

© Соколов В.А., Леванова О.А., 2013
УДК 611-018.5:616-018:54

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

В.А. Соколов, О.Н. Леванова

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

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это семейство ферментов, которые перерабатывают внеклеточный матрикс. Доказана роль ММП в апоптозе ганглиозных клеток сетчатки, ремоделировании ткани диска зрительного нерва и изменении формы решетчатой пластинки при первичной открытоугольной глаукоме. ММП участвуют в нарушении гематофтальмического барьера и регуляции оттока внутриглазной жидкости. Много работ посвящено роли этих ферментов в рубцевании фильтрационной подушки при антиглаукомной операции. Изучение ММП открывает перспективы ранней диагностики и патогенетически направленной терапии ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, матриксные металлопротеиназы.

В последнее время все больше исследований посвящается иммунным механизмам развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1, 2, 3, 5, 6].

Некоторые недавние публикации касаются роли матриксных металлопротеиназ в патогенезе ПОУГ [25, 29]. Увеличение их секреции ведет к деградации компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к повреждению тканей глаза и изменению их свойств [24].

Матриксные металлопротеиназы объединены в большое семейство цинксо-держащих экстрацеллюлярных эндопротеаз, которые связаны с клеточной мембраной, обладают способностью разрушать экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ), активно участвуют в морфогенезе многих органов и тканей человека. Опорная функция ЕСМ является одной из наиболее важных, но он выполняет и много других функций, обладает способностью модулировать рост клеток и дифференцировку тканей. Баланс между клеточными элементами и окружающим ЕСМ обеспечивает гомеостаз органов и тканей, который нарушается при различных патологиче-

ских состояниях. Для того чтобы преодолеть ЕСМ, мигрирующие клетки связываются с ним, выделяют и фокусируют на своей поверхности эндопротеазы (в частности, металлопротеиназы) или активаторы протеиназ, разрушают его компоненты и мигрируют за его пределы [47].

ММП сгруппированы в четыре основных подсемейства, основанные на их реакции (специфике) к различным внеклеточным матричным компонентам и включают коллагеназы (ММП-1,-8, и-13), желатиназы (ММП-2 и-9), стромелисины (ММП-3,-10, и-11), мембранный тип ММПs и другие типы, включая матрилизин (ММП-7) и металлоэластазу (ММП-12) [34, 47]. Коллагеназы расщепляют типы коллагенов I, II и III; желатиназы расщепляют денатурированные коллагены (желатины) и врожденные типы коллагенов IV, V, и VII, а также эластин и витронектин; тогда как стромелисины расщепляют IV тип коллагена, протеогликаны, фибронектин, ламинин, и эластин [30]. Эти ферменты синтезируются как неактивные проферменты и активируются протеолитическим распадом полипептида от молекулы.

Четыре типа ингибиторов ММР (TIMP), которые к настоящему времени были описаны, имеют способность ингибировать все активные ММР [34, 47].

Секрецию ММР стимулируют фактор некроза опухолей [42], фактор роста эндотелия сосудов [45, 46], интерлейкин-1 [31], простогландины [35]. Секреция ингибиторов ММР регулируется на уровне транскрипции (в дополнение к TIMP) трансформирующим фактором TGF- β и стероидными гормонами [39].

Синтез ММР жестко регулируется на уровнях транскрипции, секреции и протеолитической активности их предшественников [10, 48]. ММР вовлечены в нормальные процессы модернизации матрицы, например, в эмбриональное развитие, морфогенез, гомеостаз ткани, и заживление раны. Патологическая экспрессия ММР и их ингибиторов (TIMP) или нарушения в протеолитическом балансе между ММР и TIMP были связаны со многими патологическими состояниями, включая воспалительные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические заболевания [30].

Увеличение концентрации интерлейкинов, а также титра антител запускает синтез ММР, усиленная выработка которых приводит к разрушению базальной мембраны сосудисто-эндотелиального барьера и повышает сосудистую проницаемость, приводя к усилению воспалительных реакций и в последующем к увеличению образования коллагена в зоне воспаления [21].

Тот факт, что активность ММР существенно возрастает при глаукоме был доказан во многих работах, начиная с 2001 года. Если в норме активность ММР в головке зрительного нерва невысока, то при глаукоме она возрастает в несколько раз [12].

В ряде работ показано, что синтез ММР в сетчатке и зрительном нерве увеличивается в процессе ишемии и реперфузии, последняя является следствием как колебаний внутриглазного давления, так и перепадов артериального давления [7,10,23]. Имеет место быть умеренная и длительно существующая ишемия, при которой значительно возрастает продукция ММР-9, ответст-

венной за расщепление коллагена IV типа - основного составляющего базальноклеточной мембраны [13].

