

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ EXPERIMENTAL STUDIES IN OPHTHALMOLOGY

Научная статья
УДК 617.7-007.681
doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-54-60

Анализ полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* среди российских европеоидных пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

А.В. Шевченко², В.Ф. Прокофьев², В.И. Коненков², О.В. Ермакова¹, А.Н. Трунов¹,
В.В. Черных¹

¹НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирский филиал, Новосибирск

²НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

РЕФЕРАТ

Актуальность. Глаукома на фоне стареющего населения во всем мире является одной из значимых причин необратимой слепоты. В научной литературе обсуждается значимая роль матричных металлопротеиназ (ММР) в ремоделировании структур глаза при развитии глаукомы. Предполагается, что полиморфизм регуляторных регионов генов, кодирующих ММР, может влиять на уровень их экспрессии и способствовать предрасположенности к развитию болезни. **Цель.** Изучить особенности полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Материал и методы. В исследование включены 99 пациентов с верифицированным диагнозом II стадии первичной открытоугольной глаукомы. Группу сравнения составили 100 человек без глаукомного анализа. Анализировали полиморфизм промоторного региона генов *MMP2*

(rs2438650), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242). **Результаты.** Показано, что среди пациентов с глаукомой достоверно реже выявляется минорный гомозиготный генотип *MMP2* и увеличена частота гетерозиготного генотипа *MMP2*. Выявлены два комплексных генотипа, ассоциированных с заболеванием. Выявлены различия в распределении частот генотипов между группами женщин с наличием и отсутствием глаукомы и показано более высокое значение отношения шансов развития болезни относительно общей группы в комплексном генотипе *MMP2-1306 TC:MMP3-1171 6A6A*. **Заключение.** Полученные нами данные о протективном значении наличия в геноме человека гомозиготного варианта гена *MMP2-1306 TT* позволяют использовать их в дальнейших разработках, связанных с выявлением риска возникновения и развития первичной открытоугольной глаукомы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм генов, матричные металлопротеиназы ■

Для цитирования: Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Ермакова О.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Анализ полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* среди российских европеоидных пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмохирургия. 2023;1: 54–60. doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-54-60

Автор, ответственный за переписку: Александр Николаевич Трунов, trunov1963@yandex.ru

ABSTRACT

Original article

The analysis of *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* matrix metalloproteinases genes polymorphism among Russian Caucasian patients with primary open-angle glaucoma

A.V. Shevchenko¹, V.F. Prokofev¹, V.I. Konenkov¹, O.V. Ermakova², A.N. Trunov², V.V. Chernykh²

¹S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russian Federation

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Relevance. Glaucoma is one of the significant causes of irreversible blindness among aging population around the world. The significant role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the remodeling of eye

structures during the development of glaucoma is widely discussed in the scientific literature. It is assumed that the polymorphism of the regulatory regions of the genes encoding MMP can affect the level of

their expression and contribute to predisposition to the development of the disease. **Purpose.** To study the features of the polymorphism of the genes of matrix metalloproteinases *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* in patients with primary open-angle glaucoma. **Material and methods.** Main group 99 patients with a verified diagnosis of stage II primary open-angle glaucoma. 100 people without glaucoma in anamnesis are included in the control group. Polymorphism of promoter region *MMP2* (rs2438650), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) genes was analyzed. **Results.** It is shown that minor homozygous genotype *MMP2* is significantly more frequent, and heterozygous genotype *MMP2* is less frequent among patients with glaucoma. Two complex genotypes which

associated with disease were identified. The protective *MMP2-1306 TT* genotype was confirmed at group of women with glaucoma relative to women without glaucoma and high odds ratio of disease developing for complex genotype *MMP2-130 6TC:MMP3-1171 6A6A* was shown relative to the general group. **Conclusion.** The data we obtained on the protective significance of the presence in the human genome of the homozygous variant of the *MMP2* gene - *1306TT* allow us to use them in further studies related to risk of occurrence and development of primary open-angle glaucoma.

