

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-82-88>



Изучение показателей локальной протеолитической системы как предрасполагающих факторов развития кератолизиса у пациентов после экстренной кератопластики

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова², К.В. Сироткина¹ ✉, О.В. Безнос¹, Т.А. Павленко¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, пл. Большая Сухареvская, д. 3, Москва, 129090, Россия

Цель работы — определить концентрацию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в слезной жидкости (СЖ) пациентов с расплавлением роговицы и оценить возможность использования данных показателей в качестве прогностически значимых биомаркеров кератолизиса. **Материал и методы.** Обследованы 20 пациентов после экстренной сквозной кератопластики по поводу перфорации (расплавления) роговицы и 12 здоровых пациентов (24 глаза) группы контроля. Слезу забирали с помощью фильтровальной бумаги до операции и на 7-е сутки после нее. Концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Критериями оценки течения раннего послеоперационного периода служила площадь эпителизации кератотрансплантата на 7-й день. **Результаты.** Концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ всех пациентов до операции достоверно превышали таковые здоровых лиц группы контроля. При этом у пациентов, поступающих на рекератопластику, уровень ММП-9 был достоверно выше, чем у поступающих на первую кератопластику. Неосложненное течение раннего послеоперационного периода сопровождалось достоверным снижением концентрации ММП-9 и ТИМП-1 после операции, а осложненное — повышением. Наибольший прирост обоих показателей наблюдался после повторной кератопластики. **Заключение.** Изменение концентрации ММП-9 в СЖ хорошо отражает характер течения раннего послеоперационного периода. Достаточный уровень ММП-9 и ее ингибитора ТИМП-1 до операции и своевременное снижение концентрации фермента после выполнения им основных функций в процессе репарации являются необходимым условием для прижизнения донорской роговицы. Снижение концентрации ММП-9 в СЖ на 7-е сутки после операции в 2 раза и более может быть маркером благоприятного прогноза прижизнения трансплантата.

Ключевые слова: кератопластика; матриксная металлопротеиназа-9; тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1; кератолизис; слеза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Сироткина К.В., Безнос О.В., Павленко Т.А. Изучение показателей локальной протеолитической системы как предрасполагающих факторов развития кератолизиса у пациентов после экстренной кератопластики. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 82-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-82-88>

Local proteolytic system indicators as suspective factors of keratolysis development after urgent keratoplasty

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalya V. Borovkova², Kseniya V. Sirotkina¹ ✉, Olga V. Beznos¹, Tatyana A. Pavlenko¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia
sirotkina.ksen8@yandex.ru

Purpose: to determine the concentration of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in the tear of patients with cornea melting and to assess whether these factors can be used as prognostically significant biomarkers of keratolysis. **Material and methods.** 20 patients who underwent urgent penetrating keratoplasty were tested for cornea perforation (melting) before and after the procedure. For control, 12 healthy adults (24 eyes) were tested. The tear fluid was collected before the surgery and on the 7th day after it with the help of filtering paper. MMP-9 and TIMP-1 concentrations were determined by ELISA. The course of the early postoperative period was assessed according to the area of keratoplasty epithelization on the 7th day after surgery. **Results.** MMP-9 and TIMP-1 concentrations in the tears of all patients before the surgery were significantly higher than the ones of healthy controls. The patients who were supposed to have re-keratoplasty had a significantly higher MMP-9 concentration than the ones who expected the first keratoplasty. An uncomplicated early postoperative period showed a statistically significant decrease of MMP-9 and TIMP-1 concentrations, whilst the complicated one demonstrated a significant increase of both markers. The highest increase of both markers was shown by the patients who underwent re-keratoplasty. **Conclusion.** MMP-9 concentration in the tears is a valid marker of the clinical course of the early post-keratoplasty period. To ensure a successful donor cornea engraftment, the levels of MMP-9 and TIMP-1 in the tear must be high enough before the surgery and the concentration of the ferment should decrease timely after its main functions have been completed. A 2-fold (or greater) decrease of MMP-9 concentration in the tear on the 7th day after keratoplasty can be considered a marker of the favorable prognosis for engraftment.