Важное значение имеет определение активности комплекса ММР с ингибитором TIMP (ММР/TIMP-1) как маркера фиброза, склероза тканей вследствие нарушения баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса [37].

Так, Рукина Д.А. и Кириенко А.В. исследовали в слезной жидкости и сыворотке крови активность ММР-9 и ее тканевого ингибитора у пациентов с ПОУГ и у больных группы риска развития данной патологии (миопия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет). Определен высокий уровень исследуемых показателей у больных, особенно на локальном уровне, что свидетельствует о выраженных нарушениях системы тканевых протеаз/антипротеаз. Изменения локальной концентрации (слезная жидкость) изучаемых показателей оказалось более информативным по сравнению с системным уровнем (сыворотка крови). При анализе показателей ММР-9 у пациентов группы риска, напротив, наиболее высокие и достоверные значения получены в системном кровотоке, что, возможно, свидетельствует о доминировании сосудистых нарушений на начальных стадиях патогенеза [4].

Доказана роль ММР в апоптозе ганглиозных клеток при глаукоме [9,36]. Hernandez M. определил астроциты в качестве основных типов клеток, участвующих в апоптозе и показал, что они могут быть активированы повышением ВГД [19]. Yan X. с соавторами показали, что активизированные астроциты отвечают за производство ММР, которые влияют на структуру матрицы, а именно изменяется содержание ММР-9 и ламинина [28]. Это подтверждает тот факт, что апоптоз нейронов в ЦНС связан с увеличенной экскрецией ММР-9 [18,33].

Ламинин – это компонент экстрацеллюлярного матрикса. Снижение содержания или его отсутствие делает клетки более восприимчивыми к апоптозу [32].

Клетки сетчатки увеличивают секрецию ММР-9 в качестве прямого ответа на

повышение ВГД, а это, в свою очередь, приводит к ММР-9 - индуцированной потере ламинина и, следовательно, к апоптозу гаглиозных клеток [36].

У мышей с удаленным геном, кодирующим образование ММР-9 [13], в той же степени, как и у животных, у которых ММР-9 фармакологически ингибирована, ретинальные клетки не погибают от апоптоза [27].

Полагают, что главной причиной патологического ремодулирования решетчатой пластинки является избыточный синтез матриксных металлопротеиназ. Следствием является то, что ткань (как невральная так и склеральная) при повреждении не замещается рубцовой тканью. Именно этим обстоятельством можно объяснить, почему при глаукоме происходит потеря невральной ткани и формирование экскавации [15, 19, 44]. Действительно, как было показано в экспериментах на обезьянах, острый подъем внутриглазного давления не вызывает изменений в решетчатой мембране, а хронически действующее высокое давление приводит к повышению растяжимости склеры и, следовательно, ее большей деформации [40].

ММР-9 также участвует в нарушении гематоцеребрального барьера, что в экстремальных случаях может приводить к единичным гемorragиям в диске зрительного нерва [41].

Проведены исследования на животных о влиянии антиглаукомных препаратов (селективные β -блокаторы, неселективные α и β -блокаторы, α -1 и α -2 агонисты и производные простагландинов) на уровень ММР и их ингибиторов. Было показано, что все вышеперечисленные препараты, за исключением β -блокаторов, стимулируют внеклеточный матрикс, усиливая выработку ММР-2 и ММР-3 и снижая экспрессию ингибитора протеаз (ТИМР) [14].

Активация рецепторов цилиарной мышцы под действием простагландинов стимулирует несколько взаимосвязанных реакций, что ведет к увеличению биосинтеза матричных металлопротеиназ, которые могут инициировать изменение коллагена в цилиарной мышце для увеличения про-

странства между цилиарными мышечными волокнами, тем самым уменьшая гидравлическое сопротивление в увеосклеральном пути оттока [22, 35].

Много работ посвящено роли металлопротеиназ в фильтрационной хирургии глаукомы, а именно их участие в рубцевании фильтрационной подушки, что является наиболее частой причиной неудачного исхода оперативного лечения [11, 17, 43, 48].

Раневой процесс, который происходит в глазах после трабекулоэктомии, представляет значительное сходство с кожной раной. После разреза белки плазмы и клетки крови, выпущенные в раневой области, образуют фибриновый сгусток. Затем мигрируют нейтрофилы и макрофаги, которые растворяют сгусток, секретируя различные ферменты, в том числе ММР-8 и -9 [46].

