

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-83-90>



# Роль матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ — 1 при эндогенных увеитах у детей

М.А. Храброва , Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Е.В. Денисова, О.В. Безнос

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель работы** — определение содержания матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ — 1 (ТИМП-1) в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК), а также анализ корреляций этих показателей с клиническим течением эндогенного увеита у детей. **Материал и методы.** Обследовано 74 пациента в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем  $10,57 \pm 3,29$  года), 131 глаз с увеитом. Содержание ММП-9 определено в 281 пробе СЖ и 48 пробах СК. В динамике ММП-9 в СЖ исследована у 55 пациентов (100 глаз), в СК у 9 детей. Содержание ТИМП-1 исследовано в 173 пробах СЖ, 25 пробах СК. В динамике ТИМП-1 в СЖ исследован у 31 пациента (56 глаз). Концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов ELISA kit for MMP-9 / ELISA Kit for tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (Cloud-Clone Corp, США). **Результаты.** У детей с увеитом отмечено снижение содержания ММП-9 в СЖ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,09$ ), наиболее высокая концентрация ММП-9 выявлена при панuveите в сравнении с передним и периферическим увеитами ( $p = 0,01$ ), отмечено увеличение содержания ТИМП-1 в СЖ при III степени пролиферативных изменений в сравнении с I и II ( $p = 0,16$ ). Выявлено увеличение содержания ТИМП-1 в СЖ при субактивном/вялотекущем увеите в сравнении с неактивным ( $p = 0,08$ ). Обнаружен дисбаланс ММП-9 по отношению к ТИМП-1 в СЖ. В раннем послеоперационном периоде отмечается повышение содержания ММП-9 и снижение ТИМП-1 в СЖ с возвращением к исходному уровню, что соответствует нормальному заживлению ран. **Заключение.** Увеличение содержания ТИМП-1 в СЖ ассоциировано с субактивным/вялотекущим увеитом. Содержание ММП-9 в СЖ коррелирует со стадией пролиферативного процесса. Более высокое содержание ММП-9 в СЖ при панuveите в сравнении с передним и периферическим увеитами связано с вовлечением в воспалительный процесс всех отделов сосудистой оболочки глаза. Снижение ММП-9 в СЖ, вероятно, объясняется ингибирующим действием глюкокортикостероидной (ГКС) терапии.

**Ключевые слова:** увеит; матричная металлопротеиназа-9; тканевый ингибитор металлопротеиназ — 1; дети; слезная жидкость; сыворотка крови; биохимическое исследование

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Храброва М.А., Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Безнос О.В. Роль матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ — 1 при эндогенных увеитах у детей. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (1): 83-90. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-83-90>

# The role of matrix metalloproteinase-9 and the tissue inhibitor of metalloproteinase — 1 in endogenous uveitis in children

Maria A. Khrabrova , Ludmila A. Katargina, Natalia B. Chesnokova, Ekaterina V. Denisova, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya- Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
lovin68@yandex.ru

**Purpose:** to determine the content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases — 1 (TIMP-1) in the tear and blood serum (BS) and to analyze how these parameters correlate with the clinical course of endogenous uveitis in children. **Materials and methods.** 131 eyes with uveitis of 74 patients aged 3 to 17 (mean age  $10.57 \pm 3.29$  years) were examined. The content of MMP-9 was found in 281 samples of the tear and 48 samples of BS. The dynamics of MMP-9 in the tear was studied in 55 patients (100 eyes), in BS — in 9 children. The content of TIMP-1 was studied in 173 tear samples and 25 BS samples. The dynamics of TIMP-1 was studied in the tear of 31 patients (56 eyes). The concentration of MMP-9 and TIMP-1 was determined by enzyme immunoassay (ELISA) using the kits ELISA for MMP-9/ELISA for tissue metalloproteinase inhibitor 1 (Cloud clone corporation, USA). **Results.** The content of MMP-9 in the tear dropped compared to the control group ( $p = 0.09$ ). The highest content of MMP-9 in panuveitis was found in the tear as compared to the anterior and intermediate uveitis ( $p = 0.01$ ). The highest MMP-9 concentration was found in cases of 3rd degree of proliferation, in contrast to the 1st and 2nd degrees ( $p = 0.16$ ). An increased content of TIMP-1 was found in the tear in subactive/intermediate uveitis in contrast to inactive uveitis ( $p = 0.08$ ). An imbalance of MMP-9 was revealed in relation to TIMP-1 in the tears. In the early postoperative period, an increase in the content of MMP-9 and a decrease in TIMP-1 in the tear returning to the initial level was noted, which corresponds to normal wound healing. **Conclusion.** An increase in the content of TIMP-1 in the tear is associated with subactive/intermediate uveitis. The content of MMP-9 in the tear correlates with the proliferative process stage. A higher MMP-9 content in the tear in panuveitis, in contrast to the anterior and intermediate uveitis is associated with the involvement of all sections of the choroid of the eye into the inflammatory process. The decrease in the content of MMP-9 in the tears is probably explained by the inhibitory effect of glucocorticosteroid (GCS) therapy.

**Keywords:** uveitis; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitors of matrix metalloprotease — 1; children; tear fluid; blood serum; biochemical study

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Khrabrova M.A., Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., Beznos O.V. The role of matrix metalloproteinase-9 and the tissue inhibitor of metalloproteinase — 1 in endogenous uveitis in children. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (1): 83-90 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-83-90>

Увеит представляет серьезную угрозу для зрительных функций. Распространенность увеита у детей составляет около 30 на 100 тыс. случаев [1, 2]. Быстрое развитие осложнений, таких как пролиферативный синдром, вторичная глаукома, осложненная катаракта, макулярный отек, а также склонность к генерализации играют отягчающую роль в течении данного заболевания [2–4].

На сегодняшний день, несмотря на комплексный подход к диагностике и лечению, не всегда удается достичь стабилизации воспалительного процесса, что побуждает к поиску новых путей решения этой проблемы. Помимо изучения иммунологического аспекта патогенеза, перспективным представляется оценка роли протеиназно-ингибиторного баланса в воспалительных заболеваниях глаз, в частности матричных металлопротеиназ (ММП).