Keywords: keratoplasty; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1; keratolysis; tear

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Chentsova E.V., Borovkova N.V., Sirotkina K.V., Beznos O.V., Pavlenko T.A. Local proteolytic system indicators as suspective factors of keratolysis development after urgent keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 82-8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-82-88>

В последние несколько десятилетий офтальмохирургия переднего отрезка глаза шагнула далеко вперед, и мы с большим успехом применяем различные инновационные методики пересадки роговицы. Тем не менее сквозная кератопластика остается основным, а иногда и единственным методом лечения патологии роговицы. Нередко после экстренной кератопластики возникают осложнения в виде вялой эпителизации, длительно персистирующих эрозий и язв, рецидивирующих инфекций, которые являются благоприятным фоном для лизиса донорской роговицы [1], в результате чего, по данным ряда авторов, в 18,0–36,6% случаев приходится прибегать к рекератопластике [1, 2]. В этой связи поиск новых методов профилактики лизиса кератотрансплантата по сей день остается актуальной задачей офтальмологии.

Кератолизис является мультифакторным патологическим процессом. Повреждения ткани роговицы (или кератотрансплантата) с расплавлением и разволокнением ее стромы происходят за счет сочетанного действия ферментов локальной протеолитической системы, активации иммунокомпетентных клеток, а также токсинов микроорганизмов. Основным структурным компонентом стромы роговицы является коллаген, именно поэтому одной из причин кератолизиса может быть чрезмерная активность матриксных металлопротеиназ (ММП).

ММП — это семейство цинксодержащих ферментов, которые способны разрушать все типы белков межклеточного матрикса. Они секретируются кератиноцитами, фибробластами, моноцитами, тканевыми макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, эпителиальными и опухолевыми клетками [3]. Эти ферменты экспрессируются при нормальных физиологических процессах, участвуя в эмбриогенезе, резорбции и ремоделировании тканей, миграции, адгезии, дифференцировке и пролиферации клеток, но присутствуют в тканях и жидких средах (в том числе в слезе) в виде неактивных предшественников. Активаторами служат другие протеазы того же семейства, плазмин, провоспалительные цитокины, а также активные формы кислорода и монооксид азота (NO) [4]. Количество активных ферментов ограничивается ингибиторами: специфическими (семейство тканевых ингибиторов ММП — ТИМП) и неспецифическими (α_2 -макроглобулин и др.) [5]. Благодаря сбалансированной работе активаторов и ингибиторов ММП уровень активных ферментов находится под строгим контролем. Дисбаланс в системе ММП и их ингибиторов в условиях воспаления ведет к чрезмерной активации ферментов и повреждению здоровых тканей. Данный механизм является частью патогенеза развития кератоконуса [6], глаукомы [7], увеальной меланомы [8], метастазирования опухолей [9, 10], аутоиммунных заболеваний [3, 11] и др.

Экстренная кератопластика, как правило, проводится на воспаленном, а значит, иммунокомпрометированном ложе для трансплантации на фоне избыточной активации ММП. Особый интерес в контексте кератолиза представляют ММП-2 и ММП-9, которые относятся к подгруппе желатиназ, т. е. расщепляют уже денатурированный коллаген (I, IV и V типа) и потому активируются в области воспаления и заживления ран. Кроме того, они осуществляют деградацию ламинина [4]. Коллаген I типа входит в состав стромы роговицы, коллаген IV типа — в состав десцеметовой мембраны, а ламинин необходим для обеспечения миграции эпителиальных клеток в процессе эпителизации ран [12]. ММП-9 (желатиназа В) секретируется в основном кератиноцитами, активированными моноцитами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами, присутствующими в роговице при воспалении [13]. Следовательно, активность ММП-9 должна возрастать в ткани роговицы и слезе пациентов, перенесших кератопластику. Основным ингибитором ММП-9 является ТИМП-1. Он синтезируется кератиноцитами, клетками эндотелия, фибробластами и гладкомышечными клетками [4, 14, 15]. Исходя из этого, можно предположить, что нарушение баланса коллагенолитических ферментов и их ингибиторов на фоне воспаления может стать фактором, способствующим нарушению эпителизации донорской роговицы, возникновению эрозий и язв с деградацией и расщеплением ее стромы.

ЦЕЛЬ работы — определить концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 в слезной жидкости (СЖ) пациентов с расплавлением роговицы и оценить возможность использования данных показателей в качестве прогностически значимых биомаркеров кератолиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 20 пациентов (7 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 31 до 76 лет ($52,6 \pm 8,7$ года). Из них 10 пациентов были с лизисом собственной роговицы (первичные пациенты) и 10 с лизисом кератотрансплантата (повторные пациенты).

У 10 первичных пациентов расплавление ткани роговицы было следствием инфекционной язвы неустановленной этиологии, среди которых 2 случая развились на фоне ношения мягких контактных линз.

