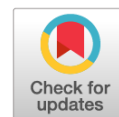


DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj321468>

Роль плазминогена и урокиназного активатора плазминогена в течении эндогенных увеитов у детей

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

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Определение содержания плазминогена и урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости и сыворотке крови, а также выявление корреляций изученных показателей с клинической картиной увеита.

Материал и методы. Обследовано 74 пациента (133 глаза) с увеитом в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем $10,45 \pm 3,35$ года). Содержание урокиназного активатора плазминогена (УПА) исследовано в 188 пробах слёзной жидкости, 22 пробах сыворотки крови. В динамике УПА в слёзной жидкости исследован у 28 пациентов (51 глаз). Содержание плазминогена исследовано в 86 пробах слёзной жидкости, 34 пробах сыворотки крови. В динамике плазминоген исследован в слёзной жидкости у 5 пациентов (9 глаз). Концентрацию УПА и плазминогена определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «ELISA kit for plasminogen activator, urokinase (UPA)/ ELISA Kit for Plasminogen», Cloud-Clone Corp, США).

Результаты. В слёзной жидкости детей с увеитом выявлено увеличение содержания УПА при усилении активности воспаления ($p=0,04$). Отмечено нарастание содержания УПА в слёзной жидкости с увеличением степени пролиферативных изменений ($p=0,04$). Через 1–2 месяца после оперативного вмешательства выявлено увеличение содержания УПА и плазминогена в слёзной жидкости. Отмечено нарастание содержания УПА ($p=0,0001$) и плазминогена ($p=0,009$) в слёзной жидкости и плазминогена в сыворотке крови ($p=0,09$) с возрастом.

Заключение. Выявлено достоверное увеличение содержания урокиназного активатора плазминогена УПА в слёзной жидкости при активном увеите в сравнении с неактивным. Отмечено нарастание содержания УПА в слёзной жидкости с увеличением степени пролиферативных изменений, что отражает тяжесть течения увеита. Установлено нарастание содержания УПА и плазминогена в слёзной жидкости и плазминогена в сыворотке крови с возрастом. Выявлен рост УПА и плазминогена в течение 1–2 месяцев после оперативного вмешательства и возвращение к дооперационным значениям обоих показателей на 3-й месяц послеоперационного периода, что отражает нормальное течение процесса заживления раны.

Ключевые слова: увеит; плазминоген; урокиназный активатор плазминогена; дети; слёзная жидкость; сыворотка крови; биохимическое исследование.

Как цитировать:

Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В. Роль плазминогена и урокиназного активатора плазминогена в течении эндогенных увеитов у детей // Российская педиатрическая офтальмология. 2023. Т.18. № 2. С. 57–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj321468>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj321468>

The role of plasminogen and urokinase activator of plasminogen in the treatment of endogenous uveitis in children

Lyudmila A. Katargina, Natalya B. Chesnokova, Ekaterina V. Denisova,
Marya A. Khrabrova, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To determine the content of plasminogen and urokinase activator of plasminogen in tears and blood serum and to identify correlations between the studied parameters and the clinical picture of uveitis.

MATERIAL AND METHODS: One hundred thirty-three eyes with uveitis were examined in 74 patients aged 3 to 17 yr (average 10.45 ± 3.35 yr). The content of the urokinase activator of plasminogen (UPA) was studied in 188 tear samples and 22 blood serum samples. The dynamics of UPA in tears were studied in 28 patients (51 eyes). The plasminogen content of 86 tear samples and 34 blood serum samples was studied. The dynamics of plasminogen in tears were studied in five patients (nine eyes). The concentrations of UPA and plasminogen were measured using the ELISA method and the kits "ELISA kit for plasminogen activator, urokinase (UPA)/ELISA Kit for Plasminogen", Cloud-Clone Corp., USA).

RESULTS: An increase in the content of UPA in the tears of children with uveitis was associated with higher inflammatory activity ($p=0.04$). An increase in the content of UPA in tears was associated with an increase in the degree of proliferative changes ($p=0.04$). An increase in the content of UPA and plasminogen in tears was found 1–2 months after surgery. There was an increase in the content of UPA ($p=0.0001$) and plasminogen in tears ($p=0.009$) and blood serum ($p=0.09$) with age.

CONCLUSION: The content of UPA in tears increased significantly when severe uveitis was compared with inactive uveitis. An increase in the content of UPA in tears was associated with an increase in the degree of proliferative changes, which reflects the severity of the uveitis course. The content of UPA and plasminogen in tears and blood serum increased with age. An increase in UPA and plasminogen was observed within 1–2 months after surgery, with both returning to preoperative values by the third month of the postoperative period, which reflects the normal course of the wound healing process.

Keywords: biochemical study; blood serum; children; plasminogen; tears; urokinase plasminogen activator; uveitis.

To cite this article:

Katargina LA, Chesnokova NB, Denisova EV, Khrabrova MA, Beznos OV.

The role of plasminogen and urokinase activator of plasminogen in the treatment of endogenous uveitis in children. *Russian pediatric ophthalmology*. 2023;18(2):57–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj321468>

ВВЕДЕНИЕ

Эндогенные увеиты являются тяжёлыми воспалительными заболеваниями глаза, часто приводящими к нарушению зрения и инвалидизации [1–4]. Для разработки методов прогнозирования и лечения эндогенных увеитов необходима комплексная оценка факторов воспаления. Ранее нами была показана важная роль альфа-2-макроглобулина (А2-МГ) и матриксной металло-протеиназы-9 (ММП-9) в патогенезе увеитов у детей [5, 6].

В данной статье мы рассмотрим роль плазминогена и урокиназного активатора плазминогена (УПА) во внутриглазном воспалительном процессе. Плазминоген является проферментом, который под действием протеолитического фермента УПА превращается в плазмин. Плазминоген синтезируется в печени и обнаруживается в слёзной жидкости. Его основной физиологической функцией является участие в деградации фибрина, заживлении ран, миграции клеток, формировании тканей, ангио- и эмбриогенезе [7, 8].