ММП — семейство внеклеточных протеиназ, которые могут разрушать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), а также участвуют в патогенезе таких заболеваний, как ревматоидный артрит, остеоартрит, периодонтит, язвенная болезнь, аутоиммунные заболевания, гипертония [5]. Кроме того, ММП участвуют в воспалении, ангиогенезе и заживлении ран [6]. Установлено, что ММП в норме экспрессируются в передней части увеального тракта [7].

Исследования роли ММП-9 при увеитах немногочисленны. В эксперименте на кроликах и крысах во влаге передней камеры (ВПК) обнаружены повышенные уровни ММП [8, 9]. Повышенные уровни ММП-9 выявлены также в ВПК взрослых пациентов с активным увеитом [10]. Нами при исследовании 20 проб ВПК детей с увеитом установлено более высокое содержание ММП-9, чем в контрольной группе (дети с врожденной катарактой). Кроме того, впервые выявлена корреляция содержания ММП-9 в ВПК с усилением пролиферативного процесса при увеите [11].

Функция ММП регулируется их естественными ингибиторами, одним из которых является тканевой ингибитор металлопротеиназ — 1 (ТИМП-1), образующий с ними комплекс в соотношении 1:1 [12].

Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов в межклеточном матриксе является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать существенное воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию [13].

Поскольку ММП-9 и ТИМП-1 могут рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень, а данные об уровне ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови (СК) и

слезной жидкости (СЖ) у пациентов с эндогенным увеитом отсутствуют, **ЦЕЛЬЮ** нашей работы явилось определение их содержания и анализ корреляций данных показателей с клиническим течением эндогенного увеита у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января по октябрь 2021 г. в отделе патологии глаз у детей НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследовано 74 пациента (131 глаз с увеитом), в том числе 34 мальчика, 40 девочек, в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем  $10,57 \pm 3,29$  года). Оценка активности и локализации воспаления проводилась в соответствии с критериями, разработанными международной группой по изучению увеитов [14].

Передний увеит диагностирован у 28 пациентов, периферический — у 30, панuveит — у 16. У 16 детей увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), у 4 — с HLA-B27, у 3 — определена герпес-вирусная этиология, у одного ребенка — болезнь Фогта — Коянаги — Харада, у 50 — увеит носил идиопатический характер.

Оценка выраженности пролиферативного синдрома осуществлялась по классификации, предложенной в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца [15]. Проплиферация I степени отмечена в 37 глазах, II степени — в 46 глазах, III степени — в 22 глазах, отсутствие пролиферативных изменений — в 26 глазах.

Все пациенты получали противовоспалительную терапию в зависимости от активности и тяжести воспалительного процесса: в виде инстилляций глюкокортикостероидов (ГКС) — 100% пациентов, системного применения ГКС — 2,7% пациентов, иммуносупрессивных препаратов — 51,4% пациентов.

Содержание ММП-9 определяли у 72 пациентов с увеитом (281 проба СЖ, 48 проб СК). В динамике ММП-9 в СЖ исследована у 55 пациентов (100 глаз), в СК — у 9 детей.

Содержание ТИМП-1 исследовано у 59 пациентов с увеитом (173 пробы СЖ, 25 проб СК). В динамике ТИМП-1 исследован только в СЖ у 31 пациента (56 глаз).

Группу сравнения составили соматически здоровые дети с допустимой слабой степенью миопии, ММП-9 в СЖ исследовали у 4 детей (8 глаз), ММП-9 в СК — у 2 детей, ТИМП-1 в СЖ — у 3 детей (5 глаз).

СЖ собирали с помощью полосок стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм, которые закладывали за нижнее веко на 5 мин. Минимум за 8 ч до взятия слезы пациенты не закапывали лекарственные препараты. Для определения содержания ММП-9 и ТИМП-1 в СК использовали кровь, взятую для биохимического анализа, входящего в стандарт обследования.

Компоненты слезы элюировали 0,05М фосфатным буфером pH 7,4 в соотношении 1:10 (по массе) в течение 30 мин, затем центрифугировали 10 мин при 5000 об/мин, отбирали надосадочную жидкость и хранили аликвоты при  $-70^{\circ}\text{C}$  до исследования. Концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом ИФА с помощью диагностических наборов ELISA Kit for matrix metalloproteinase 9, Human и ELISA Kit for tissue inhibitor of metalloproteinase 1, Human (Cloud-Clone Corp, США). Определение оптической плотности образцов при 450 нм проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США). Содержание ММП-9, ТИМП-1 выражали в нг/мл.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Analysis ToolPak MS Excel, Statistica. При статистическом анализе проверка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При нормаль-

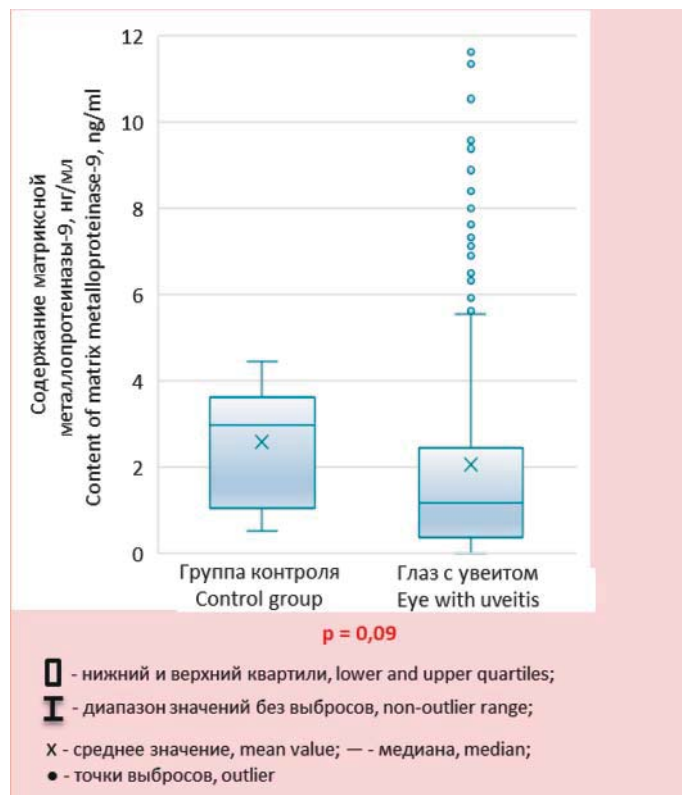
ном распределении показателей результаты представлены в виде среднего арифметического ( $M$ )  $\pm$  стандартное квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), при ненормальном распределении показателей — как медиана ( $Me$ ) (первый квартиль  $Q_1$ ; третий квартиль  $Q_3$ ). Парное межгрупповое сравнение при нормальном распределении показателей производилось по t-тесту Стьюдента, при ненормальном распределении с использованием U-теста Манна — Уитни. При сравнении более двух выборок при нормальном распределении показателей использовался дисперсионный анализ ANOVA, при ненормальном распределении показателей использовался дисперсионный анализ Крускала — Уоллиса. За критический уровень значимости принято значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей с увеитом содержание ММП-9 в СЖ варьировало от 0,01 до 21,81 нг/мл и составило  $Me = 1,19$  (0,37; 2,45) нг/мл, в контрольной группе — от 0,54 до 4,45 нг/мл (в среднем  $2,58 \pm 1,43$  нг/мл). Следует подчеркнуть больший разброс значений и выявленную тенденцию к снижению содержания ММП-9 в СЖ у детей с увеитом по сравнению с группой контроля ( $p = 0,09$ , рис. 1).

