

Зміни матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів у сльозах і сироватці крові хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт під впливом антигерпетичних антитіл і німесулід

П. Г. Пантелєєв  *1,2,A,B,C, І. С. Гайдаш  1,D,E,F

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна, ²КНП «Севєродонецька міська багатопрофільна лікарня» СМР, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова: інфекційний кератокон'юнктивіт, матриксні металопротеїнази, інгібітори матриксних металопротеїназ, імуноглобулін, німесулід, герпетичний кератит.

Патологія. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 50-57

*E-mail: panpavel@ua.fm

Мета роботи – вивчити зміни матриксних металопротеїназ, їхніх тканинних інгібіторів у сльозах і сироватці крові хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт під впливом антигерпетичних антитіл і німесулід.

Матеріали та методи. Обстежили 65 дорослих хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт (ГКК), викликаний вірусом простого герпесу 1 типу (ВПГ-1). Етіологічний діагноз ГКК підтверджено полімеразною ланцюговою реакцією. Контрольна група – 32 пацієнти, які отримували базисне лікування ацикловіром та інтерфероном в уражене око. В основну групу залучили 33 хворих, які додатково до базисної терапії отримували антигерпетичний імуноглобулін і німесулід; імуноглобулін вводили внутрішньом'язово та інстальювали в уражене око, німесулід призначали внутрішньо. Група референтної норми – 38 практично здорових дорослих.

У сльозовій рідині та сироватці крові хворих матриксні металопротеїнази MMP-1, MMP-8 і MMP-9 та їхні тканинні інгібітори TIMP-1 і TIMP-2 визначали твердофазним імуноферментним методом. Результати дослідження опрацювали за критерієм Стюдента.

Результати. У гострій фазі ГКК відбувається збільшення концентрацій MMP-1, MMP-8, MMP-9 у сльозовій рідині ураженого ока та сироватці крові хворих, зменшення у сльозовій рідині концентрацій TIMP-1 і TIMP-2 при незмінених рівнях цих сполук у сироватці крові, порушується баланс у відповідних системах MMP/TIMP у бік MMP. У фазі реконвалесценції зміни концентрацій MMPs, TIMPs і баланс між ними суттєво зменшуються, але повна нормалізація не відбувається, що більш показово для сльозової рідини, ніж для сироватки крові реконвалесцентів.

Комбінація антигерпетичного імуноглобуліну та німесулід сприяє пригніченню надлишкової продукції MMP-1, MMP-8, MMP-9 у сльозовій рідині ураженого ока і в сироватці крові хворих, оптимізує рівень TIMP-1, TIMP-2 і баланс у відповідних системах MMPs/TIMPs.

Висновки. У гострій фазі ГКК переважає активність MMPs, у фазі реконвалесценції – активність TIMPs. Комбінація антигерпетичного імуноглобуліну та німесулід позитивно впливає на стан MMPs і TIMPs у сльозовій рідині ураженого ока і в сироватці крові хворих.

Key words: infectious keratoconjunctivitis, matrix metalloproteinases, matrix metalloproteinases inhibitors, immunoglobulin, nimesulide, herpetic keratitis.

Pathologia 2021; 18 (1), 50-57

Changes in matrix metalloproteinases and their inhibitors in the tears and blood serum of patients with herpetic keratoconjunctivitis under the influence of antiherpetic antibodies and nimesulide

P. H. Pantelieiev, I. S. Haidash

Aim. The aim of the study was to study changes in matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the tears and blood serum of patients with herpetic keratoconjunctivitis under the influence of antiherpetic antibodies and nimesulide.

Materials and methods. 65 adult patients with herpetic keratoconjunctivitis (HKC) caused by the herpes simplex virus type 1 (HSV-1) were examined. The etiological diagnosis of HKC was confirmed by polymerase chain reaction. The control group consisted of 32 patients who received basic treatment with acyclovir and interferon in the affected eye. The main group consisted of 33 patients who received antiherpetic immunoglobulin and nimesulide in addition to basic therapy. Immunoglobulin was administered intramuscularly and instilled into the affected eye, and nimesulide was administered orally. The control group consisted of 38 practically healthy adults.

Matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-8, and MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 were determined by solid-phase enzyme immunoassay in the tear fluid and blood serum of patients. The results of the study were processed according to the Student's criterion.

Results. With HKC in the affected eye, in the acute phase of the disease, there are: an increase in the concentrations of MMP-1, MMP-8, MMP-9, both in the tear fluid and in the blood serum of patients; a decrease in the concentrations of TIMP-1 and TIMP-2 in the tear fluid, with unchanged levels of these compounds in the blood serum; violation of the balance in the corresponding MMP/TIMP systems to the advantage of MMP. In the convalescence phase, these shifts in the concentrations of MMPs, TIMPs and the balance between them significantly decrease, but their complete normalization does not occur, which is most significant for tear fluid than for the blood serum of convalescents.

The combination of antiherpetic immunoglobulin and nimesulide helps to inhibit the excess production of MMP-1, MMP-8, MMP-9 in the lacrimal fluid of the causal eye and in the blood serum of patients, optimizes the level of TIMP-1, TIMP-2 and balance in the corresponding MMPs/TIMPs systems.

Conclusion. In the acute phase of SCC, MMPs activity prevails, in the convalescence phase, TIMPs activity prevails. The combination of antiherpetic immunoglobulin and nimesulide has a positive effect on the state of MMPs and TIMPs in the lacrimal fluid of the causal eye and in the blood serum of patients.

Изменения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в слезах и сыворотке крови больных герпетическим кератоконъюнктивитом под влиянием антигерпетических антител и нимесулида

П. Г. Пантелеев, И. С. Гайдаш

Цель работы – изучить изменения матричных металлопротеиназ, их тканевых ингибиторов в слезах и сыворотке крови больных герпетическим кератоконъюнктивитом под влиянием антигерпетических антител и нимесулида.

Материалы и методы. Обследовали 65 взрослых больных герпетическим кератоконъюнктивитом (ГКК), вызванным вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ-1). Этиологический диагноз ГКК подтвержден полимеразной цепной реакцией.

Контрольную группу составили 32 пациента, получавших базисное лечение ацикловиром и интерфероном местно в пораженный глаз. Основная группа – 33 пациента, которые дополнительно к базисной терапии получали антигерпетический иммуноглобулин и нимесулид; иммуноглобулин вводили внутримышечно и закапывали в пораженный глаз, нимесулид назначали внутрь. Группу референтной нормы составили 38 практически здоровых взрослых.

В слезной жидкости и сыворотке крови больных матричные металлопротеиназы MMP-1, MMP-8 и MMP-9 и их тканевые ингибиторы TIMP-1 и TIMP-2 определяли твердофазным иммуноферментным методом. Результаты исследования обрабатывали по критерию Стьюдента.

Результаты. В острой фазе ГКК происходит увеличение концентраций MMP-1, MMP-8, MMP-9 в слезной жидкости пораженного глаза и сыворотке крови больных, уменьшение в слезной жидкости концентраций TIMP-1 и TIMP-2 при неизменных уровнях этих соединений в сыворотке крови, нарушение баланса в соответствующих системах MMP/TIMP при преобладании MMP. В фазе реконвалесценции изменения концентраций MMPs, TIMPs и баланс между ними существенно уменьшаются, но полная нормализация не происходит, что более показательно для слезной жидкости, чем для сыворотки крови реконвалесцентов.

