

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Маркелова Е.В., Овчинникова О.В., Хохлова А.С., Догадова Л.П., Костюшко А.В., Пнюхтина М.С.

Роль матричной металлопротеиназы-9 и ее ингибиторов в процессах рубцевания у больных с первичной открытоугольной глаукомой после оперативного лечения

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»,
690950, г. Владивосток, Россия, пр-т Острякова, д. 2

Оперативное вмешательство – один из основных методов лечения глаукомы. Однако развитие избыточного рубцевания созданных путей оттока определяет результат хирургического лечения в отдаленные сроки. Процессы рубцевания на данный момент недостаточно изучены.

Цель исследования – оценка роли матричной металлопротеиназы-9, ее ингибиторов в процессах рубцевания у больных с первичной открытоугольной глаукомой после оперативного лечения.

Методика. Для выявления возможных маркеров избыточного рубцевания методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание матричных металлопротеиназ-9, тканевых ингибиторов металлопротеиназ 2 и -3 в слезной жидкости у 37 пациентов с активной стадией первичной открытоугольной глаукомы в динамике послеоперационного периода. Средний возраст пациентов составил 52,8 лет. В зависимости от исхода оперативного вмешательства все пациенты были разделены на 2 группы – с благоприятным исходом (без избыточного рубцевания) и с неблагоприятным исходом (с избыточным рубцеванием) на месте сформированных дополнительных путей оттока внутриглазной жидкости в послеоперационном периоде. Группа контроля включала 20 человек в возрасте от 50 до 66 лет без сопутствующей офтальмологической и соматической патологии в стадии обострения.

Результаты. В динамике показано изменение концентрации матричной металлопротеиназы-9 и ее ингибиторов в послеоперационном периоде. Анализ данных свидетельствует об обратной зависимости уровня матричной металлопротеиназы-9 и тканевых ингибиторов металлопротеиназы 2 и 3 типов с исходом операции – чем выше концентрация металлопротеиназы-9 и ниже концентрация тканевых ингибиторов металлопротеиназ 2, -3 в слезной жидкости, тем выше вероятность неблагоприятного исхода в виде рубцевания сформированных дополнительных путей оттока внутриглазной жидкости в послеоперационном периоде.

Заключение. Мониторинг уровня металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов после проведения хирургического лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой позволяет прогнозировать раннее рубцевание, дает возможность разработки новых методов лечения как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: матричная металлопротеиназа-9; тканевые ингибиторы; глаукома; слезная жидкость; рубцевание.

Для цитирования: Маркелова Е.В., Овчинникова О.В., Хохлова А.С., Догадова Л.П., Костюшко А.В., Пнюхтина М.С. Роль матричной металлопротеиназы-9 и ее ингибиторов в процессах рубцевания у больных с первичной открытоугольной глаукомой после оперативного лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4):72-80.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.72-80

Для корреспонденции: Овчинникова Ольга Викторовна, e-mail: os.inferna@mail.ru

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.07.2019

Markelova E.V., Ovchinnikova O.V., Khokhlova A.S., Dogadova L.P., Kostyushko A.V., Pnyukhtina M.S.

The role of matrix metalloproteinase 9 and its inhibitors in scarring processes following surgery for primary open-angle glaucoma

Pacific State Medical University, Prospekt Ostryakova 2, Vladivostok 690950, Russia

Surgery is one of the major treatments for glaucoma; however excessive scarring of created outflow pathways affects the long-term outcome. At the present time, scarring processes are not sufficiently studied.

Aim. To evaluate the role of matrix metalloproteinase 9 and its inhibitors in scarring after surgical treatment of open-angle glaucoma.

Methods. Concentrations of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 2 and 3 were measured in tear fluid of 37 patients (mean age, 52.8) with active primary open-angle glaucoma in dynamics during the postoperative period to identify possible markers of excessive scarring. Based on the surgery outcome, all patients were divided into two groups, with a favorable outcome (without excessive scarring) and an unfavorable outcome (with excessive scarring) in the created additional

outflow pathways for the intraocular fluid in the postoperative period. The control group included 20 subjects aged 50-66 without eye disease or somatic disease at exacerbation stage.

Results. Analysis of changes in concentrations of matrix metalloproteinase 9 and its inhibitors in the postoperative period showed their inverse relationship with the surgery outcome. The higher was the metalloproteinase 9 level and the lower the level of tissue inhibitors of metalloproteinases 2 and 3 the higher was the probability of unfavorable outcome evident as excessive scarring of the formed additional pathways for tear fluid outflow in the postoperative period.

Conclusion. Postoperative monitoring of metalloproteinases and their tissue inhibitors allows to predict early scarring and to develop new treatments both in early and late postoperative periods.