Анализ содержания ММП-9 в СЖ при различной локализации увеита выявил более высокий уровень ММП-9 при панuveитах ( $p = 0,01$ ), чем при передних и периферических увеитах (рис. 2, табл. 1).

Выявленный рост уровня ММП-9 в СЖ с возрастом (табл. 1), вероятно, связан с увеличением количества панuveитов как фактора, влияющего на уровень ММП-9 в СЖ. Так, доля панuveитов в группе от 3 до 6 лет составила 7,2%, от 7 до 11 — 33,9%, от 12 до 18 — 58,9%. Двухфакторный анализ



**Рис. 1.** Содержание ММП-9 в СЖ в группе контроля и в глазах с увеитом

**Fig. 1.** The content of matrix metalloproteinase-9 in tears in the control group and in the eyes with uveitis

(независимая оценка влияния возраста и локализации воспаления) подтвердил отсутствие связи возраста и содержания ММП-9 в СЖ ( $p > 0,05$ ).

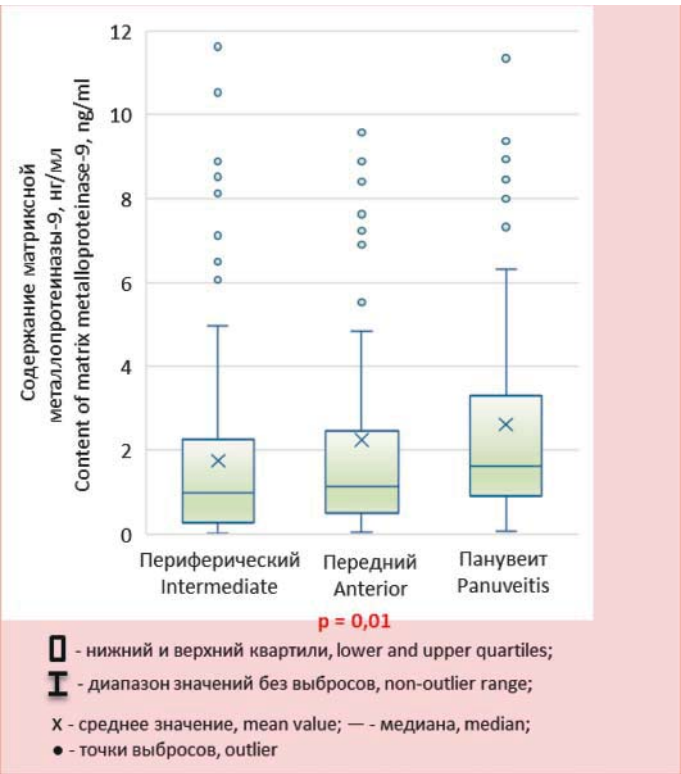
Отмечена тенденция к увеличению содержания ММП-9 в СЖ при III степени пролиферации в сравнении с I и II ( $p = 0,16$ ) (табл. 1).

Различий в содержании ММП-9 в СЖ у детей при разной активности воспаления не выявлено ( $p > 0,05$ ). Возможно, это связано с ингибирующим действием ГКС терапии на ММП-9. Проведение двухфакторного анализа подтвердило отсутствие связи активности увеита с содержанием ММП-9 в СЖ при различной локализации воспаления ( $p > 0,05$ ).

Содержание ММП-9 в СК было значительно выше, чем в СЖ, в диапазоне от 10,30 до 680,90 нг/мл,  $Me = 45,30$  (32,60; 74,35) нг/мл. Содержание ММП-9 в СК в контрольной группе составило от 32,6 до 61,8 нг/мл (в среднем  $47,20 \pm 20,65$  нг/мл). Корреляционный анализ показал отсутствие связи между содержанием ММП-9 в СЖ и СК ( $R^2 = 0,0018$ , рис. 3).

Анализ содержания ММП-9 в СК в зависимости от активности, локализации увеита, степени пролиферации, возраста ребенка статистически достоверных связей и тенденций не выявил. Учитывая большой разброс данных, можно заключить, что определение содержания ММП-9 в СК при увеите неинформативно.

Для оценки возможного влияния хирургического вмешательства на содержание ММП-9 в СЖ выделена группа, в которую вошли 37 детей (46 глаз), прооперированных по поводу катаракты (17 глаз), глаукомы (20 глаз), фиброза стекловидного тела (8 глаз). Субтеноновое введение триамцинолона проведено в одном глазу.