Key words: primary open-angle glaucoma, gene polymorphism, matrix metalloproteinases ■

For citation: Shevchenko A.V., Prokofev V.F., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. The analysis of *MMP2*, *MMP3* and *MMP9* matrix metalloproteinases genes polymorphism among Russian Caucasian patients with primary open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;1: 54–60. doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-54-60

Corresponding author: Aleksandr N. Trunov, trunov1963@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глаукома – ведущая причина глобальной необратимой слепоты, являющаяся второй по значимости после катаракты, остается серьезной медицинской и социальной проблемой на фоне стареющего населения во всем мире [1]. Если к настоящему моменту разработаны достаточно радикальные методы лечения возрастной катаракты на базе протезирования искусственного хрусталика, то лечение глаукомы представляется по-прежнему сложной задачей. Повышенное внутриглазное давление (ВГД), которое обусловлено высокой устойчивостью к оттоку водянистой влаги через трабекулярную сеть (ТС) по обычному пути оттока, признано ведущим фактором риска развития глаукомы. Сопrotивление оттоку, генерируемое в ТС, сопровождается ремоделированием внеклеточного матрикса (ECM – extracellular matrix) членами семейства матричных металлопротеиназ (MMP – matrix metalloproteinase). MMP-1, -2, -3, -9, -12 и -14, а также их эндогенный ингибитор TIMP-2 (tissue inhibitor of matrix metalloprotease) постоянно секретируются клетками ТС. Вместе они расщепляют широкий спектр субстратов трабекулярного ECM, тем самым нарушая его сложную супермолекулярную организацию и обеспечивая эндоцитоз и внутриклеточную деградацию продуктов расщепления клетками юкстаканаликулярного слоя [2, 3]. Значение MMP показано при ремоделировании структур глаза, наиболее значимых для развития глаукомы, при повреждении трабекулы, индукции апоптоза и развитии нейродегенеративных процессов в зрительном анализаторе, ремоделировании решетчатой пластины склеры и области диска зрительного нерва [3–5]. Доказательства этому приведены также в исследованиях с использованием проточной органотипической культуры переднего сегмента кадаверного глаза. Добавление

рекомбинантных MMP-2, MMP-3 или MMP-9 приводило к обратимому увеличению оттока водянистой влаги, тогда как ингибирование эндогенной активности MMP способствовало его снижению [6]. Изменение уровней MMP при глаукоме выявляют во внутриглазной жидкости, в сыворотке и плазме крови, слезной жидкости [7–10]. MMP-2 совместно с MMP-9 участвуют в деградации коллагена IV типа, главного компонента базальных мембран, фиброзно-соединительной оболочки глаза и роговицы, деградации денатурированных коллагенов [11]. Есть мнение, что MMP-9 также участвует в регуляции гибели клеток сетчатки, устраняя опосредуемые интегрином сигнальные пути посредством деградации ламинина [12]. MMP-3 катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая коллаген II, IV, IX и XI типов, протеогликаны, ламинин и фибронектин; может индуцировать синтез некоторых про-MMP – в частности про-MMP-1 и про-MMP-9 [13].

Анализ генетических факторов развития глаукомы является важным звеном понимания механизмов развития болезни, о чем свидетельствует более высокий риск как открытоугольной, так и закрытоугольной глаукомы среди родственников первой степени пораженных лиц в исследованиях близнецов и семей [14]. Показано, что полиморфизм регуляторных регионов кодирующих MMP генов может влиять на уровень их экспрессии и способствовать предрасположенности к развитию болезни [15].

ЦЕЛЬ

Изучить особенности полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* у пациентов с диагнозом «II (развитой) стадия первичной открытоугольной глаукомы».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты. В исследование включены 99 пациентов с верифицированным диагнозом «II (развитая) стадия первичной открытоугольной глаукомы» (по МКБ-10, текущей версии 2016 г. пересмотра – Н40.1). Количество мужчин составило 52 (52,53%), женщин – 47 (47,47%), средний возраст пациентов равнялся $62,8 \pm 4,3$ года. Всем пациентам проведено офтальмологическое обследование – определение остроты зрения, бинокулярная офтальмоскопия, сферопериметрия, эхоофтальмография, оптическая когерентная томография, измерение ВГД.

Пациенты исследуемой группы имели компенсированное (менее 22 мм рт.ст. на фоне применения медикаментозной терапии) или умеренно повышенное (менее 33 мм рт.ст.) ВГД. Группу сравнения составили 100 человек: 81 женщина и 19 мужчин. Средний возраст – $63,5 \pm 0,4$ года. Критерием включения в группу сравнения явилось отсутствие у обследуемых пациентов диагноза «глаукома». Обе группы пациентов достоверно не различались по возрастным характеристикам. Пациенты обеих групп являлись представителями европеоидного русскоязычного населения России, родившимися на ее территории, идентифицирующими себя и свои предков как «русские».