Keywords: matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitors; glaucoma; lacrimal fluid; scarring.

For citation: Markelova E.V., Ovchinnikova O.V., Khokhlova A.S., Dogadova L.P., Kostushko A.V., Pnyukhtina M.S. The role of matrix metalloproteinase 9 and its inhibitors in scarring processes following surgery for primary open-angle glaucoma. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 72-80. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.72-80

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.07.2019

Введение

В настоящее время глаукомой в мире страдают около 70 млн людей, и около 1 млн из них живет в России. По данным статистики заболеваемость глаукомой постоянно растет, поскольку доля пожилых людей в общей численности населения планеты стремительно увеличивается, а риск развития болезни с возрастом (особенно после 45 лет) только повышается. По прогнозам специалистов в 2020 году заболеванием будут подвержены 80 миллионов людей. Глаукома занимает второе место в мировом рейтинге причин полной потери зрения: от 6 до 20% всех случаев заболевания заканчиваются слепотой. В нашей стране в ряде регионов роль глаукомы, как причины первичной инвалидности, возросла до 37% [1]. Именно поэтому раннему выявлению и лечению глаукомы уделяется все больше внимания.

Фармакотерапия глаукомы непрерывно совершенствуется, а арсенал местных гипотензивных средств пополняется действенными лекарственными препаратами, влияющими на продукцию и отток камерной влаги. Но, несмотря на широкий выбор гипотензивных препаратов и лазерного лечения, хирургический метод является наиболее эффективным для нормализации внутриглазного давления (ВГД) и сохранения зрительных функций. Результат хирургического вмешательства во многом зависит от выраженности иммунной реакции, особенностей послеоперационного периода, продолжительности и характера воспалительного ответа на операционную травму [2].

За последние 15 лет сделан существенный шаг в понимании механизма заживления раны на молекулярном уровне, благодаря чему появилась возможность контролировать процесс регенерации посредством терапевти-

ческих стратегий, «мишенью» для которых служат белки или клетки [3]. В настоящее время основную роль в регуляции функционирования соединительных тканей отводят их внеклеточному экстрацеллюлярному матриксу (ЭЦМ). Сбалансированность процессов биосинтеза и разрушения внеклеточных структур играет решающую роль в поддержании тканевого гомеостаза. При этом и разрушение, и форсированное новообразование тканевых элементов при заживлении может происходить только при повышенной активности металлопротеиназ [4]. В последние годы все более очевидным становится значение ЭЦМ в ремоделировании структур глаза, наиболее значимых для развития глаукомы (трабекулярной ткани, зоны увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости, тканей диска зрительного нерва) [1, 5].

Ведущим механизмом, определяющим скорость деградации внеклеточных структур, является протеолиз. В протеолизе принимают участие все классы протеиназ, однако главную роль играют металлопротеиназы. Именно они преобладают в межклеточном пространстве и способны расщеплять практически все типы коллагена и другие белки матрикса, включая протеогликаны. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются большим семейством содержащим цинк, Ca^{2+} -зависимые внеклеточные эндопептидазы, имеющие важное значение в деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и тканевом ремоделировании. ММП осуществляют специфический гидролиз практически всех белков ЭЦМ и базальных мембран при нейтральных значениях pH. ММП подразделяют на коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и другие, неклассифицированные ММП [6, 7].

МПП-9 (желатиназа В) локализуется, большей частью, в макрофагах. Этот фермент отвечает за деградацию коллагенов IV и V внеклеточной матрицы. МПП играют важную роль в процессах повреждения ткани, воспалении, ангиогенезе опухолевой инвазии. В связи с этим высказано предположение, что при глаукоме они участвуют в ремоделировании решетчатой пластинки склеры и области диска зрительного нерва, активируют нейроглию [8].

В физиологических условиях каталитическая активность МПП подавляется специфическими тканевыми ингибиторами (ТИМР), которые представляют собой белки небольшого размера, способные формировать нековалентные комплексы (1:1) с многими представителями семейства матриксных металлопротеаз. Известно 4 типа ТИМР (ТИМР 1,2,3,4). Удаление ТИМР из комплекса вызывает активацию ММП. Считается, что в конечном итоге экстрацеллюлярная протеолитическая активность ММП определяется балансом между активной формой фермента и его специфическим ингибитором. Так, ТИМР-1 и ТИМР-2 растворимы и локализованы во внеклеточном пространстве, а ТИМР-3 связан с компонентами ЭЦМ. Имеются различия между ТИМР по специфичности их связи с ММП: считается, что ТИМР-2 значительно лучше ингибирует желатиназу А (ММП-2), а ТИМР-3 – как ММП-2, так и ММП-9.