**Рис. 2.** Содержание ММП-9 в СЖ при разной локализации воспалительного процесса

**Fig. 2.** The content of matrix metalloproteinase-9 in tears with different localization of the inflammation process

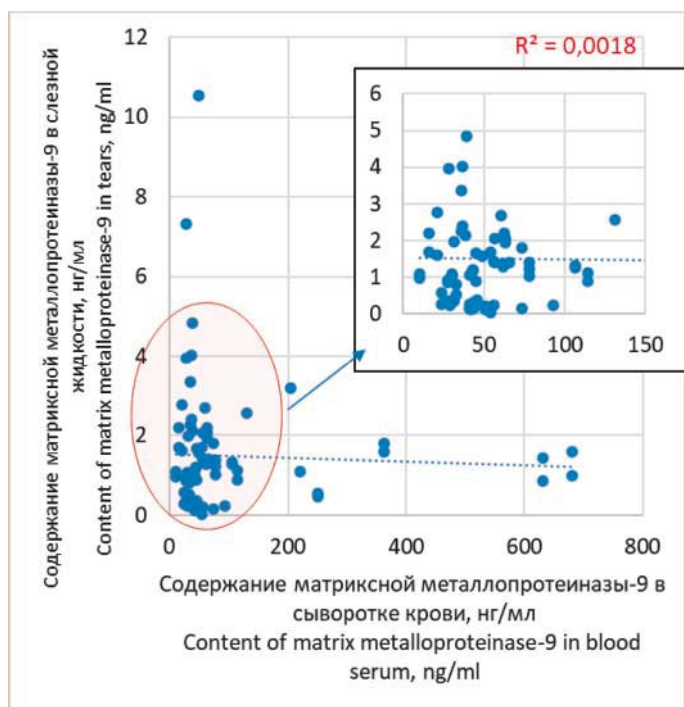
**Таблица 1.** Содержание ММП-9 в СЖ при различной активности, локализации воспалительного процесса, степени пролиферации и разном возрасте пациентов  
**Table 1.** The content of matrix metalloproteinase-9 in tears at different activity, localization of the inflammatory process, degree of proliferation and age of patients

| Характеристика пациентов<br>Characteristics of patients |                                     | Содержание ММП-9, нг/мл<br>The content of matrix metalloproteinase-9, ng/ml |              |               |                   |       |       |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-------------------|-------|-------|
|                                                         |                                     | n                                                                           | мин.<br>min. | макс.<br>max. | медиана<br>median | $Q_1$ | $Q_3$ |
| Активность воспаления<br>Inflammatory activity          | Неактивный, ремиссия<br>Inactive    | 102                                                                         | 0,03         | 11,62         | 1,10              | 0,37  | 2,24  |
|                                                         | Субактивный/вялотекущий<br>Moderate | 118                                                                         | 0,01         | 21,81         | 1,25              | 0,59  | 2,57  |
|                                                         | Активный/обострение<br>Severe       | 61                                                                          | 0,04         | 9,38          | 1,10              | 0,27  | 2,48  |
| Локализация увеита<br>Localization of uveitis           | Передний<br>Anterior                | 98                                                                          | 0,03         | 21,81         | 1,13              | 0,51  | 2,43  |
|                                                         | Периферический<br>Intermediate      | 127                                                                         | 0,01         | 11,62         | 0,97              | 0,29  | 2,22  |
|                                                         | Панувеит<br>Panuveitis              | 56                                                                          | 0,03         | 11,34         | 1,44              | 0,89  | 2,96  |
| Степень пролиферации<br>Degree of proliferation         | I                                   | 88                                                                          | 0,03         | 11,34         | 1,32              | 0,32  | 2,42  |
|                                                         | II                                  | 93                                                                          | 0,04         | 9,38          | 0,97              | 0,29  | 2,50  |
|                                                         | III                                 | 37                                                                          | 0,01         | 21,81         | 1,93              | 0,55  | 3,19  |
| Возрастная группа, лет<br>Age group, years              | 3–6                                 | 23                                                                          | 0,03         | 4,15          | 0,47              | 0,19  | 1,12  |
|                                                         | 7–11                                | 143                                                                         | 0,03         | 21,81         | 1,05              | 0,31  | 2,51  |
|                                                         | 12–18                               | 115                                                                         | 0,01         | 11,34         | 1,40              | 0,57  | 2,67  |

**Примечание.** n — количество проб, мин. — минимальное значение, макс. — максимальное значение,  $Q_1$  — первый квартиль,  $Q_3$  — третий квартиль.

**Note.** n — number of samples, min. — minimum value, max. — maximum value,  $Q_1$  is the first quartile,  $Q_3$  is the third quartile.





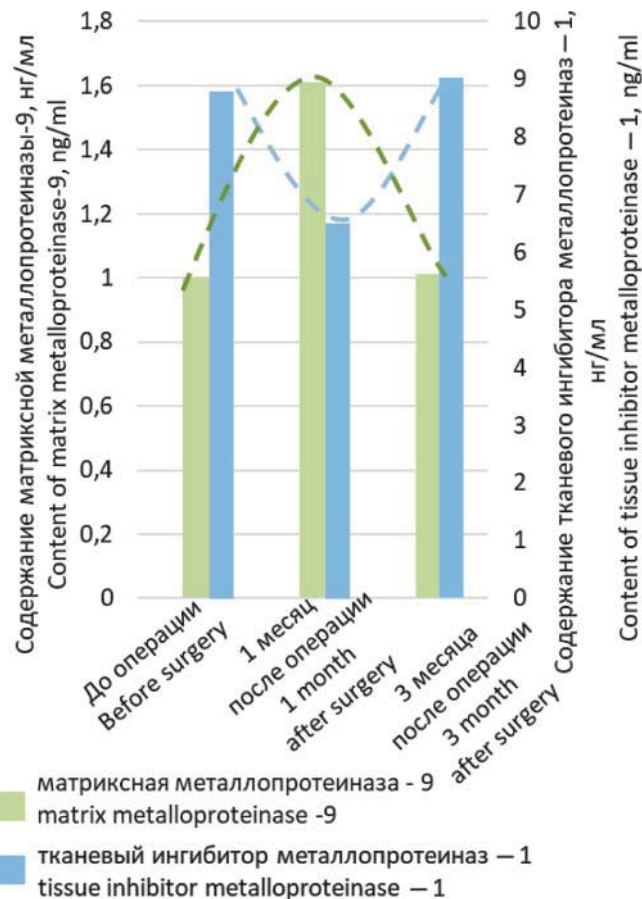
**Рис. 3.** Корреляционный анализ связи между содержанием ММП-9 в СЖ и СК  
**Fig. 3.** Correlation between the content of matrix metalloproteinase-9 in tears and blood serum

Содержание ММП-9 в СЖ в дооперационном периоде составило от 0,01 до 11,62 нг/мл (Me = 1,00 (0,29; 2,44) нг/мл). В раннем послеоперационном периоде (1 мес) выявлена тенденция к увеличению уровня ММП-9 (Me = 1,61 (0,70; 4,43) нг/мл),  $p = 0,1$ , тогда как к 3-му месяцу после операции этот показатель стремился к дооперационному (рис. 4). У всех пациентов процесс заживления протекал без особенностей, избыточного рубцевания не отмечено.

