Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией

В.В. Нероев

Н.Б. Чеснокова

Т.А. Павленко

Т.Д. Охочимская

О.В. Безнос, В.А. Фадеева, С.В. Стручкова

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):771–778

Заболеваемость диабетической ретинопатией во всем мире неуклонно растет. Изучение локальных изменений метаболических процессов в глазу расширяет представления о патогенезе диабетической ретинопатии и дает перспективы для создания новых методов патогенетически обоснованной и персонализированной терапии диабетической ретинопатии. **Целью** работы явилось определение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с диабетической ретинопатией, анализ значимости их исследования в слезной жидкости для оценки тяжести диабетической ретинопатии и обоснования методов терапии. **Пациенты и методы.** В исследование включен 31 пациент с диабетической ретинопатией. Группу контроля составили здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту. В слезной жидкости и сыворотке крови определяли концентрацию ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 методом ELISA. **Результаты.** В контрольной группе концентрация ангиотензина II в сыворотке крови составила $9,8 \pm 5,5$ пг/мл, в слезной жидкости — $11,8 \pm 6,6$ пг/мл, ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови — $82,6 \pm 10,9$ нг/мл, в слезной жидкости в 40 раз меньше — $2,5 \pm 0,5$ нг/мл, матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови — $186,3 \pm 8,9$ нг/мл, при этом в слезной жидкости почти в 100 раз меньше — $2,0 \pm 0,9$ нг/мл. У больных диабетической ретинопатией в слезной жидкости обнаружено значительное повышение концентрации исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой: содержание ангиотензина II больше в 8 раз, ангиотензин-превращающего фермента — в 5 раз и матриксной металлопротеиназы-9 — в 3 раза. В сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией концентрация ангиотензина II была увеличена в 9 раз, ангиотензин-превращающего фермента — в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а содержание матриксной металлопротеиназы-9 практически не отличалось от контрольных значений. **Выводы.** При диабетической ретинопатии происходит значительная активация локальной и системной ренин-ангиотензиновой системы, причем на локальном уровне изменения более выражены, чем на системном. Оценка концентрации ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости может служить объективным методом диагностики диабетической ретинопатии, а также патогенетическим обоснованием для разработки нового метода лечения — применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента локально.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, ангиотензин II, ангиотензин-превращающий фермент, матриксная металлопротеиназа-9, слезная жидкость

Для цитирования: Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Охочимская Т.Д., Безнос О.В., Фадеева В.А., Стручкова С.В. Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией. *Офтальмология*. 2020;17(4):771–778. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-771-778>

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

Конфликт интересов отсутствует

Variation of Concentrations of Angiotensin II, Angiotensin-Converting Enzyme and Matrix Metalloprotease-9 in Tears and Serum of Patients with Diabetic Retinopathy

V.V. Neroev, N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, T.D. Okhotsimskaya, O.V. Beznos, V.A. Fadeeva, S.V. Struchkova

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases

Sadovaya-Chernogriazskaya, 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):771–778

Diabetic retinopathy (DR) is becoming more and more widespread disease. Investigation of local changes of metabolic pathways in the eye improves our knowledge about diabetic retinopathy pathogenesis and provide perspective for the development of new pathogenetically based and individually focused therapy of this disease. **Purpose** of the study was to determine the concentrations of angiotensin II (All), angiotensin-converting enzyme (ACE) and matrix metalloprotease-9 (MMP-9) in tears and serum of patients with diabetic retinopathy, estimate their significance for the evaluation of diabetic retinopathy severity and choice of treatment. **Patients and methods.** Tear and serum samples from 31 patients with diabetic retinopathy were analysed. Control group consisted of healthy volunteers of the same sex and age. Concentrations of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloprotease-9 were measured using the ELISA kits. **Results:** in controls angiotensin II concentration was 9.8 ± 5.5 pg/ml, in tears — 11.8 ± 6.6 pg/ml, angiotensin-converting enzyme concentration in serum was 82.6 ± 10.9 ng/ml, in tears it was 40 times lower: 2.5 ± 0.5 ng/ml, matrix metalloprotease-9 concentration in serum was 186.3 ± 8.9 ng/ml while in tears it was 100 times lower: 2.0 ± 0.9 ng/ml. In tears of patients with diabetic retinopathy levels of all 3 substances were significantly higher than in controls. Concentration of angiotensin II was 8 times higher, angiotensin-converting enzyme concentration 5 times higher and matrix metalloprotease-9 level 3 times higher. In serum angiotensin II concentration was increased 9 times, angiotensin-converting enzyme — 2 times. No difference in serum matrix metalloprotease-9 levels was observed. Thus diabetic retinopathy cause a significant activation of local and systemic rennin-angiotensin system. Local changes are more marked than systemic. Estimation of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloprotease-9 concentrations in tears can serve as an objective test for the diabetic retinopathy diagnostic and a pathogenetic rationale for the development of a new method of therapy — topical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Keywords: diabetic retinopathy, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme, matrix metalloprotease-9, tears

