

## Особенности содержания матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Черных В.В.<sup>1</sup>, Коненков В.И.<sup>2</sup>, Ермакова О.В.<sup>1</sup>, Орлов Н.Б.<sup>2</sup>, Трунов А.Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ), Межотраслевой научно-технический комплекс (МНТК) «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Новосибирский филиал Россия, 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИКиЭЛ ФИЦ ИЦиГ СО РАН) Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – изучить содержание матриксных металлопротеиназ (ММП) 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМР) 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

**Материалы и методы.** Обследованы 47 пациентов с верифицированным, на основании офтальмологического обследования, диагнозом развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 26 пациентов с диагнозом «неосложненная катаракта».

Концентрацию ММП-2, ММП-3, ММП-9 определяли с использованием набора Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel (3-Plex) (R&D Systems, США), определение концентрации ТИМР-1, ТИМР-2, ТИМР-3, ТИМР-4 проводили с помощью набора Human TIMP Magnetic Luminex Performance Assay 4-plex (R&D Systems, США). Исследование проводилось методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

**Результаты.** Установлена статистически значимо высокая концентрация матриксной металлопротеиназы-2 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы относительно данных, полученных при исследовании внутриглазной жидкости лиц с неосложненной катарактой.

**Заключение.** Полученные в исследовании данные о высоких концентрациях и нарушении баланса содержания матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы подтверждают роль местного воспалительного процесса, а также нарушений структуры внеклеточного матрикса и его ремоделирования в механизмах развития патологического процесса.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, патогенез, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, внутриглазная жидкость.

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

✉ Трунов Александр Николаевич, e-mail: trunov1963@yandex.ru

**Источник финансирования.** Исследование проводилось за счет средств государственного задания, тема НИР «Изучение патогенеза открытоугольной глаукомы на основе оценки дисбаланса цитокинов и факторов роста» (№ АААА-А18-118082290059-3), а также в рамках договоров о научно-практическом сотрудничестве между НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» и НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, НИИКЭЛ и Федеральным исследовательским центром фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на проведение операции, забор внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» (протокол № 2 от 02.09.2018).

**Для цитирования:** Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Трунов А.Н. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (4): 86–92. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-86-92>.

## Features of the level of matrix metalloproteinase-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma

Chernykh V.V.<sup>1</sup>, Konenkov V.I.<sup>2</sup>, Ermakova O.V.<sup>1</sup>, Orlov N.B.<sup>2</sup>, Trunov A.N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> *S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch  
10, Kolkhidskaya Str., Novosibirsk, 630096, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”  
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To study the content of matrix metalloproteinase (MMP)-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) -1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with moderate primary open-angle glaucoma (POAG).

**Materials and methods.** The experimental group included 47 patients with verified moderate primary open-angle glaucoma. The control group consisted of 26 patients with uncomplicated cataract. The levels of MMP-2, -3, -9 were determined with Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel 3-plex kit (R&D Systems, USA), the concentration of TIMPs-1, -2, -3, -4 was determined with the Human TIMP Magnetic Luminex Performance Assay 4-plex kit (R&D Systems, USA). The study was carried out using flow-through field fluorometry on a Bio-Plex 200 double-beam laser analyzer (Bio-Rad, USA).

**Results.** The study showed a statistically significant increase in the levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with moderate POAG compared with patients with uncomplicated cataract.

**Conclusion.** The obtained data on high concentrations and imbalance in the levels of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the aqueous humor of patients with moderate POAG confirm the role of local inflammation, as well as impairments in the structure of the extracellular matrix and its remodeling in the mechanisms of development of this pathology.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, pathogenesis, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, aqueous humor.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was carried out at the expense of the state assignment, the research topic “Study of the pathogenesis of open-angle glaucoma based on the assessment of the imbalance of cytokines and growth

factors” (No. AAAA-A18-118082290059-3) and within the agreements on research and practice cooperation between S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution and Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, and between Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” and Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to surgery, collection of the aqueous humor, as well as the use of the study data for scientific purposes. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the Novosibirsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Protocol No. 2 of 02.09.2018).

**For citation:** Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Trunov A.N. Features of the level of matrix metalloproteinase-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 86–92. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-86-92>.

## ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) во всех странах мира, нарастание частоты ее встречаемости, значимые медико-социальные и экономические последствия заболевания для пациента и общества [1–4], а также существующая, в определенной степени, неудовлетворенность офтальмологического сообщества результатами лечения патологического процесса, позволяют считать ПОУГ значимой проблемой современной офтальмологии, а углубленное изучение механизмов развития патологического процесса для разработки патогенетически ориентированных методов лечения – значимой научной задачей.

Проведенный анализ научных публикаций, посвященный изучению патогенеза ПОУГ, позволяет считать одним из важнейших факторов, приводящих к развитию патологического процесса, морфоструктурные изменения в дренажной системе органа зрения, которые приводят к нарушению оттока внутриглазной жидкости и повышению внутриглазного давления [5–9].

Указанные морфоструктурные изменения в дренажной зоне глаза, по мнению исследователей, могут являться проявлениями развития у пациентов с ПОУГ местного асептического деструктивно-воспалительного процесса, значимую роль в развитии которого играет нарушение баланса и содержания различных биологически активных молекул, обладающих провоспалительными свойствами и фибротической активностью (цитокины, факторы роста и др.), о чем свидетельствуют научные публикации последних лет [10–14]. Для понимания роли местного деструктивно-воспалительного процесса в патогенезе ПОУГ важным является определение изменений локального содержания и баланса матричных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов

(ТИМП), которые играют важную роль в его развитии, а также в деградации белков внеклеточного матрикса и ремоделировании тканевых структур [15–20], в том числе и при офтальмологических заболеваниях [21]. Кроме того, в научных публикациях представлены данные о способности ряда цитокинов влиять на продукцию и участвовать в регуляции синтеза ММП и их тканевых ингибиторов [22–24].

В настоящее время в немногочисленных научных публикациях имеются данные о высоких концентрациях различных ММП и ТИМП как во внутриглазной жидкости, так и в слезе и тканевых структурах глаза при ПОУГ. На основании проведенных исследований авторами публикаций выдвигаются предположения, что избыточная их продукция связана с активным синтезом различных классов цитокинов, а возникающий дисбаланс изучаемых биологически активных молекул способен привести к нарушениям в межклеточном матриксе органа зрения, «ремоделированию» трабекулярной зоны и решетчатой пластинки склеры с нарушением оттока внутриглазной жидкости и развитием глаукоматозного процесса, а также о возможном участии ММП в механизмах развития апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и глаукомной оптиконейропатии [25–30].

Однако представленные в научной литературе данные не всегда возможно трактовать однозначно, что позволяет сделать заключение об актуальности дальнейшего изучения содержания и баланса ММП и ТИМП во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой для понимания молекулярных механизмов развития патологического процесса и сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучить содержание ММП-2, 3, 9 и ТИМП-1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015).

В рамках настоящего исследования проведено обследование 73 пациентов. Основную группу составили 47 пациентов, которым при проведении клинико-инструментального обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления, был установлен диагноз развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы и неосложненной катаракты. Количество мужчин составило 16 человек (34,0%), женщин – 31 (66,0%). Средний возраст пациентов  $64,3 \pm 5,9$  года. Контрольную группу составили 26 пациентов с диагнозом «неосложненная катаракта». Количество мужчин в группе составило 8 (30,8%), женщин – 18 (69,2%), средний возраст пациентов  $67,1 \pm 3,2$  года. Таким образом, по возрастному признаку и гендерному составу обследованные группы не различались.

К критериям исключения из обеих обследованных групп являлись наличие у пациентов на момент обследования острых и обострений хронических воспалительных заболеваний органа зрения, диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации. Из исследования исключались пациенты, принимавшие для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные влиять на активность местного деструктивно-воспалительного процесса.

У всех пациентов на начальных этапах проведения оперативного лечения были забраны образцы внутриглазной жидкости (ВГЖ) (100–150 мкл), которые были заморожены и хранились при  $-70$  °С до момента проведения исследования.