Много работ посвящено роли металлопротеиназ в фильтрационной хирургии глаукомы, а именно их участию в рубцевании фильтрационной подушки (ФП), что является наиболее частой причиной неудачного исхода оперативного лечения. Раневой процесс после трабекулоэктомии имеет значительное сходство с кожной раной [9]. Заживление ФП происходит в несколько этапов. Гемостаз происходит в течение 1-х сут. В конце 1-й нед заканчивается активное аутоиммунное воспаление, миграция и пролиферация фибробластов и начинается продукция экстрацеллюлярного матрикса, который продолжается в течение 2 мес. Через 3-4 нед при сохраненном токе жидкости вокруг зоны операции формируется так называемое «стальное кольцо», ограничивающее зону ФП и приводящее к повышению ВГД в отдаленные сроки. Нормально функционирующая фильтрационная подушка формируется через 3-4 мес после операции. Хирургическая травма конъюнктивы, эписклеры, склеры и радужки способствует проникновению белков плазмы крови в зону фильтрации внутриглазной жидкости, запуску каскада реакций свертывания и активации комплемента. Эффекторными клетками в образовании субконъюнктивального рубца являются фибробласты. Тромбоциты встраиваются в сеть фибриновых волокон, образуя тромб, формирование которого обеспечивает гемостаз и предоставляет

временную основу для миграции воспалительных клеток и фибробластов. После разреза тканей белки плазмы и клетки крови образуют фибриновый сгусток в раневой области. Затем мигрируют нейтрофилы и макрофаги, которые растворяют сгусток, секретируя различные ферменты, в том числе ММП-9 [3, 10].

В последние годы вырос интерес ученых к определению локального уровня медиаторов, отражающих состояние межклеточного матрикса у пациентов с различными видами офтальмологической патологии, в том числе глаукомы. Минимальная инвазивность при сборе материала делает одним из самых удобных объектов для диагностики слезу. Показано, что в слезной жидкости резко повышается уровень металлопротеиназ, но роль последних в динамике заживления не ясна [1, 5, 9]. Важное значение имеет определение уровня цитокинов и ферментов деградации ЭЦМ в слезной жидкости для ранней диагностики и наблюдения за течением глаукомы. Выявлено значительное повышение концентрации ММП-9 (в 7 раз по сравнению с контролем) в слезной жидкости больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [8]. Однако влияние металлопротеиназ и их ингибиторов на процессы заживления фильтрационной подушки в настоящее время изучено недостаточно.

Цель исследования – оценка роли матриксной металлопротеиназы-9, ее ингибиторов в процессах рубцевания у больных с первичной открытоугольной глаукомой после оперативного лечения.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Исследование проводилось на базе офтальмологического отделения для взрослых (микрохирургии глаза) ГБУЗ ККБ № 2 и было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 6.

Проведен анализ содержания металлопротеиназы 9 (ММП-9), тканевых ингибиторов 2 и 3 (ТИМР-2, ТИМР-3) в слезной жидкости (СЖ) у 37 пациентов, (средний возраст 53 года) с активной стадией первичной открытоугольной глаукомы в динамике после оперативного лечения с целью оценки их влияния на репаративные процессы. Диагноз «Первичная открытоугольная глаукома» был верифицирован на основании объективных и дополнительных методов обследования согласно Федеральным клиническим рекомендациям.

Критериями включения в исследование были: активная стадия ПОУГ с открытым углом передней камеры не менее 30°, подтвержденным методом гониоскопии. Критерии исключения – нормотензивная, закрытоугольная и псевдоэксfolлиативная глаукома; операции, травмы, воспалительные и аутоиммунные заболевания глаз в анамнезе; заболевания сетчатки и зрительного нерва; помутнение роговицы, затрудняющее осмотр глазного дна; аметропия средней и высокой степени; острые инфекционные заболевания и соматическая патология в фазе обострения.

Антиглаукомная операция состояла в глубокой проникающей склерэктомии. Забор материала (слеза) проводили атравматично в условиях перевязочного кабинета методом смыва с поверхности глазного яблока стерильным физиологическим раствором (1мл). Концентрацию ММП-9 и ее тканевых ингибиторов ТИМР 2-го и 3-го типа в СЖ исследовали в несколько этапов: до операции, на 5-е сут, 21-е сут и через 3 мес после оперативного вмешательства. Исследование проведено с помощью специфических реактивов фирмы «R&G diagnostic Inc.» (США), методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (Финляндия). Рассчитывали коэффициент соотношения ММП-9 и ее ингибиторов. Клинически в послеоперационном периоде оценивалось состояние фильтрационной подушки при помощи биомикроскопии по критериям MBGS. В зависимости от исхода оперативного вмешательства все пациенты были разделены на 2 группы – с благоприятным исходом (без избыточного рубцевания) и с неблагоприятным исходом (с избыточным рубцеванием) на