Критериями исключения для обеих групп являлись: острые заболевания и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, наличие диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, сахарного диабета без офтальмологических проявлений. Исследование было одобрено комитетами по биомедицинской этике Новосибирского филиала ФГАУ «НИИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и НИИКЭЛ – филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН». У всех пациентов было получено информированное согласие на забор крови, а также использование данных исследования в научных целях.

Генотипирование. Генотипирование полиморфизмов промоторного региона генов *MMP3* (rs3025058) и *MMP9* (rs3918242) осуществляли методом ПДРФ (рестриктный анализ продуктов амплификации) [17]. *MMP2* (rs2438650) полиморфизм анализировали методом TaqMan зондов (Синтол, Россия) с помощью Real-Time ПЦР с использованием коммерческих тест-систем на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология) согласно инструкции фирмы-производителя.

Статистическая обработка. При статистическом анализе результатов исследований использовали такие показатели, как частота встречаемости генотипов, отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Расчет величины ОШ проводили по методу Вульфа – Холдейна. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтерна-

тивных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Использовался пакет прикладных программ SPSS 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами был проанализирован однонуклеотидный полиморфизм (SNP) промоторных регионов генов *MMP2-1306C→T*, *MMP3-11715A→6A*, *MMP9-1562C→T* в группе пациентов с диагнозом «II (развитая) стадия первичной открытоугольной глаукомы» относительно контрольной группы. Анализ частот распределения генотипов в группах выявил, что среди пациентов с глаукомой достоверно реже выявляется минорный гомозиготный генотип *MMP2-1306 TT* (ОШ=0,24, $p=0,0140$) и увеличена частота гетерозиготного генотипа *MMP2-1306 CT* (ОШ=2,01, $p=0,0204$) (табл. 1). Выявлено два комплексных генотипа, ассоциированных с заболеванием. Комплексными генотипами считались комбинации генотипов разных генов либо комбинации генотипов в нескольких полиморфных позициях одного гена. При анализе данных комплексных генотипов исследуемых генов показано, что гетерозиготный генотип *MMP2-1306 CT* входит в состав обоих комплексов, частота которых достоверно выше у пациентов, страдающих глаукомой. Причем в выявленных нами комплексах отношение шансов развития заболевания выше, чем при анализе единичной полиморфной позиции *MMP2-1306 CT* (табл. 2). Так, частота комплексного генотипа *MMP2-1306 TC:MMP3-1171 6A6A* более чем в 3 раза выше среди пациентов с глаукомой, а частота комплексного генотипа *MMP2-1306 TC:MMP9-1562 CC* более чем в 2 раза выше среди пациентов с этим заболеванием.

Предполагая, что гендерный фактор может отражаться на развитии болезни, мы проанализировали генетические особенности исследуемых ММР в группах мужчин и женщин. Нами не выявлено достоверных различий как между мужской и женской группами с глаукомой, так и между мужчинами с глаукомой и контрольной мужской группой. Однако в группе женщин с глаукомой относительно женщин без глаукомы подтвержден протективный генотип *MMP2-1306 TT*, причем значение отношения шансов только в женской группе выше, чем в общей группе пациентов (ОШ=0,11, $p=0,0171$). Аналогично, в женской группе показано более высокое значение отношения шансов развития болезни относительно общей группы и в комплексном генотипе *MMP2-1306 TC:MMP3-1171 6A6A* (OR=4,56, $p=0,0149$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

ММР составляют большое семейство секретируемых мембранно-связанных цинкозависимых протеолитиче-

Таблица 1

**Распределение частот генотипов генов матричных металлопротеиназ 2, 3, 9
у пациентов с глаукомой относительно контрольной группы**

Table 1

**The distribution of genotype frequencies of matrix metalloproteinase genes 2, 3, 9
in patients with glaucoma relative to control group**