Комбинация антигерпетического иммуноглобулина и нимесулида способствует подавлению избыточной продукции MMP-1, MMP-8, MMP-9 в слезной жидкости пораженного глаза и в сыворотке крови больных, оптимизирует уровень TIMP-1, TIMP-2 и баланс в соответствующих системах MMPs/TIMPs.

Выводы. В острой фазе ГКК преобладает активность MMPs, а в фазе реконвалесценции – активность TIMPs. Комбинация антигерпетического иммуноглобулина и нимесулида положительно влияет на состояние MMPs и TIMPs в слезной жидкости пораженного глаза и в сыворотке крови больных.

Ключевые слова: инфекционный кератоконъюнктивит, матричные металлопротеиназы, ингибиторы матричных металлопротеиназ, иммуноглобулин, нимесулид, герпетический кератит.

Патология. 2021.
Т. 18, № 1(51).
С. 50-57

Офтальмогерпес – складна патологія через чималу поширеність і схильність до хронічного рецидивного перебігу [1–4]. Сучасна захворюваність на герпесвірусні кератокон'юнктивіти (ГКК) становить 11 % у структурі герпесвірусної очної патології [2–5].

Ураження кератокон'юнктиви органа зору можуть викликати різні види герпесвірусів: віруси герпесу людини 1 і 2 типів, а також герпес-зостер [2–6]. Ці види герпесвірусів мають специфічні біологічні властивості й відмінності, що позначається на клінічному перебігу хвороби та зумовлює особливості в патогенезі хвороби [7–9]. Важливим є вивчення патогенезу герпетичного кератокон'юнктивіту в хворих з етіологічно однаковою патологією.

Герпесвірусна репродукція, що відбувається всередині клітин рогівки та епітелію кон'юнктиви ока, супроводжується запаленням в уражених тканинах і деструкцією власне клітин і внутрішньоклітинних органел, унаслідок чого відбувається вивільнення метаболітів запальної реакції та інтрацелюлярних ферментів, які збагачують слезову рідину ураженого ока [10,11].

У деструкції клітин кератокон'юнктиви ока можуть брати участь матричні металлопротеїнази (MMP), ак-

тивність яких регулюється відповідними тканинними інгібіторами матричних протеїназ (TIMP) [12,13].

Матричні металлопротеїнази – сімейство цинк-залежних ендопептидаз, які беруть участь у деградації різних білків позаклітинного матриксу. MMP секретуються багатьма клітинами, включаючи фібробласти, гладком'язові клітини судинної стінки, лейкоцити. MMP викликають деградацію білків, як-от колаген та еластин, можуть впливати на функцію ендотеліальних клітин, міграцію клітин, проліферацію, сигналізацію Ca²⁺ тощо. MMP відіграють важливу роль у ремоделюванні тканин під час різних фізіологічних процесів, як-от ангіогенез, ембріогенез, морфогенез і відновлення, а також при патологічних станах. MMP відіграють важливу роль в інфільтрації лейкоцитів і запаленні тканин. MMP регулюються TIMP, а співвідношення MMP/TIMP часто визначає ступінь деградації білка елементарних цитоплазматичних мембран і ремоделювання тканин [12–16]. Члени сімейства матричних металлопротеїназ впливають на запалення багатьма способами, жодна окрема MMP не може бути однозначно позначена як «хороша» або «погана» під час оцінювання запалення [17]. MMP не тільки відповідальні за пряму деграда-

цію молекул екстрацелюлярного матриксу, але і є ключовими модуляторами кардинальних біоактивних факторів [18,19].

Недостатньо вивчено стан матриксних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сльозовій рідині та сироватці крові при ГКК, що викликані вірусом простого герпесу 1 типу (ВПГ-1). Не з'ясовано вплив антигенспецифічних імуноглобулінів у комбінації з німесулідом на систему матриксних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів.

Лікування ГКК – складна проблема, оскільки ВПГ-1 здатний викликати довичну латентну інфекцію в людини-господаря шляхом проникнення вірусного генома в ядра клітин-мішеней [20]. Латентна ВПГ-1-інфекція зумовлює загострення та рецидивний перебіг ГКК [21].

Сучасні методи протівірусної терапії спрямовані на реплікацію вірусу для зменшення тривалості хвороби, полегшення її тяжкості та зниження кількості рецидивів. У лікуванні хворих на ГКК використовують протівірусні пероральні препарати валацикловір, ацикловір, місцевий трифтортимідин або комбіновані пероральні та місцеві протівірусні препарати [22]. За даними В. Seitz, A. Neiligenhaus [23], коли виникають тяжкі рецидиви герпетичного кератиту, доцільне системне введення ацикловіру (2×400 мг/добу) протягом не менше одного року. Виявили, що ВПГ-1 набуває нечутливості до ацикловіру [24–26]. За даними [27,28], очні краплі трифлуридину, мазь ацикловіру, гель ганцикловіру та пероральний ацикловір залишаються основними терапевтичними агентами. В окремих складних випадках герпетичного кератиту застосовують комбінацію протівірусних препаратів і топічних стероїдів [29].

Особливості метаболічного й імунного статусів хворих на ГКК [10,30] зумовлюють необхідність розроблення патогенетично обґрунтованого способу лікування. Перспективний напрям досліджень – забезпечення високої концентрації специфічних антигерпесвірусних антитіл у вогнищі репродукції герпесвірусів, а також блокування ланцюгів продукції цитокінів, що посилюють запалення, деструкцію тканин і клітин. Такі функції може виконувати комбінація антигерпетичних антитіл і німесуліду.

До складу людського імуноглобуліну проти вірусу герпесу 1 типу входять антигерпетичні антитіла [31,32]. Цей біологічний препарат рекомендований для лікування хвороб, викликаних ВПГ-1: енцефаліту, енцефаломієліту, менінгоенцефаліту та інших клінічних варіантів ВПГ-1-інфекції. Антигерпетичні антитіла містить специфічні антитіла, передусім імуноглобуліни класу G, які взаємодіють з антигенами ВПГ-1 та інактивують цей вірус. У науковій літературі, що є у вільному доступі, інформація про використання антигерпетичних антитіл у лікуванні хворих на ГКК відсутня.

З групи нестероїдних протизапальних препаратів привертає увагу препарат із класу сульфонамідів, активною речовиною якого є німесулід [33], селективний інгібітор циклооксигенази-2, яка відповідає за синтез простагландинів. Німесулід характеризується проти-запальною, анальгезувальною та жарознижувальною діями. У доступній фаховій літературі не виявили інформації щодо використання комбінації німесуліду

й антигерпетичних антитіл у комплексному лікуванні хворих на ГКК.

Мета роботи

Вивчити зміни матриксних металопротеїназ, їхніх тканинних інгібіторів у сльозах і сироватці крові хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт під впливом антигерпетичних антитіл і німесуліду.