месте сформированных дополнительных путей оттока внутриглазной жидкости. Группа контроля включала 20 человек в возрасте 50 - 66 лет без сопутствующей офтальмологической и острой соматической патологии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Microsoft Excel», STATISTICA 10. Рассчитывали групповые показатели суммарной статистики – среднюю арифметическую величину, среднеквадратическое отклонение. Использовали критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе контроля среднестатистическая концентрация для ММП-9 составила $63,62 \pm 14,7$ нг/мл, для ингибиторов ТИМР-2 и ТИМР-3 – $47,8 \pm 20,7$ и $20,0 \pm 3,8$ нг/мл соответственно.

Как показали результаты исследования (рис. 1, 2) содержание ММП-9 ее ингибиторов 2-го и 3-го типа в СЖ до операции у больных с ПОУГ было существенно выше, чем в группе контроля. В динамике после оперативного вмешательства исследуемые показатели сохранялись выше уровня контроля на всех сроках наблюдения.

Показатели наличия или отсутствия избыточного рубцевания. В табл. 1 представлены признаки изменения фильтрационных подушек по классификации MBGS. На 5-е и 21-е сут после операции признаков повышенного рубцевания фильтрационных подушек не выявлено. Через 3 мес после оперативного вмешательства васкуляризация вне фильтрационной подушки (ФП) в группе избыточного рубцевания была более чем



Рис. 1. Уровень (нг/мл) ММП-9 в слезной жидкости больных ПОУГ до операции и в различные сроки после операции.

* - статистическая значимость различий с группой контроля: $p < 0,05$.

в 2 раза выше соответствующего показателя группы без избыточного рубцевания. Васкуляризация по краю и в центре ФП в группе с избыточным рубцеванием также статистически значимо (в 2-3 раза) превышала показатели при менее выраженном рубцевании. Существенно различались и морфологические параметры, так максимальная ширина подушки в группе без избыточного рубцевания более чем в 2 раза превышала аналогичный показатель группы с избыточным рубцеванием.

Показатели ММП-9 в зависимости от исхода операции. При ретроспективном анализе установлено, что со-

держание ММП-9 в СЖ до операции у больных с избыточным рубцеванием оказалось существенно выше, чем в группе без избыточного рубцевания (рис. 3). Максимальный уровень фермента определялся на 5-е сут после операции в обеих группах, но был существенно выше у пациентов с избыточным рубцеванием. На 21-е сут содержание ММП-9 несколько снижалось в обеих группах, но оставалось на высоком уровне, превышая показатели до операции и группы контроля. Через 3 мес содержание ММП-9 в обеих группах продолжало снижаться, достигая в группе без избыточного рубцевания практически

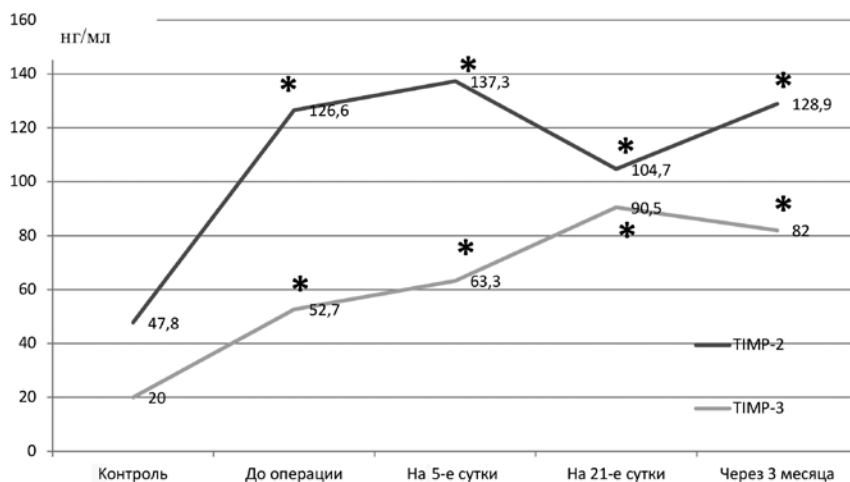


Рис. 2. Уровень (нг/мл) ТІМР-2, ТІМР-3 в слезной жидкости больных ПОУГ до операции и в различные сроки после операции. * - статистическая значимость различий с группой контроля: $p < 0,05$.

