиологического процесса при ПОУГ [11, 13]. Однако все исследования ММП при ПОУГ носят характер одномоментной выборки, не отслеживают изменения системы в динамике и не затрагивают наблюдения за скоростью прогрессии ГОН.

Целью нашей работы стал поиск иммунологических предикторов скорости прогрессии ГОН, отражающих состояние экстрацеллюлярного матрикса.

### Материалы и методы

Обследовано 75 пациентов (145 глаз) с ПОУГ I–IV стадий. Количество глаз с ПОУГ I стадии составило 55 (38%), II стадией – 59 (41%), III стадии – 26 (18%) и IV стадии – 5 (3%).

По скорости прогрессии заболевания пациенты были распределены на следующие группы:

1-я группа – стабилизированная ГОН (54 глаза – 37 %);  
2-я группа – медленно прогрессирующая ГОН (63 глаза – 43 %);  
3-я группа – быстро прогрессирующая ГОН (28 глаз – 20 %).

В качестве контроля обследованы 20 практически здоровых добровольцев (40 глаз) сопоставимого возраста.

Срок наблюдения – 1 год. За этот период через 1, 3, 6 и 12 месяцев выполнялось стандартное офтальмологическое обследование и дополнительно – ретиномография на аппарате HRT-2 (Германия) и статическая компьютерная периметрия на периметре Ostorus (США). Изучали локальные уровни (в слезной жидкости) ММП-8, ММП-9 и ТИМП-1, а также их соотношения (ММП-9/ТИМП-1, ММП-8/ТИМП-1).

Во всех случаях ПОУГ была диагностирована впервые на основе симптомов и лабораторных данных, описанных в «Национальном руководстве по глаукоме» [3]. Критериями включения в исследование были компенсация внутриглазного давления при всех посещениях офтальмолога, отсутствие сопутствующей офтальмопатологии, оперативных вмешательств на глазах (за период наблюдения) и хронических или острых воспалительных заболеваний глаз. Всем пациентам назначались препараты простагландинового ряда, и в течение года режим не менялся, так как внутриглазное давление оставалось компенсированным.

Забор слезной жидкости проводился после раздражения парами аммиака инсулиновым шприцем (игла предварительно снята) из внутреннего угла глаза. Определение содержания ММП и ТИМП выполняли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием специфических тест-систем R&D Diagnostics Inc. (США). Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: средняя арифметическая (M) и средняя ошибка средней арифметической (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95 %.

#### Результаты исследования

Наиболее значимыми показателями, отличающими группу контроля от групп пациентов с ПОУГ, оказались уровень ММП-9 и соотношение ММП-9 и ТИМП-1 (табл. 1). Уже на начальной стадии заболевания содержание ММП и ТИМП-1 и их соотношения в слезной жидкости были значимо выше, чем в норме. При прогрессировании ПОУГ зафиксировано усугубление этих нарушений. Исключение составил ТИМП-1, концентрация которого на I и II стадиях оказалась ниже, чем в контроле. На III стадии ПОУГ определена гиперпродукция ММП-9: ее содержание возросло

**Таблица 1**

Содержание и соотношение ММП 8 и 9 и ТИМП-1 в слезной жидкости пациентов с ПОУГ (M±m)

Показатель	Контроль	Группы 1–3
ММП-9, нг/мл	42,3±4,7	268,4±20,2 <sup>a</sup>
ММП-8, нг/мл	33,5±2,8	157,6±29,1 <sup>a</sup>
ТИМП-1, нг/мл	3,4±0,5	2,5±0,2
ММП-9/ТИМП-1	14,5±1,6	108,3±2,7 <sup>a</sup>
ММП-8/ТИМП-1	9,5±1,7	62,9±3,9 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Разница с контролем статистически значима.

**Таблица 2**

Содержание и соотношение ММП 8 и 9 и ТИМП-1 в слезной жидкости пациентов на разных стадиях ПОУГ (M±m)

Показатель	Стадии ПОУГ		
	I	II	III–IV
ММП-9, нг/мл	124,6±12,3 <sup>a, б</sup>	208,8±22,5 <sup>a, в</sup>	320,4±34,5 <sup>a, г</sup>
ММП-8, нг/мл	133,0±18,7	146,0±32,4	165,0±21,9
ТИМП-1, нг/мл	1,3±0,5 <sup>a</sup>	3,8±0,8 <sup>a</sup>	0,9±0,1 <sup>a, г</sup>
ММП-9/ТИМП-1	85,0±19,3 <sup>a, б</sup>	124,4±16,3 <sup>a, в</sup>	153,2±27,1 <sup>a, г</sup>
ММП-8/ТИМП-1	55,0±9,8 <sup>a, б</sup>	63,4±11,6 <sup>a, в</sup>	69,3±6,7 <sup>a, г</sup>

<sup>a</sup> Разница с контролем (см. табл. 1) статистически значима.