Представляет интерес тот факт, что сходные тенденции выявлены и в СК. Зафиксировано повышение уровня ММП-9 в раннем послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным ( $p = 0,02$ ). Так, в дооперационном периоде содержание ММП-9 в СК составило Me = 55,50 (46,85; 70,00) нг/мл, в раннем послеоперационном периоде — Me = 85,85 (43,53; 311,10) нг/мл (рис. 5). Возможно, данный результат отражает системный ответ организма на локальное повреждение, однако следует также учитывать и другие факторы (введение препаратов для наркоза, стресс).

Таким образом, выявлено наиболее высокое содержание ММП-9 в СЖ при панuveите в сравнении с передним и периферическим увеитами, что связано с вовлечением в воспалительный процесс всех отделов сосудистой оболочки глаза. Отмечена тенденция к снижению содержания ММП-9 в СЖ по сравнению с группой контроля, что, вероятно, связано с ингибирующим действием ГКС-терапии. Выявлен рост содержания ММП-9 в СЖ по мере усиления пролиферативного процесса, что объясняется возможным профибротическим действием ММП-9 [16]. Показан рост ММП-9 в СЖ и СК через 1 мес после операции и возвращение к исходным значениям к 3-му месяцу послеоперационного периода, что отражает нормальное течение процесса заживления раны [17].

ММП регулируются на нескольких уровнях, включая транскрипцию, секрецию, активацию и ингибирование.



**Рис. 4.** Содержание ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ в до- и послеоперационном периодах  
**Fig. 4.** The content of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase — 1 in tears in the pre- and postoperative periods

Ингибирование ММП осуществляется эндогенными гликопротеинами, известными как ТИМП [7]. Специфичным ингибитором ММП-9 является ТИМП-1, его содержание также было исследовано в СЖ и СК у детей с увеитом для понимания роли в течении воспалительного процесса.

Содержание ТИМП-1 в СЖ варьировало от 2,44 до 25,98 нг/мл, Me = 8,51 (5,83; 10,93) нг/мл и не отличалось от группы контроля, где содержание ТИМП-1 составило от 2,27 до 12,66 (в среднем  $7,73 \pm 4,72$  нг/мл).

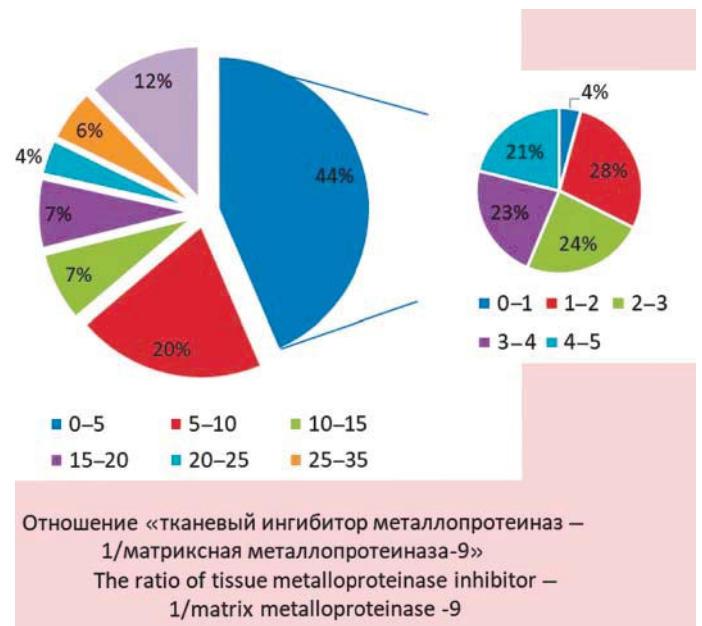
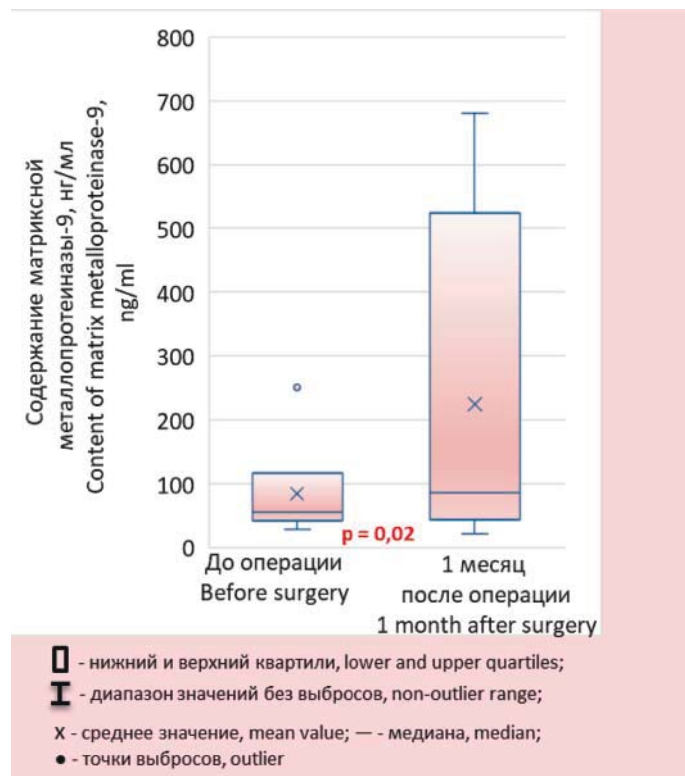
Выявлена тенденция к увеличению уровня ТИМП-1 в СЖ при субактивном/вялотекущем увеите в сравнении с неактивным воспалительным процессом ( $p = 0,08$ ), что может быть ответом на возможное увеличение синтеза ММП-9 при воспалении (табл. 2).