Таблица 1

Критерии оценки фильтрационных подушек по MBGS

Определение		Баллы		Норма
		Без избыточного рубцевания*	С избыточным рубцеванием*	
Васкуляризация				
Вне ФП	более 2 мм от края ФП	2,5±0,50	5,88±0,55	3
По краю ФП	2 мм от края или от границы демаркационной зоны	2,67±0,44	6,50±0,96	3
В центре ФП	центр ФП	1,67±0,49	7,06±0,95	3
Морфология				
Толщина стенки	тончайший участок стенки (1 = мельчайшее видимое отверстие)	7,13±0,77	2,33±0,55	3
Высота ФП	по отношению к нормальной конъюнктиве	7,81±0,97	2,46±0,58	3
Диффузная зона	процент разлитой диффузной зоны по отношению к размеру демаркационной области	7,56±0,87 (%)	2,93±0,58 (%)	-
Ширина ФП	максимальная ширина ФП (мм)	7,50±0,89	3,04±0,48	-

Примечание. * $p < 0,05$.

исходного уровня, тогда как при избыточном рубцевании уровень ММП-9 оставался выше дооперационного на 20% (рис. 3).

Показатели ТИМР-2 в зависимости от исхода операции. Динамика изменения уровня ТИМР-2 представлена на рис. 4. Концентрация ТИМР-2 в СЖ до операции у больных с избыточным рубцеванием оказалась статистически значимо ниже, чем в группе без избы-

точного рубцевания. На 5-е сут зафиксировано значимое повышение количества ТИМР-2 в группе с избыточным рубцеванием, тогда как в группе без избыточного рубцевания показатель ТИМР-2 существенно не изменился. На 21-е сут уровень ТИМР-2 снижался в обеих группах и был несколько ниже по сравнению с уровнем до операции, но статистически значимо выше, чем в группе контроля. Через 3 мес выявлена раз-

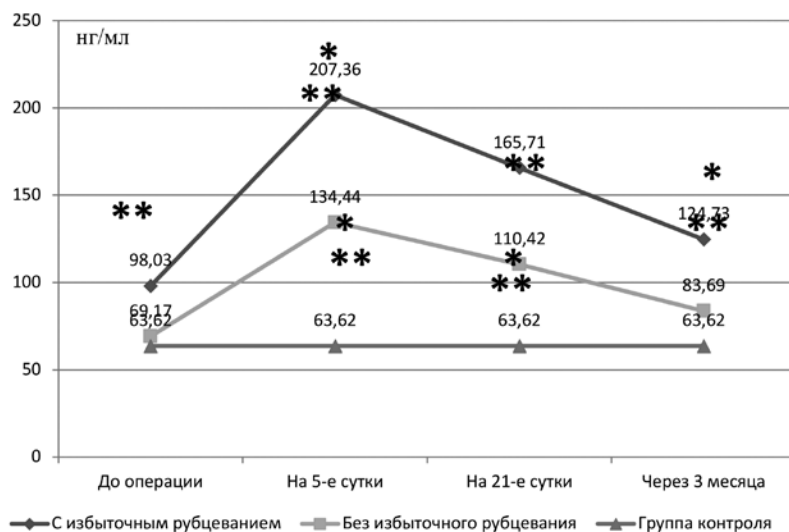


Рис. 3. Уровень (нг/мл) ММП-9 в слезной жидкости больных с ПОУГ в зависимости от исхода оперативного вмешательства в различные сроки после операции, нг/мл.

** - статистическая значимость различий с группой контроля $p < 0,05$; * -- между группами $p < 0,05$.

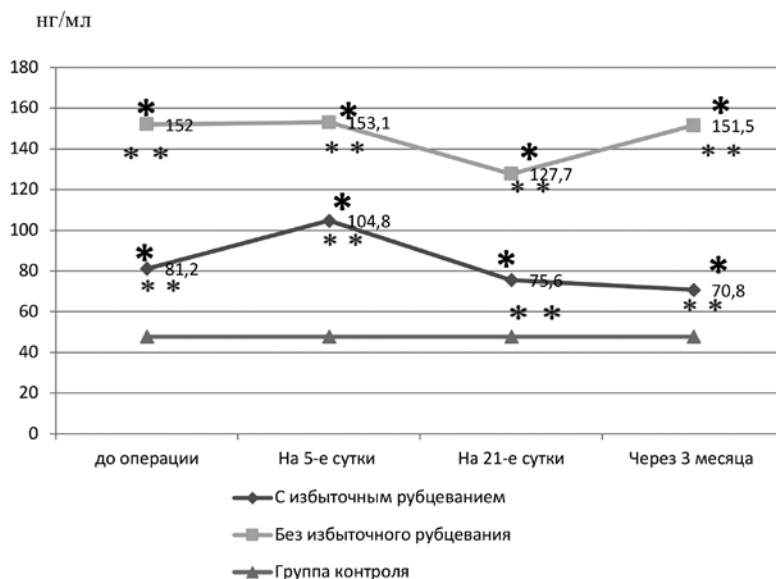


Рис. 4. Уровень (нг/мл) ТИМР-2 в слезной жидкости больных с ПОУГ в зависимости от исхода оперативного вмешательства в различные сроки после операции.