Генотип Genotype		Пациенты с глаукомой Patients with glaucoma (n=99)	Пациенты без глаукомы Patients without glaucoma (n=100)	OR	OR_CI95	P_TMF2
MMP2-1306	CC	48 (48,48%)	54 (54,00%)	0,80	0,46-1,40	0,4795
	CT	47 (47,47%)	31 (31,00%)	2,01	1,13-3,59	0,0204
	TT	4 (4,04%)	15 (15,00%)	0,24	0,08-0,75	0,0140
MMP3-1171	66	27 (27,55%)	28 (28,00%)	0,98	0,52-1,82	1,0000
	56	49 (50,00%)	52 (52,00%)	0,92	0,53-1,61	0,8870
	55	22 (22,45%)	20 (20,00%)	1,16	0,59-2,29	0,7296
MMP9-1562	CC	72 (72,73%)	65 (65,00%)	1,44	0,79-2,63	0,2845
	CT	25 (25,25%)	31 (31,00%)	0,75	0,40-1,40	0,4312
	TT	2 (2,02%)	4 (4,00%)	0,49	0,09-2,77	0,6827

Примечание: OR – отношение шансов; OR_CI95 – 95% доверительный интервал для OR; P_tmF2 – статистическая значимость по двустороннему варианту точного метода Фишера.

Note: OR – Odds ratio; OR_CI95 – 95% confidence interval; P_tmF2 – bilateral Fisher's exact test.

Таблица 2

**Распределение частот комплексных генотипов генов матричных металлопротеиназ 2, 3, 9
у пациентов с глаукомой относительно контрольной группы**

Table 2

**The distribution of complex genotype frequencies of matrix metalloproteinase genes 2, 3, 9
in patients with glaucoma relative to control group**

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Пациенты с глаукомой Patients with glaucoma (n=99)	Пациенты без глаукомы Patients without glaucoma (n=100)	OR	OR_CI95	P_TMF2
MMP2-1306:MMP3-1171	TC-6A6A	16 (16,33%)	6 (6,00%)	3,06	1,14-8,18	0,0242
MMP2-1306:MMP9-1562	TC-CC	35 (35,35%)	20 (20,00%)	2,19	1,15-4,15	0,0177

Примечание: OR – отношение шансов; OR_CI95 – 95% доверительный интервал для OR; P_tmF2 – статистическая значимость по двустороннему варианту точного метода Фишера.

Note: OR – Odds ratio; OR_CI95 – 95% confidence interval; P_tmF2 – bilateral Fisher's exact test.

ских эндопептидаз, играющих роль в регуляции морфогенеза тканей, подвижности и росте клеток, реакции на повреждение и ремоделирование ЕСМ не только путем деградации белков, связанных с матрицей, но также посредством хорошо контролируемого протеолиза специфических внеклеточных мишеней, включая рецепторы, цитокины, факторы роста и молекулы адгезии. Функцио-

нальную дисрегуляцию MMP ассоциируют с риском развития многих заболеваний человека, в том числе офтальмологических [11]. Желатиназы (MMP-2 и MMP-9) и стромелизин (MMP-3) присутствуют в склере и предположительно участвуют в ее ремоделировании [18].

На сегодняшний день нет единого понимания роли полиморфизма кодирующих MMP генов, включая по-

Таблица 3

Распределение частот генотипов генов матричных металлопротеиназ в группе женщин с глаукомой относительно группы женщин без глаукомы

Table 3

The distribution of genotype frequencies of matrix metalloproteinase genes in women group with glaucoma relative to the women group without glaucoma

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Женщины с глаукомой Women with glaucoma (n=47)	Женщины без глаукомы Women without glaucoma (n=81)	OR	OR_CI95	P_TMF2
<i>MMP2-1306</i>	ТТ	1 (2,13%)	13 (16,05%)	0,11	0,01-0,90	0,0171
<i>MMP2-1306:MMP3-1171</i>	ТС-6А6А	9 (19,15%)	4 (4,94%)	4,56	1,32-15,76	0,0149

Примечание: OR – отношение шансов; OR_CI95 – 95% доверительный интервал для OR; P_tmf2 – статистическая значимость по двустороннему варианту точного метода Фишера.

Note: OR – Odds ratio; OR_CI95 – 95% confidence interval; P_tmf2 – bilateral Fisher's exact test.