Содержание ТИМП-1 в СЖ не различалось при разной локализации увеита, степени пролиферации, возрасте пациентов (табл. 2). Корреляционный анализ не выявил связи между содержанием ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ ( $R^2 = 0,151$ ).

Индивидуальный анализ показал дисбаланс ТИМП-1 и ММП-9 в СЖ у детей с увеитом в соотношении 7 к 1 (рис. 6), однако связи данного нарушения с клиническими проявлениями увеита не установлено.

В СК содержание ТИМП-1 варьировало от 6,05 до 21,55 нг/мл и составило в среднем  $14,98 \pm 4,04$  нг/мл. Статистически достоверных связей и тенденций содержания ТИМП-1 в СК с клиническими проявлениями увеита, в отличие от СЖ, не выявлено.

С учетом динамики содержания ММП-9 в СЖ в раннем послеоперационном периоде проведен анализ содержания его ингибитора в СЖ в до- и послеоперационном периодах у 26 детей (40 глаз), прооперированных по поводу катаракты



**Рис. 5.** Содержание ММП-9 в СК в до- и послеоперационном периодах

**Fig. 5.** The content of matrix metalloproteinase-9 in blood serum in the pre- and postoperative periods

**Рис. 6.** Доля детей с увеитом с разным соотношением ТИМП-1/ММП-9 в СЖ

**Fig. 6.** The proportion of children with uveitis with a different ratio of tissue metalloproteinase inhibitor - 1/matrix metalloproteinase-9 in tears

**Таблица 2.** Содержание ТИМП-1 в СЖ в зависимости от активности, локализации воспалительного процесса, степени пролиферации и возраста пациентов

**Table 2.** The content of the tissue inhibitor metalloproteinase-1 in tears, depending on the activity, localization of the inflammatory process, the degree of proliferation and age of patients

| Характеристика пациентов<br>Characteristics of patients |                                     | Содержание тканевого ингибитора металлопротеиназ — 1, нг/мл<br>The content of the tissue inhibitor metalloproteinase — 1, ng/ml |              |               |                   |                |                |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-------------------|----------------|----------------|
|                                                         |                                     | n                                                                                                                               | мин.<br>min. | макс.<br>max. | медиана<br>median | Q <sub>1</sub> | Q <sub>3</sub> |
| Активность воспаления<br>Inflammatory activity          | Неактивный, ремиссия<br>Inactive    | 59                                                                                                                              | 2,59         | 20,02         | 7,61              | 5,09           | 10,51          |
|                                                         | Субактивный/вялотекущий<br>Moderate | 79                                                                                                                              | 2,44         | 21,71         | 8,83              | 6,88           | 10,63          |
|                                                         | Активный/обострение<br>Severe       | 35                                                                                                                              | 2,79         | 25,98         | 8,28              | 4,28           | 11,85          |
| Локализация увеита<br>Localization of uveitis           | Передний<br>Anterior                | 66                                                                                                                              | 2,44         | 21,71         | 8,42              | 6,50           | 10,39          |
|                                                         | Периферический<br>Intermediate      | 78                                                                                                                              | 2,77         | 17,43         | 8,41              | 5,24           | 11,04          |
|                                                         | Панувеит<br>Panuveitis              | 29                                                                                                                              | 2,44         | 25,98         | 8,83              | 6,20           | 12,21          |
| Степень пролиферации<br>Degree of proliferation         | I                                   | 46                                                                                                                              | 2,44         | 24,30         | 9,33              | 6,70           | 11,07          |
|                                                         | II                                  | 62                                                                                                                              | 2,44         | 25,98         | 7,72              | 5,36           | 10,32          |
|                                                         | III                                 | 21                                                                                                                              | 3,63         | 20,02         | 8,62              | 5,30           | 13,05          |
| Возрастная группа, лет<br>Age group, years              | 3-6                                 | 11                                                                                                                              | 4,83         | 13,37         | 8,42              | 7,16           | 9,82           |
|                                                         | 7-11                                | 89                                                                                                                              | 2,44         | 25,98         | 8,41              | 5,22           | 10,86          |
|                                                         | 12-18                               | 73                                                                                                                              | 2,77         | 17,57         | 8,61              | 6,35           | 11,45          |

**Примечание.** n — количество проб, мин. — минимальное значение, макс. — максимальное значение, Q<sub>1</sub> — первый квартиль, Q<sub>3</sub> — третий квартиль.

**Note.** n — number of samples, min. — minimum value, max. — maximum value, Q<sub>1</sub> is the first quartile, Q<sub>3</sub> is the third quartile.

(10 глаз), глаукомы (20 глаз), фиброза стекловидного тела (9 глаз), субтенонового введения триамцинолона (1 глаз).

Содержание ТИМП-1 в СЖ в дооперационном периоде составило от 2,44 до 20,02 нг/мл ( $M = 8,59$  (5,47; 13,64) нг/мл). В раннем послеоперационном периоде (1 мес) отмечено снижение его содержания ( $M = 6,42$  (5,29; 10,86) нг/мл), тогда как к 3-му месяцу уровень содержания ТИМП-1 в СЖ соответствовал дооперационному периоду ( $M = 9,08$  (6,89; 12,73) нг/мл), что отражает нормальный процесс заживления.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что у детей и подростков увеит менее распространен, чем у взрослых, большая частота хронизации и тяжести клинического течения воспаления приводит к более высокому риску развития осложнений и необратимой потере зрения, что требует дальнейшего изучения патогенеза заболевания [1, 4, 18]. ММП-9 является важным компонентом системы протеолиза и достаточно изучена при различной офтальмопатологии.