For citation: Neroev V.V., Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Okhotsimskaya T.D., Beznos O.V., Fadeeva V.A., Struchkova S.V. Variation of Concentrations of Angiotensin II, Angiotensin-Converting Enzyme and Matrix Metalloprotease-9 in Tears and Serum of Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):771–778. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-771-778>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — специфичное позднее микрососудистое проявление сахарного диабета (СД), которое является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах. Ретинопатия развивается у трети больных сахарным диабетом, а у каждого десятого возникает угроза потери зрения [1]. Прогрессирование ДР, как правило, происходит последовательно — от начальных проявлений до изменений, связанных с окклюзией сосудов, а затем до наиболее тяжелой стадии диабетического поражения сетчатки — появления новообразованных сосудов и фиброглияльной пролиферации.

Известно, что поражение органа зрения при сахарном диабете захватывает не только сетчатку, но и другие анатомические структуры глаза. Микроангиопатия как проявление сахарного диабета затрагивает и сосуды конъюнктивы. Характерными изменениями конъюнктивы при сахарном диабете являются сосудистые аневризмы, а впоследствии и кровоизлияния, а также хронические конъюнктивиты. М. Khansari и соавт. [2, 3] полагают, что стадии ДР можно различать по микрососудистому рисунку конъюнктивы, а оценка гемодинамических

изменений в конъюнктиве перспективна для мониторинга осложнений диабетической микроваскулопатии. Аналогичные результаты получены Б.З. Сиротиним и соавт. [4], которые показали, что по состоянию микроциркуляторного русла конъюнктивы можно судить не только о состоянии сетчатки, но и о микроциркуляторной системе организма в целом.

У пациентов с сахарным диабетом могут происходить такие изменения роговицы, как рецидивирующие кератоконъюнктивиты, точечные кератопатии, эрозии [5]. Часто происходит одновременное вовлечение в патологический процесс конъюнктивы и эпителия роговицы, в которых обнаруживается плоскоклеточная метаплазия [6]. Ассоциированным с сахарным диабетом заболеванием является синдром сухого глаза [7]. Гипергликемия может привести к дисфункции мейбомиевых желез и бокаловидных клеток конъюнктивы, микрососудистому повреждению слезной железы, нарушению ее иннервации, что является причиной снижения слезопродукции [8]. Нарушение микроциркуляции и воспалительные процессы в конъюнктиве и роговице влияют на состав и продукцию слезной жидкости (СЖ). Состав СЖ может отражать степень метаболических нарушений при ДР, включая изменения в сетчатке, несмотря на то что между

В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, Т.А. Павленко, Т.Д. Охотимская, О.В. Безнос, В.А. Фадеева, С.В. Стручкова

СЖ и сетчаткой нет прямого контакта. Так, например, по данным E. Csosz и соавт. [9], существует корреляция между прогрессированием ДР и изменением белкового состава СЖ. Важно отметить, что СЖ является доступной для исследования биологической жидкостью и получить ее возможно быстро и неинвазивно в достаточном для анализа количестве.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что в патогенезе ДР немаловажная роль принадлежит локальной ренин-ангиотензиновой системе (РАС) глаза [10–12]. РАС — это эндокринная система, наиболее известной функцией которой является регуляция артериального давления и водно-электролитного баланса. Основные компоненты РАС: ренин, проренин, ангиотензиноген, ангиотензин II (АII) и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). АПФ осуществляет превращение ангиотензина I в А II [13] (рис. 1). А II является сильным вазоконстриктором и способен усиливать экспрессию провоспалительных факторов, а также принимает участие в неоангиогенезе. А II опосредует активацию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) — фермента, который принимает участие как в повреждении структурных белков при воспалении, так и в неоангиогенезе.