*Определение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в ВГЖ.* Однократно замороженная ВГЖ размораживалась перед исследованием до комнатной температуры. Для уда-

ления осадка проводили ее центрифугирование при 4 °С, 10 000 об./мин, 10 мин. Концентрацию ММП-2, ММП-3, ММП-9 определяли с использованием набора Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel (3-Plex) (R&D Systems, США). Определение концентраций ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4 проводили с помощью набора Human TIMP Magnetic Luminex Performance Assay 4-plex (R&D Systems, США). Исследование проводилось методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе -Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

Для обработки данных применялось программное обеспечение Bio-Plex manager Software version 4.1. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 производства StatSoft Inc. (США). Концентрация выражалась в нг/мл. Использование критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса для нормальности позволило установить отсутствие нормальности распределения в полученных выборках. В связи с этим в исследовании были использованы методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы, верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей  $Me (Q_1-Q_3)$ . Статистически значимыми различиями считали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований нами было установлено наличие статистически значимо более высоких концентрации ММП-2 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ относительно данных, полученных при определении ее содержания в ВГЖ пациентов с неосложненной катарактой ( $p = 0,001$ , таблица).

В то же время при определении содержания в ВГЖ пациентов обследованных групп ММП-3 и ММП-9 было установлено, что их концентрации статистически значимо не различались ( $p = 0,08$  и  $p = 1$  соответственно), а образцы, в которых концентрация исследуемых биологически активных молекулы превышала нижнюю границы чувствительности метода определения, были единичны.

При сравнении данных о содержании изучаемых ММП в ВГЖ пациентов обследованных групп, полученных в настоящей работе, с результатами других исследований, представленными в научной литературе, можно отметить следующее.

Полученные нами данные о статистически значимо более высоких концентрациях ММП-2 в ВГЖ пациентов с ПОУГ аналогичны результатам, представленным в исследованиях A.D. Nga и соавт. [26] и P. Sahay и соавт. [27].

Таблица

Содержание матричных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией ПОУГ и неосложненной катарактой, нг/мл, $Me (Q_1-Q_3)$			
Показатель	Пациенты с ПОУГ, $n = 47$	Пациенты с неосложненной катарактой, $n = 26$	$p$
ММР-2	1,87 [1,43; 2,31] *	1,43 [1,09; 1,81]	0,001
ММР-3	0,06 [0,00; 0,09]	0,02 [0,00; 0,01]	0,08
ММР-9	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	1
ТИМР-1	30822,74 [23320; 44298] *	18254,11 [14058; 25685]	0,001
ТИМР-2	40570,62 [33690; 49381] *	27520,26 [24159; 31400]	0,001
ТИМР-3	11771,36 [10788; 14086] *	10364,90 [8097; 11333]	0,012
ТИМР-4	110,41 [80,03; 129,05] *	77,57 [69,83; 93,86]	0,001

\* статистически значимые различия с группой пациентов с неосложненной катарактой.

В то же время мы не выявили статистически значимо более высоких концентраций ММР-3 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ, сведения об изменении содержания которой были представлены A.D. Nga и соавт. [26]. Нам также не удалось подтвердить заключение, сделанное в исследовании L. Markiewicz и соавт., в котором была установлена высокая концентрация ММР-9 в ВГЖ с ПОУГ, расцениваемая авторами как маркер развития воспаления [29].

Анализ полученных в исследовании данных позволил констатировать следующие факты, отражающие содержание тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ в ВГЖ пациентов обследованных групп. В ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ были выявлены статистически значимо более высокие концентрации ТИМР-1, чем у пациентов с неосложненной катарактой ( $p = 0,001$ ). Аналогичные результаты были установлены при изучении содержания ТИМР-2 в ВГЖ пациентов обследованных групп: для пациентов с развитой стадией ПОУГ характерны статистически значимо более высокие значения изучаемого показателя относительно данных, полученных в контрольной группе ( $p = 0,001$ ).

Также в исследовании было показано наличие статистически значимо более высокой концентрации ТИМР-3 и ТИМР-4 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ относительно значений изучаемых показателей в ВГЖ пациентов с неосложненной катарактой ( $p = 0,012$  и  $p = 0,001$  соответственно).