Матеріали і методи дослідження

Досліджували сльозову рідину і сироватку крові 65 хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт, викликаний ВПГ-1. У дослідженні взяли участь 31 (47,7 %) жінка, 34 (52,3 %) чоловіки віком 24–54 роки (середній вік – $42,7 \pm 2,1$ року). У 57 (87,7 %) хворих діагностували ураження одного ока, у 8 (12,3 %) пацієнтів – обох очей. Усі обстежені мали ГКК середнього ступеня важкості. Хворі скаржились на біль, почервоніння ока, зниження гостроти зору, світлобоязнь. Об'єктивно: незначні слизуваті виділення в оці, гіперемія кон'юнктиви, дрібні фолікули з прозорим вмістом на кон'юнктиві повік та очного яблука, рогівкова ін'єкція, набряк строми рогівки, лінійне ураження рогівки, що нагадує гілку дерева, дрібні фолікули епітелію, які забарвлюються флюоресцеїном, передня камера середньої глибини, райдужка не змінена за кольором і рисунком, реакція зіниці на світло пряма та співдружна, кришталик і склоподібне тіло прозорі, зниження гостроти зору до 0,3–0,1.

Етіологічний діагноз ГКК підтверджено полімерною ланцюговою реакцією (ПЛР), що позитивна до ВПГ-1. ПЛР до ВПГ-2 і *Herpes zoster* негативна. Матеріал для дослідження ПЛР – сльозова рідина з ураженого ока. За результатами імуноферментного аналізу не визначили маркери ВІЛ-інфекції в сироватці крові 65 пацієнтів.

Контрольна група – 32 пацієнти (15 (46,9 %) жінок і 17 (53,1 %) чоловіків, середній вік – $42,7 \pm 2,1$ року), які отримували базисне лікування згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на герпетичний кератит (наказ МОЗ України № 117 від 15.03.2007 р.): в уражене око закладали 3 % мазь ацикловіру тричі на добу, інстальювали інтерферон по 150–200 МО 4–6 разів на добу.

Основна група – 33 пацієнти (16 (48,5 %) жінок, 17 (51,5 %) чоловіків, середній вік – $41,2 \pm 2,1$ року), які додатково до базисної терапії отримували антигерпетичні антитіла та німесулід. Антигерпетичні антитіла вводили внутрішньом'язово по 4,5 мл тричі з інтервалом у 2 дні, а також інстальювали в уражене око по 1–2 краплі 6–8 разів на добу протягом 10–12 днів. Німесулід призначали внутрішньо в 100 мл води по 1 саше (100 мг німесуліду) двічі на добу протягом 5 днів після їди.

Група референтної норми – 38 практично здорових осіб (17 (44,7 %) жінок, 21 (55,3 %) чоловік, середній вік – $41,4 \pm 1,5$ року)

Усі обстежені підписали інформовану згоду на добровільну участь у дослідженні після детального роз'яснення його мети.

Матеріал для лабораторного дослідження – сльозова рідина та сироватка венозної крові, які до лабораторного дослідження зберігали у криостаті за -20°C .

Для визначення матричних металопротеїназ MMP-1, MMP-8 і MMP-9 та їхніх тканинних інгібіторів TIMP-1 і TIMP-2 використовували тест-системи Human MMP-1 (total), Human MMP-8 (total), Human MMP-9 (total), (R&D Diagnostics Inc., USA), Human TIMP-1 (R&D Diagnostics Inc., USA), Human TIMP-2 (R&D Diagnostics Inc., USA). Визначали на автоматичному імуоферментному комплексі GBG Star Fax 2100 виробництва фірми Awareness Technology Inc. (USA). Усі дослідження виконували двічі: в гостру фазу ГКК (на 1–3 день перебування у стаціонарі) та у фазі реконвалесценції (під час виписування).

Дослідження виконали в імуоферментній лабораторії кафедри неврології, психіатрії та наркології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали параметричними методами з використанням програми Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., USA), ліцензійний № STA999K347156-W. Дані наведені як середні величини (M) і похибки середньої величини (m). Вірогідність відмінностей визначали з використанням критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Визначаючи зв'язки між показниками, обчислювали коефіцієнт Пірсона (r).

Результати

Результати дослідження стану матричних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сльозовій рідині хворих на ГКК у динаміці хвороби й залежно від способу лікування наведені в *таблиці 1*.

Встановлено, що в гострому періоді ГКК, викликаного ВПГ-1, у сльозовій рідині хворих порівняно з показниками референтної норми вміст MMP-1 збільшувався у 3,94 раза ($p < 0,001$), MMP-8 – у 3,89 раза ($p < 0,001$), MMP-9 – 3,98 раза ($p < 0,001$) при зменшенні вмісту TIMP-1 і TIMP-2 в 1,36 і в 1,45 раза відповідно ($p < 0,0001$) (*табл. 1*). Це супроводжувалось збільшенням співвідношень MMP-1/TIMP-1 у 5,44 раза, MMP-8/TIMP-1 у 5,29 раза, MMP-9/TIMP-1 у 5,42 раза, MMP-1/TIMP-2 у 5,72 раза, MMP-8/TIMP-2 у 5,65 раза, MMP-9/TIMP-2 у 5,76 раза ($p < 0,0001$ для всіх порівнянь). Статистично значущі розбіжності між показниками MMP, TIMP і співвідношень MMP/TIMP у контрольній та основній групах відсутні.

Під впливом базисної терапії в пацієнтів контрольної групи у фазі реконвалесценції виявили зменшення у сльозовій рідині концентрації MMP-1 у 2,2 раза, MMP-8 у 2,3 раза, MMP-9 у 2,1 раза, збільшення концентрацій TIMP-1 і TIMP-2,0 в 1,6 раза, покращення співвідношень у системах MMPs/TIMPs, але без повної нормалізації цих показників. Порівняно з референтною нормою залишкове підвищення вмісту MMP-1 становило 1,75 раза ($p < 0,001$), MMP-8 – 1,73 раза ($p < 0,001$), MMP-9 – 1,93 раза ($p < 0,001$), збільшення вмісту TIMP-1 становило 1,16 раза ($p = 0,05$), відбула-

ся нормалізація вмісту TIMP-2. Це супроводжувалось покращенням співвідношень MMP/TIMP, але повна нормалізація не відбулась. Співвідношення MMP-1/TIMP-1 залишалось збільшеним в 1,5 раза, MMP-8/TIMP-1 – в 1,48 раза, MMP-9/TIMP-1 – в 1,64 раза, MMP-1/TIMP-2 – в 1,59 раза, MMP-8/TIMP-2 – в 1,56 раза, MMP-9/TIMP-2 – в 1,73 раза ($p < 0,05$ для всіх наведених порівнянь).

