

# КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ MMP2, MMP3, MMP9 И ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ TIMP1, TIMP2 У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Шевченко А.В.<sup>1</sup>, Прокофьев В.Ф.<sup>1</sup>, Коненков В.И.<sup>1</sup>, Черных В.В.<sup>2</sup>,  
Ермакова О.В.<sup>2</sup>, Трунов А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский филиал ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Аномальная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП) в водянистой влаге у пациентов с глаукомой может влиять на регуляцию внутриглазного давления (ВГД). Активность ММП регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Нарушение баланса между тканевыми ингибиторами металлопротеиназ и матриксными металлопротеиназами могут способствовать развитию глаукомы. Генетические факторы, включая полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, могут регулировать уровень их экспрессии, тем самым влияя на восприимчивость к заболеванию.

Цель исследования – комплексный анализ полиморфизма генов *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) и генов ингибиторов *TIMP1* (rs4898), *TIMP2* (rs8179090) у пациентов с диагнозом II (развитой) стадии первичной открытоугольной глаукомы.

Обследованы 99 пациентов (52 мужчины и 47 женщин) с верифицированным диагнозом II стадии первичной открытоугольной глаукомы. Группу сравнения составили 100 человек (81 женщина и 19 мужчин) без офтальмопатологий соответствующего группе пациентов возраста. Однонуклеотидный полиморфизм промоторного региона генов *MMP2*, *TIMP1*, *TIMP2* анализировали методом TaqMan зондов, генов *MMP3*, *MMP9* – методом рестриктазного анализа продуктов амплификации. Статисти-

## Адрес для переписки:

Шевченко Алла Владимировна  
Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии  
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.  
Тел.: 8 (952) 901-36-80.  
E-mail: shalla64@mail.ru

## Address for correspondence:

Alla V. Shevchenko  
Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology  
2 Timakov St  
Novosibirsk  
630060 Russian Federation  
Phone: +7 (952) 901-36-80.  
E-mail: shalla64@mail.ru

## Образец цитирования:

А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, В.И. Коненков,  
В.В. Черных, О.В. Ермакова, А.Н. Трунов  
«Комплексный анализ полиморфизма генов матриксных  
металлопротеиназ MMP2, MMP3, MMP9 и тканевых  
ингибиторов металлопротеиназ TIMP1, TIMP2 у  
пациентов с первичной открытоугольной глаукомой»  
// Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2.  
С. 331-338. doi: 10.15789/1563-0625-CSO-2571

© Шевченко А.В. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

A.V. Shevchenko, V.F. Prokofiev, V.I. Konenkov,  
V.V. Chernykh, O.V. Ermakova, A.N. Trunov “Complex  
studies on gene polymorphisms of MMP2, MMP3, MMP9  
matrix metalloproteinases and TIMP1, TIMP2 tissue inhibitors  
of metalloproteinases in the patients with primary open-angle  
glaucoma”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 331-338.  
doi: 10.15789/1563-0625-CSO-2571

© Shevchenko A.V. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CSO-2571

ческая обработка проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Выявлены различия в распределении *MMP2 rs243865* со снижением частоты *TT* генотипа у пациентов и, напротив, увеличение в этой группе гетерозиготности. Кроме того, частота *TIMP1 rs4898* гетерозиготного генотипа снижалась в данной группе относительно контроля. Четыре комплекса *MMP/TIMP* позитивно ассоциированы с развитием патологии. Из них два двухлокусные: *MMP2-1306TC:TIMP2-418GG* и *MMP3-11715A6A:TIMP1 372CC* и два трехлокусных: *MMP2-1306TC:MMP9-1562CC:TIMP2-418GG* и *MMP3-11715A6A:MMP9-1562CC:TIMP1 372CC*. Выявлено девять комплексов *MMP/TIMP*, частота которых у пациентов с глаукомой достоверно снижена относительно контрольной группы.

Полиморфизм регуляторных регионов генов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* генов их ингибиторов *TIMP1*, *TIMP2* можно рассматривать как потенциальные факторы риска развития ПОУГ, связанные с дисбалансом *MMP/TIMP* активности.

*Ключевые слова:* первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм, гены матриксных металлопротеиназ, гены ингибиторов матриксных металлопротеиназ

## COMPLEX STUDIES ON GENE POLYMORPHISMS OF *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* MATRIX METALLOPROTEINASES AND *TIMP1*, *TIMP2* TISSUE INHIBITORS OF METALLOPROTEINASES IN THE PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Shevchenko A.V.<sup>a</sup>, Prokofiev V.F.<sup>a</sup>, Konenkov V.I.<sup>a</sup>, Chernykh V.V.<sup>b</sup>, Ermakova O.V.<sup>b</sup>, Trunov A.N.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> S. Fyodorov National Medical Research Center of Eye Microsurgery, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Abnormal expression of matrix metalloproteinases (MMP) in watery moisture in patients with glaucoma may affect regulation of intraocular pressure (IOP). MMP activity is regulated by tissue metalloproteinase inhibitors (TIMP). The imbalance between tissue metalloproteinase inhibitors and matrix metalloproteinases may contribute to the development of glaucoma. Genetic factors, including polymorphism of matrix metalloproteinase genes and their inhibitors genes, can regulate the level of their expression, thereby affecting susceptibility to disease. Our aim was to perform comprehensive analysis of the *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) polymorphisms, and *TIMP1* (rs4898), *TIMP2* (rs8179090) tissue inhibitor genes polymorphisms in the patients with stage II (advanced) primary open-angle glaucoma.