УПА синтезируется лейкоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, эпителиальными клетками, фибробластами, моноцитами/макрофагами, а также клетками злокачественных опухолей [9]. Урокиназный активатор плазминогена является полифункциональной системой благодаря способности активировать и регулировать широкий круг протеолитических ферментов (активация проферментов плазминогена, металло-протеиназ и др.). Кроме того, УПА участвует в регуляции целого ряда физиологических и патологических процессов, таких как инвазия, метастазирование, пролиферация, апоптоз, рост и подвижность клеток [10]. УПА известен как катализатор фибринолиза, также его действие изучено в патогенезе опухолей, реэпителизации роговицы [11–17].

Роль УПА и плазминогена в патогенезе увеита мало изучена. Так, в экспериментальном исследовании на кошках выявлено, что хронический увеит сопровождается снижением уровня активатора плазминогена в водянистой влаге [18]. Работ по изучению УПА и плазминогена в клинике нами не обнаружено.

Цель. Определение содержания плазминогена и урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости и в сыворотке крови, а также выявление корреляции изученных показателей с клинической картиной увеита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 74 пациента с увеитом (133 больных глаз), в том числе 35 мальчиков и 39 девочек в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем $10,45 \pm 3,35$ года). Из них содержание УПА определили у 66 пациентов в 121 глазу с увеитом, содержание плазминогена — у 53 пациентов в 95 глазах с увеитом.

Диагноз был основан на данных анамнеза, офтальмологического и соматического обследований. Для оценки

локализации и активности воспалительного процесса использовали критерии, разработанные международной группой по изучению увеитов [19].

Передний увеит диагностирован у 27 пациентов, периферический — у 31, панuveит — у 16 пациентов. У 16 детей увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), у 3 детей была определена герпесвирусная этиология, ещё у 3 больных увеит был ассоциирован с HLA-B27, а у одного ребёнка — с болезнью Фогта-Коянаги-Харада. У 51 пациента болезнь носила идиопатический характер.

На момент первичного обследования неактивный увеит и медикаментозная ремиссия отмечались в 40 глазах, субактивное/вялотекущее воспаление — в 56 глазах, активное/обострение — в 37 глазах.

Оценка выраженности пролиферативного синдрома осуществлялась по классификации, предложенной в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца [20]. Проллиферативные изменения первой степени выявлены в 38 глазах, второй степени — в 49 глазах, третьей степени — в 21 глазу, отсутствие пролиферативных осложнений отмечено в 25 глазах.

Все пациенты получали противовоспалительную терапию в зависимости от активности и тяжести воспалительного процесса в виде инстилляций (100% пациентов), системного применения глюкокортикостероидов (2,7% пациентов), иммуносупрессивных препаратов (43,2% пациентов).

Содержание УПА исследовано в 188 пробах слёзной жидкости и 22 пробах сыворотки крови. В динамике УПА в слёзной жидкости исследован у 28 пациентов (51 глаз). Содержание плазминогена исследовано в 86 пробах слёзной жидкости и 34 пробах сыворотки крови. В динамике содержание плазминогена исследовано в слёзной жидкости у 5 пациентов (9 глаз).

Слёзную жидкость забирали из обоих глаз с помощью полосок стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм, которые закладывали за нижнее веко на 5 минут. Минимум за 8 часов до взятия слезы пациенты не закапывали лекарственные препараты. Для определения содержания УПА и плазминогена в сыворотке крови использовали кровь, взятую для биохимического анализа, входящего в стандарт обследования.

Концентрацию УПА и плазминогена определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «ELISA kit for plasminogen activator, urokinase (UPA)/ ELISA Kit for Plasminogen», Cloud-Clone Corp, США). Содержание УПА выражали в пг/мл, плазминогена — в нг/мл.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Analysis ToolPak MS Excel, Statistica. При статистическом анализе проверка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показателей результаты представлены в следующем виде: среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное

квадратическое отклонение (σ), при ненормальном распределении показателей — медиана (Me), первый квартиль (Q_1); третий квартиль (Q_3). Парное межгрупповое сравнение при нормальном распределении показателей производилось по t-тесту Стьюдента, при ненормальном распределении — с использованием U-теста Манна-Уитни. При сравнении более двух выборок при нормальном распределении показателей использовался дисперсионный анализ «ANOVA», при ненормальном распределении — дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$. Корреляционный анализ при нормальном распределении показателей проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона, при ненормальном — с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание УПА в слёзной жидкости в 188 пробах варьировало в широких пределах от 0 до 1097,5 пг/мл и составило $Me=57,06$ (26,58; 128,56) пг/мл.

В 4 пробах слёзной жидкости детей с увеитом были выявлены показатели, существенно выделяющиеся из общей выборки (от 606,80 до 1097,5 пг/мл), что составило 2,12% от общего количества проб. Анализ показал, что высокие показатели у двоих пациентов, вероятно, были связаны с воспалительной реакцией глаза в послеоперационном периоде (1 месяц), у остальных пациентов — с выраженным воспалением в переднем и/или заднем отрезках глаза.

В 12 пробах из общей выборки, т.е. в 6,38% проб, были выделены отлительно низкие показатели (ниже 9,60 пг/мл). Индивидуальный анализ показал, что во всех случаях не было выявлено активности воспаления и выраженных пролиферативных изменений.

Выявлено нарастание медианного значения УПА в слёзной жидкости с возрастом. Так в группе детей 3–6 лет содержание УПА варьировало от 0,20 до 98,20 пг/мл ($Me=20,58$; 10,55; 40,17, пг/мл), у детей старше 6 лет — от 0 до 1097,5 пг/мл ($Me=62,50$; 30,30; 158,55, пг/мл), $p=0,0001$ (табл. 1).

Для исключения влияния возраста и ввиду небольшого количества пациентов младше 6 лет (18 глаз) дальнейший анализ проведён в возрастной подгруппе старше 6 лет.