<sup>б</sup> Разница со II–IV стадиями статистически значима.

<sup>в</sup> Разница с III–IV стадиями статистически значима.

<sup>г</sup> Разница с I–II стадиями статистически значима.

**Таблица 3**

Содержание и соотношение ММП 8 и 9 и ТИМП-1 в слезной жидкости пациентов с ПОУГ различной прогрессии (M±m)

Показатель	Пациенты с ПОУГ		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ММП-9, нг/мл	198,4±30,1 <sup>a</sup>	209,5±15,7 <sup>a, б</sup>	372,5±33,6 <sup>a, б, в</sup>
ММП-8, нг/мл	96,3±18,3 <sup>a</sup>	111,8±19,8 <sup>a, б</sup>	165,4±25,1 <sup>a, б, в</sup>
ТИМП-1, нг/мл	3,9±0,9	3,5±0,1	2,3±0,3
ММП-9/ТИМП-1	52,9±3,4 <sup>a</sup>	61,4±4,8 <sup>a, б</sup>	163,3±6,5 <sup>a, б, в</sup>
ММП-8/ТИМП-1	24,7±4,5 <sup>a</sup>	35,2±5,4 <sup>a, б</sup>	68,9±5,8 <sup>a, б, в</sup>

<sup>a</sup> Разница с контролем (см. табл. 1) статистически значима.

<sup>б</sup> Разница с 1-й группой статистически значима.

<sup>в</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

в среднем в 1,5 раза по сравнению с начальными стадиями патологического процесса. Уровень ТИМП-1 здесь значимо снижался. Соотношение ММП-9 к ТИМП-1 продемонстрировало наибольшую значимость при далеко зашедшей ПОУГ – то есть определялась относительная недостаточность этого ингибитора ММП (табл. 2).

Уровень ММП и их соотношение с уровнем ТИМП-1 резко повышались при быстром прогрессировании ПОУГ. Соотношение ММП-9/ТИМП-1 в 3-й группе оказалось в 2,5–3 раза выше, чем в группе с медленным прогрессированием заболевания и в 3,5 раза выше, чем в группе со стабилизированной ПОУГ (табл. 3).

## Обсуждение полученных данных

Таким образом, подтверждается роль системы ММП и их взаимосвязь с ТИМП при первичной открытоугольной глаукоме. Иммуный дисбаланс на локальном уровне может быть ключевым фактором в механизмах нарушения регуляции процессов ремоделирования структур трабекулярной сети, решетчатой пластинки склеры и диска зрительного нерва при прогрессировании ГОН [4, 10].

У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой выявлены значительные нарушения в системе ММП-9 и ТИМП-1, характеризующиеся локальной гиперпродукцией этой металлопротеиназы при относительном недостатке ее свободного тканевого ингибитора. Степень нарушений в системе ММП-9 и ТИМП-1 сопряжена с тяжестью первичной открытоугольной глаукомы, что свидетельствует о существенной роли изменений межклеточного матрикса в ее патогенезе. Особенный интерес представляют данные о том, что группа пациентов с быстрой скоростью прогрессии глаукомной оптической нейропатии имела значительные расстройства баланса ММП-9 и ТИМП-1. Это позволяет предположить первоначальную разницу в состоянии локального иммунитета у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. По-видимому, это ведет к более интенсивному разрушению экстрацеллюлярного матрикса в трабекулярной сети и решетчатой пластине диска зрительного нерва и более быстрому прогрессированию глаукомной оптической нейропатии. Полученные данные дадут возможность рекомендовать исследование показателей функционирования экстрацеллюлярного матрикса для выявления риска быстрого прогрессирования глаукомной оптической нейропатии и подключения более активной терапии врачами-офтальмологами.