Среди 10 повторных пациентов с расплавлением донорской роговицы 5 поступили на 2-ю рекератопластику, 3 пациента — на 3-ю, один пациент — на 4-ю и один пациент — на 6-ю повторную операцию по замене лизированного трансплантата. При этом у 2 пациентов, поступивших на 3-ю и 4-ю рекератопластику, в анамнезе наблюдался ревматоидный артрит и синдром Шегрена, а у пациента, поступившего на 6-ю рекератопластику, — синдром Лайелла.

Всем пациентам была проведена экстренная сквозная кератопластика криоконсервированной роговицей со средним диаметром трансплантата $7,05 \pm 0,33$ мм. После операции пациенты получали стандартную антибактериальную, стероидную, кератопротекторную и противовоспалительную терапию. Для наблюдения за состоянием трансплантата проводили биомикроскопию с окраской флюоресцеином и фоторегистрацию. Критериями оценки течения раннего послеоперационного периода служили площадь эпителизации кератотрансплантата на 7-й день, а также показатели локального протеолитического статуса в пред- и посттрансплантационные периоды.

СЖ забирали из обоих глаз за день до и на 7-й день после кератопластики с помощью полосок фильтровальной бумаги, которые помещали за нижнее веко на 5 мин, как при

постановке теста Ширмера. Компоненты СЖ элюировали в течение 30 мин физиологическим раствором в соотношении 1:10 (по массе), центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин с охлаждением (Allegra X-22, Beckman Coulter, Германия), супернатант замораживали и хранили при -70°C до исследования. Концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов «ELISA kit for MMP-9, Human» и «ELISA kit for TIMP-1, Human» (Cloud-Clone Corp., США). Оптическую плотность образцов измеряли с помощью многофункционального фотометра для микропланшет Synergy MX (BioTek, США).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета Microsoft Excel и Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий между группами с уровнем значимости не менее 95% применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни и критерий Уилкоксона для связанных пар.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных клинического наблюдения в раннем послеоперационном периоде. У 10 пациентов с лизисом нативной роговицы средняя площадь эпителизации трансплантата на 7-е сутки составила $75,25 \pm 9,47\%$. При этом в 7 случаях к этому моменту эпителизация практически завершилась и составляла в среднем $90,6 \pm 4,7\%$, у 3 пациентов эпителизация трансплантата была замедленной и составила на 7-е сутки в среднем $39,5 \pm 17,3\%$ ($p < 0,05$).

У 10 повторных пациентов, которым провели очередную рекератопластику, наблюдалась обратная ситуация. В этой подгруппе средняя площадь эпителизации трансплантата на 7-е сутки составила $40,3 \pm 12,4\%$, что достоверно отличалось от показателей первичных пациентов ($p < 0,05$). При этом эпителизация практически завершилась только у 3 повторных пациентов, средняя площадь эпителизации у них составила $86,10 \pm 17,19\%$. В остальных 7 случаях наблюдалась практически тотальная эрозия трансплантата, средние значения эпителизации трансплантата в этот же срок равнялись $20,7 \pm 8,7\%$ ($p < 0,05$).

Во всех случаях осложненного течения раннего послеоперационного периода (7 повторных и 3 первичных пациента) потребовалось покрытие амниотической мембраной для ускорения процесса эпителизации донорской роговицы.

Оценка содержания ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ в пред- и посттрансплантационный период. Учитывая отсутствие в доступной литературе сведений о содержании ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ в норме, мы провели исследование их уровней у здоровых людей (12 человек, 24 глаза). Полученные данные для ММП-9 и ТИМП-1 в среднем составили $3,03 \pm 0,57$ и $23,74 \pm 2,65$ нг/мл соответственно.

Накануне операции среднее значение уровня ММП-9 в СЖ первичных пациентов равнялось $8,36 \pm 2,58$ нг/мл при норме $3,03 \pm 0,57$ нг/мл ($p < 0,05$). У пациентов, поступивших на рекератопластику, концентрация ММП-9 до операции составила $9,43 \pm 2,0$ нг/мл, что также достоверно отличалось от нормы ($p < 0,05$), однако между собой подгруппы первичных и повторных пациентов по содержанию ММП-9 в СЖ до операции достоверно не отличались.

После операции уровень ММП-9 в обеих группах оставался достоверно выше, чем у здоровых людей ($p < 0,05$). В СЖ первичных пациентов концентрация ММП-9 имела тенденцию к нормализации и снизилась до $5,76 \pm 0,95$ нг/мл, тогда как у повторных отмечалось увеличение этого показателя.