Дисперсионный анализ показал тенденцию к нарастанию содержания УПА в слёзной жидкости с увеличением активности увеита (табл. 1, рис. 1). Парный межгрупповой анализ между неактивной и активной стадиями выявил достоверное различие в виде увеличения содержания УПА с усилением активности воспаления ($p=0,04$), в связи с чем УПА можно использовать как критериальный показатель активности увеита. Так, при значении УПА равном или менее 46,5 пг/мл воспалительный процесс можно оценивать как неактивный или ремиссию, при 46,6–80,6 пг/мл — как субактивный или вялотекущий, выше 80,7 пг/мл — как активный.

Выявлено статистически достоверное нарастание содержание УПА в слёзной жидкости по мере увеличения степени пролиферативных изменений, что может указывать на тяжесть течения увеита ($p=0,04$) (табл. 1, рис. 2).

Для оценки влияния выделенных факторов (активность воспалительного процесса и степень пролиферации) друг на друга был проведён двухфакторный анализ, который подтвердил их независимое влияние на содержание УПА в слёзной жидкости (рис. 3). Отмечено, что независимо от степени пролиферативных изменений наблюдается увеличение содержания УПА в слёзной жидкости с ростом активности воспалительного процесса, так и независимо от активности воспалительного процесса отмечается рост содержания УПА с увеличением степени пролиферативных изменений.

Различий в содержании УПА в слёзной жидкости в зависимости от локализации воспаления выявлено не было ($p > 0,05$).

Для оценки возможного влияния хирургической травмы на содержание УПА в слёзной жидкости выделена группа пациентов, которым было проведено хирургическое вмешательство в связи с развитием посттравматических осложнений, в которую вошли 28 детей (30 глаз), прооперированных по поводу катаракты (13 глаз), глаукомы (12 глаз), фиброза стекловидного тела/отслойки сетчатки (7 глаз).

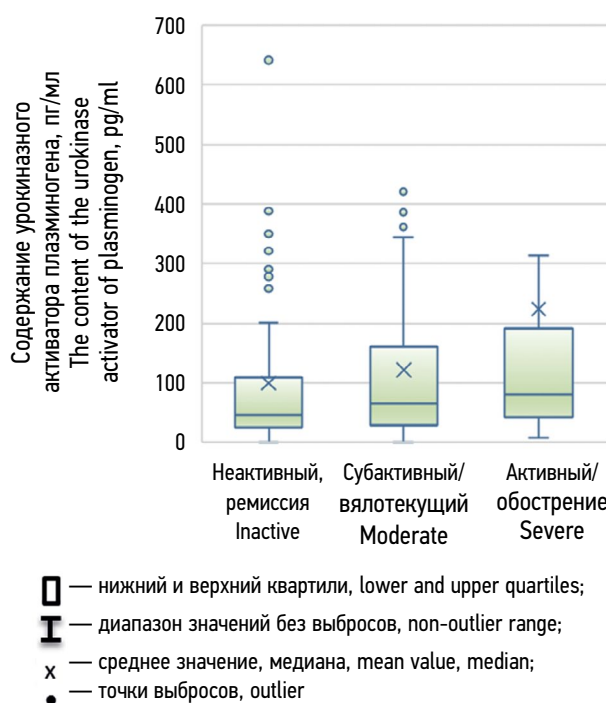


Рис. 1. Содержание урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости при различной активности увеита.

Примечание: p — достоверность различий между неактивной и активной стадиями: * — $p < 0,05$.

Fig. 1. The content of the urokinase activator of plasminogen in tears with different inflammatory activity.

Note: p — differences are significant between inactive and severe degrees: * — $p < 0,05$.

Таблица 1. Содержание урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости при различных активности, локализации воспалительного процесса, степени пролиферации и возрасте пациентов**Table 1.** The content of urokinase activator of plasminogen in tears at different activity, localization of the inflammatory process, degree of proliferation and age of patients

Характеристика пациентов Characteristics of patients		Содержание урокиназного активатора плазминогена, пг/мл The content of urokinase activator of plasminogen, pg/ml					
		N	Мин. Min.	Макс. Max.	Медиана Median	Q1	Q3
Возрастная группа Age group	3–6 лет/years old	18	0,20	98,20	20,58*	10,55	40,17
	7–11 лет/years old	96	0	1097,50	63,95*	30,06	173,23
	12–18 лет/years old	74	7,00	2011,00	62,50*	31,77	147,88
Анализ для детей старше 6 лет Analysis for children over 6 years old							
Активность воспаления Inflammatory activity	Неактивный, ремиссия Inactive	58	0	641,60	46,50**	26,13	100,30
	Субактивный/ вялотекущий Moderate	83	0	1097,50	66,00	29,83	159,30
	Активный/ обострение Severe	29	7,50	2011,00	80,64**	44,20	187,80
Локализация увеита Localization of uveitis	Передний Anterior	51	0	1097,50	66,00	24,90	189,53
	Периферический Intermediate	84	0	641,60	53,06	27,85	128,45
	Панувеит Panuveitis	35	12,10	2011,00	73,23	47,10	159,07
Степень пролиферации Degree of proliferation	0	43	0	388,80	46,40***	24,05	82,99
	1	49	0	362,00	64,49***	28,70	115,20
	2	60	0	2011,00	66,45***	30,40	184,25
	3	18	0	1097,50	130,04***	55,78	233,90

Примечание. N — количество проб, мин. — минимальное значение, макс. — максимальное значение, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий квартиль. * — достоверно относительно возрастных групп 3–6 лет и 7–18 лет ($p < 0,001$); ** — достоверно относительно неактивной и активной степеней ($p < 0,05$); *** — достоверно при увеличении степени пролиферативных изменений в глазу ($p < 0,05$).

Note. N — number of samples, min. — minimum value, max. — maximum value, Q1 — first quartile, Q3 — third quartile.

* — differences are significant in age groups 3–6 years and 7–18 years ($p < 0,001$); ** — differences are significant between inactive and severe degrees ($p < 0,05$); *** — differences are significant with an increase in the degree of proliferative changes in the eye ($p < 0,05$).

