

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-053.32-001.8:577.125:577.152.34

МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-9 КАК БИОМАРКЕР ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

В.А. Соколов, О.Н. Леванова, А.А. Никифоров

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

Диагностика первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на ранних стадиях патологического процесса остается трудной задачей даже для опытных офтальмологов. Данная работа посвящена исследованию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в слезной жидкости у больных ПОУГ в качестве биомаркера данного заболевания. Выявлена достоверно повышенная концентрация ММП-9 в слезе у больных глаукомой уже на начальной стадии патологического процесса, обнаружена зависимость между уровнями протеиназы и стадией заболевания.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-9, первичная открытоугольная глаукома, слезная жидкость.

Основой профилактики слепоты от глаукомы является диагностика заболевания на ранних этапах его развития. Если учесть, что ПОУГ чаще начинается незаметно, характеризуется длительным латентным периодом, малой и скрытой симптоматикой, то постановка диагноза на ранних стадиях является сложной задачей не только для начинающих, но и достаточно опытных офтальмологов. Наличие глаукоматозной экскавации, специфические изменения полей зрения позволяет поставить диагноз глаукомы, но эти симптомы характерны для более поздних стадий заболевания уже при значительной потере зрительных функций. Поэтому проблема ранней диагностики ПОУГ остается актуальной.

Начиная с 2001 года все больше исследовательских работ, в основном зарубежных авторов, посвящено роли матриксных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе ПОУГ: влияние на отток внутриглазной жидкости [12], значение в апоптотических [2, 3, 4, 10] и нейродегенеративных процессах в зрительном нерве [8], ремодулирование решетчатой пластинки склеры в области диска зрительного нерва [5, 13].

Металлопротеиназы исследовали путем гистологических, морфологических иммуноферментных методов в различных структурах глаза: трабекулярной сети [6] и внутренней стенки шлеммова канала [11], в ганглионарных клетках [10], внутриглазной жидкости [9], а также сыворотке крови [1].

Следует констатировать, что клиническое значение такого показателя как уровень ММП-9 в слезной жидкости при диагностике ПОУГ окончательно не определено. В связи с этим было проведено настоящее исследование, целью которого явилось:

1. Определить концентрацию ММП-9 в слезной жидкости у больных с ПОУГ и у группы контроля.

2. Установить зависимость концентрации ММП-9 от стадии прогрессирования ПОУГ.

3. Изучить прогностическую значимость экспрессии ММП-9 в слезной жидкости у больных ПОУГ.

Материалы и методы

Биохимические исследования проводили 68 больным с различными стадиями ПОУГ. Контрольную группу составили 12 человек, с различной соматической возрастной патологией, сопоставимой с основной

группой. Возраст обследованных (из них 31 женщина и 49 мужчин) колебался от 32 до 84 лет и в среднем составил 62,7 года.

Больные глаукомой были разделены на 3 группы:

1-я -31 человек с начальной и развитой стадиями заболевания;

2-я - 23 человека с развитой и далекозашедшей стадиями заболевания;

3-я - 14 человек с далекозашедшей и терминальной стадиями процесса.

Материалом исследования служила слезная жидкость, забор которой производился атравматично из нижнего мениска с помощью стеклянного капилляра, не прибегая к местной анестезии. Количественная оценка уровней ММР-9 определялась методом сэндвич варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Bander Medsystems».

Исследование слезной жидкости производилось на базе центральной науч-

но-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «РязГМУ» Минздрава России.

При статистической обработке использовался однофакторный дисперсионный анализ (критерий Фишера). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В слезной жидкости у пациентов с ПОУГ регистрируется повышенный уровень ММР-9 по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Средний уровень ММР-9 в группе контроля - 63,1 нг/мл, а у больных ПОУГ от 129,0 до 158,4 нг/мл. Таким образом, содержание ММР-9 в слезе у больных глаукомой выше, чем в контрольной группе в 2,6 раза ($p < 0,05$).

У больных ПОУГ с далекозашедшей и терминальной стадиями заболевания концентрация ММР-9 достоверно выше, чем у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы.

Таблица 1

Концентрация ММР-9 у больных ПОУГ и в контрольной группе

Группы обследуемых	n	ММР-9 $M \pm m$ нг/мл
Контроль	12	63,1 \pm 8,2
ПОУГ		
1-я группа (I -II стадия)	29	129,0 \pm 12,8
2-я группа (II-III стадия)	22	158,4 \pm 18,8
3-я группа(III-IV стадия)	12	155,4 \pm 20,7

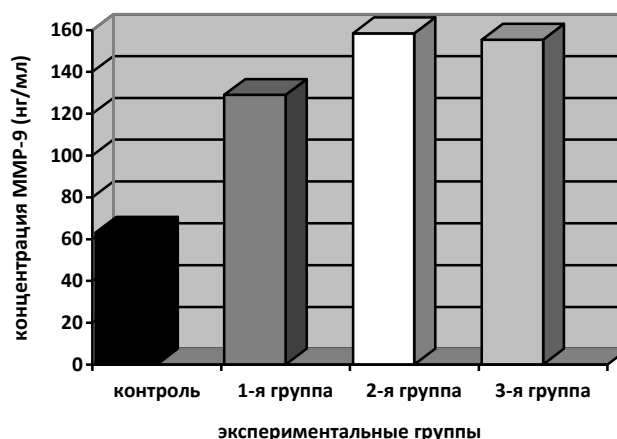


Рис. 2. Уровень ММР-9 у больных с ПОУГ и в группе контроля

Высокая концентрация ММР-9 в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ демонстрирует участие этого фермента в патологическом процессе данного заболевания.