## Литература

1. Дмитриева Е.И., Ким Т.Ю., Конкина Д.И., Пытель Н.О. Современный взгляд на этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы // Медицина и образование Сибири. 2014. № 3. С. 29–33.
2. Догадова Л.П., Абдуллин Е.А. Динамика глазной заболеваемости и офтальмологической помощи населению Приморского края за 2011–2013 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 5–7.
3. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель): руководство для поликлинических врачей // М.: Дом печати, 2015. 824 с.
4. Лихванцева В.Г., Табибов А.Г., Соломатина М.В. [и др.]. Роль иммунных реакций в патогенезе оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме // Глаукома: национальный журнал. 2014. № 2. С. 17–28.
5. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Догадова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком // Фундаментальные исследования. 2014. № 2. С. 110–116.
6. Рукина Д.А., Кириенко А.В. Значение матриксной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 3. С. 41–43.
7. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матриксная металлопротеиназа-9 как биомаркер первичной открытоугольной глаукомы // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2013. № 4. С. 139–142.
8. Тикунова Е.В. Молекулярные основы этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация». 2013. № 11, вып. 22. С. 161–165.
9. Awadalla M.S., Burdon K.P., Kuot A. [et al.]. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population // Molecular Vision. 2011. Vol. 17. P. 1420–1424.
10. Chatterjee A., Jr G.V., Oh D.J. [et al.]. AMP-activated protein kinase regulates intraocular pressure, extracellular matrix, and cytoskeleton in trabecular meshwork // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2014. Vol. 55, No. 5. P. 3127–3139.
11. Guo M.S., Wu Y.Y., Liang Z.B. Hyaluronic acid increases MMP-2 and MMP-9 expressions in cultured trabecular meshwork cells from patients with primary open-angle glaucoma // Molecular Vision. 2012. Vol. 18. P. 1175–1181.
12. Liu X.Q., Wu B.J., Pan W. [et al.]. Resveratrol mitigates rat retinal ischemic injury: The roles of matrix metalloproteinase-9, inducible nitric oxide, and heme oxygenase-1 // Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2013. Vol. 29, No. 1. P. 33–40.
13. Micheal S., Yousaf S., Khan M.I. [et al.]. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population // Molecular Vision. 2013. Vol. 19. P. 441–447.
14. Xin X., Gao L., Wu T., Sun F. Roles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms, tumor necrosis factor alpha level in aqueous humor, and the risks of open angle glaucoma: A meta-analysis // Molecular Vision. 2013. Vol. 19. P. 526–535.
15. Yang X., Luo C., Cai J. [et al.]. Neurodegenerative and inflammatory pathway components linked to TNF- $\alpha$ /TNFR1 signaling in the glaucomatous human retina // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011. Vol. 52, No. 11. P. 8442–8454.

Поступила в редакцию 13.02.2017.

#### THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE SYSTEM IN THE PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA PATIENT

A.S. Khokhlova<sup>1</sup>, E.V. Markelova<sup>1</sup>, N.V. Filina<sup>1</sup>, O.V. Ovchinnikova<sup>1</sup>, T.G. Vaeva<sup>2</sup>, A.A. Kabieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Vladivostok Diagnostic Center (169/171 Svetlanskaya St. Vladivostok 690001 Russian Federation)

**Objective.** The objective of the study is to search for immunological predictors of the rate of progression of glaucoma optic neuropathy reflecting the state of the extracellular matrix.

**Methods.** In 75 patients with primary open-angle glaucoma (POAG) of stages I-IV in the tear fluid were determined the content of matrix metalloproteinases (MMPs) 8 and 9 and their tissue inhibitor (TIMP-1). The observation period is 1 year.

**Results.** MMP-9 and MMP-8 levels and their ratio with TIMP-1 significantly increased with a rapid progression of POAG. The ratio of MMP-9 / TIMP-1 with rapid disease progression was 2.5–3 times higher than with slow progression and 3.5 times higher than with stabilized POAG.

**Conclusions.** The role of the MMPs system and their relationship to tissue inhibitors in the pathogenesis of POAG is confirmed. The data obtained will make it possible to recommend a study of the performance of the extracellular matrix for the detection of the risk of rapid progression of glaucoma optic neuropathy and the connection of more active therapy.

**Keywords:** glaucomatous optic neuropathy, intraocular pressure, tissue inhibitor of matrix metalloproteases, extracellular matrix.