лиморфизм регуляторных регионов, связанных непосредственно с уровнем транскрипции белкового продукта. В двух проведенных метаанализах не представлено четкой позиции относительно ассоциированности полиморфизма MMP с различными формами глаукомы ни в азиатских, ни европейских популяциях, несмотря на доказанное функциональное значение в развитии и прогрессировании заболевания их белковых продуктов [19, 20]. Однако для ряда *SNP MMP2* и *MMP9* была показана ассоциированность с некоторыми формами глаукомы [18]. Польские авторы выявили, что полиморфизм *MMP2-1306* может быть ассоциирован с изменением в нейроретинальном пояске на ранней стадии развития открытоугольной глаукомы [21]. При анализе частоты распределения генотипов в полиморфной позиции *MMP9-1562* для *СТ* генотипа и *MMP9-1562Т* аллельного варианта гена показано увеличение риска развития глаукомы в сравнении со здоровыми субъектами. Статистически значимое различие наблюдалось в частотах генотипов между случаями первичной закрытоугольной глаукомы и контролем в индийской и китайской популяциях. Однако в случаях открытоугольной глаукомы это различие было только пограничным. Более высокая частота генотипа *СТ* наблюдалась у пациентов с закрытоугольной глаукомой [22–24]. Показано, что полиморфизм гена *MMP9*, в частности, в *цис*-регуляторной области, являющейся сайтом связывания для факторов транскрипции, может влиять на уровень его экспрессии и, следовательно, может изменять общий генетический риск возникновения или прогрессирования глаукомы [21]. Влияние полиморфных изменений в промоторных областях подтвердило, что аллель *-1562С* гена *MMP9* показал только 21,86% транскрипционной активности аллеля *-1562Т*. Авторы предположили, что повышенные уровни экспрессии *MMP* можно рассматривать как фактор риска развития заболевания [23]. Ин-

серция/делеция одного аденозина (*5А/6А*) в положении *-1171 MMP3* промоторного региона (*rs35068180* или *rs3025058*) может влиять на уровни транскрипции, что может отражаться на способности деградировать соединительную ткань и приводить к прогрессированию болезни. Исследования активности *in vitro* показали, что аллель *5А* обладает в 2 раза большей активностью промотора, чем аллель *6А*, поскольку предполагаемый транскрипционный репрессорный белок предпочтительно связывается с промотором, содержащим последовательность *6А*, и снижает уровень экспрессии гена. Это доказано в экспериментах по транзитной трансфекции, где было обнаружено, что промоторная конструкция стромелизина-1 с *6А* в полиморфном участке экспрессирует меньше репортерного гена хлорамфениколацетилтрансферазы, чем конструкция, содержащая *5А* [25]. Однако в единичных исследованиях не показана ассоциированность данного полиморфного сайта с развитием и прогрессированием глаукомы [26], что демонстрируют и наши данные. Однако в комплексных генотипах с генотипом *MMP2 ТС* полиморфные генотипы *MMP3* и *MMP9* с более низкой транскрипционной активностью показывают статистически значимое положительное отношение шансов развития анализируемой нами открытоугольной формы глаукомы.

Предполагают, что существуют половые различия в генетической восприимчивости к глаукоме. Показано, что более высокая частота генотипа *MMP9 СТ* наблюдалась у мужчин с открытоугольной глаукомой по сравнению с женщинами. Авторы предполагают, что это может быть следствием влияния эстрогенов на уровни провоспалительных цитокинов, таких как *IL-1β*, который, как известно, индуцирует экспрессию *MMP9* в первичных и иммортализованных клетках. Транскрипция генов *MMP*, в свою очередь, усиливается провоспалительным цитокином *TNF-α*. Кроме того, такая специфическая для

мужчин ассоциация согласуется с гипотезой снижения у женщин врожденного иммунного ответа [23, 27, 28]. Однако в нашем исследовании не было показано различия в распределении частот генотипов между мужской и женской группами для гена *MMP9*. Эти данные свидетельствуют в пользу необходимости дальнейшего анализа полиморфизма *MMP* с четким клиническим выделением групп обследуемых и форм заболевания.

