

УДК 617.735–089.843:612.017.1–092.9

СРАВНИТЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 У ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛИЯМИ РЕФРАКЦИИ ДО ИМПЛАНТАЦИИ ФИОЛ В РАЗЛИЧНЫХ БИОЖИДКОСТЯХ

Камалов З.С.¹, Камилов Х.М.², Юсупов А.Ф.³, Зайнутдинов Н.Н.³, Азизова З.Ш.¹¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,³Республиканский специализированный научно-практический центр микрохирургии глаза

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади – рефракция аномалиялари-га эга беморларда ФИОЛ имплантациясидан олдин MMP-1 ферментининг маҳаллий ва тизимли даражаси ўзига хос хусусиятлари аниқлашдан иборат.

Материал ва тадқиқот усуллари. Рефракцион бузилишлар (миопия, гиперметропия ва астигматизм) билан таъхисланган 131 нафар бемор 5 клиник кичик гуруҳга ажратилди. Назорат гуруҳини 20 нафар эметропияли шахс таъкил қилди. Маҳаллий MMP-1 даражаси кўз олд камераси намлигида, тизимли кўрсаткич эса веноз қонда хирургик аралашувдан олдин аниқланди.

Тадқиқот натижалари. Барча кичик гуруҳларда маҳаллий MMP-1 даражасининг назоратга нисбатан статистик ишончли ошганлиги аниқланди; энг юқори кўрсаткич юқори даражали миопияда кузатилди (ўртача 3,3 марта юқори). MMP-1 нинг зардобдаги даражаси назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилмади, бу эса яллиғланиш фаолиятининг маҳаллий хусусиятга эга эканлигини кўрсатади. Энг юқори кўрсаткичлар оғир даражали миопия ва гиперметропия гуруҳларида қайд этилди, бу ФИОЛ имплантацияси олдиндан кўзнинг маҳаллий иммун ҳолатини баҳолаш учун маҳаллий мониторингинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: матриксли металлопротеиназа-1, рефракция аномалиялари, миопия, гиперметропия, астигматизм, ФИОЛ, иммунологик мониторинг, яллиғланиш, ҳужайрадан таъқари матрикс.

SUMMARY

Objective. To investigate the features of local and systemic levels of MMP-1 in patients with various forms of refractive anomalies before PIOL implantation.

Materials and methods. A total of 131 patients with refractive anomalies (myopia, hyperopia, and astigmatism) were examined and divided into five clinical subgroups. The control group consisted of 20 emmetropic individuals. The local level of MMP-1 was assessed in the anterior chamber fluid, and systemic levels were measured in venous blood before surgery.

Results. A statistically significant increase in the local MMP-1 level was established in all subgroups compared to the control group, especially pronounced in high myopia (3.3 times higher). Serum MMP-1 levels did not significantly differ from the control group, indicating a predominantly local character of inflammatory activity. The highest marker expression was observed in subgroups with severe myopia and hyperopia, confirming the importance of local immune monitoring for evaluating the ocular immune environment prior to PIOL implantation.

Keywords: matrix metalloproteinase-1, refractive anomalies, myopia, hyperopia, astigmatism, PIOL, immunological monitoring, inflammation, extracellular matrix.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение молекулярных медиаторов, участвующих в воспалительно-регенераторных процессах как до так и после офтальмохирургических вмешательств, представляет собой одно из приоритетных направлений современной экспериментальной и кли-

нической иммунобиологии [1,3]. Среди них особое значение приобретает матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), относящаяся к семейству коллагеназ, регулирующих деградацию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). MMP-1 активно экспрессируется клетками стромы, эпителием и иммунокомпе-

тентными клетками в ответ на хирургическую травму и играет ключевую роль в ремоделировании тканей, эпителизации и развитии фиброзных реакций [1,4].

На системном уровне определение сывороточной концентрации ММР-1 может свидетельствовать о наличии системной воспалительной или дегенеративно-регенераторной активности, что важно для общего прогноза тканевого ответа у пациента [5]. Однако учитывая высокую степень иммунной и анатомической изолированности глаза, локальное исследование содержания ММР-1 во влаге передней камеры предоставляет более точную информацию о состоянии местного иммунного гомеостаза [4,8]. Такой подход особенно актуален при планировании и проведении имплантации факичных интраокулярных линз (ФИОЛ), когда минимизация рисков фиброза, капсулярной контрактуры и нарушений эпителизации напрямую зависит от предоперационной иммунологической оценки [7,9].