** - статистическая значимость различий с группой контроля $p < 0,05$; * -- между группами $p < 0,001$.

нонаправленная динамика показателя TIMP-2: в группе с избыточным рубцеванием его уровень продолжал снижаться, тогда как в группе без избыточного рубцевания, напротив, повышался. Значения TIMP-2 в каждой группе достигали дооперационного уровня, оставаясь значимо выше, чем в группе контроля.

Показатели TIMP-3 в зависимости от исхода операции. Полученные результаты представлены на рис. 5. Содержание TIMP-3 в СЖ до операции у больных с избыточным рубцеванием был значимо ниже, чем в группе без избыточного рубцевания. На 5-е сут уровень TIMP-3 практически не изменялся в группе с избыточным рубцеванием, тогда как в группе без избыточного рубцевания существенно повысился. На 21-е сут выявлена разнонаправленная динамика содержания TIMP-3: в группе с избыточным рубцеванием уровень повысился в 2 раза, тогда как в группе без избыточного рубцевания, напротив, понизился, но все же оставался статистически значимо выше, чем до операции и в группе контроля. Через 3 мес содержание TIMP-3 в группе с благоприятным исходом повышалось, в то время как в группе с избыточным рубцеванием снижалось, при этом оставаясь значимо выше, чем до операции и в группе контроля.

При расчете коэффициента соотношения MMP-9 и тканевых ее ингибиторов 2-го и 3-го типа было показано, что до операции коэффициент был статистически значимо выше в группе пациентов с избыточным рубцеванием, чем в группе с благоприятным исходом (0,98 и 0,29, соответственно, $p < 0,001$), что может иметь значение при дооперационном обследовании пациентов (табл. 2).

Выявленные изменения содержания MMP-9 и ее ингибиторов 2-го и 3-го типов свидетельствуют о вовлечении процессов повреждения внеклеточного матрикса в патогенез ПОУГ. Своеобразную динамику изменений уровней MMP-9 и ее ингибиторов можно объяснить тем, что согласно стадиям рубцевания на 5-е – 7-е сут после хирургического вмешательства начинается продукция компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Соответственно, MMP-9 в это время повышается, и к 21-м сут начинает постепенно снижаться вследствие запуска противовоспалительных реакций и вовлечения в процесс ингибиторов TIMP-2, TIMP-3, что подтверждается данными литературы [7].

Клинически в послеоперационном периоде оценивалось состояние фильтрационной подушки при помощи биомикроскопии по критериям MBGS, и в зависимости от исхода, выделяли благоприятный (без избыточного рубцевания) и неблагоприятный (с избыточным рубцеванием) исход операции. Благоприятный исход в отношении избыточного рубцевания был выявлен у 64,9% больных, из них стойкая гипотензия была отмечена у 21,6% пациентов, у 43,3% стабилизировать уровень ВГД удалось с помощью дополнительной местной гипотензивной терапии. Неблагоприятный исход, выразившийся в избыточном рубцевании и рецидиве повышения ВГД, выявлен у 35,1% пациентов через 3 мес после операции. При этом повторное оперативное лечение не проводилось, так как у всех пациентов офтальмотонус удалось стойко компенсировать с помощью местной терапии.

Фильтрационная подушка оценивалась по критериям MBGS: васкуляризация, высота и толщина. Отдель-

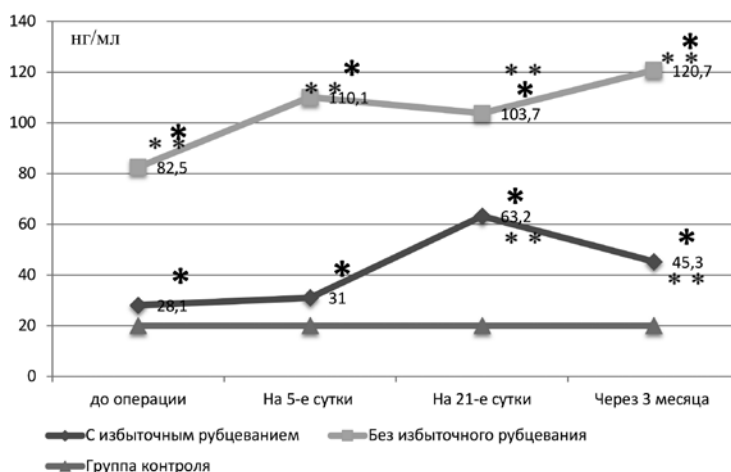


Рис. 5. Уровень (нг/мл) TIMP-3 в слезной жидкости больных с ПОУГ в зависимости от исхода оперативного вмешательства в различные сроки после операции.