Таким образом, нами впервые в группе жителей России европеоидного происхождения получены данные о том, что наличие в геноме индивида гетерозиготного варианта *TC* гена *MMP2* в позиции -1306 достоверно ассоциировано с риском развития первичной открытоугольной глаукомы. Данные об увеличении различий между частотой выявления изолированного гетерозиготного варианта *MMP2-1306 CT* среди пациентов с глаукомой и частой его выявления в составе комбинированных генотипов с генами *MMP3* и *MMP9* подтверждают сложившееся представление о полигенном характере генетической предрасположенности к развитию как глаукомы, так и других заболеваний человека. В пользу такого заключения свидетельствуют и представленные в настоящем сообщении данные об увеличении частоты распространения комплексного генотипа *MMP2-1306 TC:MMP3-1171 БАБА* среди пациентов женского пола. Полученные нами данные о протективном значении наличия в геноме человека гомозиготного варианта гена *MMP2-1306 TT* позволяют использовать их в дальнейших разработках персонализированной предиктивной медицины, позволяющих на ранних доклинических этапах прогнозировать наличие предрасположенности или наоборот устойчивости индивида к будущему развитию глаукомы и проводить профилактические мероприятия на донозологических этапах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MMP2-1306 TC генотип достоверно ассоциирован с риском развития первичной открытоугольной глаукомы у жителей России европеоидного происхождения.

MMP2-1306 TT генотип является протективным для развития глаукомы.

Анализ комплексных генотипов подчеркивает полигенный характер развития глаукомы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yih-Tham C, Li X, Wong TY, Quigley H A, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. *Ophthalmol.* 2014;121(11): 2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Castro A, Du Y. Trabecular meshwork regeneration – a potential treatment for glaucoma. *Curr Ophthalmol.* 2019;7: 80–88. doi: 10.1007/s40135-019-00203-2
3. De Groef L, Van Hove I, Dekeyster E, Stalmans I, Moons L. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12): 7756–7763. doi: 10.1167/iovs.13-13088

4. Chirco KR, Hazlewood RJ, Miller K, Workalemahu G, Jampol LM, Lesser GR, Mullins RF, Kuehn MH, Fingert JH. MMP19 expression in the human optic nerve. *Mol Vis.* 2016;22: 1429–1436.
5. De Groef L, Van Hove I, Dekeyster E, Stalmans I, Moons L. MMPs in the neuroretina and optic nerve: modulators of glaucoma pathogenesis and repair? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55: 195–1964. doi: 10.1167/iovs.13-13630
6. Weinreb RN, Robinson MR, Dibas M, Stamer WD. Matrix metalloproteinases and glaucoma treatment. Review Article. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2020;36(4). doi: 10.1089/jop.2019.0146
7. Kara S, Yildirim N, Ozer A, Colak O, Sahin A. Matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, and transforming growth factor beta 1 in the aqueous humor and serum of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Clin Ophthalmol.* 2014;8: 305–309. doi: 10.2147/OPTH.S55914
8. Nga A, Yap S, Samsudin A, Abdul-Rahman P, Hashim O, Mimiwati Z. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma – a quantitative study. *BMC Ophthalmol.* 2014;14(33). doi: 10.1186/1471-2415-14-33
9. Sahay P, Rao A, Padhy D, Sarangi S, Das G, Reddy MM, Modak R. Functional activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 in tears of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58: BIO106–BIO113. doi: 10.1167/iovs.17-21723
10. Yang J, Zhang K, Howard CP, Knoerzer DL, Voliva CF, Welsch DJ, Wax MB. Serum matrix metalloproteinase levels and activities in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(102).
11. Singh M, Tyagi SC. Metalloproteinases as mediators of inflammation and the eyes: molecular genetic underpinnings governing ocular pathophysiology. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(8): 1308–1318. doi: 10.18240/ijo.2017.08.20
12. Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). Review article. *Front Mol Biosci.* 2015; doi: 10.3389/fmolb.2015.00019
13. Porter KM, Epstein DL, Liton PB. Up-regulated expression of extracellular matrix remodeling genes in phagocytically challenged trabecular meshwork cells. *PLoS One.* 2012;7(4): e34792. doi: 10.1371/journal.pone.0034792
14. Abu-Amero K, Kondkar AA, Chalam KV. An Updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12): 28886–28911. doi: 10.3390/ijms161226135
15. Gao L, Uzun Y, Gao P, He B, Ma X, Wang J, Han S, Tan K. Identifying noncoding risk variants using disease-relevant gene regulatory networks. *Nat Commun.* 2018;9(702). doi: 10.1038/s41467-018-03133-y
16. Okamoto K, Mimura K, Murawak Y, Yuasa I. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase MMP-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease. *J Gastr Hepatol.* 2005;20(7): 1102–1108. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03860.x
17. Wang J-J, Chiang T-H, Shih Y-F, Lu S-C, Lin L-K, Shieh J-W, Wang T-H, Samples JR, Hung P-T. The association of single nucleotide polymorphisms in the MMP-9 genes with susceptibility to acute primary angle closure glaucoma in Taiwanese patients. *Mol Vis.* 2006;12: 1223–1232.
18. Wu MY, Wu Y, Zhang Y, Liu CY, Deng CY, Peng L, Zhou L. Associations between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and glaucoma susceptibility: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1): 48. doi: 10.1186/s12886-017-0442-2
19. Zhang Y, Wang M, Zhang S. Association of MMP-9 gene polymorphisms with glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmic Res.* 2016;55: 172–179. doi: 10.1159/000443627
20. Mossböck G, Weger M, Faschinger C, Zimmermann C, Schmut O, Renner W, El-Shabrawi Y. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas. *Mol Vis.* 2010;16: 1764–1770.
21. Markiewicz L, Pytel D, Mucha B, Szymanek K, Szaflik J, Szaflik JP, Majsterek I. Altered expression levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL-1beta as a risk factor for the elevated IOP and optic nerve head damage in the primary open-angle glaucoma patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015: 812503. doi: 10.1155/2015/812503
22. Thakur N, Kupani M, Pandey RK, Mannan R, Pruthi A, Mehrotra S. Genetic association of -1562C>T polymorphism in the MMP9 gene with primary glaucoma in a north Indian population. *PLoS ONE.* 2018;13(2): e0192636. doi: 10.1371/journal.pone.0192636
23. Zhao F, Fan Z, Huang X. Role of matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in glaucoma: a hospital-based study in Chinese patients. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(3). doi: 10.1002/jcla.23105
24. Shu Y. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biology.* 2000;19(7): 623–629. doi: 10.1016/S0945-053X(00)00102-5