теля до $19,00 \pm 4,86$ нг/мл, хотя отличие от исходных данных было статистически незначимо. При этом различия концентрации ММП-9 в слезе между первичными и повторными пациентами были достоверными ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень ТИМП-1 в СЖ первичных и повторных пациентов, как и уровень ММП-9, до операции был достоверно повышен и составил $86,43 \pm 10,13$ и $86,61 \pm 13,03$ нг/мл соответственно против $23,74 \pm 2,65$ у здоровых людей ($p < 0,05$). В посттрансплантационном периоде уровень ингибитора ММП у первичных пациентов снижался в среднем до $56,64 \pm 4,88$ нг/мл. В группе повторных пациентов, напротив, увеличивался до $109,61 \pm 10,45$ нг/мл, что достоверно выше, чем у первичных пациентов ($p < 0,01$) (рис. 2).

Тенденция к снижению концентрации ингибитора была расценена нами как свидетельство сбалансированной работы системы ММП — ТИМП: тканевой ингибитор равномерно расходовался на блокирование ММП-9, что подтверждается снижением концентрации фермента после операции в слезе первичных пациентов.

Поскольку изучение индивидуальных особенностей течения раннего послеоперационного периода у разных пациентов привело к выделению в каждой группе двух подгрупп: с гладким и осложненным течением, мы провели сравнение этих подгрупп по биохимическим показателям. Как среди первичных, так и среди повторных пациентов изменения в подгруппах оказались противоположными: гладкое течение послеоперационного периода сопровождалось снижением исследуемых показателей, а осложненное — повышением.

Так, у 3 первичных пациентов с незавершенной на 7-е сутки после операции эпителизацией роговицы мы отметили тенденцию к повышению концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в слезе. Тогда как у 7 первичных пациентов с гладким течением послеоперационного периода (полной эпителизацией), напротив, концентрация ММП-9 имела тенденцию к снижению, а уровень ТИМП-1 снизился достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями (рис 3, А, Б).

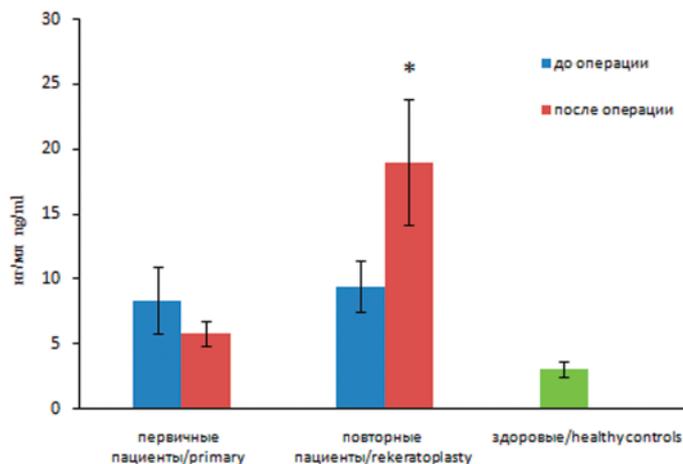


Рис. 1. Концентрация ММП-9 до операции и на 7-е сутки после нее у первичных и повторных пациентов. * — различие с показателем первичных пациентов достоверно, $p < 0,05$

Fig. 1. Concentration of MMP-9 in tears before surgery and on the 7th day after it in patients with primary keratoplasty and rekeratoplasty. Data are expressed as Mean \pm SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with group of primary keratoplasty patients is significant, $p < 0.05$

Сравнение подгрупп с гладким и осложненным течением раннего послеоперационного периода показало, что у повторных пациентов в 3 случаях, когда послеоперационный период протекал благоприятно, концентрация ММП-9 достоверно снизилась ($p < 0,05$) при отсутствии изменения уровня ТИМП-1. В 7 случаях осложненного течения у повторных пациентов выявлено статистически значимое повышение концентрации ММП-9 ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению концентрации ТИМП-1 (рис. 4, А, Б).

Данные изменения у повторных пациентов можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, такие пациенты имеют так называемое «скомпрометированное» ложе для трансплантации роговицы. Главным образом, это хроническое воспаление и неоваскуляризация, что определяет усиленный приток иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов и, как следствие, ведет к нарушению иммунной привилегии органа зрения как таковой [16]. Продукты деградации белков, осуществляемой ММП-9, служат хемоаттрактантами для лимфоцитов, что приводит к усилению воспалительной реакции. Концентрация ММП-2 и ММП-9 в области острого воспаления значительно повышается и остается повышенной при его хронизации [13]. Повторная кератопластика и все последующие замыкают порочный круг: усиливается воспаление, рост новообразованных кровеносных сосудов, поддерживается хронический патологический процесс даже при клинически «хорошем» трансплантате (благодаря местной или реже системной иммуносупрессии). Однако при воздействии триггерных факторов (воспалительные заболевания глаз, острая общая инфекция, гормональные перестройки, тяжелые соматические заболевания, прием некоторых лекарственных препаратов) воспалительный процесс в трансплантате активируется и быстро нарастает.