Цель: изучение концентрации А П, АПФ и ММП-9 в СЖ и в сыворотке крови (СК) у пациентов с ДР и определение диагностической ценности этих показателей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 31 пациент (61 глаз). Средний возраст пациентов основной группы составил $58,3 \pm 10,3$ года. СД I типа имел место у 13 % пациентов, СД II типа — у 87 %. Средняя продолжительность СД составляла $15,6 \pm 7,3$ года. У всех пациентов диагностирована пролиферативная ДР, в группу контроля вошли 9 практически здоровых человек (18 глаз) в возрасте $56,9 \pm 9,8$ года.

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее в себя визометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, биомикроофтальмоскопию с широким зрачком, по показаниям выполняли флюоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию. У пациентов также определяли в СК содержание глюкозы, гликированного гемоглобина и холестерина. Критериями исключения являлись уровень глюкозы выше 10 ммоль/л, гликированного гемоглобина — выше 9 %, холестерина — выше 7 ммоль/л.

СЖ собирали утром до закапывания лекарственных препаратов с помощью стерильного капилляра объемом 40 мкл. Забор крови проводили из локтевой вены, измерения вы-

полняли в СК. Полученный материал хранили при температуре -20°C .

Концентрацию А П, АПФ и ММП-9 определяли в элюате СЖ и СК методом ELISA с помощью наборов для ИФА (RayBioTech, Inc, США; R&D Systems, США; Bender MedSystems, Австрия) с помощью фотометра для микропланшета Synergy MX (BioTek, США). Статистический анализ производили при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows, а также статистического пакета Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, использовали непараметрический U -критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация исследуемых показателей в СЖ и в СК представлена в таблице. У лиц контрольной группы концентрация А П в слезе и крови различалась незначительно и составила $9,8 \pm 5,5$ пг/мл в СК, $11,8 \pm 6,6$ пг/мл в СЖ. Концентрация АПФ в крови составила $82,6 \pm 10,9$ нг/мл, при этом в слезе была в 137 раз меньше — $0,6 \pm 0,05$ нг/мл; концентрация ММП-9 в СК — $186,3 \pm 8,9$ нг/мл, в СЖ в 100 раз меньше — $2,0 \pm 0,9$ нг/мл;

Рис. 1. Схема локальной РАС глаза и ее взаимодействий с другими веществами. Стрелками обозначены взаимодействия веществ. Зачеркнутая крестиком стрелка обозначает инактивацию (объяснение в тексте)

Fig. 1. Scheme of the local RAS in the eye and its interactions with other factors. Arrows — interaction, crossed arrow — inactivation (see text for explanation)

Таблица. Концентрация АII, АПФ и ММП-9 в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией и в контрольной группе

Table. Concentrations of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloprotease-9 in tears and patients serum of with diabetic retinopathy and in control group

		АП, нг/мл / АП, pg/ml	АПФ, нг/мл / ACE, ng/ml	ММП-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml
Пациенты с ДР / Patients with DR	СЖ (n = 61) / Tears (n = 61)	88,8 ± 27,8*	2,7 ± 0,5*	5,7 ± 1,2*
	СК (n = 31) / SERUM (n = 31)	86,4 ± 19,7*	165,1 ± 13,4*	185,2 ± 11,2*
Контрольная группа / Control group	СЖ (n = 18) / Tears (n = 18)	11,8 ± 6,6	0,6 ± 0,05	2,0 ± 0,9
	СК (n = 9) / SERUM (n = 9)	9,8 ± 5,5	82,6 ± 10,9	186,3 ± 8,9

Примечание: * — различие достоверно относительно показателей контрольной группы, $p < 0,05$, n — количество пациентов.