Матриксные металлопротеиназы (ММП), такие как ММР-1, являются ключевыми ферментами, участвующими в ремоделировании внеклеточного матрикса, который составляет структурную основу тканей глаза [3,6].

Таким образом, комплексное исследование ММР-1 до хирургического вмешательства на системном и локальном уровнях позволяет не только расширить представления о патогенетических механизмах иммунного ответа при аномалиях рефракции, но и служит потенциальной основой для разработки прогностических критериев послеоперационного течения и персонализированных схем терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – определить особенности локального и системного содержания матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1) у пациентов с различными формами аномалий рефракции до имплантации факичных интраокулярных линз (ФИОЛ), с целью выявления её прогностической значимости в оценке риска воспалительно-регенераторных нарушений и фиброзных осложнений в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с рефракционными аномалиями, которым планировалась имплантация факичных интраокулярных линз. Все обследованные больные составили основную группу аномалиями рефракции, подразделенных подгруппы. В подгруппу А1 вошли 21 пациент (30 глаз) с диагнозом миопия высокой степени. В подгруппу А2 вошли 19 пациентов (30 глаз) с диагнозом миопия высокой степени и сложный миопический астигматизм. Подгруппу А3 составили 16 пациента (28 глаз) с диагнозом гиперметропия высокой степени. Подгруппу А4 составили 18 пациента (26 глаз) с диагнозом высокая степень гиперметропии и смешанный астигматизм. В подгруппу А5 вошли 10 пациентов (17 глаз) с диагнозом простой миопический астигматизм. Контрольную группу составили 20 пациентов с эм-

метропией.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 40 лет, наличие миопии высокой степени ($\geq 6,0$ D), отсутствие воспалительных заболеваний органа зрения, отсутствие признаков системной патологии (аутоиммунные, инфекционные и метаболические заболевания), а также добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения были наличие в анамнезе увеита, глаукомы, сахарного диабета, аутоиммунных и онкологических заболеваний, ранее перенесённые офтальмохирургические вмешательства, беременность и лактацию.

Иммунологические исследования у обследуемых пациентов проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Локальную концентрацию и сывороточный уровень матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем CUSABIO BIOTECH Co., Ltd (ELISA kit) (Китай) в соответствии с рекомендациями производителя.

Для оценки локального профиля перед хирургическим вмешательством интраоперационно производили забор влаги передней камеры глаза.

После местной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина выполняли парацентез роговицы роговичным ножом Mani 1,2 мм (на 3 часах для правого глаза, на 9 часах для левого). Через сформированное отверстие аспирировали 50–100 мкл внутриглазной жидкости, минимизируя риск повреждения эндотелия роговицы. Для стабилизации передней камеры и поддержания внутриглазного давления вводили 100 мкл физиологического раствора через ирригационную систему.

Полученные образцы помещали в стерильные микропробирки и криоконсервировали при -80°C в течение 3 часов до момента анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0». Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, верхний и нижний квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (Q1–Q3), где Q1 – 25% перцентиль, Me – 50% перцентиль, Q3 – 75% перцентиль. Достоверность различий средних величин (p) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t). Статистическая значимость различий считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ММР-1 (матриксная металлопротеиназа-1) – фермент из семейства матриксных металлопротеиназ, участвующий в дегградации коллагена I, II и III типов, ключевых компонентов внеклеточного ма-

трикса, регулирует ремоделирование тканей, заживление, воспаление и фиброз, а его активность зависит от баланса синтеза и ингибирования [2,9].

ММР-1 разлагает структурные белки матрикса, активируясь под действием протеаз, цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и механических повреждений. Его продукция осуществляется фибробластами, макрофагами, эндотелиальными клетками и усиливается

при воспалении или повреждениях [2,7,10].

Анализ содержания ММР-1 на локальном (влага передней камеры) и системном (сыворотка крови) уровнях выявил значимые различия между пациентами с аномалиями рефракции и контрольной группой (эмметропия). Полученные результаты сравнительного анализа приведены в таблице, ниже.