25. Tsironi EE, Pefkianaki M, Tsezou A, Kotoula MG, Dardiotis E, Almpantidou P, Papathanasiou AA, et al. Evaluation of MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Mol Vis.* 2009;15: 2890–2895. www.molvis.org/molvis/v15/a305

26. Imahara SD, Jelacic S, Junker CE, O'Keefe GE. The influence of gender on human innate immunity. *Surgery.* 2005;138(2): 275–282. doi: 10.1016/j.surg.2005.03.020

27. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, Akhtar F, Islam F, Khan WA, Hollander AI, Qamar R, Ahmed A. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population. *Mol Vis.* 2013;19: 441–447.

Информация об авторах

Алла Владимировна Шевченко, д.б.н., shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Виктор Федорович Прокофьев, к.м.н., vprok@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Владимир Иосифович Коненков, д.м.н., профессор, академик РАН, vikonenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Ольга Викторовна Ермакова, к.м.н., oven_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Валерий Вячеславович Черных, д.м.н., профессор, sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Александр Николаевич Трунов, д.м.н., профессор, trunov1963@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>,

Information about the authors

Alla V. Shevchenko, Doctor of Sciences in Biology, shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Viktor F. Prokofev, PhD in Medicine, vprok@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Vladimir I. Konenkov, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, vikonenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Ol'ga V. Ermakova, PhD in Medicine, oven_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Valerii V. Chernykh, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Aleksandr N. Trunov, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, trunov1963@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Вклад авторов в работу:

А.В. Шевченко: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

В.Ф. Прокофьев: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

В.И. Коненков: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

О.В. Ермакова: сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

В.В. Черных: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

А.Н. Трунов: сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

Authors' contribution:

A.V. Shevchenko: collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing.

V.F. Prokofev: collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing.

V.I. Konenkov: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

O.V. Ermakova: collection, analysis and processing of material, writing.

V.V. Chernykh: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

A.N. Trunov: collection, analysis and processing of material, writing, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 22.10.2022

Переработана: 26.11.2022

Принята к печати: 26.01.2023

Originally received: 22.10.2022

Final revision: 26.11.2022

Accepted: 26.01.2023