Note: * — the difference is significant relative to the indicators of the control group, $p < 0.05$ versus controls, n — number of patients.

содержание металлопротеиназ (АПФ и ММП-9) в слезе на порядок ниже, чем в крови.

У больных с ДР концентрация А II в СК оказалась значительно выше контрольных значений и составила $86,4 \pm 19,7$ пг/мл (рис. 2а), что было достоверно больше данного показателя у здоровых лиц ($p < 0,01$). В СЖ также была выявлена высокая концентрация А II (рис. 2б) — $88,8 \pm 27,8$ пг/мл ($p < 0,02$). Интересно, что уровень А II и в слезе, и в крови был повышен в среднем в 8 раз.

Концентрация АПФ в СК у пациентов с ДР равнялась $165,1 \pm 13,4$ нг/мл (рис. 3а), что в 2 раза больше, чем в группе контроля ($p < 0,01$); концентрация АПФ в СЖ была повышена в 5 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) и составила $2,7 \pm 0,5$ нг/мл (рис. 3б).

У пациентов с ДР также выявлено более чем двукратное увеличение концентрации ММП-9 (рис. 4б) в слезе: $5,7 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,02$). При этом уровень ММП-9 в крови в среднем составлял $185,2 \pm 11,2$ нг/мл (рис. 4а), что практически не отличалось от показателей в группе контроля.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при ДР в СЖ изменения исследуемых биохимических показателей более выражены, чем в СК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило изменения в локальной (в глазу) и системной РАС у пациентов с ДР.

А II — активный октапептид, обладающий вазоконстрикторным действием. А II усиливает процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем активации специфических ангиотензиновых рецепторов (наиболее важными являются подтипы AT_1 и AT_2). Помимо этого, А II индуцирует миграцию перицитов микрососудов сетчатки, тем самым регулируя процессы неоваскуляризации. Также А II стимулирует секрецию VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) [14], повышая таким образом риск неоваскуляризации сетчатки и увеличения проницаемости сосудов [15].

По данным М. Holappa и соавт. [12], в тканях млекопитающих содержание А II выше, чем в плазме крови. А II, наряду с другими компонентами РАС, был обнаружен в ткани сетчатки в более высоких концентрациях, чем в плазме крови [16], однако исследования концентрации А II в СЖ не проводились. В нашем исследовании была определена концентрация А II в СЖ, причем было

Рис. 2. Концентрация А II: а — в сыворотке СК ($p < 0,01$), б — в СЖ ($p < 0,02$). По оси абсцисс — группы лиц, участвующих в исследовании. По оси ординат — концентрация АII в пг/мл

Fig. 2. Concentration of angiotensin II: a — in serum ($p < 0.01$), b — in tears ($p < 0.02$). Values represent the mean $\pm$ S.E.M. of each group. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — concentration of angiotensin II (pg/ml)

Рис. 3. Концентрация АПФ: а — в сыворотке СЖ ($p < 0,01$), б — в СЖ ($p < 0,01$). По оси абсцисс — группы лиц, участвующих в исследовании. По оси ординат — концентрация АПФ в нг/мл

Fig. 3. Concentration of angiotensin-converting enzyme: a — in serum ($p < 0.01$), b — in tears ($p < 0.01$). Values represent the mean $\pm$ S.E.M. of each group. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — concentration of angiotensin-converting enzyme (ng/ml)

Рис. 4. Концентрация ММП-9: а — в сыворотке СЖ, б — в СЖ ($p < 0,02$). По оси абсцисс — группы лиц, участвующих в исследовании. По оси ординат — концентрация ММП-9 в нг/мл

Fig. 4. Concentration of matrix metalloproteinase-9: a — in serum; b — in tears ($p < 0.02$). Values represent the mean $\pm$ S.E.M. of each group. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — concentration of metalloproteinase-9 (ng/ml).