У всех пациентов процесс заживления протекал без особенностей, не было отмечено избыточного рубцевания.

Содержание УПА в слёзной жидкости в дооперационном периоде соответствовало медианному значению при увеитах, т.е. от 3,10 до 386,50 пг/мл (Me=61,20; 24,80; 138,75 пг/мл), в течение 1–2 месяца после оперативного вмешательства выявлен рост содержания УПА в слёзной жидкости от 15,7 до 887,2 (Me=197,30; 67,22; 305,75 пг/мл), $p=0,016$. Дальнейший анализ показал, что к началу 3-го месяца послеоперационного периода содержание УПА в слёзной жидкости возвращался к дооперационному (Me=57,05; 44,18; 67,23 пг/мл (рис. 4). Динамика изменения содержания УПА сходна с предварительно проведёнными нами исследованиями по определению содержания матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в слёзной жидкости, что свидетельствует

об одной направленности изменений и участии широкого круга протеолитических ферментов в заживлении ран.

Таким образом, нами отмечено нарастание среднего содержания УПА в слёзной жидкости с возрастом ($p=0,0001$). Выявлено увеличение содержания УПА при усилении активности увеита, так неактивная и активная стадии имели достоверные различия ($p=0,04$), что представляет возможность для определения данного показателя как критерия воспаления и, возможно, сигнала для усиления или назначения противовоспалительной терапии. Нарастание содержания УПА в слёзной жидкости по мере увеличения степени пролиферативных изменений ($p=0,04$) отражает тяжесть течения увеита, а рост содержания УПА в слёзной жидкости в течение 1–2 месяца после операции и дальнейшее снижение его содержания характеризует нормальный процесс заживления ран.

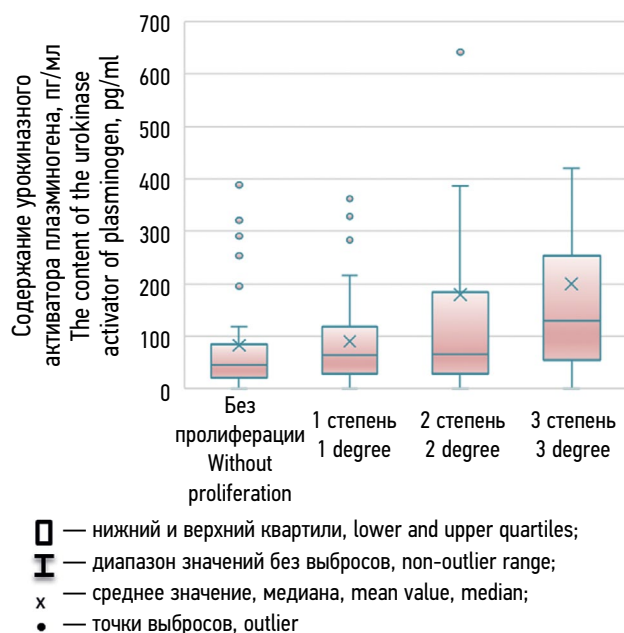


Рис. 2. Содержание урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости при различной степени пролиферативных осложнений.

Примечание: p — достоверность различий при увеличении степени пролиферативных изменений в глазу ($p < 0,05$).

Fig. 2. The content of the urokinase activator of plasminogen in tears with varying degrees of proliferative complications.

Note: p — differences are significant with an increase in the degree of proliferative changes in the eye ($p < 0,05$).

Содержание УПА в сыворотке крови в 20 пробах варьировало от 118,58 до 1034,38 пг/мл и составило $Me=255,10$; 198,13; 351,93 пг/мл. Зависимости содержания УПА в сыворотке крови от активности, локализации воспаления, степени пролиферативных изменений, возраста ребёнка и влияния оперативного вмешательства на показатели выявлено не было ($p > 0,05$).

Содержание плазминогена в слёзной жидкости в 86 пробах варьировало от 0 до 27,05 нг/мл и составило $Me=3,04$; 1,54; 8,62 нг/мл.

Выявлена статистически достоверная связь содержания плазминогена в слёзной жидкости с увеличением возраста ($p=0,009$). Отмечено, что с увеличением возраста содержание плазминогена в слёзной жидкости увеличивается так же, как и УПА. Так, содержание плазминогена в слёзной жидкости между первой (3–6 лет), а также второй (7–11 лет) и второй и третьей (12–18 лет) возрастными подгруппами отличается в два раза (рис. 5).

Достоверных связей содержания плазминогена в слёзной жидкости с активностью, локализацией увеита, выраженностью пролиферативных осложнений выявлено не было.

Для оценки возможного влияния хирургического вмешательства на содержание УПА в слёзной жидкости выделена группа, в которую вошли 6 детей (7 глаз), прооперированных по поводу катаракты, глаукомы, фиброза стекловидного тела и/или отслойки сетчатки.

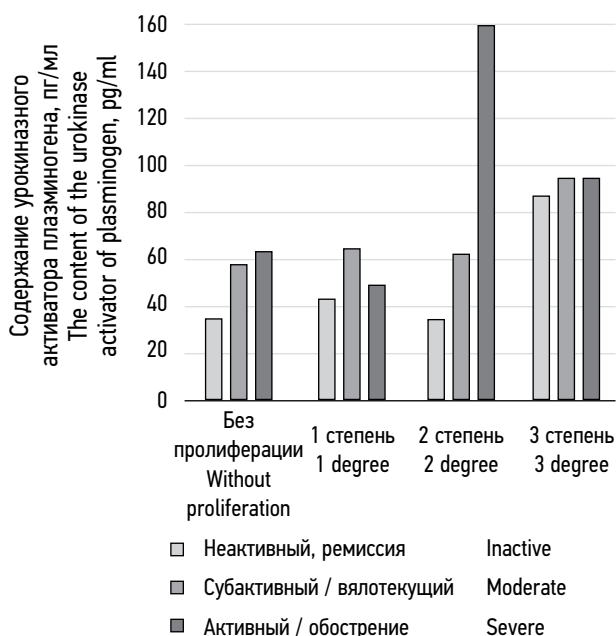


Рис. 3. Содержание урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости при независимой оценке активности воспаления и степени пролиферативных осложнений.