** – статистическая значимость различий с группой контроля $p < 0,05$; * – между группами $p < 0,001$

ное внимание было уделено степени васкуляризации подушек. Оценивали гиперемию в центре подушке, по ее краю и в отдалении от подушки (табл. 1). Гиперемия фильтрационной подушки указывала на выраженность воспалительного компонента после хирургического вмешательства, а также возможность нарушения трофики тканей при наличии аваскулярных зон. Пространственные характеристики (ширина и высота) позволяли оценить фильтрационную подушку как проводник внутриглазной жидкости, наличие и характер рубцовых блокад и кистозных изменений в зоне хирургически сформированных путей оттока водянистой влаги. Перечисленные факторы оказывают существенное влияние на эффективность работы фильтрационной подушки, которая, в свою очередь, определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Таким образом, именно комплексная оценка состояния гиперемии, ширины и высоты фильтрационной подушки позволяет охарактеризовать ее функциональное состояние.

Оценка состояния фильтрационных подушек проводилась на каждом этапе мониторинга. Послеоперационный период, в первые 5 сут и на 21-е сут, протекал благоприятно с формированием умеренно разлитой фильтрационной подушки и нормализацией офтальмотонуса, стабилизацией зрительных функций. Через 3 мес после операции все пациенты в зависимости от ее исхода были разделены на 2 группы на основании классификации MBGS: с избыточным рубцеванием и без избыточного рубцевания. При анализе данных выявлено, что обильная васкуляризация ФП, небольшая высота и отсутствие разлитой подушки являются факторами риска избыточного рубцевания. Диффузная зона и ширина ФП имели различные показатели в группе с благоприятным исходом (без избыточного рубцевания) и с неблагоприятным исходом (с избыточным рубцеванием).

После оценки ФП, ретроспективно в этих группах были проанализированы уровни ММП-9 и ее ткане-

вых ингибиторов 2-го и 3-го типа в зависимости от исхода операции.

Дооперационный уровень ММП-9, ТИМР-2, ТИМР-3 в СЖ у больных ПОУГ как с последующим благоприятным, так и неблагоприятным исходом хирургического лечения, был статистически значимо выше такового группы контроля. При этом повышенный уровень показателей был отмечен в 94,6% случаев. В группе с избыточным рубцеванием уровень ММП-9 был значительно выше, а количество ТИМР-2 и ТИМР-3 значимо ниже в сравнении с группой без избыточного рубцевания. Это еще раз подтверждает их важную роль в процессах развития глаукомы и участия провоспалительных компонентов в ее патогенезе.

Рассматривая сопряженность между исследуемыми показателями в группе с избыточным рубцеванием можно отметить, что на 5-е сут после оперативного вмешательства содержание ММП-9 повышалось, ТИМР-2 оставалось на прежнем уровне, а ТИМР-3 возрастало. Соответственно, можно предположить, что между ММП-9 и ТИМР-3 существует более значимое взаимодействие, чем с ТИМР-2, а именно: при повышении концентрации ММП-9 в местах оперативного вмешательства включается в процесс ингибитор 3-го типа, опосредуя предотвращение каскада воспалительных реакций. В группе без избыточного рубцевания установлены несколько иные закономерности: в то время как содержание ММП-9 на 5-е сут повышалась, между ТИМР-2 и ТИМР-3 наблюдалась разнонаправленная динамика. На следующем этапе мониторинга ТИМР-3 предположительно более сильно реагирует на продукцию ММП-9, сдерживая ее активность (ТИМР-2 в обеих группах снижался на 21-е сут, ТИМР-3 в группе с избыточным рубцеванием повышался, а в группе без избыточного рубцевания оставался на прежнем уровне). На последнем этапе наблюдения (через 3 мес после операции) определялась относительная недоста-

Таблица 2.

Коэффициент соотношения ММП-9 и тканевых ее ингибиторов 2 и 3 типа

Этапы мониторинга	Группа с избыточным рубцеванием	Группа без избыточного рубцевания	Группа контроля	Статистическая достоверность различий между группами
До операции	0,98±0,19**	0,29±0,28**	0,7±0,34	*p<0,001
На 5-е сутки	1,52±0,38***	0,51±0,15**	0,7±0,53	*p<0,001
На 21-е сутки	1,19±0,14***	0,47±0,12**	0,7±0,36	*p<0,001
Через 3 месяца	1,07±0,06***	0,3±0,07**	0,7±0,38	*p<0,001

Примечание. *Статистическая достоверность различий между группами - p<0,001.