Для оценки влияния концентраций ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ на течение раннего послеоперационного периода мы разделили всех пациентов на две группы. В группу с осложненным течением раннего послеоперационного периода вошли 3 первичных пациента и 7 повторных. В группу с

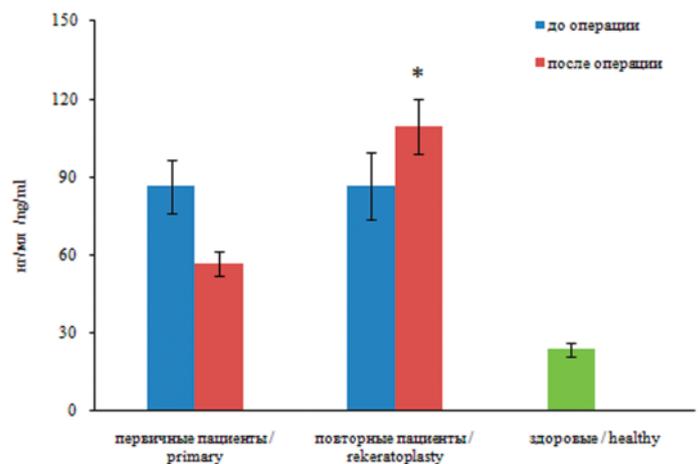


Рис. 2. Концентрация ТИМП-1 до операции и на 7-е сутки после нее у первичных и повторных пациентов. * — различие с показателем первичных пациентов достоверно, $p < 0,01$

Fig. 2. Concentration of TIMP-1 in tears before surgery and on the 7th day after it in patients with primary keratoplasty and rekeratoplasty. Data are expressed as Mean \pm SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with group of primary keratoplasty patients is significant, $p < 0.01$

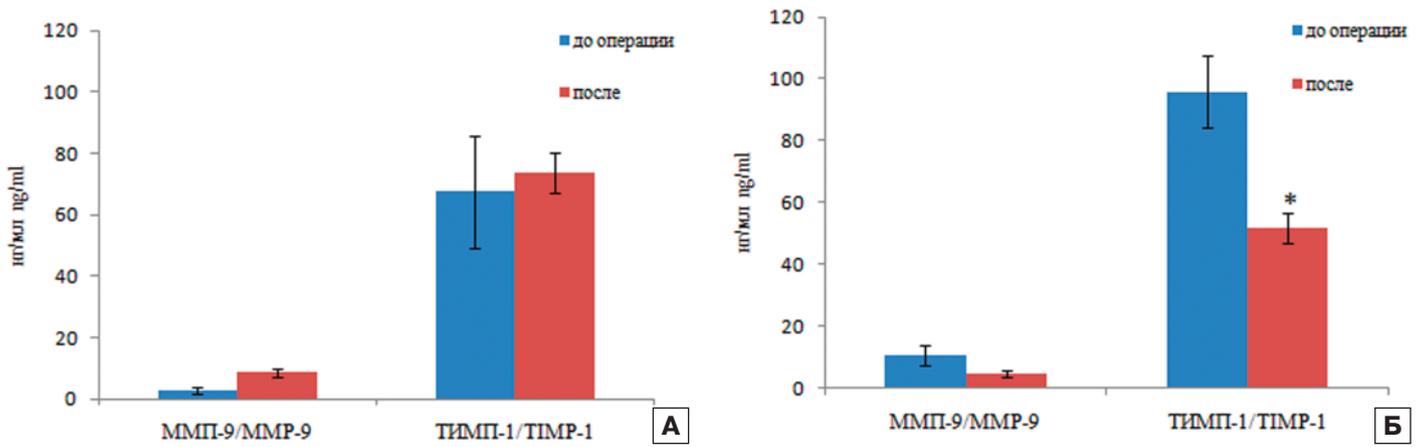


Рис. 3. Динамика ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ у первичных пациентов с осложненным (А) и гладким (Б) течением послеоперационного периода. * — различие с дооперационным уровнем ТИМП-1 достоверно, $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of MMP-9 and TIMP-1 in tears of patients after primary keratoplasty with a complicated (A) and uncomplicated (Б) clinical course of postoperative period. The data are expressed as the Mean \pm SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery. * — difference with the TIMP-1 level before surgery is significant, $p < 0.05$