У пацієнтів основної групи у фазі реконвалесценції зменшення в сльозовій рідині концентрації MMP-1 щодо вихідного рівня становило 3,4 раза, MMP-8 – 3,5 раза, MMP-9 – 2,9 раза, збільшення концентрацій TIMP-1 і TIMP-2 – 1,50 і 1,45 раза відповідно, що також супроводжувалось покращенням співвідношень у системах MMPs/TIMPs. Концентрації MMPs і TIMPs у сльозовій рідині пацієнтів основної групи відповідали референтній нормі та в періоді реконвалесценції були істотно меншими, ніж у пацієнтів контрольної групи. Порівняно з реконвалесцентами контрольної групи вміст MMP-1 у сльозовій рідині в реконвалесцентів основної групи був менше в 1,54 раза ($p < 0,05$), MMP-8 в 1,56 раза ($p < 0,05$), MMP-9 в 1,44 раза ($p < 0,05$), TIMP-1 в 1,07 раза ($p > 0,05$), TIMP-2 в 1,11 раза ($p > 0,05$). Ці зміни супроводжувалися нормалізацією співвідношень MMP-1/TIMP-1, MMP-8/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, MMP-1/TIMP-2 і MMP-8/TIMP-2, а співвідношення MMP-9/TIMP-2 залишково перевищувало референтну норму в 1,34 раза ($p < 0,05$), але було в 1,29 раза менше за показник контрольної групи ($p < 0,001$).

Результати дослідження стану матричних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сироватці крові хворих на ГКК у динаміці хвороби та залежно від способу лікування наведені в *таблиці 2*.

У сироватці крові хворих у гострому періоді ГКК порівняно з показниками референтної норми вміст MMP-1 збільшувався в 1,20 раза ($p < 0,05$), MMP-8 – в 1,28 раза ($p < 0,05$), MMP-9 – 1,28 раза ($p < 0,05$), зміни вмісту TIMP-1 і TIMP-2 не вірогідні. Це супроводжувалось збільшенням співвідношень MMP-1/TIMP-1 в 1,15 раза ($p < 0,05$), MMP-8/TIMP-1 в 1,23 раза ($p < 0,01$), MMP-9/TIMP-1 в 1,23 раза ($p < 0,01$), MMP-1/TIMP-2 в 1,09 раза ($p > 0,05$), MMP-8/TIMP-2 і MMP-9/TIMP-2 в 1,16 раза ($p < 0,05$). У періоді реконвалесценції рівні матричних металопротеїназ і їхніх тканинних інгібіторів у сироватці крові реконвалесцентів нормалізувались, співвідношення між ними – у межах відповідних референтних норм.

За результатами дослідження, що наведені в *таблицях 1 і 2*, визначення стану матричних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сльозовій рідині хворих на ГКК є інформативнішим за таке в сироватці крові, бо найточніше показує виразність запального процесу в рогівці й кон'юнктиві ураженого ока.

Кореляційно-регресійний аналіз між показниками MMPs і TIMPs сльозової рідини та сироватки крові хворих на ГКК показав такі залежності: коефіцієнт Пірсона (r) для MMP-1 сльозової рідини та сироватки крові становив 0,256 ($p < 0,05$), для MMP-8 – $r = 0,437$ ($p < 0,02$), для MMP-9 – $r = 0,462$ ($p < 0,01$), для TIMP-1 – $r = 0,371$ ($p < 0,05$), для TIMP-2 – $r = 0,408$ ($p < 0,02$).

Таблиця 1. Вплив комбінації антигерпетичних антитіл і німесуліді на систему матриксних металопротеїназ і тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ у сльозовій рідині хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт у динаміці хвороби

Показники, одиниці вимірювання	Референтна норма, n = 38	Контрольна група хворих на ГКК, n = 32		Основна група хворих на ГКК, n = 33	
		Гостра фаза ГКК, n = 32	Фаза реконвалесценції, n = 32	Гостра фаза ГКК, n = 33	Фаза реконвалесценції, n = 33
MMP-1, нг/мл	3,6 ± 0,2	14,2 ± 0,7 [#]	6,3 ± 0,3 [#]	14,0 ± 0,8 [#]	4,1 ± 0,2*
MMP-8, нг/мл	5,5 ± 0,3	21,4 ± 1,1 [#]	9,5 ± 0,5 [#]	21,5 ± 1,0 [#]	6,1 ± 0,4*
MMP-9, нг/мл	4,3 ± 0,2	17,1 ± 0,9 [#]	8,2 ± 0,4 [#]	16,8 ± 0,9 [#]	5,7 ± 0,3*
TIMP-1, нг/мл	7,9 ± 0,4	5,8 ± 0,3 [#]	9,2 ± 0,5 [#]	5,7 ± 0,3 [#]	8,6 ± 0,4
TIMP-2, нг/мл	10,6 ± 0,5	7,3 ± 0,4 [#]	11,7 ± 0,6	7,2 ± 0,4 [#]	10,5 ± 0,5
MMP-1/TIMP-1, у. о.	0,456 ± 0,023	2,450 ± 0,120 [#]	0,685 ± 0,034 [#]	2,460 ± 0,120 [#]	0,477 ± 0,024*
MMP-8/TIMP-1, у. о.	0,696 ± 0,035	3,680 ± 0,180 [#]	1,030 ± 0,050 [#]	3,770 ± 0,190 [#]	0,709 ± 0,04*
MMP-9/TIMP-1, у. о.	0,544 ± 0,027	2,950 ± 0,150 [#]	0,891 ± 0,044 [#]	2,950 ± 0,140 [#]	0,663 ± 0,033*
MMP-1/TIMP-2, у. о.	0,339 ± 0,017	1,940 ± 0,100 [#]	0,538 ± 0,027 [#]	1,940 ± 0,110 [#]	0,390 ± 0,019*
MMP-8/TIMP-2, у. о.	0,519 ± 0,026	2,930 ± 0,150 [#]	0,812 ± 0,041 [#]	2,990 ± 0,150 [#]	0,581 ± 0,029*
MMP-9/TIMP-2, у. о.	0,406 ± 0,020	2,340 ± 0,120 [#]	0,701 ± 0,035 [#]	2,330 ± 0,110 [#]	0,543 ± 0,027**

*: р розраховано щодо показників контрольної групи, p < 0,001; #: р розраховано щодо референтної норми, p < 0,001.

Таблиця 2. Вплив комбінації антигерпетичних антитіл і німесуліді на систему матриксних металопротеїназ і тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ у сироватці крові у хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт у динаміці хвороби

Показники, одиниці вимірювання	Референтна норма, n = 38	Контрольна група хворих на ГКК, n = 32		Основна група хворих на ГКК, n = 33	
		Гостра фаза ГКК, n = 32	Фаза реконвалесценції, n = 32	Гостра фаза ГКК, n = 33	Фаза реконвалесценції, n = 33
MMP-1, нг/мл	17,8 ± 0,9	21,4 ± 1,1 [#]	18,3 ± 0,9	21,3 ± 1,1 [#]	15,6 ± 0,8*
MMP-8, нг/мл	24,5 ± 1,3	31,3 ± 1,6 ^{##}	25,4 ± 1,3	31,2 ± 1,5 ^{##}	21,8 ± 1,1*
MMP-9, нг/мл	41,7 ± 2,1	53,2 ± 2,7 ^{##}	43,5 ± 2,2	53,1 ± 2,8 ^{##}	37,1 ± 1,9*
TIMP-1, нг/мл	72,2 ± 3,6	75,0 ± 3,8	71,6 ± 3,6	74,7 ± 3,6	66,8 ± 3,6
TIMP-2, нг/мл	56,9 ± 2,9	62,5 ± 3,1	58,2 ± 2,9	62,4 ± 3,0	53,4 ± 2,7
MMP-1/TIMP-1, у. о.	0,247 ± 0,012	0,285 ± 0,014 [#]	0,244 ± 0,012	0,285 ± 0,013 [#]	0,234 ± 0,011
MMP-8/TIMP-1, у. о.	0,339 ± 0,017	0,417 ± 0,021 ^{##}	0,355 ± 0,018	0,417 ± 0,020 ^{##}	0,326 ± 0,016
MMP-9/TIMP-1, у. о.	0,578 ± 0,029	0,709 ± 0,035 ^{##}	0,608 ± 0,030	0,711 ± 0,036 ^{##}	0,555 ± 0,028
MMP-1/TIMP-2, у. о.	0,313 ± 0,016	0,342 ± 0,017	0,314 ± 0,016	0,341 ± 0,017	0,292 ± 0,015
MMP-8/TIMP-2, у. о.	0,431 ± 0,021	0,501 ± 0,025 [#]	0,436 ± 0,022	0,500 ± 0,025 [#]	0,408 ± 0,020
MMP-9/TIMP-2, у. о.	0,732 ± 0,037	0,851 ± 0,043 [#]	0,747 ± 0,037	0,850 ± 0,042 [#]	0,695 ± 0,035