Fig. 3. The content of the urokinase activator of plasminogen in tears with an independent assessment of the activity of inflammation and the degree of proliferative complications.

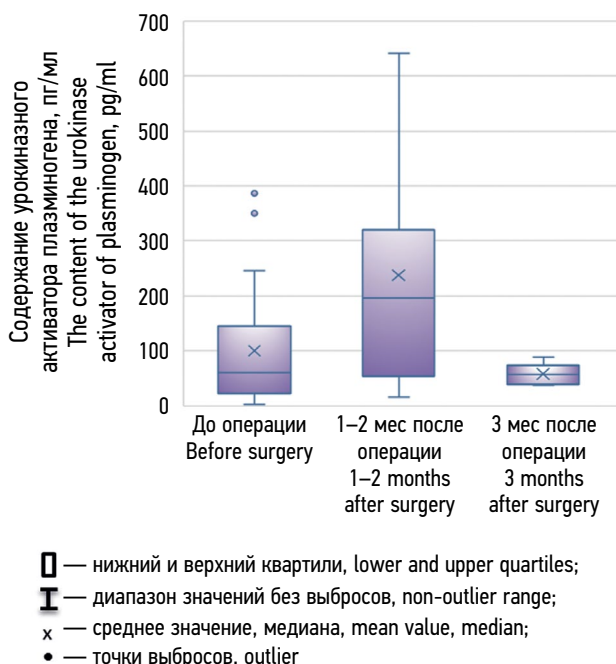


Рис. 4. Содержание урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости до и после операции.

Примечание: p — достоверность различий содержания УПА в СЖ в течение 1–2 месяцев после оперативного вмешательства по сравнению с дооперационным уровнем ($p < 0,05$).

Fig. 4. The content of the urokinase activator of plasminogen in tears before and after surgery.

Note: p — differences are significant of urokinase activator of plasminogen in tears within 1–2 months after surgery compared to the preoperative level ($p < 0,05$).

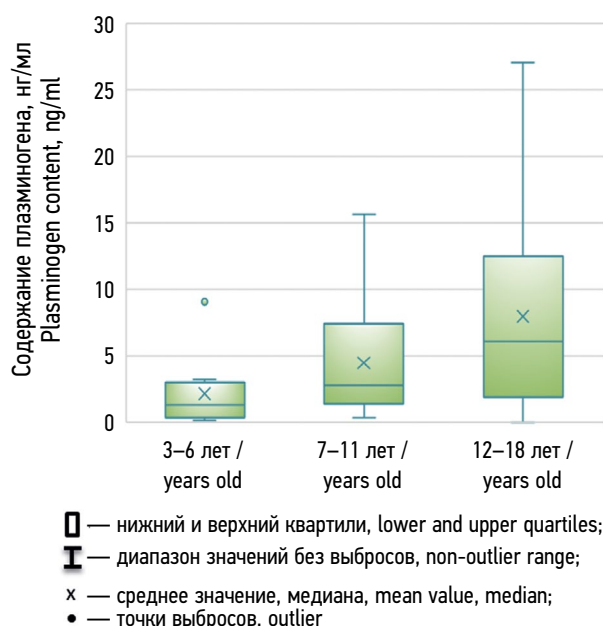


Рис. 5. Содержание плазминогена в слёзной жидкости в различных возрастных группах.

Примечание: p — достоверность различий между группами пациентов 3–6 лет и 7–18 лет ($p < 0,01$).

Fig. 5. Plasminogen content in tears in various age groups.

Note: p — differences are significant in age groups 3–6 years and 7–18 years ($p < 0,01$).

Для исключения влияния возраста на содержание плазминогена в слёзной жидкости был проведен двухфакторный анализ, который подтвердил независимое влияние возраста и влияние оперативного вмешательства (рис. 6). Характер изменения содержания плазминогена в слёзной жидкости в разных возрастных группах был одинаков. Так, через один месяц после операции выявлен рост содержания плазминогена в слёзной жидкости, в то время как уровень плазминогена ко 2–3 месяцу стремился к дооперационному.

При проведении корреляционного анализа между содержанием УПА и плазминоген в слёзной жидкости

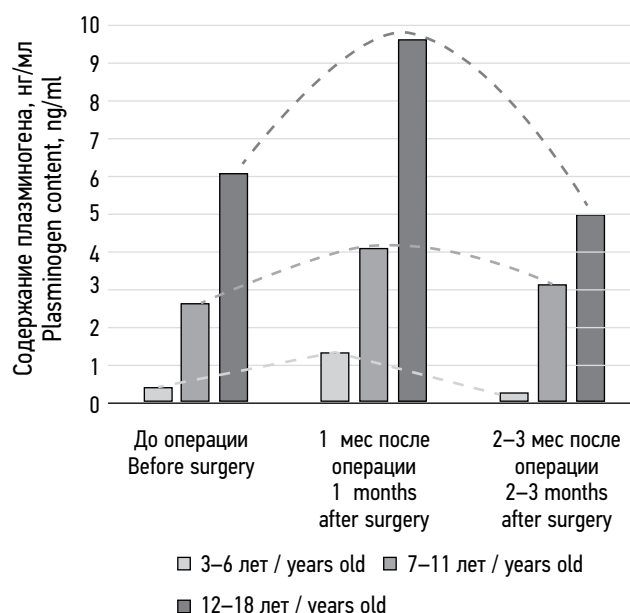


Рис. 6. Содержание плазминогена в слёзной жидкости в до- и послеоперационном периодах у детей разных возрастных групп.

Fig. 6. Plasminogen content in tears in the preoperative and postoperative periods in children of different age groups.