В частности, выявлено значительное повышение концентрации ММП-9 в СЖ у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [19–21], диабетической ретинопатией [22], блефаритом, конъюнктивохалазисом, аллергическими заболеваниями глаз, синдромом сухого глаза, склеритом [23, 24] по сравнению с группой контроля. Показано также увеличение соотношения ТИМП-1/ММП-9 у пациентов с ПОУГ [19, 25]. Однако изучение этих показателей при увеитах представлено лишь в единичных публикациях [8–11].

Нами отмечено наиболее высокое содержание ММП-9 в СЖ при панuveите, что можно объяснить вовлечением в воспалительный процесс всех отделов сосудистой оболочки глаза, а следовательно, и более высокую экспрессию ММП.

Несмотря на то, что по данным немногочисленных исследований для активного увеита характерна повышенная экспрессия ММП-9 в ВПК [8–10], нами отмечена тенденция к снижению его содержания в СЖ по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, связано с влиянием противовоспалительной терапии. В литературе описано ингибирующее действие локальных и системных ГКС на ММП-9 в СЖ [26–28].

Баланс между ММП-9 и ТИМП-1 важен для поддержания гомеостаза; этот показатель изучен, в частности, для структур передней части сосудистой оболочки глаза [7]. Выявленное нами нарушение баланса между ТИМП-1 и ММП-9 в СЖ детей с увеитом, вероятно, обусловлено такими факторами, как ингибирующее влияние ГКС на ММП-9 и ранний послеоперационный период.

В предыдущем исследовании нами был выявлен рост уровня ММП-9 в ВПК у детей с увеитом по мере усиления пролиферативного процесса [11], аналогичные результаты получены в настоящем исследовании в СЖ, что объясняется возможным профибротическим действием ММП-9 [16].

Нами отмечена также тенденция к увеличению содержания ТИМП-1 в СЖ при субактивном/вялотекущем увеите в сравнении с неактивным. Требуется дальнейшее изучение диагностической значимости определения содержания ТИМП-1 в СЖ у детей с увеитом как дополнительного критерия для определения активности воспаления.

Для нормального заживления ран характерно умеренное повышение ММП, однако его избыточный или сниженный уровень препятствует нормальному заживлению раневой поверхности. Недостаток ММП приводит к недостаточному обновлению внеклеточного матрикса (ВКМ), тогда

как избыточное накопление — к чрезмерному разрушению ВКМ и нарушению его опорных функций [17].

Нами проанализирован уровень ММП-9 через 1 и 3 мес после оперативного вмешательства. Отмечена тенденция к его росту через 1 мес, тогда как к 3-му месяцу послеоперационного периода уровень ММП-9 в СЖ соответствовал дооперационному. Напротив, отмечено снижение содержания ТИМП-1 в СЖ через 1 мес после оперативного вмешательства, тогда как к 3-му месяцу уровень содержания ТИМП-1 в СЖ соответствовал дооперационному, что свидетельствует о завершении процесса заживления.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлена тенденция к увеличению содержания ТИМП-1 в СЖ при субактивном/вялотекущем увеите в сравнении с неактивным.

2. Отмечено наиболее высокое содержание ММП-9 в СЖ при панuveите в сравнении с передним и периферическим увеитами, что связано с вовлечением в воспалительный процесс всех отделов сосудистой оболочки глаза.

3. У детей с увеитом отмечена тенденция к снижению содержания ММП-9 в СЖ по сравнению с группой контроля, что, вероятно, связано с ингибирующим действием ГКС-терапии.

4. У детей с увеитом выявлен дисбаланс соотношения ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ, что может отражать большее влияние ГКС-терапии на ММП-9.

5. Выявлен рост уровня ММП-9 в СЖ у детей с увеитом по мере усиления пролиферативного процесса.

## Литература/References

1. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology*. 2005 Jul; 112 (7): 1287–92. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.01.044
2. Nagpal A, Leigh JF, Acharya NR. Epidemiology of uveitis in children. *International Ophthalmology Clinics*. 2008; 48 (3): 1–7. doi: 10.1097/iio.0b013e31817d740e
3. Cunningham ET. Uveitis in children. *Ocular Immunology and Inflammation*. 200; 8 (4): 251–61. doi:10.1076/ocii.8.4.251.6459
4. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. Москва: Медицина; 2000. [Katargina L.A., Khvatova A.V. Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow: Meditsina; 2000 (In Russ.).]
5. Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 117 (2): 56–8. [Aksenenko M.B., Ruksha T.G. Influence of matrix metalloproteinase-9 selective inhibition on the collagenic fibres content in internal organs. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2013; 117 (2): 56–8 (In Russ.).]
6. Ries C, Petrides PE. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995 Jun; 376 (6): 345–55. PMID: 7576228.
7. Lan J. Expression and distribution of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the human iris and ciliary body. *Br J of Ophthalmol*. 2003; 87 (2): 208–11. doi:10.1136/bjo.87.2.208
8. Girolamo ND, Verma MJ, McCluskey PJ, Lloyd A, Wakefield D. Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis. *Current Eye Research*. 1996; 15 (10): 1060–8. doi:10.3109/02713689609017656
9. Cuello C. Neutrophil accumulation correlates with type IV collagenase/gelatinase activity in endotoxin induced uveitis. *Br J of Ophthalmol*. 2002; 86 (3): 290–5. doi: 10.1136/bjo.86.3.290
10. El-Shabrawi Y, Christen WG, Foster CS. Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$ , interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic uveitis. *Current Eye Research*. 2000; 20 (3): 211–4. doi:10.1076/0271-3683(200003)2031-9ft211
11. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В. Содержание матриксной металлопротеиназы-9 во влаге передней камеры у детей с эндогенным увеитом. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2022; 17 (3): 15–20. [Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., Khrabrova M.A., Beznos O.V. The content of matrix metalloproteinase-9 in aqueous humor of the eyes in children with endogenous