Исследования показали, что илломастат (синтетический производный ингибитора ММР) может ингибировать ММР в послеоперационной ране, тем самым предотвращая рубцевание фильтрационной зоны [46].

Предупреждение рубцового процесса в хирургии глаукомы является залогом успеха операции. Для разработки генной терапии, которая может быть применена в оперативном лечении ПОУГ, изучался эффект трансфекции ММР-3 кДНК в конъюнктиву кролика путем электропорации. Вектор, содержащий кДНК ММР-3 трансфицировался в конъюнктиву. Отмечено более длительное функционирование фильтрационной зоны и поддержание внутриглазного давления после операции [8, 26].

Таким образом, глаукома, являясь коварным заболеванием, приводящим к необратимой слепоте, требует патогенетического анализа на молекулярном уровне. Важная роль в деградации внеклеточного матрикса под действием матриксных металлопротеиназ делает актуальной проблему эффективной антиглаукомной терапии и поиск специфических ингибиторов металлопротеиназ. Уровень ММР, роль которых доказана на всех стадиях патогенеза ПОУГ, может служить важным критерием для диагностики заболевания на доклиническом этапе.

Локальную активность MMP можно использовать в качестве дополнительного показателя остроты прогрессирования болезни. Выявленные изменения могут свидетельствовать о нарушении процессов клеточного ремодулирования в различных структурах глаза – трабекулярной сети, решетчатой пластинке, диске зрительного нерва.

Литература

1. Евсеев С.В. Особенности иммунобиохимических изменений в начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы / С.В. Евсеев. – Новосибирск: Сибмедиздат, 2007. – 22 с.
2. Захарова И.А. Клинические, иммунологические, морфологические взаимоотношения при первичной глаукоме и роль иммунных процессов в ее патогенезе: дис. ... д-ра мед. наук / И.А. Захарова. – Воронеж, 1988. – С. 5-36.
3. Косых Н.В. Иммунологическое состояние организма и увеосклеральный отток внутриглазной жидкости при глаукоме / Н.В. Косых, Т.Ф. Соколова // Офтальмол. журн. – 1982. – №1. – С. 28-31.
4. Рукина Д.А. Значение матриксной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Рукина, А.В. Кириенко // Оригинальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 41-43.
5. Страхов В.В. Патогенез первичной глаукомы – «все или ничего»/ В.В. Страхов, В.В. Алексеев // Глаукома. – 2009. – № 2. – С. 40-52.
6. Стукалов С.Е. Первичная глаукома, иммунитет и старение / С.Е. Стукалов, И.А. Захарова. – Воронеж, 1989. – 128 с.
7. Фламмер М. Современная патогенетическая концепция глаукомной оптической нейропатии / М. Фламмер, М. Моцафари // Глаукома. – 2007. – №4. – С. 3-15.
8. Adenovirus-mediated gene therapy using human p21^{WAF-1/Cip-1} to prevent wound healing in a rabbit model of glaucoma filtration surgery / T.W. Perkins [et al.] // Arch Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120. – P. 941-949.
9. 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.
10. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage/ J.C. Morrison [et al.] // Exp Eye Res. – 1997. – Vol. 64. – P. 85-96.
11. Cellular proliferation after experimental glaucoma filtration surgery / H.D. Jampel [et al.] // Arch Ophthalmol. – 1988. – Vol. 116. – P. 89-94.
12. 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.
13. 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.
14. Effects of antiglaucoma drops on MMP and TIMP balance in conjunctival and subconjunctival tissue / T. Ito [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47. – P. 823-830.
15. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy / J.D. Pena [et al.] // Exp Eye Res. – 1998. – Vol. 67. – P. 517-524.
16. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes / O.A. Agapova [et al.] // Glia. – 2001. – Vol. 33. – P. 205-216.
17. Expression of matrix metalloproteinases in wound healing after glaucoma filtration surgery in rabbits / I. Shima [et al.] // Ophthalmic Res. – 2007. – Vol. 39, №6. – P. 315-324.
18. Gelatinase B and TIMP-1 are regulated in a cell- and time-dependent manner in association with neuronal death and glial reactivity after global forebrain ischemia / S. Rivera [et al.] // Eur J Neurosci. – 2002. – Vol. 15. – P. 19-32.
19. Hernandez M. The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue re-