*: р розраховано щодо показників контрольної групи, p < 0,05; #: розраховано щодо референтної норми, p < 0,05; ##: розраховано щодо референтної норми, p < 0,01.

Використання комбінації протигерпетичних антитіл і німесуліді додатково до базисної терапії хворих на ГКК ВПГ-1 етіології позитивно впливало на клінічні показники. Тривалість запалення в ураженому оці пацієнтів контрольної групи становила 17,3 ± 0,9 доби, в основній групі – 12,6 ± 0,7 доби (зменшення в 1,37 раза, p < 0,001).

Повне відновлення гостроти зору в ураженому оці в основній групі відбувалось на 3–4 доби раніше, ніж у контрольній групі. Тривалість перебування на лікуванні у стаціонарі в пацієнтів основної групи була меншою, ніж у контрольній групі на 4,8 доби, тобто в 1,31 раза (15,7 ± 0,8 і 20,5 ± 1,0 доби відповідно, p < 0,001).

Обговорення

Отже, в гострому періоді ГКК, що викликаний ВПГ-1, запалення супроводжується деструкцією рогівки, кон'юнктиви ока, в якому бере участь низка матриксних металопротеїназ (MMP-1, MMP-8, MMP-9) та їхніх тканинних інгібіторів (TIMP-1, TIMP-2). Про це свідчить збільшення концентрацій названих речовин у сльозовій рідині та сироватці крові хворих на ГКК. Результати дослідження збігаються з результатами досліджень інших науковців.

В експерименті на тваринах епітеліальний ВПГ-кератит супроводжувався збільшенням експресії та активності в роگیці MMP-2, MMP-8, MMP-9 і TIMP-2 [34]. Припустили, що MMPs, вироблені резидентними клітинами роگیки, відіграють певну роль у ранньому епітеліальному кератиті та виразковому процесі в пізній фазі після інфікування роگیки ВПГ-1, а співвідношення MMP і TIMP може бути важливим для перебігу некротичного ВПГ-кератиту, бо TIMP може брати участь у процесі ремоделювання.

Підвищення експресії MMP-2 і MMP-9 в роگیці мишей при експериментальному ВПГ-кератиті зареєстрували в досліджах [35,36]. Крім того, в дослідженні [36] отримали докази, що TNF-α стимулює активність MMP-2 і MMP-9 через активацію сигналізації FAK/ERK у клітинах епітелію роگیки людини.

Активність MMPs чітко регулюється протеолітичною активацією та інгібуванням через їхні природні інгібітори – TIMPs, і дисбаланс активації та інгібування відповідальний за прогресування або інгібування низки захворювань [37].

Збільшену активність MMP-9 і MMP-13 визначили при кератоконусі [38], а збільшення активності MMP2 і MMP-9 – при дії на роگیку сірчанним іпритом [39], MMP-2 і MMP-9 – у сльозовій рідині пацієнтів із плавленням роگیки й ерозією роگیки, що рецидивує [40].

Загалом MMPs і TIMPs відіграють важливу роль у патогенезі ГКК, що спричинений ВПГ-1.

Позитивний вплив комплексної терапії хворих на ГКК ВПГ-1 етіології, що включала комбінацію антигерпетичних антитіл і німесулідів, на стан MMPs і TIMPs, імовірно, зумовлений якісною інактивізацією ВПГ-1 і селективним інгібуванням циклооксигенази-2, яка відповідає за синтез простагландинів. Це зменшує ураження тканин рогівки і кон'юнктиви, блокує продукцію запальних цитокінів, позитивно впливає на метаболізм MMPs, TIMPs та їхній баланс.

Висновки

1. Запалення, що виникає при ГКК ВПГ-1 етіології в кератокон'юнктиві ураженого ока, в гострій фазі хвороби супроводжується збільшенням концентрацій матричних металопротеїназ MMP-1, MMP-8, MMP-9 у сльозовій рідині (у 3,94, 3,89 і 3,98 раза відповідно) та сироватці крові хворих (в 1,20 раза для MMP-1 і 1,28 раза для MMP-8 і MMP-9); зменшенням у сльозовій рідині концентрації TIMP-1 (в 1,36 раза) і TIMP-2 (в 1,45 раза) при майже не змінених рівнях цих сполук у сироватці крові; порушенням балансу у відповідних системах MMPs/TIMPс у бік MMPс у 5,0–5,8 раза.

2. Тільки базисна терапія у хворих на ГКК ВПГ-1 етіології спричинила зменшення в сльозовій рідині концентрації MMP-1 у 2,2 раза, MMP-8 у 2,3 раза, MMP-9 у 2,1 раза, збільшення концентрації TIMP-1 і TIMP-2 в 1,6 раза, покращення співвідношень у системах MMPs/TIMPс без повної нормалізації цих показників для сльозової рідини та повною нормалізацією в сироватці крові.

3. Використання комбінації протигерпетичного імуноглобуліну та німесулідів у складі базисного лікування хворих на ГКК ВПГ-1 етіології супроводжувалось зменшенням у сльозовій рідині концентрації MMP-1 у 3,4 раза, MMP-8 у 3,5 раза, MMP-9 у 2,9 раза, збільшенням концентрації TIMP-1 і TIMP-2 в 1,5 раза, покращенням співвідношень у системах MMPs/TIMPс при повній нормалізації всіх цих показників у сльозовій рідині та сироватці крові.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення віддалених результатів лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.12.2020

Після доопрацювання / Revised: 01.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 09.03.2021

Відомості про авторів:

Пантелеєв П. Г., аспірант каф. нормальної фізіології та патофізіології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне; лікар-офтальмолог офтальмологічного відділення, КНП «Северодонецька міська багатопрофільна лікарня» СМР, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8744-0580](https://orcid.org/0000-0002-8744-0580)

Гайдаш І. С., д-р мед. наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1502-4422](https://orcid.org/0000-0002-1502-4422)

Information about authors:

Pantelieiev P. H., Postgraduate Student of the Department of Normal Physiology and Pathophysiology, State Institution "Luhansk State Medical University", Rubizhne; Ophthalmologist of the Department of Ophthalmology, Non-Profit Enterprise "Severodonetsk city Multidisciplinary Hospital" Severodonetsk City Council, Ukraine.