- uveitis. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022; 17 (3): 15–20 (In Russ.)). doi: 10.17816/rpoj109014
12. Zitzka O, Kukacka J, Krizkov S, et al. Matrix metalloproteinases. *Current Medicinal Chemistry*. 2010; 17 (31): 3751–68. doi:10.2174/092986710793213724
  13. Хасигов П.З., Подобед О.В., Кцоева С.А. и др. Металлопротеиназы матрикса нормальных тканей человека. *Биохимия*. 2001; 66 (2): 167–79. [Hasigov P.Z., Podobed O.V., Kcoeva S.A., et al. Matrix metalloproteinases in normal human tissues. *Biochemistry*. 2001; 66 (2): 167–79 (In Russ.)). [https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2001/66-02-0167/#\\_pdf](https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2001/66-02-0167/#_pdf)
  14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140 (3): 509–16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
  15. Петровская М.С., Денисова Е.В., Слепова О.С., Катаргина Л.А. Роль инфекционных факторов в развитии пролиферативного синдрома при эндогенных увеитах у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012; 2: 28–31. [Petrovskaya M.S., Denisova E.V., Slepova O.S., Katargina L.A. The role of infectious factors in the development of proliferative syndrome in the children presenting with endogenous uveitis. *Russian pediatric ophthalmology*. 2012; 2: 28–31 (In Russ.)).]
  16. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Disease Models & Mechanisms*. 2014; 7 (2): 193–203. doi:10.1242/dmm.012062
  17. Wong TT, Sethi C, Daniels JT, et al. Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. *Survey of Ophthalmology*. 2002; 47(3): 239–56. doi:10.1016/s0039-6257(02)00287-4
  18. Clarke SLN, Sen ES, Raman AN. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14 (1). doi:10.1186/s12969-016-0088-2
  19. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В. и др. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2011; 12 (4): 162–5. [Rukina D.A., Gadadova L.P., Markelova E.V., et al. Immunological aspects of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2011; 12 (4): 162–5 (in Russ.)).]
  20. Маркелова Е.В., Кириенко А.В. Состояние межклеточного матрикса у пациентов с глаукомой. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 2: 56. [Markelova E.V., Kirienko A.V. The state of the intercellular matrix in patients with glaucoma. *Modern problems of science and education*. 2014; 2: 56 (In Russ.)). <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=292>
  21. Солоков В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матриксные металлопротеиназы-2 и -9 в слезной жидкости у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2013; 4: 21–9. [Sokolov V.A., Levanova O.N., Nikiforov A.A. Matrix metalloproteinase-9 as a biomarker of glaucoma. *Glaucoma*. 2013; 4: 21–9 (In Russ.)).]
  22. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А. и др. Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензинпревращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией. *Офтальмология*. 2020; 17 (4): 771–8. [Neroev V.V., Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., et al. Variation of concentrations of Angiotensin II, Angiotensin-converting enzyme and matrix metalloproteinase-9 in tears and serum of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (4): 771–8 (In Russ.)). doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-771-778
  23. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán J.A. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Research*. 2008; 40 (6): 315–21. doi:10.1159/000150445
  24. Sambursky R, O'Brien TP. MMP-9 and the perioperative management of LASIK surgery. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2011; 22 (4): 294–303. doi:10.1097/icu.0b013e32834787bb
  25. Маркелова Е.В., Овчинникова О.В., Хохлова А.С. и др. Роль матриксной 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. [Markelova E.V., Ovchinnikova O.V., Khokhlova A.S., et al. The role of matrix metalloproteinase 9 and its inhibitors in scarring processes following surgery for primary open-angle glaucoma. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2019; 63 (4): 72–80 (In Russ.)). doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.72-80
  26. Eberhardt W, Schulze M, Engels C, Klasmeier E, Pfeilschifter J. Glucocorticoid-mediated suppression of cytokine-induced matrix metalloproteinase-9 expression in rat mesangial cells: Involvement of nuclear factor-κB and ets transcription factors. *Molecular Endocrinology*. 2002; 16 (8): 1752–66. doi:10.1210/me.2001-0278
  27. Mohd Nasir NA, Agarwal R, Krasilnikova A, Sheikh Abdul Kadir SH, Iezhitsa I. Effect of dexamethasone on the expression of MMPs, adenosine A1 receptors and NFKB by human trabecular meshwork cells. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2020; 31 (6). doi:10.1515/jbcpp-2019-0373
  28. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental Eye Research*. 2006; 83 (3): 526–35. doi:10.1016/j.exer.2006.02.004

**Вклад авторов в работу:** М.А. Храброва — сбор, обработка данных и их интерпретация, написание текста и финальная подготовка статьи к публикации; Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Е.В. Денисова — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста и финальная подготовка статьи к публикации; О.В. Безнос — обработка данных и их интерпретация.

**Authors' contribution:** M.A. Khrabrova — data collection, processing and interpretation, article writing and final preparation for publication; L.A. Katargina, N.B. Chesnokova, E.V. Denisova — study concept and design, article writing and final preparation for publication; O.V. Beznos — data collection and interpretation.

*Поступила: 03.02.2023. Переработана: 26.02.2023. Принята к печати: 27.02.2023*  
*Originally received: 03.02.2023. Final revision: 26.02.2023. Accepted: 27.02.2023*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Мария Алексеевна Храброва** — аспирант отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0001-9422-4264

**Людмила Анатольевна Катаргина** — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела патологии глаз у детей, заместитель директора, ORCID 0000-0002-4857-0374

**Наталья Борисовна Чеснокова** — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии глаза, ORCID 0000-0002-7856-8005

**Екатерина Валерьевна Денисова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0003-3735-6249

**Ольга Валерьевна Безнос** — врач клинической и лабораторной диагностики отдела патофизиологии и биохимии глаза, ORCID 0000-0001-7557-4955

**Для контактов:** Мария Алексеевна Храброва, lovin68@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Maria A. Khrabrova** — PhD student, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0001-9422-4264

**Ludmila A. Katargina** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director, ORCID 0000-0002-4857-0374

**Natalya B. Chesnokova** — Dr. of Biol. Sci., professor, principal specialist, pathophysiology and biochemistry department, ORCID 0000-0002-7856-8005

**Ekaterina V. Denisova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0003-3735-6249

**Olga V. Beznos** — physicist of clinical and laboratory diagnostics, pathophysiology and biochemistry department, ORCID 0000-0001-7557-4955

**For contacts:** Maria A. Khrabrova, lovin68@yandex.ru