При сравнении данных о содержании тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ в ВГЖ пациентов обследованных групп, полученных в настоящей работе, с результатами других исследований, представленными в научной литературе, можно отметить следующее. Полученные нами данные о статистически значимо более высоких концентрациях ТИМР-1, ТИМР-2 и ТИМР-4 в ВГЖ пациентов с ПОУГ аналогичны результатам, пред-

ставленным в исследовании E.L. Ashworth Briggs и соавт. В нем приведены сопоставимые данные и делается заключение, что в образцах ВГЖ был обнаружен дисбаланс между ММР и ТИМР со сдвигом в сторону их повышенных уровней, что способно привести к ингибированию активности ММР с развитием изменений состава внеклеточного матрикса в трабекулярной сети и последующим увеличением сопротивления оттоку ВГЖ и повышению внутриглазного давления [31].

Также более высокие концентрации ТИМР-1, ТИМР-2 в ВГЖ пациентов с ПОУГ определены в исследовании A.D. Nga и соавт. [26]. В исследовании N. Fountoulakis и соавт. сделан вывод о том, что наиболее значимые изменения были установлены при определении в ВГЖ ТИМР-4, и делается заключение о значимости этой биологически активной молекулы в патогенезе ПОУГ [32]. Проведенный анализ собственных данных и результатов исследований, представленных в научной литературе, о содержании тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ в ВГЖ пациентов с ПОУГ, позволил констатировать меньшее количество разночтений между ними, чем при анализе данных, посвященных содержанию матричных металлопротеиназ. Однако относительно небольшое количество научных публикаций, посвященных изучению ММР и ТИМР, свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этой области.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ определяется статистически значимо высокая концентрация матричной металлопротеиназы-2 и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4. Отмечена роль местного воспалительного процесса, а также нарушений структуры внеклеточного матрикса и его ремоделирования в механизмах развития ПОУГ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Егоров Е.А., Алексеев В.Н. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 224.
- Stevens G.A., White R.A., Flaxman S.R., Price H., Jonas J.B., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Resnikoff S., Taylor H., Bourne R.R.; Vision Loss Expert Group. Global prevalence of visual impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990–2010. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2377–2384. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.025.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Bourne R.R., Taylor H.R., Flaxman S.R., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., White R.A., Wong T.Y., Resnikoff S., Jonas J.B. Vision loss expert group of the global burden of disease study. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990–2010: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0162229. DOI: 10.1371/journal.pone.0162229.
- Sihota R., Goyal A., Kaur J., Gupta V., Nag T.C. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma. *Indian J. Ophthalmol*. 2012; 60 (3): 183–188. DOI: 10.4103/0301-4738.95868.
- Huang A.S., Mohindroo C., Weinreb R.N. Aqueous humor outflow structure and function imaging. At the bench and bedside: A Review. *J. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016; 7 (4): 578. DOI: 10.4172/2155-9570.1000578.
- Song M.M., Lei Y., Wu J.H., Sun X.H. The progress of studies on aqueous humor dynamics abnormality induced by trabecular meshwork and Schlemm canal endothelial cell senescence and its relation with glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2017; 53 (11): 868–873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.11.014.
- Wang K., Read A.T., Sulchek T., Ethier C.R. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp. Eye. Res*. 2017; 158: 3–12. DOI: 10.1016/j.exer.2016.07.011.
- Черных В.В., Бгатова Н.П., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Трунов А.Н. Местный воспалительный процесс как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17 (2): 311. DOI: 10.25700/NJG.2018.02.01.
- Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M., Himori N., Kunimatsu-Sanuki S., Maruyama K., Nakazawa T. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2018; 26 (8): 1177–1188. DOI: 10.1080/09273948.2017.1327605.
- Khalef N., Labib H., Helmy H., El Hamid M.A., Moemen L., Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract. *Electron Physician*. 2017; 9 (2): 3833–3837. DOI: 10.19082/3833.
- Pantalón A., Obadã O., Constantinescu D., Feraru C., Chiseliță D. Inflammatory model in patients with primary open angle glaucoma and diabetes. *Int. J. Ophthalmol*. 2019; 12 (5): 795–801. DOI: 10.18240/ijo.2019.05.15.
- Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 257–265. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265.
- Ten Berge J.C., Fazil Z., Van Den Born I., Wolfs R.C.W., Schreurs M.W.J., Dik W.A., Rothova A. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (2): 185–192. DOI: 10.1111/aos.13899.
- Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2017; 147: 173. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
- Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 928315. DOI: 10.1155/2013/928315.
- Nissinen L., Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (8): 2571–2580. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.
- Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol*. 2015; 44–46: 247–254. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.005.
- Robert S., Gicquel T., Victoni T., Valença S., Barreto E., Bailly-Maître B., Boichot E., Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci. Rep*. 2016; 36 (4): e00360. DOI: 10.1042/BSR20160107.
- Laronha H., Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells*. 2020; 9 (5): 1076. DOI: 10.3390/cells9051076.
- Singh M., Tyagi S.C. 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.
- Roupakia E., Markopoulos G.S., Kolettas E. IL-12-mediated transcriptional regulation of matrix metalloproteinases. *Biosci. Rep*. 2018; 38 (3). DOI: BSR20171420. 10.1042/BSR20171420.
- Singh S., Maniakis-Grivas G., Singh U.K., Asher R.M., Mauri F., Elkington P.T., Friedland J.S. Interleukin-17 regulates matrix metalloproteinase activity in human pulmonary tuberculosis. *J. Pathol*. 2018; 244 (3): 311–322. DOI: 10.1002/path.5013.
- Zhang J.F., Wang G.L., Zhou Z.J., Fang X.Q., Chen S., Fan S.W. Expression of matrix metalloproteinases, tissue Inhibitors of metalloproteinases, and Interleukins in vertebral cartilage endplate. *Orthop. Surg*. 2018; 10 (4): 306–311. DOI: 10.1111/os.12409.
- 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.
- De Groef L., Van Hove I., Dekeyster E., Stalmans I., Moons L. MMPs in the neuroretina and optic nerve: modulators of glau-