Haidash I. S., MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, State Institution "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Сведения об авторах:

Пантелеев П. Г., аспирант каф. нормальной физиологии и патофизиологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное; врач-офтальмолог офтальмологического отделения, КНП «Северодонецкая городская многопрофильная больница» СГС, Украина.

Гайдаш И. С., д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Список літератури

- [1] Pflipsen M., Massaquoi M., Wolf S. Evaluation of the Painful Eye. *American family physician*. 2016. Vol. 93, Iss. 12. P. 991-998.
- [2] Сакович В. Н., Никитчина Т. С., Щербakov Б. Д. Герпетический кератит: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Офтальмологический журнал*. 2014. № 5. С. 70-80.
- [3] Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany / H. F. Rabenau, S. Buxbaum, W. Preiser et al. *Medical microbiology and immunology*. 2002. Vol. 190, Iss. 4. P. 153-160. <https://doi.org/10.1007/s00430-001-0102-1>
- [4] Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States / F. Xu, M. R. Sternberg, B. J. Kottiri et al. *JAMA*. 2006. Vol. 296, Iss. 8. P. 964-973. <https://doi.org/10.1001/jama.296.8.964>
- [5] Incidence Rate of Herpes Zoster Ophthalmicus: A Retrospective Cohort Study from 1994 through 2018 / C. L. Kong, R. R. Thompson, T. C. Porco et al. *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127, Iss. 3. P. 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.10.001>
- [6] Davies E. C., Pavan-Langston D., Chodosh J. Herpes zoster ophthalmicus: declining age at presentation. *The British journal of ophthalmology*. 2016. Vol. 100, Iss. 3. P. 312-314. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307157>
- [7] Дрожжина Г. И., Гайдамака Т. Б. Особенности клинического течения и лечения кератита, вызванного вирусом Varicella Zoster. *Офтальмологический журнал*. 2012. № 1. С. 9-13.
- [8] Дрожжина Г. И., Гайдамака Т. Б., Величко Л. Н. Содержание интерферонов в слезной жидкости под влиянием индуктора интерферона у больных аденовирусным кератоконъюнктивитом. *Офтальмологический журнал*. 2013. № 5. С. 5-8.
- [9] Особенности состояния вегетативной нервной системы и ее влияние на регионарную гемодинамику глаза у больных с различным характером течения рецидивирующего герпетического кератита / Н. И. Храменко, В. С. Пономарчук, Т. Б. Гайдамака, Г. И. Дрожжина. *Офтальмологический журнал*. 2013. № 6. С. 5-12.
- [10] Гайдаш І. С., Пантелеєв П. Г. Активність перекисного окислення ліпидів і антиоксидантної системи в слезній рідині та сироватці крові хворих на офтальмогерпес. *Медицина сьогодні і завтра*. 2016. № 2-3. С. 68-70.
- [11] Взаимосвязь клинико-функциональных проявлений и патоморфологических изменений роговицы у больных герпетическим кератитом / Т. Б. Гайдамака, Г. И. Дрожжина, Н. И. Храменко, Н. Е. Думброва. *Офтальмологический журнал*. 2010. № 5. С. 12-16.
- [12] Van Doren S. R. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix Biology*. 2015. Vol. 44-46. P. 224-231. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.005>
- [13] Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs) / С. Kapoor, S. Vaidya, V. Wadhwan et al. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2016. Vol. 12, Iss. 1. P. 28-35. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.157337>

- [14] Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017. Vol. 147. P. 1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
- [15] Nissinen L., Kähäri V. M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochimica et biophysica acta*. 2014. Vol. 1840, Iss. 8. P. 2571-2580. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.03.007>
- [16] Metalloproteinases in chronic and acute wounds: A systematic review and meta-analysis / A. Tardáguila-García, E. García-Morales, J. M. García-Alamino et al. *Wound repair and regeneration*. 2019. Vol. 27, Iss. 4. P. 415-420. <https://doi.org/10.1111/wrr.12717>
- [17] Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*. 2017. Vol. 1864, Iss. 11, Pt. A. P. 2036-2042. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.010>
- [18] Arpino V., Brock M., Gill S. E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix biology*. 2015. Vol. 44-46. P. 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.005>
- [19] Next generation matrix metalloproteinase inhibitors – Novel strategies bring new prospects / M. Levin, Y. Udi, I. Solomonov, I. Sagi. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*. 2017. Vol. 1864, Iss. 11, Pt. A. P. 1927-1939. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.009>
- [20] Disturbed Yin-Yang balance: stress increases the susceptibility to primary and recurrent infections of herpes simplex virus type 1 / C. Yan, Z. Luo, W. Li et al. *Acta pharmaceutica Sinica. B*. 2020. Vol. 10, Iss. 3. P. 383-398. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.06.005>
- [21] Lobo A. M., Agelidis A. M., Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *The ocular surface*. 2019. Vol. 17, Iss. 1. P. 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.10.002>
- [22] Clinical translation of recommendations from randomized trials for management of herpes simplex virus keratitis / M. Cabrera-Aguas, D. Robaei, P. McCluskey, S. Watson. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2018. Vol. 46, Iss. 9. P. 1008-1016. <https://doi.org/10.1111/ceo.13319>
- [23] Seitz B., Heiligenhaus A. The Chameleon of Herpetic keratitis – diagnosis and therapy [The Chameleon of Herpetic Keratitis – Diagnosis and Therapy]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2015. Vol. 232, Iss. 6. P. 745-753. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545975>
- [24] Carter S. B., Cohen E. J. Development of Herpes simplex virus infectious epithelial keratitis during oral acyclovir therapy and response to topical antivirals. *Cornea*. 2016. Vol. 35, Iss. 5. P. 692-695. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000806>
- [25] Common and new acyclovir resistant herpes simplex virus-1 mutants causing bilateral recurrent herpetic keratitis in an immunocompetent patient / D. Pan, S. B. Kaye, M. Hopkins et al. *The Journal of infectious diseases*. 2014. Vol. 209, Iss. 3. P. 345-349. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit437>
- [26] Farooq A. V. Herpes simplex virus keratitis and resistance to acyclovir. *Cornea*. 2017. Vol. 36, Iss. 2. P. e4-e5. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001100>
- [27] Oral antivirals for preventing recurrent herpes simplex keratitis in people with corneal grafts / U. K. Bhatt, M. N. Abdul Karim, M. N. Prydal et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. Vol. 11, Iss. 11. CD007824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007824.pub2>
- [28] Roobahani M., Hammersmith K. M. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Current opinion in ophthalmology*. 2018. Vol. 29, Iss. 4. P. 360-364. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000483>
- [29] Unilateral posterior interstitial keratitis as a clinical presentation of Herpes simplex virus disease / A. V. Farooq, G. L. Paley, A. J. Lubniewski et al. *Cornea*. 2018. Vol. 37, Iss. 3. P. 375-378. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001499>
- [30] Гайдаш И. С., Пантелеев П. Г. Цитокиновый профиль сыворотки крови и слезной жидкости у больных офтальмогерпесом. *Медицина сьогодні і завтра*. 2017. № 3-4. С. 25-29.
- [31] Гаммалин иммуноглобулин человека против вируса герпеса простого I типа (Gammalinum immunoglobulinum humanum contra herpes virus simplex typus 1) // *Компендіум Лікарські препарати*. <https://compendium.com.ua/info/168223/gammalin-immunoglobulin-cheloveka-protiv-virusa-gerpesa-prostogo-i-tipa/>
- [32] Гаммалин (Гаммалин) Иммуноглобулин против вируса герпеса простого I типа человека / Gammalin human immunoglobulin against herpes simplex virus type 1 // *Лікитория*. URL: <https://likitoriya.com/goods/gammalin-immunoglobulin-protiv-virusa-gerpesa-prostogo.html>
- [33] Нимесил® (Nimesil) инструкция по применению // *Vidal. Справочник лекарственных средств*. URL : https://www.vidal.ru/drugs/nimesil_2208
- [34] Matrix metalloproteinases (MMP-2 and 9) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1 and 2) during the course of experimental necrotizing herpetic keratitis / Y. N. Yang, D. Bauer, S. Wasmuth et al. *Experimental Eye Research*. 2003. Vol. 77, Iss. 2. P. 227-237. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(03\)00112-X](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(03)00112-X)
- [35] Modulation of Corneal FAK/P13K/Akt Signaling Expression and of Metalloproteinase-2 and Metalloproteinase-9 during the Development of Herpes Simplex Keratitis / L. Ke, Y. Yang, J. W. Li et al. *BioMed research international*. 2019. Vol. 2019. P. 4143981. <https://doi.org/10.1155/2019/4143981>
- [36] TNF- α stimulates MMP-2 and MMP-9 activities in human corneal epithelial cells via the activation of FAK/ERK signaling / Y. N. Yang, F. Wang, W. Zhou et al. *Ophthalmic research*. 2012. Vol. 48, Iss. 4. P. 165-170. <https://doi.org/10.1159/000338819>
- [37] Raeeszadeh-Sarmazdeh M., Do L. D., Hritz B. G. Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development of new therapeutics. *Cells*. 2020. Vol. 9, Iss. 5. P. 1313. <https://doi.org/10.3390/cells9051313>
- [38] Keratoconus: an inflammatory disorder? / V. Galvis, T. Sherwin, F. Tello et al. *Eye*. 2015. Vol. 29, Iss. 7. P. 843-859. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.63>
- [39] The beneficial effects of doxycycline, an inhibitor of matrix metalloproteinases, on sulfur mustard-induced ocular pathologies depend on the injury stage / V. Horwitz, S. Dachir, M. Cohen et al. *Current eye research*. 2014. Vol. 39, Iss. 8. P. 803-812. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.874443>
- [40] Sakimoto T., Sawa M. Metalloproteinases in corneal diseases: degradation and processing. *Cornea*. 2012. Vol. 31, Suppl. 1. P. S50-S56. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318269ccdd>