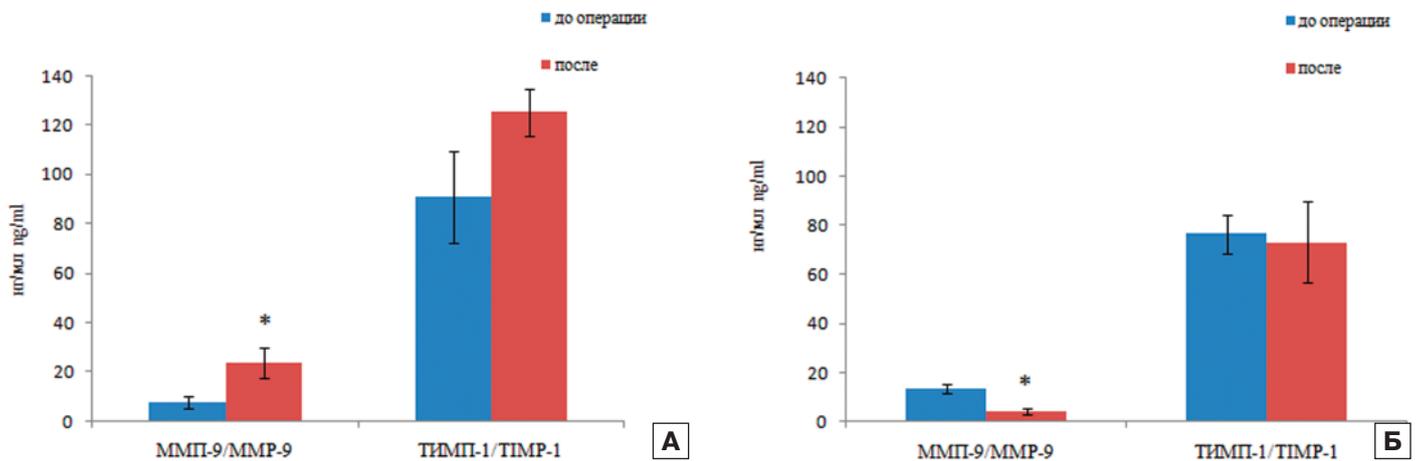


Рис. 4. Динамика ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ повторных пациентов с осложненным (А) и гладким (Б) течением послеоперационного периода. * — различие с дооперационным уровнем ММП-9 достоверно, $p < 0,05$

Fig. 4. Dynamics of MMP-9 and TIMP-1 in tears of patients after rekeratoplasty with a complicated (A) and uncomplicated (Б) clinical course of postoperative period. The data are expressed as the Mean \pm SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery. * — difference with the MMP-9 level before surgery is significant, $p < 0.05$

гладким послеоперационным периодом вошли 7 первичных пациентов и 3 повторных.

В группе с осложненным течением раннего послеоперационного периода отмечено статистически значимое повышение ММП-9 и ТИМП-1 ($p < 0,05$) после операции по сравнению с пациентами, у которых послеоперационный период протекал гладко (рис. 5, 6).

У пациентов с гладким послеоперационным периодом эпителизация роговицы в течение 7 сут завершалась практически полностью, что сопровождалось статистически значимым снижением концентрации ТИМП-1 в СЖ после операции ($p < 0,05$) (рис. 6).

Кроме того, анализируя всех пациентов в исследуемой группе ($n = 20$), мы выявили статистически значимую умеренную положительную связь между площадью эрозии трансплантата на 7-й день после операции и уровнем ММП-9 (r -Спирмена = 0,477 при $p = 0,033$) и ТИМП-1 (r -Спирмена = 0,452 при $p = 0,045$) в послеоперационном периоде.

Таким образом, как видно из полученных нами результатов биохимического исследования СЖ, возникающий после операции у пациентов дисбаланс в системе ММП — ТИМП способствует замедлению процесса эпителизации роговицы и повышает риск потери трансплантата.

Стоит отметить, что концентрации и ММП-9, и ТИМП-1 в СЖ всех пациентов при поступлении были достоверно выше, чем у здоровых людей. Это означает, что экстренная трансплантация роговицы проводится на воспаленном ложе, что во многом определяет течение раннего послеоперационного периода и исход трансплантации в целом. Кроме того, агрессивное течение послеоперационного периода может быть обусловлено не только значимыми изменениями в локальной системе ММП — ТИМП, но и иммунологическими нарушениями, которые нам еще предстоит изучить. Очевидным становится и тот факт, что пациентам, поступающим на кератопластику в условиях ургентной хирургии, необходимо проводить терапию, предупреждающую возможные осложнения в раннем послеоперационном