- coma pathogenesis and repair? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (3): 1953–1964. DOI: 10.1167/iovs.13-13630.
27. Nga A.D., Yap S.L., Samsudin A., Abdul-Rahman P.S. 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.
28. Sahay P., Rao A., Padhy D., Sarangi S., Das G., Reddy M.M., Modak R. Functional activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 in tears of patients with glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (6): 106–113. DOI: 10.1167/iovs.17-21723.
29. Markiewicz L., Pytel D., Mucha B., Szymanek K., Szaflik J., Szaflik J.P., Majsterek I. Altered expression levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL-1 $\beta$  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.
30. Zaleska-Żmijewska A., Strzemecka E., Wawrzyniak Z.M., Szaflik J.P. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma. *J. Ophthalmol.* 2019; 2019: 1240537. DOI: 10.1155/2019/1240537.
31. Ashworth Briggs E.L., Toh T., Eri R., Hewitt A.W., Cook A.L. TIMP1, TIMP2, and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open angle glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2015; 21: 1162–1172.
32. Fountoulakis N., Labiris G., Aristeidou A., Katsanos A., Tentes I., Kortsaris A., Kozobolis V.P. Tissue inhibitor of metalloproteinase 4 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma and its role in proteolysis imbalance. *BMC Ophthalmol.* 2013 13: 69. DOI: 10.1186/1471-2415-13-69.

## Вклад авторов

Черных В.В., Коненков В.И. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи. Ермакова О.В. – подбор и офтальмологическое обследование пациентов, проведение оперативного лечения и забор биоматериала для исследования, анализ и интерпретация данных. Орлов Н.Б. – проведение определения биологически активных молекул во внутриглазной жидкости, статистическая обработка данных. Трунов А.Н. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи.

## Сведения об авторах

**Черных Валерий Вячеславович**, д-р мед. наук, профессор, директор Новосибирского филиала НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7623-3359.

**Коненков Владимир Иосифович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. лабораторией клинической иммуногенетики, НИИКиЭЛ – ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-7385-6270.

**Ермакова Ольга Викторовна**, канд. мед. наук, врач-офтальмолог, НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-0427-1564.

**Орлов Николай Борисович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммуногенетики, НИИКиЭЛ – ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-3437-7151.

**Трунов Александр Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», гл. науч. сотрудник, лаборатория иммунологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7592-8984.

✉ Трунов Александр Николаевич, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.11.2020

Подписана в печать 28.12.2020