отмечена высокая корреляционная связь, что отражает активирующее действие УПА на плазминогена, $r=0,75$ (рис. 7).

Содержание плазминогена в сыворотке крови в 34 пробах варьировало от 67,55 до 161,50 нг/мл и составило $Me=124,25; 99,54; 140,36$ нг/мл. Отмечено нарастание содержания плазминогена в сыворотке крови с возрастом между группами детей 3–6 лет и 7–18 лет в 1,28 раза ($p=0,09$). Связи содержания плазминогена в сыворотке крови с активностью, локализацией воспаления, степенью пролиферации и оперативным вмешательством на нашем материале выявлено не было ($p > 0,05$).

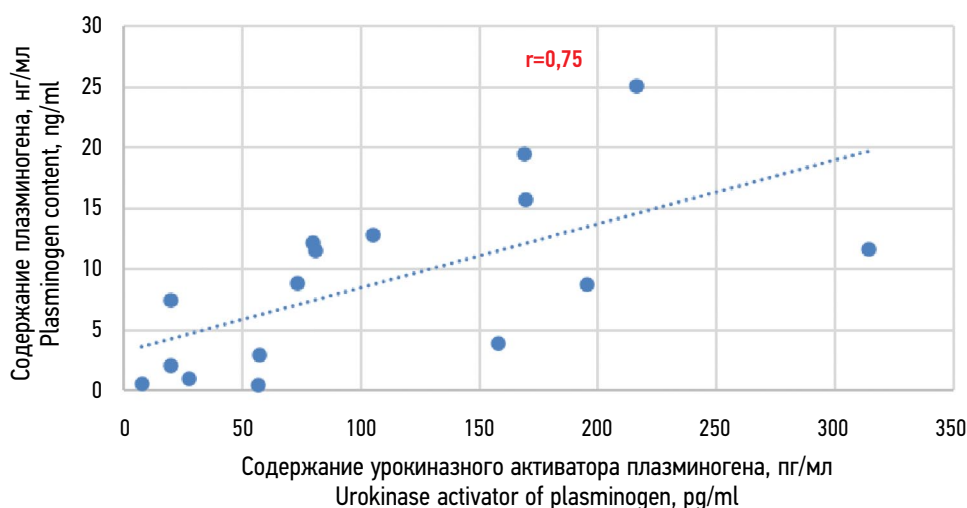


Рис. 7. Корреляционный анализ содержания урокиназного активатора плазминогена и плазминогена в слёзной жидкости ($r=0,75$).

Fig. 7. Correlation analysis of the content of the urokinase activator of plasminogen and plasminogen in tears ($r=0,75$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение протеолиза и возможности его регуляции представляет большой интерес в диагностике и лечении различных заболеваний. Активация протеолиза является ключевым биохимическим этапом в течении воспалительного процесса и приводит к деструкции экстрацеллюлярного матрикса, а также к повышению сосудистой проницаемости [21].

Миграция лейкоцитов в очаг воспаления сопровождается высвобождением компонентов УПА системы, что приводит к повышению активации нейтрофилов и инициирует выброс провоспалительных факторов из моноцитов [12, 22, 23], чрезмерная активность которых приводит к деструкции тканей.

Нами выявлено достоверное увеличение содержание УПА в слёзной жидкости при активном увеите по сравнению с периодом ремиссии ($p=0,04$), что показывает активацию протеолиза при активном воспалении.

Кроме того, нами показано статистически достоверное нарастание содержания УПА в слёзной жидкости с увеличением степени пролиферативных изменений ($p=0,04$), что является неблагоприятным прогностическим признаком в течении увеита. Компоненты УПА-системы участвуют в пролиферации, которая может происходить как в физиологических условиях (рост и ремоделирование сосудов для поддержания гомеостаза), так и в патологических (воспаление, фиброз, фибринолиз и канцерогенез) [10–12]. Известно о способности УПА стимулировать инфильтрацию мононуклеарных фагоцитов внутри воспалённого сустава, что в итоге приводит к разрушению внеклеточного матрикса и, как следствие, разрушению хряща [24].

Выявлено нарастание содержания УПА и плазминогена в слёзной жидкости и плазминогена в сыворотке крови с возрастом. Известно, что содержание ПГ в плазме крови здорового новорожденного составляет около 50% от его концентрации у взрослых [25].

Система плазминоген/плазмин участвует во всех фазах процесса заживления раны. Происходит разрушение белков экстрацеллюлярного матрикса, миграция ороговевших и воспалённых клеток, высвобождение факторов роста, ангиогенез и ремоделирование коллагена. Кроме того, с помощью плазминогена происходит регуляция начала и прекращения воспалительной фазы во время заживления ран. Так, увеличение плазминогена, означающее снижение образования активного плазмина, является признаком заживления острых ран у мышей [26].

В нашем исследовании характер изменения содержания плазминогена и УПА в слёзной жидкости был одинаков. Так, в течение 1–2 месяцев после операции выявлен рост содержания УПА и плазминогена, а в позднем послеоперационном периоде их уровень стремился к дооперационному, что характеризует нормальный процесс заживления.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено достоверное увеличение содержания урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости при активном увеите в сравнении с неактивным, что может быть использовано для диагностики и служить критерием назначения или усиления противовоспалительной терапии.
2. Отмечено статистически достоверное нарастание содержания урокиназного активатора плазминогена в слёзной жидкости с увеличением степени пролиферативных изменений, что может говорить о тяжести течения увеита.
3. Установлено нарастание содержания урокиназного активатора плазминогена и плазминогена в слёзной жидкости и плазминогена в сыворотке крови с возрастом.
4. Показано участие урокиназного активатора плазминогена и плазминогена в послеоперационном периоде у детей с увеитом. В слёзной жидкости выявлен рост урокиназного активатора плазминогена и плазминогена в течение 1–2 месяцев после операции и возвращение к дооперационным значениям обоих показателей к началу 3-го месяца послеоперационного периода, что отражает нормальное течение процесса заживления раны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом. Л.А. Катаргина — разработка концепции и дизайна исследования, текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Н.Б. Чеснокова — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Е.В. Денисова — дизайн исследования, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; М.А. Храброва — сбор, обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; О.В. Безнос — обработка данных и их интерпретация.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The largest contribution is distributed as follows:

Lyudmila A. Katargina, Natalya B. Chesnokova, Ekaterina V. Denisova — research concept development, critical review of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Marya A. Chrabrova, Olga V. Beznos — data analysis, writing the text and editing the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. Москва: Медицина, 2000.
2. Zierhut M., Michels H., Stübiger N., et al. Uveitis in Children // *Int Ophthalmol Clin.* 2005. Vol. 45, N 2. P. 135–156. doi: 10.1097/01.iio.0000155903.87679.c2
3. Cunningham E.T., Smith J.R., Tugal-Tutkun I., et al. Uveitis in Children and Adolescents // *Ocul Immunol Inflamm.* 2016. Vol. 24, N 4. P. 365–271. doi: 10.1080/09273948.2016.1204777
4. Wentworth B.A., Freitas-Neto C.A., Foster C.S. Management of pediatric uveitis // *F1000Prime Rep.* 2014. N 6. P. 41. doi: 10.12703/P6-41
5. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., и др. Содержание матричной металлопротеиназы-9 во влаге передней камеры у детей с эндогенным увеитом // *Российская педиатрическая офтальмология.* 2022. Т. 17, № 3. С. 15–20. doi: 10.17816/rpoj109014
6. Храброва М.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., и др. Альфа-2-макроглобулин при эндогенном увеите у детей // XV Российский общенациональный офтальмологический форум: Сб. науч. тр.: в 2 т. / под ред. В.В. Нероева. Москва, 2022. № 2. С. 450–453.
7. Дубровина К.А., Маркова Е.Ю., Берегова Б.Ш. Современные тенденции в лечении глазных проявлений гипоплазминогенемии у детей // *Современные технологии в офтальмологии.* 2019. № 4. С. 86–90. doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-86-90
8. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Н.Г., и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией // *Вестник офтальмологии.* 2013. Т. 129, № 4. С. 20–23.
9. Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. Структура и функции системы плазминоген/плазмин // *Биоорганическая химия.* 2014. Т. 40, № 6. С. 642–657. doi: 10.7868/S0132342314060025
10. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор) // *Общая реаниматология.* 2018. Т. 14, № 6. С. 61–79. doi: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
11. Jaiswal R.K., Varshney A.K., Yadava P.K. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system // *Biomed Pharmacother.* 2018. N 98. P. 886–898. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.029
12. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications // *Front Oncol.* 2018. N 8. P. 24. doi: 10.3389/fonc.2018.00024
13. Crippa M.P. Urokinase-type plasminogen activator // *Int J Biochem Cell Biol.* 2007. Vol. 39, N 4. P. 690–694. doi: 10.1016/j.biocel.2006.10.008
14. Csutak A., Silver D.M., Tözsér J., et al. Urokinase-type plasminogen activator to prevent haze after photorefractive keratectomy, and

- pregnancy as a risk factor for haze in rabbits // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004. Vol. 45, N 5. P. 1329–1333. doi: 10.1167/iov.03-0881
15. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г., Алиев Ш.Ф. Влияние способов введения «Гемазы» на эффективность лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии // *Офтальмологические ведомости.* 2008. № 1. С. 42–47.
 16. Сосновский В.В., Сдобникова С.В. Использование тромболитических препаратов при инвазивных методах лечения окклюзий ретинальных сосудов // *Вестник офтальмологии.* 2007. Т. 123, № 5. С. 51–54.
 17. Сосновский В.В., Сдобникова С.В., Ревещин А.В., и др. Тактика хирургического лечения субмакулярных кровоизлияний с использованием рекомбинантной проурокиназы // *Вестник офтальмологии.* 2009. Т. 125, № 4. С. 3–8.
 18. O'Rourke J., Lindsay M., Kreutzer D., et al. Evidence of impaired anterior segment fibrinolytic activity in chronic uveitis // *Ophthalmic Res.* 1982. Vol. 14, N 4. P. 256–264. doi: 10.1159/000265200
 19. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T., et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop // *Am J Ophthalmol.* 2005. Vol. 140, N 3. P. 509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
 20. Петровская М.С., Денисова Е.В., Слепова О.С., Катаргина Л.А. Роль инфекционных факторов в развитии пролиферативного синдрома при эндогенных увеитах у детей // *Российская педиатрическая офтальмология.* 2012. Т. 7, № 2. С. 8–31. doi: 10.17816/rpoj37456
 21. Vaday G.G., Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation // *J Leukoc Biol.* 2000. Vol. 67, N 2. P. 149–159. doi: 10.1002/jlb.67.2.149
 22. Blasi F. Urokinase and urokinase receptor: a paracrine/autocrine system regulating cell migration and invasiveness // *Bioessays.* 1993. Vol. 15, N 2. P. 105–111. doi: 10.1002/bies.950150206
 23. Del Rosso M., Fibbi G., Pucci M., et al. The plasminogen activation system in inflammation // *Front Biosci.* 2008. N 13. P. 4667–4686. doi: 10.2741/3032
 24. Del Rosso M., Fibbi G., Matucci Cerinic M. The urokinase-type plasminogen activator system and inflammatory joint diseases // *Clin Exp Rheumatol.* 1999. Vol. 17, N 4. P. 485–498.
 25. Володин Н.Н., Ройтман Е.В., Румянцев А.Г., Шнейдер М.М. Тромбозы у новорожденных: патогенез, диагностика, лечение // *Вопросы практической педиатрии.* 2012. Т. 7, № 4. Р. 34–43.
 26. Fallah M., Viklund E., Bäckman A., et al. Plasminogen is a master regulator and a potential drug candidate for the healing of radiation wounds // *Cell Death Dis.* 2020. Vol. 11, N 3. P. 201. doi: 10.1038/s41419-020-2397-0