Результаты нашего исследования дают основание утверждать: увеличение содержания ММР - 9 в слезной жидкости может свидетельствовать о наличии заболевания.

Особой ценностью данного исследования является то, что уровень ММР-9 значительно выше в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ уже на начальной стадии патологического процесса ($p=0,000004$). По результатам нашей работы концентрация ММР-9 в слезе у больных с I-II стадией ПОУГ почти в 3 раза превышает эту концентрацию в слезе у группы контроля.

Достоинством этого, достаточно простого, неинвазивного способа диагностики является то, что он позволяет распознать ПОУГ в начале заболевания, когда еще отсутствуют специфические изменения или эти изменения незначительны.

Кроме того обеспечивается исключение элементов субъективности при интерпретации результатов обследования, появляется возможность скринингового метода диагностики ПОУГ.

Учитывая, что глаукома относится к трудно диагностируемой болезни на раннем этапе, лиц, предрасположенных к этому недугу, следует выявлять на самых ранних стадиях развития, чтобы лечение можно было начать до необратимого повреждения зрительного нерва. Для многих пациентов снижение внутриглазного давления медикаментозным или хирургическим путем может замедлить прогрессирование заболевания и ограничить потерю зрения. Таким образом, биомаркер, в качестве которого может выступать ММР-9, будет иметь неопределимое значение для выявления глаукомы у пациентов на ранней стадии заболевания.

Выводы

1. Выявлено повышенное содержание металлопротеиназы - 9 (ММР-9) в слезе у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Средний уровень концентрации ММР-9 в слезной

жидкости в контрольной группе составил 63,1 нг/мл, у глаукомных больных – от 129,0 до 158,4 нг/мл.

2. Уровень ММР-9 достоверно выше в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ уже на начальной стадии патологического процесса ($p=0,000004$). Концентрация ММР-9 в слезе у больных с I-II стадией ПОУГ в 2,6 раза превышает эту концентрацию в слезе у группы контроля. Это дает возможность использовать показатель уровня ММР-9 в качестве маркера скринингового метода диагностики данного заболевания.

3. В ходе нашего исследования выявлена зависимость между уровнями протеиназы и стадией заболевания: концентрация ММР-9 у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы достоверно ниже, чем у больных с далекозашедшей и терминальной стадиями болезни ($p=0,03$). Таким образом, концентрация ММР-9 в слезной жидкости может служить критерием прогрессирования ПОУГ.

Литература

1. Рукина Д.А. Значение матричной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Рукина, А.В. Кириенко // Оригинальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 41-43.
2. A highly specific inhibitor of matrix metalloproteinase-9 rescues laminin from proteolysis and neurons from apoptosis in transient focal cerebral ischemia / Z. Gu [et al.] // J Neurosci. – 2005. – Vol. 25. – P. 6401-6408.
3. Differential expression of matrix metalloproteinases in monkey eyes with experimental glaucoma or optic nerve transection / O.A. Agapova [et al.] // Brain Res. – 2003. – Vol. 967, №1-2. – P. 132-143.
4. Differential in matrix metalloproteinases gelatinase B (MMP-9) protect retinal ganglion cell death a nerve ligation / S.K. Chintala [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 47461-47468.
5. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy / J.D. Pena [et al.] // Exp Eye Res. – 1998. – Vol. 67. – P. 517-524.

6. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitor by human trabecular meshwork / J.P. Alexander [et al.] // Invest Ophthalmol Vis sci. – 1991. – Vol. 32. – P. 172-180.
7. Manabe S. Activation of matrix metalloproteinase-9 via neuronal nitric oxide synthase contributes to NMDA-induced retinal ganglion cell death / S. Manabe, Z. Gu, S.A. Lipton // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46. – P. 4747-4753.
8. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head / X.Yan [et al.] // Arch Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 666-673.
9. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma / U. Schlötzer-Schrehardt [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2003. – Vol. 44, №3. – P. 1117-11125.
10. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix / L.Guo [et al.] // Invest. Ophthalmol. Sci. – 2005. – Vol. 46. – P. 175-182.
11. Ronkoo S. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patient with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma / S. Ronkoo, P. Rekonen, K. Kaarniranta // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmology. – 2007. – Vol. 245. – P. 697-700.
12. Schachachabel U. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow / U. Schachachabel, J. Lindsey, R. Weinberg // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 11, № 2. – P. 112-115.
13. The influence of cerebrospinal fluid pressure upon the lamina cribrosa tissue pressure gradient / W.H. Morgan [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 1995. – Vol. 36. – P. 1163-1172.

MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AS A BIOMARKER OF PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

V.A. Sokolov, O.N. Levanova, A.A. Nikiforov

Diagnosis of primary open angle glaucoma (POAG) early stages of the pathological process remains a difficult task, even for experienced ophthalmologists. This work is devoted to the study of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in lacrimal fluid of patients with POAG as a biomarker of this disease. Revealed a significantly higher concentration of MMP-9 in a lacrimal fluid in patients with glaucoma, at the initial stage of the pathological process. Dependence between levels of MMP-9 and stages of the pathological process has been established.

Keywords: *matrix metalloproteinase-9, primary otkratougolnaya glaucoma, lachrymal fluid.*

Соколов В.А. – д-р мед. наук, проф. кафедры глазных и ЛОР болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: sva_sva@mail.ru.

Леванова О.Н. – очный аспирант кафедры глазных и ЛОР болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: Levanova.olga2013@yandex.ru.

Никифоров А.А. – доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: Alnik03@yandex.ru.