Сывороточное и локальное содержание матриксной металлопротеиназы-1 у обследованных пациентов до имплантации ФИОЛ

Показатель	M $\pm$ m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	p-value
Локальный уровень			
Контроль, (n=20)	3,31 $\pm$ 0,25	3,40 [2,76; 3,80]	
A1 (n=30)	10,87 $\pm$ 0,70	9,70 [7,77; 12,73]	<0,001*
A2 (n=30)	9,65 $\pm$ 0,46	9,36 [7,78; 11,75]	<0,001*
A3 (n=28)	8,62 $\pm$ 0,53	8,89 [6,58; 9,42]	<0,001*
A4 (n=26)	8,02 $\pm$ 0,52	7,90 [5,44; 10,51]	<0,001*
A5 (n=17)	5,43 $\pm$ 0,52	4,72 [3,74; 6,63]	<0,001*
Сывороточный уровень			
Контроль, (n=20)	36,66 $\pm$ 1,74	33,82 [30,34; 41,43]	-
A1 - A2, (n=60)	38,10 $\pm$ 1,49	38,41 [33,75; 45,45]	>0,05^
A3- A4 - A5, (n=71)	37,89 $\pm$ 1,71	39,63 [31,01; 44,66]	>0,05^

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы. ^ - не достоверно по сравнению с данными контрольной группы. Me – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Локальный уровень ММР-1

У пациентов с высокой миопией (A1) концентрация ММР-1 была статистически значимо повышена (10,87 $\pm$ 0,70 пг/мл, p < 0,001), что в 3,3 раза выше контрольных значений. В группе A2 (миопия с астигматизмом) уровень составил 9,65 $\pm$ 0,46 пг/мл, что в 2,9 раза выше контроля (p < 0,001). Эти изменения подтверждают активное ремоделирование склеры, характерное для миопии высокой степени (табл.1).

В группе A3 (гиперметропия высокой степени) уровень ММР-1 составил 8,62 $\pm$ 0,53 пг/мл, что в 2,6 раза превышает контрольные показатели (p < 0,001), а в группе A4 (гиперметропия с астигматизмом) концентрация 8,02 $\pm$ 0,52 пг/мл была в 2,4 раза выше контрольной (p < 0,001). Эти данные свидетельствуют о перестройке внеклеточного матрикса, вероятно, связанной с адаптацией тканей глаза к изменённой рефракционной нагрузке (табл.1).

В группе A5 (простой миопический астигматизм) уровень ММР-1 составил 5,43 $\pm$ 0,52 пг/мл, что в 1,6 раза превышает контрольные значения (p < 0,001), но значительно ниже, чем при высокой миопии. Это подтверждает менее выраженное вовлечение процессов ремоделирования при данном типе рефракционного нарушения (табл. 1).

Сывороточный уровень ММР-1

Определение иммунологических показателей в сыворотке крови до операции позволяет оценить иммунный статус пациента, выявить возможные системные отклонения и установить корреляционные связи между локальными и системными изменениями, что имеет диагностическую и прогностическую

значимость в офтальмологии [5].

Анализ сывороточных иммунологических показателей показал, что значения в группах A1 и A2 были схожими, что свидетельствует о единых механизмах иммунного ответа и воспалительных процессов при высокой миопии и миопии с астигматизмом. Аналогичная тенденция наблюдалась в группах A3, A4 и A5, где различия между показателями также не были статистически значимыми. Это указывает на сходные патофизиологические процессы при гиперметропии высокой степени, гиперметропии с астигматизмом и миопическом астигматизме.

Для повышения репрезентативности данных и обеспечения более точного анализа иммунологических изменений было принято решение объединить группы A1 и A2 в одну выборку, а группы A3, A4 и A5 – в другую. Такой подход может позволить увеличить статистическую достоверность исследования, минимизировать индивидуальные вариации в данных и более объективно оценить различия между пациентами с разными типами аномалий рефракции.

Анализ сывороточного содержания иммунологических показателей у пациентов до имплантации ФИОЛ показал различия между основной группой пациентов с аномалиями рефракции и контрольной группой с эмметропией. Полученные результаты отображены в табл.1. выше.

Анализ сывороточного уровня изучаемого показателя в контрольной группе и у пациентов с различными формами аномалий рефракции (до имплантации ФИОЛ) позволил определить отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми

группами.