показано, что в СЖ здоровых людей концентрация А II на 17 % выше, чем в СК. У больных с ДР концентрация А II и в СЖ, и в СК оказалась существенно повышена.

АПФ представляет собой цинк-зависимую пептидазу, состоящую из одной олигопептидной цепи, включающей в себя два высокомолекулярных домена, каждый из которых содержит активный центр. Этот фермент осуществляет превращение ангиотензина I в А II, который вызывает сокращение сосудов и играет важную роль в регуляции артериального давления.

АПФ инактивирует брадикинин [17], который является прямым вазодилататором и усиливает высвобождение таких сосудорасширяющих веществ, как монооксид азота и простагландин. Кроме того, брадикинин стимулирует выброс гистамина из тучных клеток, синтез и высвобождение простагландинов, ряда интерлейкинов и фактора некроза опухоли в различных тканях,

способствует процессам репарации, обладает инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями, модулирует передачу нервных импульсов в центральной и периферической нервной системе [18].

АПФ участвует в образовании эндотелина-1, который по вазоконстрикторному действию в 100 раз превосходит норадреналин и в 10 раз — А II [19]. Эффект эндотелина-1 зависит от его концентрации. При низкой концентрации он предпочтительно связывается с рецепторами ET_B , находящимися на клетках эндотелия, что вызывает вазодилатацию, а при высокой — с рецепторами ET_A , располагающимися на гладкомышечных клетках, вызывая вазоконстрикцию [20]. При диабете уровень эндотелина-1 в СК и в тканях глаза возрастает [21].

Таким образом, АПФ, усиливая образование эндотелина-1 и инактивацию брадикинина, может

способствовать развитию диабетических микроангиопатий, в том числе и в тканях глаза.

Наше исследование показало, что при ПДР происходит повышение концентрации АПФ в СК и СЖ, однако в СЖ это повышение относительно более выражено. Так, в СЖ отмечалось пятикратное увеличение концентрации АПФ, а в СК — двукратное. Вероятно, это связано с более выраженными изменениями именно в локальной РАС глаза. Кроме того, следует учитывать, что в роговице и в конъюнктиве содержится АПФ [16], а при ДР имеет место повышенная проницаемость сосудов, в том числе и сосудов конъюнктивы, что тоже может приводить к повышению концентрации данного показателя. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных нами работ, которые показали повышение активности АПФ в СЖ при прогрессировании ДР [22, 23], двукратное повышение концентрации АПФ в СЖ у пациентов с диабетическим макулярным отеком [24].

ММП-9 — цинк-зависимая эндопептидаза, основной функцией которой является разрушение белков внеклеточного матрикса, а также расщепление эластина, фибриллина, желатина, коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны эндотелия сосудов, и коллагена V типа [25]. Кроме того, ММП-9 выполняет регулируемую и модулирующую роль в неопластическом [26]. ММП-9 активируется при помощи А II [13]. При хронической гипергликемии происходит усиление транскрипции матричных металлопротеиназ и нарушение регуляторных механизмов, контролирующих их активность [27]. ММП-9 принимает участие в процессах воспаления (так же, как и матриксная металлопротеиназа-2, она может обладать как про-, так и противовоспалительной активностью), тканевой репарации, мобилизации факторов роста, связанных с межклеточным матриксом, и цитокинов [28]. Она играет роль как в инициации, так и в прогрессировании ДР. Из-за повышения уровня ММП-9 происходит гибель клеток сетчатки: клеток Мюллера, перидцитов и клеток эндотелия капилляров. Данный фермент главным образом секретируется клетками воспалительного инфильтрата (макрофагами, фибробластами, моноцитами, лейкоцитами и др.). Поражение сосудистой стенки при сахарном диабете также связано с развитием воспаления, сопровождающегося активацией клеток воспалительного инфильтрата. Следовательно, повышение ММП-9 в СЖ при ДР закономерно. Кроме того, ММП-9 играет значимую роль в местном протеолизе внеклеточного матрикса, а также в процессе неопластического. Эти процессы являются звеньями патогенеза ДР.