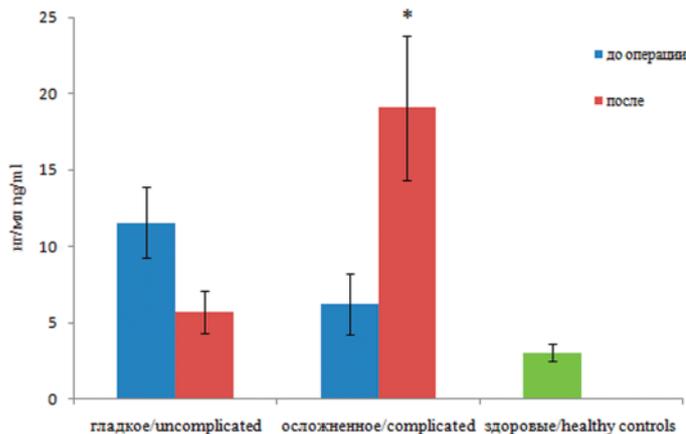


Рис. 5. Сравнение активности ММП-9 до и после операции у пациентов с осложненным и гладким послеоперационным периодом. * — различие с дооперационным уровнем ММП-9 достоверно, $p < 0,05$
Fig. 5. Concentration of MMP-9 in tears before and after surgery. Comparison of all patients with complicated and uncomplicated postoperative period. The data are expressed as the Mean \pm SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with the MMP-9 level before surgery is significant, $p < 0.05$

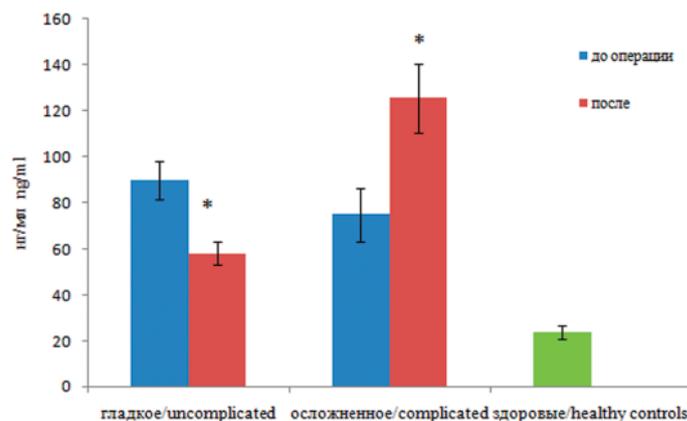


Рис. 6. Сравнение активности ТИМП-1 до и после операции у пациентов с осложненным и гладким послеоперационным периодом. * — различие с дооперационным уровнем ТИМП-1 достоверно, $p < 0,05$
Fig. 6. Concentration of TIMP-1 in tears before and after surgery. Comparison of all patients with complicated and uncomplicated postoperative period. The data are expressed as the Mean \pm SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with the TIMP-1 level before surgery is significant, $p < 0.05$

периоде в виде нарушения эпителизации, эрозий и язв трансплантата, которые являются предикторами кератолизиса в более отдаленные сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что концентрация ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ является одним из основных показателей, отражающих характер течения раннего послеоперационного периода. Изучение баланса ММП-9 и ее основного ингибитора ТИМП-1 выявило следующие закономерности:

- деструктивные процессы в роговице сопровождаются значительным достоверным увеличением концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ, при этом у пациентов, поступающих на повторную кератопластику, уровень ММП-9 выше, чем у поступающих на первую кератопластику;

- у первичных пациентов с благоприятным течением раннего послеоперационного периода наблюдается высокий исходный уровень ТИМП-1;

- благоприятное течение раннего послеоперационного периода сопровождается достоверным снижением концентрации ММП-9 и ТИМП-1, а осложненное — повышением; наибольший прирост обоих показателей наблюдается после повторной кератопластики.

Таким образом, необходимым условием обеспечения эффективного приживления трансплантата является баланс показателей ММП-9 и ее ингибитора ТИМП-1, а также своевременное снижение концентрации фермента после выполнения им основных функций в процессе репарации. Снижение концентрации ММП-9 в СЖ на 7-е сутки после операции в 2 раза и более может быть маркером благоприятного прогноза приживления трансплантата.

Литература/References

1. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кроссликинга модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014; 2: 29–32. [Moroz Z.I., Maljugin B.E., Gorokhova M.V., Kovshun E.V. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Oftal'mokhirurgiya*. 2014; 2: 29–32 (In Russ.)].