- modeling / M. Hernandez // *Prog Retin Eye Res.* – 2000. – Vol. 19. – P. 297-321.
20. Histopathologic changes in the conjunctiva after chronic application of anti-glaucoma drugs with and without preservatives / H. Mietz [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 32. – P. 561-565.
21. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients / O. Golubnitschaja [et al.] // *J. Glaucoma.* – 2004. – Vol. 13. – P. 66-72.
22. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F_{2α}-isopropylester treatment / D.D. Gaton [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1165-1170.
23. Kainic acid-mediated upregulation of matrix metalloproteinase-9 promotes retinal degeneration / X. Zhang [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – Vol. 45. – P. 2374-2383.
24. Kowalski M. Matrix metalloproteinases (MMPs): modern molecular markers of open-angle glaucoma diagnosis and therapy / M. Kowalski, A. Walczak, I. Majsterek // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2008. – Vol. 62. – P.582-592.
25. Malcea C. Matrix-metalloproteinases and glaucoma / C. Malcea, C. Stefan // *Oftalmologia.* – 2006. – Vol. 50, №4. – P. 77-81.
26. Mamiya K. Effects of matrix metalloproteinase-3 gene transfer by electroporation in glaucoma filter surgery / K. Mamiya, H. Ohguro, I. Ohguro // *Exp Eye Res.* – 2004. – Vol. 79, №3. – P. 405-410.
27. 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.
28. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head / X.Yan [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118. – P. 666-673.
29. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma / M. Määttä [et al.] // *J Glaucoma.* – 2005. – Vol. 14, №1. – P. 64-69.
30. 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.
31. Mengsholl J.A. IL-1 induces collagenase-3 (MMP-13) promoter activity in stably transfected chondrocytic cells: requirement for Runx-2 and activation by p38 MAPK and JNK pathways / J.A. Mengsholl, M.P. Vincenti, C.E. Brinckerhoff // *Nucl. Acids Res.* – 2001. – Vol. 29. – P. 4361-4372.
32. Molecular mechanisms of «detachment-induced apoptosis-anoikis» / J. Grossmann [et al.] // *Apoptosis.* – 2002. – Vol. 7. – P. 247-260.
33. MMP-9 deficiency affects axonal outgrowth, migration, and apoptosis in the developing cerebellum / C. Vaillant [et al.] // *Mol Cell Neurosci.* – 2003. – Vol. 24. – P. 395-408.
34. Nagase H. Matrix metalloproteinases / H. Nagase, J.F. Woessner // *J Biol Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 21491-21494.
35. Prostaglandin E2 stimulates expression of matrix metalloproteinase-2 in cultured rat mesangial cells / G. Zahner [et al.] // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 51. – P. 1116-1123.
36. 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.
37. 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. Kaarnirata // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 245. – P. 697-700.
38. 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.
39. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice / K.L. Bruner-Tran [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4782-4791.
40. 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.
41. The pathogenesis of optic disc splinter haemorrhages: a new hypothesis / M.C. Grieshaber [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2006. – Vol. 84. – P. 6268.
42. TNF- α induces MMP-9 expression via activation of Src/EGFR, PDGFR/ PI3K/ Akt cascade and promotion of NF- κ B/p300 binding in human tracheal smooth muscle cells / C. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 799-812.
43. Transcript expression of matrix metalloproteinases in the conjunctiva following glaucoma filtration surgery in rabbits / C.J. Liu [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2004. – Vol. 36, №2. – P.114-119.
44. Transforming growth factor beta isoforms in human optic nerve heads / J.D. Pena [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 209-218.
45. Vascular endothelial growth factor modulates matrix metalloproteinase-9 expression in asthma / K.S. Lee [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 161-170.
46. Wang H. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells / H. Wang, J.A. Keiser // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 83. – P. 832-840.
47. Woessner J.F. The family of matrix metalloproteinases / J.F. Woessner // *Ann NY Acad Sci.* – 1994. – Vol. 732. – P. 11-21.
48. Wong T.T. Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery / T.T. Wong, A.L. Mead, P.T. Khaw // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol. 44, №3. – P. 1097-1103.

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE PATHOGENESIS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

V.A. Sokolov, O.N. Levanova

Matrix metalloproteinases (MMPs) – a family of enzymes, which convert extracellular matrix. Proved the role of MMPs in apoptosis of retinal ganglion cells, tissues remodeling the optic nerve and the change in the form of lattice plate with POAG. MMPs are involved in violations of blood aqueous barrier and the regulation of intraocular fluid. Many papers have focused on the role of these enzymes in the filter pad with scarring antiglaucomatous operations. The study of MMPs offers the prospect of early diagnosis and targeted therapy of POAG pathogenesis.

Key words: primary open-angle glaucoma, matrix metalloproteinases.

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

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