В литературе имеются данные о повышении концентрации ММП-9 в СК у больных ДР [27], однако вопрос

об изменении концентрации ММП-9 в СЖ при ДР остается открытым. Имеются данные об изменении ММП-9 в СЖ при других нозологиях, например при синдроме сухого глаза [29]. В нашем исследовании концентрация ММП-9 в СК у больных с ДР была практически сопоставима с группой контроля, однако в СЖ у больных с ДР отмечалось трехкратное повышение данного показателя.

Учитывая повышение активности локальной РАС и ММП-9 при ДР, применение ингибиторов АПФ представляется патогенетически обоснованным методом лечения и профилактики данного заболевания. Применение ингибиторов АПФ может приводить к снижению активности не только АПФ и А II, но и ММП-9 [30]. Можно предположить, что применение ингибиторов АПФ позволит замедлить прогрессирование ДР за счет снижения уровня А II, ММП-9, эндотелина-1 и повышения концентрации брадикинина, особенно при местном применении препаратов. Разработка данного подхода в терапии является перспективным научно-практическим направлением.

ВЫВОДЫ

1. Определена концентрация А II, АПФ и ММП-9 в СК и СЖ у здоровых лиц. Установлено, что у здоровых людей в СЖ концентрация А II сопоставима с концентрацией в СК, тогда как содержание АПФ и ММП-9 в СЖ значительно ниже, чем в СК.

2. При ДР в СЖ и в СК концентрация А II значительно выше контрольных значений. Концентрация АПФ и ММП-9 более значимо повышена в СЖ, чем в СК. Таким образом, можно сделать вывод, что при ДР в СЖ обнаруживаются более выраженные изменения компонентов РАС и ММП-9, чем в СК. Выявленные изменения показателей, в первую очередь в СЖ, можно использовать как новые диагностические критерии ДР.