2. Бржеская И.В., Сомов Е.Е. Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости у здоровых людей и больных с асептической язвой роговицы различной этиологии. *Клиническая офтальмология*. 2018; 2: 77–80. [Brzheskaya I.V., Somov E.E. Collagenolytic activity of conjunctival fluid in healthy people and patients with aseptic corneal ulcer of various etiologies. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2018; 2: 77–80 (In Russ.)]. doi:10.21689/2311-7729-2018-18-2-77-80
3. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol*. 2006; 26 (4): 299–307. doi:10.1007/s10875-006-9022-6
4. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92 (8): 827–39. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D
5. Herman MP, Sukhova G.K., Kiesel W, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 is a novel inhibitor of matrix metalloproteinases with implications for atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001; 107 (9): 1117–26. doi:10.1172/JCI10403
6. Kenney C, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: Evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 823–32. doi:10.1167/iovs.04-0549
7. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Bozdogan-Pehlivan S, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010; 26 (5): 399–406. doi:10.1089/jop.2010.0064
8. El-Shabrawi Y, Ardjomand N, Radner H, Ardjomand N. MMP-9 is predominantly expressed in epithelioid and not spindle cell uveal melanoma. *J Pathol*. 2001; 194: 201–6. doi:10.1002/1096-9896(200106)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O
9. Костылева О.И., Муштенко В.В., Колпаков А.В., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Особенности экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при опухолях почки. *Лабораторная служба*. 2017; 6 (1): 6–13. [Kostyleva O.I., Mushtenko V.V., Kolkpakov A.V., Timofeev Yu.S., Kushlinskiy N.E. Features of expression matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors and renal cancer. *Laboratornaya sluzhba*. 2017; 6 (1): 6–13 (In Russ.)]. doi:10.17116/labs2017616-13
10. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал*. 2003; 2: 62–70. [Klisho E.V., Kondakova I.V., Choynzonov E.L. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2003; 2: 62–70 (In Russ.)].
11. Frederick J, Woessner Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991; 5 (8): 2145–54. doi:10.1096/fasebj.5.8.1850705
12. Sklenářová R, Akla N, Latorre MJ, Ulrichová J, Franková J. Collagen as a biomaterial for skin and corneal wound healing. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (4): 249. doi:10.3390/jfb13040249
13. Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, et al. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9

- (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2002; 37 (6): 375–536. doi:10.1080/10409230290771546
14. Gavriovic J, Hembry R, Reynolds J, Murphy G. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) regulates extracellular type I collagen degradation by chondrocytes and endothelial cells. *Journal of Cell Science.* 1987; 87 (2): 357–62. doi:10.1242/jcs.87.2.357
15. Salonurmi T, Parikka M, Kontusaari S, et al. Overexpression of TIMP-1 under the MMP-9 promoter interferes with wound healing in transgenic mice. *Cell Tissue Res.* 2004; 315 (1): 27–37. doi:10.1007/s00441-003-0814-1
16. Armitage W, Goodchild C, Matthew D, et al. High-risk corneal transplantation: recent developments and future possibilities. *Transplantation.* 2019; 103 (12): 2468–78. doi:10.1097/TP.0000000000002938

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; К.В. Сироткина — сбор и статистическая обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций; О.В. Безнос — сбор и интерпретация данных, редактирование статьи; Т.А. Павленко — редактирование статьи.

Authors' contribution: E.V. Chentsova, N.V. Borovkova — concept and design of the research, scientific editing; K.V. Sirotkina — data collection and processing, writing of the article, preparation of illustrations; O.V. Beznos — data collection and processing, editing of the article; T.A. Pavlenko — editing of the article.

Поступила: 25.04.2023. Переработана: 30.04.2023. Принята к печати: 02.05.2023
Originally received: 25.04.2023. Final revision: 30.04.2023. Accepted: 02.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Екатерина Валериановна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Ксения Валерьевна Сироткина — врач-офтальмолог, аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии, ORCID 0009-0007-5148-1712

Ольга Валерьевна Безнос — врач отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-8032-4248

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, пл. Большая Сухаревская, д. 3, Москва, 129090, Россия

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии, ORCID 0000-0002-8897-7523

Для контактов: Ксения Валерьевна Сироткина, sirotkina.ksen8@yandex.ru

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

Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, senior researcher, head of the traumatology and reconstructive surgery department

Kseniya V. Sirotkina — ophthalmologist, PhD student, traumatology and reconstructive surgery department, ORCID 0009-0007-5148-1712

Olga V. Beznos — researcher, department of patophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-7557-4955

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of department of patophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Natalya V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the scientific department of biotechnologies and transfusiology, ORCID 0000-0002-8897-7523

For contacts: Kseniya V. Sirotkina, sirotkina.ksen8@yandex.ru