References

- [1] Pflipsen, M., Massaquoi, M., & Wolf, S. (2016). Evaluation of the Painful Eye. *American family physician*, 93(12), 991-998.
- [2] Sakovich, V. N., Nikitchina, T. S., & Shcherbakov, B. D. (2014). Герпетический кератит: этиология, патогенез, диагностика, лечение [Herpetic keratitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Oftal'mologicheskii zhurnal*, (5), 70-80. [in Russian].
- [3] Rabenau, H. F., Buxbaum, S., Preiser, W., Weber, B., & Doerr, H. W. (2002). Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany. *Medical microbiology and immunology*, 190(4), 153-160. <https://doi.org/10.1007/s00430-001-0102-1>
- [4] Xu, F., Sternberg, M. R., Kottiri, B. J., McQuillan, G. M., Lee, F. K., Nahmias, A. J., Berman, S. M., & Markowitz, L. E. (2006). Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*, 296(8), 964-973. <https://doi.org/10.1001/jama.296.8.964>
- [5] Kong, C. L., Thompson, R. R., Porco, T. C., Kim, E., & Acharya, N. R. (2020). Incidence Rate of Herpes Zoster Ophthalmicus: A Retrospective Cohort Study from 1994 through 2018. *Ophthalmology*, 127(3), 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.10.001>
- [6] Davies, E. C., Pavan-Langston, D., & Chodosh, J. (2016). Herpes zoster ophthalmicus: declining age at presentation. *The British journal of ophthalmology*, 100(3), 312-314. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307157>
- [7] Drozhzhina G. I., Gaidamaka T. B. (2012). Osobennosti klinicheskogo techeniya i lecheniya keratita, vyzvanogo virusom Varicellazoster [The peculiarities of the clinical course and treatment of herpes zoster keratitis]. *Oftal'mologicheskii zhurnal*, (1), 9-13. [in Russian].
- [8] Drozhzhina, G. I., Gaidamaka, T. B., & Velichko, L. N. (2013). Soderzhanie interferonov v slезnoy zhidkosti pod vliyaniem induktora interferona u bol'nykh adenovirusnykh keratokon'yunktivitom [A content of interferons in the tear fluid under the influence of the interferon inducer in patients with adenoviral keratoconjunctivitis]. *Oftal'mologicheskii zhurnal*, (5), 5-8. [in Russian].
- [9] Khramenko, N. I., Ponomarchuk, V. S., Gajdamaka, T. B., & Drozhzhina, G. I. (2013). Osobennosti sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy i ee vliyaniye na regionarnuyu gemodinamiku glaza u bol'nykh s razlichnykh kharakterom techeniya retsidiviruyushchego gerpeticheskogo keratita [Peculiarities of the condition of the vegetative nervous system and its influence on the eye regional hemodynamics in patients with various character of recurrent herpetic keratitis course]. *Oftal'mologicheskii zhurnal*, (6), 5-12. [in Russian].
- [10] Gaydash, I. S., & Panteliev, P. G. (2016). Aktivnost' perekisnogo oksileniya lipidov i antioksidantnoy sistemy v slезnoy zhidkosti i sыворотке крови bol'nykh oftal'mogerpesom [Activity of lipid peroxidation and antioxidant system in the tear fluid and serum of patients with ophthalmic herpes]. *Medytsyna sohodni i zavtra*, (2-3), 68-70. [in Russian].
- [11] Gaidamaka, T. B., Drozhzhina, G. I., Khramenko, N. I., & Dumbrova, N. E. (2010). Vzaimosvjaz' kliniko-funkcional'nykh pojavlenij i patomorfologicheskikh izmenenij rogovicy u bol'nykh gerpeticheskim keratitom [Interrelation of clinical and functional manifestations and pathomorphological changes of the cornea in patients with herpetic keratitis]. *Oftal'mologicheskii zhurnal*, (5), 12-16. [in Russian].
- [12] Van Doren S. R. (2015). Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix biology*, 44-46, 224-231. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.005>
- [13] Kapoor, C., Vaidya, S., Wadhwan, V., Hitesh, Kaur, G., & Pathak, A. (2016). Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs).