3. Полученные данные позволяют патогенетически обосновать целесообразность местного применения ингибиторов АПФ при лечении ДР, так как это может не только способствовать нормализации сосудистого тонуса, но и приведет к снижению активности процессов неопластического и воспаления, тем самым препятствуя прогрессированию ДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение версии статьи;
Чеснокова Н.Б. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование;
Павленко Т.А. — измерение показателей, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;
Охочимская Т.Д. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, редактирование;
Безнос О.В. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных;
Фадеева В.А. — сбор материала, анализ полученных данных, редактирование;
Стручкова С.В. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(2):5–9. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Mikhailova L.A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian federation according to federal statistics. *Russian Ophthalmological Journal = Rossijskij oftalmologicheskij zhurnal*. 2018;11(2):5–9 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9
- Khansari M.M., O'Neill W., Penn R., Chau F., Blair N.P., Shahidi M. Automated fine structure image analysis method for discrimination of diabetic retinopathy stage using conjunctival microvasculature images. *Biomedical optics Express*. 2016;7(7):597–606. DOI: 10.1364/BOE.7.002597
- Khansari M.M., Wanek J., Tan M., Joslin C.E., Kresovich J.K., Camardo N., Blair N.P., Shahidi M. Assessment of conjunctival microvascular hemodynamics in stages of diabetic microvasculopathy. *Scientific reports*. 2017;7:45916. DOI: 10.1038/srep45916
- Сиротин Б.З., Жмеренский К.В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. Монография. Хабаровск: Изд. ДВГМУ; 2008. [Syrotin B.Z., Zhmerenetsky K.V. Microcirculation in cardiovascular diseases Monograph. *Izdatel'stvo DVG MU*; 2008 (In Russ.)]
- Бикбов М.М., Суркова В.К. Прогностическое значение изменений конъюнктивы и роговицы при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):90–97. [Bikbov M.M., Surkova V.K. Prognostic value of changes in the cornea and conjunctiva in diabetes mellitus. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(1):90–97 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913501190
- Dogru M., Katakami C., Inoue M. Tear function and ocular surface changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2001;108(3):586–592. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00599-6
- Нугуманова А.М., Хамитова Г.Х. Биохимическое исследование слезной жидкости у больных сахарным диабетом и синдромом «сухого глаза». *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(5):733–735. [Nugumanova A.M., Khamitova G.H. Biochemical studies of tears in patients with diabetes mellitus and dry eye syndrome. *Kazan medical journal = Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(5):733–735 (In Russ.)].
- Han S.B., Yang H.K., Hyon J.Y. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;14:53–63. DOI: 10.2147/CLIA.S190713
- Csosz E., Deak E., Kallo G., Csutak A., Tozser J. Diabetic retinopathy: Proteomic approaches to help the differential diagnosis and to understand the underlying molecular mechanisms. *Journal of Proteomics*. 2017;150:351–358. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.06.034
- Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Павленко Т.А., Никольская И.И., Кост О.А., Казанская Н.Ф. Компоненты локальной РАС глаза, роль в офтальмопатологии. *Вестник РАМН*. 2003;9:29–32. [Chesnokova N.B., Grigoryev A.V., Pavlenko T.A., Nikolskaya I.I., Kost O.A., Kazanskaya N.F. Local renin-angiotensin system of the eye, the role in ophthalmopathology. *Annals of the Russian academy of medical sciences = Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2003;9:29–32 (In Russ.)].
- Funatsu H., Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic and physiological optics*. 2003;23(6):495–501. DOI: 10.1046/j.1475-1313.2003.00134.x
- Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many Faces of Renin-angiotensin System — Focus on Eye. *The Open Ophthalmology Journal*. 2017;11:122–142. DOI: 10.2174/1874364101711010122
- Ishizaki E., Takai S., Ueki M., Maeno T., Maruichi M., Sugiyama T., Oku H., Ikeda T., Miyazaki M. Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;141(1):129–134. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.08.066
- Рябина М.В., Охочимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии. *Российский медицинский журнал. Клиническая Офтальмология*. 2012;13(2):52–59. [Ryabina M.V., Okhotsimskaya T.D. Modern view upon the role of renin-angiotensin system in the diabetic retinopathy pathogenesis. *Russian Medical Journal Clinical Ophthalmology = Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2012;13(2):52–59 (In Russ.)].
- Коненков В.И., Климентов В.В., Тянь Н.В., Черных В.В. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии (Обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2013;4:111–115. [Konenkov V.I., Klimontov V.V., Tian N.V., Chernykh V.V. Angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy: perspectives of anti-VEGF therapy (Review). *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgiya*. 2013;4:111–115 (In Russ.)].
- White A. Jr, Cheruvu S.C., Sarris M., Liyanage S.S., Lumbers E., Chui J., Wakefield D., McCluskey P.J. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone*. 2015;16(1):59–66. DOI: 10.1177/1470320314549791
- Lopez-Sublet M., Elourimi G., Caratti di Lanzacco L., Persu A., Danser A.H.J., Lambert M. Focus on increased serum angiotensin-converting enzyme level: From granulomatous diseases to genetic mutations. *Clinical biochemistry*. 2018;59:1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.06.010
- Яровая Г.А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее (к 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015;41(3):245–259. [Yarova G.A., Neshkova A.E. Past and present research on the kallikrein-kinin system (On the 90th anniversary of the discovery of the system). *Russian journal of bioorganic chemistry = Bioorganicheskaya himiya*. 2015;41(3):245–259 (In Russ.)].
- Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P., Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Annals of internal medicine*. 1991;114(6):464–469. DOI: 10.7326/0003-4819-114-6-464
- Степанова Ю.И., Гончар И.А. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза. *Медицинские новости*. 2013;10:12–18. [Stepanova Yu.I., Gonchar I.A. Endothelin-dependent effects in cerebrovascular pathology of ischemic genesis. *Medical news = Medicinskie novosti*. 2013;10:12–18 (In Russ.)].
- Roldan-Pallares M., Rollin R., Martinez-Montero J.C., Fernandez-Cruz A., Bravo-Llata C., Fernandez-Durango R. Immunoreactive endothelin-1 in the vitreous humor and epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2007;27(2):222–235. DOI: 10.1097/OI.iae.0000231376.76601.40
- Бенделик Е.К., Доценко В.Л., Нешкова А.Е., Мошетева Л.К., Яровая Г.А., Кост О.А. Участие ангиотензин-превращающего фермента в патогенезе постконтузионных нарушений офтальмотонуса и гемодинамики. *Вопросы медицинской химии*. 1999;45(3):250–255. [Bendelick E.C., Dotsenko V.L., Neshkova E.A., Moshetova L.C., Yarova G.A., Kost O.A. The role of angiotensin-converting enzyme in pathogenesis of post-contusion disorders of ophthalmotonus and hemodynamics. *Problems of Medical Chemistry = Voprosy medicinskoi himii*. 1999;45(3):250–255 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охочимская Т.Д., Рябина М.В., Кост О.А., Никольская И.И., Павленко Т.А. Активность ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезе у больных диабетической ретинопатией. *Вестник офтальмологии*. 2006;122(3):11–14. [Neroev V.V., Chesnokova N.B., Okhotsimskaya T.D., Ryabina M.V., Kost O.A., Nikolskaya I.I., Pavlenko T.A. Activity of angiotensin-converting enzyme in the blood and tear of patients with diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2006;122(3):11–14 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Охочимская Т.Д., Фадеева В.А., Рябина М.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(2):72–78. [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A., Ryabina M.V., Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V. The effect of intravitreal angiogenesis inhibitor administration on the concentration of angiotensin-converting enzyme in blood serum and lacrimal fluid in patients with diabetic macular edema. *Problems of Endocrinology = Problemy ehndokrinologii*. 2019;65(2):72–78 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl9710
- Мазовка К.Е., Ткачев А.В. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в слизистой оболочке у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от активности заболевания. *Практическая медицина*. 2014;1(77):53–56. [Mazovka K.E., Tkachev A.V. Expression of matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 in intestinal mucosa in patients with ulcerative colitis according to disease activity. *Prakticheskaya medicina*. 2014;1(77):53–56 (In Russ.)].
- Чернигова Е.И., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Матриксная металлопротеиназа 9 как маркер хронического воспаления при дермальных васкулитах. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(1):34–37. [Chernigova E.I., Ak-senenko M.B., Ruksha T.G. Matrix metalloproteinase 9 as a marker of chronic inflammation in cutaneous vasculitis. *Russian journal of skin and venereal diseases = Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh bolezney*. 2015;18(1):34–37 (In Russ.)].
- Jayashree K., Yasir M., Senthilkumar G.P., Ramesh B.K., Mehalingam V., Mohanraj P.S. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic retinopathy. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2018;12(6):869–873. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.05.006
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы. Классификация. Механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of obstetrics and women's diseases = Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012;61(1):113–125 (In Russ.)].
- Lam-Franco L., Perfecto-Avalos Y., Patiño-Ramírez B.E., Rodríguez García A. IL-1α and MMP-9 tear levels of patients with active ocular rosacea before and after treatment with systemic azithromycin or doxycycline. *Ophthalmic Research*. 2018;60(2):109–114. DOI: 10.1159/000489092
- Jin Y., Han H.C., Lindsey M.L. ACE inhibitors to block MMP-9 activity: New functions for old inhibitors. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2007;43:664–666. DOI: 10.1016/j.yjmc.2007.09.002

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нероев Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чеснокова Наталья Борисовна
доктор биологических наук, профессор, начальник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Павленко Татьяна Аркадьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Охоцимская Татьяна Дмитриевна
кандидат медицинских наук, врач отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1121-4314>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Безнос Ольга Валерьевна
научный сотрудник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фадеева Виктория Анатольевна
аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4460-2620>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Стручкова Стефана Владимировна
младший научный сотрудник отделения патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4480-1953>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Neroev Vladimir V.
MD, Professor, Corresponding Member, director
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Chesnokova Natalia B.
Doctor of Biological Sciences, Professor
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Pavlenko Tatiana A.
PhD, senior research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Okhotsimskaya Tatiana D.
PhD, ophthalmologist
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1121-4314>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Beznos Olga V.
research officer
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Fadeeva Victoria A.
postgraduate
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4460-2620>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases
Struchkova Stefana V.
research assistant
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4480-1953>