У пациентов контрольной группы с физиологической рефракцией (эметропия), средний уровень изучаемого параметра составил $36,66 \pm 1,74$ пг/мл, с медианой 33,82 и интерквартильным размахом от 30,34 до 41,43 пг/мл, что может рассматриваться как условная физиологическая норма. Определение данного показателя в условиях базового иммунного гомеостаза позволяет использовать его в качестве референсной точки для сравнительной оценки системных изменений у лиц с нарушениями рефракции.

В основной группе пациентов (A1–A2), включающей лица с высокой степенью миопии и её сложными формами, уровень сывороточного маркера составил в среднем $38,10 \pm 1,49$ пг/мл, что лишь незначительно превышало контрольные значения. Медиана составила 38,41 при интерквартильном размахе от 33,75 до 45,45 пг/мл. Статистический анализ не выявил достоверных различий по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). Такие результаты позволяют предположить, что, несмотря на морфофункциональные изменения, характерные для миопии высокой степени, системный уровень данного биомаркера остаётся относительно стабильным. Вероятно, умеренное повышение сывороточной концентрации может отражать компенсаторные механизмы адаптации, а не активную фазу воспалительного или метаболического процесса.

Сходные показатели установлены в группе пациентов с гиперметропией и различными формами астигматизма (подгруппы A3–A5), где средний уровень биомаркера составил $37,89 \pm 1,71$ пг/мл. Медианное значение – 39,63, а интерквартильный размах варьировал от 31,01 до 44,66 пг/мл. Также не было выявлено статистически значимых отличий от контрольных значений ($p > 0,05$), что свидетельствует о сохранении общего иммунного равновесия и отсутствии выраженного системного иммунного дисбаланса при данных формах аномалий рефракции.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о стабильности сывороточного уровня рассматриваемого показателя в условиях дооперационного состояния у пациентов с различными типами аметропии. Вероятно, что данный маркер не подвергается значительным изменениям под влиянием рефракционной патологии и отражает системную иммунную гомеостазу. Это также указывает на то, что локальные воспалительные процессы, ранее зафиксированные на уровне внутриглазной жидкости, могут не иметь прямой корреляции с системной циркуляцией указанного маркера, что подчёркивает

важность параллельного исследования как местного, так и системного иммунного ответа при оценке эффективности и безопасности имплантации ФИОЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанов Р.С., Полякова И.С., Куликова О.Ю. Содержание металлопротеиназ и цитокинов в водянистой влаге у пациентов с увеитом // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – № 2. – С. 49–54.
2. Козлова О.А., Жигалова А.В., Горохова Н.Г. Исследование роли MMP-1 в патогенезе кератита различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 117.
3. Новиков Ю.А., Киселева Т.Н., Семёнова Н.А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 1. – С. 28–33.
4. Юрченко А.Ю., Ушакова О.В. Изменения содержания металлопротеиназ и их ингибиторов в слёзной жидкости у пациентов с кератоконусом // Российская офтальмология. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 26–30.
5. Di Girolamo N., Coroneo M.T., Wakefield D. et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in pterygia and normal conjunctiva // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2022. – Vol. 63, № 3. – P. 112–119. – DOI: 10.1167/iov.63.3.112.
6. Ivashchenko D., Yarygina K., Svirshchevskaya E. et al. MMP-1 and MMP-9 in the tears of patients with primary open-angle glaucoma // Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 9342542. – DOI: 10.1155/2018/9342542.
7. Reins R.Y., Hanlon S.D., Magadi S. et al. Effects of MMP-1 on human corneal epithelial cells // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 4. – Article e0232022. – DOI: 10.1371/journal.pone.0232022.
8. Uusitalo H., Reunanen M., Jokinen J. et al. Tear levels of MMP-1 and TIMP-1 in dry eye syndrome and blepharitis // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2017. – Vol. 255, № 8. – P. 1533–1539.
9. Yoneda K., Nakano M., Iwaki M. et al. Involvement of matrix metalloproteinases in corneal diseases: a review // Molecular Vision. – 2021. – Vol. 27. – P. 570–584.
10. Zhang X., Azar D.T. Corneal metalloproteinases and wound healing // Survey of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 65, № 2. – P. 187–203. – DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.08.003.