- Journal of cancer research and therapeutics*, 12(1), 28-35. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.157337>
- [14] Cui, N., Hu, M., & Khalil, R. A. (2017). Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in molecular biology and translational science*, 147, 1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
- [15] Nissinen, L., & Kähäri, V. M. (2014). Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochimica et biophysica acta*, 1840(8), 2571-2580. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.03.007>
- [16] Tardáguila-García, A., García-Morales, E., García-Alamino, J. M., Álvaro-Afonso, F. J., Molines-Barroso, R. J., & Lázaro-Martínez, J. L. (2019). Metalloproteinases in chronic and acute wounds: A systematic review and meta-analysis. *Wound repair and regeneration*, 27(4), 415-420. <https://doi.org/10.1111/wrr.12717>
- [17] Fingleton B. (2017). Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1864(11 Pt A), 2036-2042. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.010>
- [18] Arpino, V., Brock, M., & Gill, S. E. (2015). The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix biology*, 44-46, 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.005>
- [19] Levin, M., Udi, Y., Solomonov, I., & Sagi, I. (2017). Next generation matrix metalloproteinase inhibitors – Novel strategies bring new prospects. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1864(11 Pt A), 1927-1939. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.009>
- [20] Yan, C., Luo, Z., Li, W., Li, X., Dallmann, R., Kurihara, H., Li, Y. F., & He, R. R. (2020). Disturbed Yin-Yang balance: stress increases the susceptibility to primary and recurrent infections of herpes simplex virus type 1. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 10(3), 383-398. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.06.005>
- [21] Lobo, A. M., Agelidis, A. M., & Shukla, D. (2019). Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *The ocular surface*, 17(1), 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.10.002>
- [22] Cabrera-Aguas, M., Robaei, D., McCluskey, P., & Watson, S. (2018). Clinical translation of recommendations from randomized trials for management of herpes simplex virus keratitis. *Clinical & experimental ophthalmology*, 46(9), 1008-1016. <https://doi.org/10.1111/ceo.13319>
- [23] Seitz, B., & Heiligenhaus, A. (2015). Das Chamäleon der Keratitis herpetischer Genese – Diagnose und Therapie [The Chameleon of Herpetic Keratitis – Diagnosis and Therapy]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 232(6), 745-753. [in German]. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545975>
- [24] Carter, S. B., & Cohen, E. J. (2016). Development of Herpes Simplex Virus Infectious Epithelial Keratitis During Oral Acyclovir Therapy and Response to Topical Antivirals. *Cornea*, 35(5), 692-695. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000806>
- [25] Pan, D., Kaye, S. B., Hopkins, M., Kirwan, R., Hart, I. J., & Coen, D. M. (2014). Common and new acyclovir resistant herpes simplex virus-1 mutants causing bilateral recurrent herpetic keratitis in an immunocompetent patient. *The Journal of infectious diseases*, 209(3), 345-349. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit437>
- [26] Farooq A. V. (2017). Herpes Simplex Virus Keratitis and Resistance to Acyclovir. *Cornea*, 36(2), e4-e5. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001100>
- [27] Bhatt, U. K., Abdul Karim, M. N., Prydal, J. I., Maharajan, S. V., & Fares, U. (2016). Oral antivirals for preventing recurrent herpes simplex keratitis in people with corneal grafts. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD007824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007824.pub2>
- [28] Roobahani, M., & Hammersmith, K. M. (2018). Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Current opinion in ophthalmology*, 29(4), 360-364. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000483>
- [29] Farooq, A. V., Paley, G. L., Lubniewski, A. J., Gonzales, J. A., & Margolis, T. P. (2018). Unilateral Posterior Interstitial Keratitis as a Clinical Presentation of Herpes Simplex Virus Disease. *Cornea*, 37(3), 375-378. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001499>
- [30] Gaidash, I. S., & Panteleev, P. G. (2017). Tsitokinoviy profil' syvorotki krovi i sleznoi zhidkosti u bol'nykh oftal'mogerpesom [Cytokine profile of blood serum and tear fluid in patients with ophthalmoherpes]. *Medytsyna sohodni i zavtra*, (3-4), 25-29. [in Russian].
- [31] Morion. (n.d.). *Gammalin immunoglobulin cheloveka protiv virusa gerpesa prostogo 1 tipa* [Gammalinum immunoglobulinum humanum contra herpes virus simplex typus 1]. Compendium. Medicines. <https://compendium.com.ua/info/168223/gammalin-immunoglobulin-cheloveka-protiv-virusa-gerpesa-prostogo-i-tipa/>
- [32] Likitoriya. (n.d.). *Gammalin (Gamalin) Immunoglobulin protiv virusa gerpesa prostogo 1 tipa cheloveka* [Gammalin human immunoglobulin against herpes simplex virus type 1]. <https://likitoriya.com/goods/gammalin-immunoglobulin-protiv-virusa-gerpesa-prostogo.html>
- [33] Directory Vidal "Medicines in Russia". (n.d.). *Nimesil® (Nimesil) instruksiya po primeneniyu* [Nimesil® (Nimesil) instructions for use].
- Vidal. Directory of medicines.* [in Russian]. https://www.vidal.ru/drugs/nimesil_2208
- [34] Yang, Y. N., Bauer, D., Wasmuth, S., Steuhl, K. P., & Heiligenhaus, A. (2003). Matrix metalloproteinases (MMP-2 and 9) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1 and 2) during the course of experimental necrotizing herpetic keratitis. *Experimental Eye Research*, 77(2), 227-237. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(03\)00112-X](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(03)00112-X)
- [35] Ke, L., Yang, Y., Li, J. W., Wang, B., Wang, Y., Yang, W., & Yan, J. (2019). Modulation of Corneal FAK/PI3K/Akt Signaling Expression and of Metalloproteinase-2 and Metalloproteinase-9 during the Development of Herpes Simplex Keratitis. *BioMed Research international*, 2019, 4143981. <https://doi.org/10.1155/2019/4143981>
- [36] Yang, Y. N., Wang, F., Zhou, W., Wu, Z. Q., & Xing, Y. Q. (2012). TNF- α stimulates MMP-2 and MMP-9 activities in human corneal epithelial cells via the activation of FAK/ERK signaling. *Ophthalmic research*, 48(4), 165-170. <https://doi.org/10.1159/000338819>
- [37] Raeeszadeh-Sarmazdeh, M., Do, L. D., & Hritz, B. G. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*, 9(5), 1313. <https://doi.org/10.3390/cells9051313>
- [38] Galvis, V., Sherwin, T., Tello, A., Merayo, J., Barrera, R., & Acera, A. (2015). Keratoconus: an inflammatory disorder?. *Eye (London, England)*, 29(7), 843-859. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.63>
- [39] Horwitz, V., Dachir, S., Cohen, M., Gutman, H., Cohen, L., Fishbine, E., Brandeis, R., Turetz, J., Amir, A., Gore, A., & Kadar, T. (2014). The beneficial effects of doxycycline, an inhibitor of matrix metalloproteinases, on sulfur mustard-induced ocular pathologies depend on the injury stage. *Current eye research*, 39(8), 803-812. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.874443>
- [40] Sakimoto, T., & Sawa, M. (2012). Metalloproteinases in corneal diseases: degradation and processing. *Cornea*, 31 Suppl 1, S50-S56. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318269ccd0>