REFERENCES

1. Katargina LA, Khvatova AV. *Endogennyye uveity u detei i podrostkov.* Moscow: Meditsina; 2000.
2. Zierhut M, Michels H, Stübiger N, et al. Uveitis in Children. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45(2):135–156. doi: 10.1097/01.iio.0000155903.87679.c2

3. Cunningham ET, Smith JR, Tugal-Tutkun I, et al. Uveitis in Children and Adolescents. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(4):365–271. doi: 10.1080/09273948.2016.1204777
4. Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep.* 2014;6:41. doi: 10.12703/P6-41

5. Katargina LA, Chesnokova NB, Denisova EV, et al. The content of matrix metalloproteinase-9 in aqueous humor of the eyes in children with endogenous uveitis. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2022;17(3):15–21. (In Russ). doi: 10.17816/rpoj109014
6. Khrabrova MA, Chesnokova NB, Denisova EV, et al. Al'fa-2-makroglobulin pri endogennom uveite u detei. In: Neroev VV, editor. *XV Rossiiskii obshchenatsional'nyi oftal'mologicheskii forum: Sb. nauch. tr.: v 2 t.* Moscow; 2022. N 2. P. 450–453. (In Russ).
7. Dubrovina KA, Markova EYu, Begeeva BSh. Current trends in the treatment of ocular manifestations of children's hypoplasminogenemia. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019;4:86–90. (In Russ). doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-86-90
8. Pavlenko TA, Chesnokova NB, Davydova NG, et al. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2013;129(4):20–23. (In Russ).
9. Aisina RB, Mukhametova LI. Structure and function of plasminogen/plasmin system. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2014;40(6):642–657. (In Russ). doi: 10.7868/S0132342314060025
10. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Norm and in Life-Threatening Processes (Review). *General Reanimatology*. 2018;14(6):61–79. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
11. Jaiswal RK, Varshney AK, Yadava PK. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed Pharmacother*. 2018;98:886–898. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.029
12. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol*. 2018;8:24. doi: 10.3389/fonc.2018.00024
13. Crippa MP. Urokinase-type plasminogen activator. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(4):690–694. doi: 10.1016/j.biocel.2006.10.008
14. Csutak A, Silver DM, Tözsér J, et al. Urokinase-type plasminogen activator to prevent haze after photorefractive keratectomy, and pregnancy as a risk factor for haze in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(5):1329–1333. doi: 10.1167/iovs.03-0881
15. Boiko EV, Danilichev VF, Sazhin TG, Aliev ShF. The influence of «Haemaza» administration ways on the efficiency of vitreous hemorrhage treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmology reports*. 2008;1:42–47. (In Russ).
16. Sosnovskii VV, Sdobnikova SV. Use of thrombolytic agents during invasive treatments for retinal vascular occlusions. *Vestnik Oftalmologii*. 2007;123(5):51–54. (In Russ).
17. Sosnovskii VV, Sdobnikova SV, Revishchin AV, et al. Surgical treatment policy using recombinant prourokinase for submacular hemorrhages. *Vestnik Oftalmologii*. 2009;125(4):3–8. (In Russ).
18. O'Rourke J, Lindsay M, Kreutzer D, et al. Evidence of impaired anterior segment fibrinolytic activity in chronic uveitis. *Ophthalmic Res*. 1982;14(4):256–264. doi: 10.1159/000265200
19. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
20. Petrovskaya MS, Denisova EV, Slepova OS, Katargina LA. The role of infectious factors in the development of proliferative syndrome in the children presenting with endogenous uveitis. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2012;7(2):28–31. (In Russ). doi: 10.17816/rpoj37456
21. Vaday GG, Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2000;67(2):149–159. doi: 10.1002/jlb.67.2.149
22. Blasi F. Urokinase and urokinase receptor: a paracrine/autocrine system regulating cell migration and invasiveness. *Bioessays*. 1993;15(2):105–111. doi: 10.1002/bies.950150206
23. Del Rosso M, Fibbi G, Pucci M, et al. The plasminogen activation system in inflammation. *Front Biosci*. 2008;13:4667–4686. doi: 10.2741/3032
24. Del Rosso M, Fibbi G, Matucci Cerinic M. The urokinase-type plasminogen activator system and inflammatory joint diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(4):485–498.
25. Volodin NN, Roytman EV, Rummyantsev AG, Shneyder MM. Thromboses in the neonate: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2012;7(4):34–43. (In Russ).
26. Fallah M, Viklund E, Bäckman A, et al. Plasminogen is a master regulator and a potential drug candidate for the healing of radiation wounds. *Cell Death Dis*. 2020;11(3):201. doi: 10.1038/s41419-020-2397-0

ОБ АВТОРАХ

Катаргина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>;
Author ID: 137428; e-mail: katargina@igb.ru.

Чеснокова Наталья Борисовна, д.б.н.; профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>;
eLibrary SPIN:8705-7248

Денисова Екатерина Валерьевна, к.м.н.;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>;
eLibrary SPIN: 4111-4330; e-mail: deale_2006@inbox.ru

***Храброва Мария Алексеевна**, аспирант;
адрес: Россия, 105062, Москва, Садовая-Черногрозская ул., 14/19;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-4264>;
e-mail: khrabrovamaria@mail.ru

Безнос Ольга Валерьевна, врач;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>;
eLibrary SPIN: 7894-5162

AUTHORS INFO

Lyudmila A. Katargina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>;
AuthorID: 137428; e-mail: katargina@igb.ru

Natalya B. Chesnokova, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>;
eLibrary SPIN:8705-7248

Ekaterina V. Denisova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>;
eLibrary SPIN: 4111-4330; e-mail: deale_2006@inbox.ru

***Marya A. Khrabrova**, MD, graduate student; address: 14/19,
Sadovaya Chernogryazskaya Str., 105062 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-4264>;
e-mail: khrabrovamaria@mail.ru

Olga V. Beznos, MD, doctor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>;
eLibrary SPIN: 7894-5162

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author