**Статистическая достоверность различий с группой контроля - p<0,05.

***Статистическая достоверность различий с группой контроля - p<0,001.

точность продукции ММП-9, что в последующем может привести к избыточному рубцеванию на фоне повышения продукции ее тканевых ингибиторов. Но в другой группе (без избыточного рубцевания) прослеживается такая же взаимосвязь между исследуемыми показателями, поэтому можно предположить, что на продукцию ММП-9, участвующей в процессах воспаления и TIMP-2-го и 3-го типов, участвующих в процессах формирования рубцовой ткани влияют и другие медиаторы воспаления, в том числе TIMP -1.

Таким образом, доказана обратная зависимость между уровнем ММП-9 и ее тканевых ингибиторов, а также прослежена четкая связь с исходом операции: чем выше концентрация ММП-9 и ниже концентрация TIMP-2, TIMP-3 в СЖ, тем выше вероятность неблагоприятного исхода – рубцевания сформированных дополнительных путей оттока внутриглазной жидкости в послеоперационном периоде.

Мониторинг уровня металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов после проведения хирургического лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой позволяет прогнозировать раннее рубцевание, дает возможность разработки новых методов лечения, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Возможна разработка новых лекарственных препаратов, способных воздействовать на активность металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов.

Литература

1. Белецкая И.С., Астахов С.Ю. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 3: 28-35.
2. Попова Е.В. Профилактика рубцевания операционной зоны при хирургии первичной открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина*. 2016; 6: 141-4.
3. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Современная концепция избыточного рубцевания в хирургии глаукомы. *Офтальмология*. 2015; 4: 9-13.
4. Пальцын А.А. Матричные протеиназы при инсульте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(3): 110-7. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.110-117.
5. Соколов В.А., Леванова О.Н. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2013; 2: 136-9.

Сведения об авторах:

Маркелова Елена Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной и патологической физиологии;
Овчинникова Ольга Викторовна, аспирант каф. нормальной и патологической физиологии, E-mail: os.inferna@mail.ru;
Хохлова Анна Сергеевна, аспирант каф. нормальной и патологической физиологии;
Догадова Людмила Петровна, канд. мед. наук, гл. офтальмолог ДВФО, доцент каф. офтальмологии и оториноларингологии;
Костюшко Анна Валерьевна, канд. мед. наук, доцент каф. нормальной и патологической физиологии;
Плюхтина Мария Сергеевна, клинический ординатор каф. офтальмологии и оториноларингологии.

6. Хохлова А.С., Маркелова Е.В., Филина Н.В., Овчинникова О.В., Ваева Т.Г., Кабиева А.А. Роль системы матричных металлопротеиназ в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 2: 32-4.
7. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матричные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Журнал иммунопатологии, аллергология, инфектология*. 2016; 2: 11-22.
8. Рукина Д.А., Кириенко А.В. Значение матричной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011; 3: 41-3.
9. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матричная металлопротеиназа-9 как биомаркер первичной открытоугольной глаукомы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; 4: 139-41.
10. Shima I., Katsuda S., Ueda Y., Takahashi N., Sasaki H. Expression of matrix metalloproteinases in wound healing after glaucoma filtration surgery in rabbits. *Ophthalmic Res*. 2007; 39(6): 315-24.

References

1. Beletskaya I.S., Astakhov S.Y. The role of matrix metalloproteinases in glaucoma pathogenesis. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2015; 3: 28-35. (in Russian)
2. Popova E.V. Prophylaxis of operating zone scarring in the primary open-angle glaucoma surgery. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; 6: 141-44.
3. Petrov S.Yu., Safonova D.M. The modern concept of wound healing in glaucoma surgery. *Oftalmologiya*. 2015; 4: 9-13.
4. Paltsyn A.A. Matrix metalloproteinases in stroke. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(3): 110-17. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.110-117.
5. Sokolov V.A., Levanova O.N. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 2: 136-9.
6. Khokhlova A.S., Markelova E.V., Filina N.V., Ovchinnikova O.V., Vaeva T.G., Kabieva A.A. The role of matrix metalloproteinase system in the primary open angle glaucoma patient. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 2: 32-4.
7. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential. *Zhurnal immunopatologiya, allergologiya, infekctologiya*. 2016; 2: 11-22.
8. Rukina D.A., Kirienko A.V. Importance of matrix metalloproteinase in the pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 3: 41-3.
9. Sokolov V.A., Levanova O.N., Nikiforov A.A. Matrix metalloproteinase-9 as a biomarker of primary open angle glaucoma. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 4: 139-41.
10. Shima I., Katsuda S., Ueda Y., Takahashi N., Sasaki H. Expression of matrix metalloproteinases in wound healing after glaucoma filtration surgery in rabbits. *Ophthalmic Res*. 2007; 39(6): 315-24.