99 patients (52 men and 47 women) with a verified diagnosis of stage II primary open-angle glaucoma were examined. The comparison group consisted of 100 age-matched persons (81 women and 19 men) without ophthalmic disorders. The single-nucleotide polymorphisms in promoter regions of *MMP2*, *TIMP1*, *TIMP2* genes were analyzed by the TaqMan method, the *MMP3* and *MMP9* genes, by means of restriction fragment length polymorphism technique. Statistical evaluation was carried out using the specialized package of IBM SPSS Statistics 23 programs. The critical level of significance was assumed to be 0.05.

The differences in the distribution of *MMP2 rs243865* allelotypes with decreased frequency of *TT* genotype were found in the patient group and, *vice versa*, increased heterozygosity rates were revealed among them. In addition, the frequency of *TIMP1 rs4898* heterozygous genotype was decreased in this group as compared to control sample. Four *MMP/TIMP* complex genotypes are positively associated with the development of pathology. Two of them were of bilocus type, i.e., *MMP2-1306TC:TIMP2-418GG*, and *MMP3-11715A6A:TIMP1 372CC* whereas two three-locus constellations were revealed, i.e., *MMP2-1306TC:MMP9-1562CC:TIMP2-*

418GG, and MMP3-11715A6A:MMP9-1562CC:TIMP1 372CC. There are nine MMP/TIMP complexes, the frequency of which in patients with glaucoma was significantly reduced when compared with control group.

Polymorphism of regulatory regions of MMP2, MMP3, MMP9 genes and distinct gene variants of their inhibitors (TIMP1, TIMP2 genes) can be considered potential markers of the POAG development associated with an imbalance of MMP/TIMP activities.

*Keywords: glaucoma, primary open-angle, gene polymorphism, matrix metalloproteinases, matrix metalloproteinase inhibitors*

## Введение

Согласно последнему отчету GlobalData количество общих случаев (диагностированных и не диагностированных) первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), являющейся ведущей причиной необратимой слепоты в мире, будет увеличиваться с годовым темпом роста на 2% с примерно 7,3 млн случаев в 2020 г. до 8,84 млн в 2030 г. [4, 6]. В то время как основным фактором риска возникновения и прогрессирования заболевания является повышенное внутриглазное давление (ВГД), патогенез заболевания многофакторный и до сих пор недостаточно изученный [18]. При глаукоме происходят патологические изменения в трабекулярной сети и юкстаканаликулярной ткани угла камеры. Дренаж водянистой влаги находится под влиянием внутриклеточного матрикса (ВКМ), который модулирует отток из передней камеры через иридо-роговичный угол дренажа для регулирования ВГД. Показано, что аномальная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП) в водянистой влаге у пациентов с глаукомой может влиять на регуляцию ВГД [19]. Активность ММП регулируется двумя основными типами эндогенных ингибиторов,  $\alpha_2$ -макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназы (ТИМР). Идентифицированы четыре гомологичных ТИМР (ТИМР-1, ТИМР-2, ТИМР-3 и ТИМР-4); которые связывают ММП в стехиометрии 1:1 и приводят к обратимому ингибированию ММП. Каждый ТИМР может ингибировать несколько ММП с разной специфичностью и аффинностью, а соотношение ММП:ТИМР часто определяет степень оборота ВКМ [3, 5, 17]. Проведенные исследования показали, что нарушение баланса между тканевыми ингибиторами металлопротеиназ и матриксными металлопротеиназами могут способствовать развитию глаукомы [16, 17].

Геномные исследования последних лет выявили доказательства генетического вклада в патогенез глаукомы [9, 13, 20]. Работы в области клеточной биологии показали, что полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов может влиять на уровень их экспрессии, тем самым реализуя конституциональную предрасположенность к формированию данного заболевания [9, 19]. Однако исследования взаимосвязи между полиморфизмом генов как ма-

триксных металлопротеиназ, так и их ингибиторов с риском развития глаукомы, показывают неоднозначные результаты, что может быть связано с этническими и географическими различиями среди разных групп населения [20]. Кроме того, в проведенных исследованиях не учитывается одновременное носительство функционально связанных полиморфных генов ММП/ТИМР у пациентов с ПОУГ, а представлены данные о характере распределения вариантов отдельных генетических локусов. Между тем, именно полигенные факторы являются наиболее значимыми в формировании генетической предрасположенности к развитию заболеваний.

Исходя из этого, нами была сформулирована **цель настоящего исследования** – проведение комплексного анализа полиморфизма генов MMP2 -1306 (*r* 243865), MMP3-1171 (*rs*3025058), MMP9-1562 (*rs*3918242) и генов ингибиторов TIMP-1(*rs*4898), TIMP-2 (*rs*8179090) у пациентов с диагнозом II (развитой) стадии первичной открытоугольной глаукомы.

## Материалы и методы

### Пациенты

Обследованы 99 пациентов (52 мужчины и 47 женщин) с верифицированным на основании офтальмологического обследования диагнозом II (развитой) стадии первичной открытоугольной глаукомы [1]. Группу сравнения составили 100 человек (81 женщина и 19 мужчин) без офтальмопатологий соответствующего группе пациентов возраста. Критериями исключения для обеих групп являлись: острые 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 комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» и НИИКЭЛ – филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН». У всех пациентов было получено информированное согласие на забор крови и использование данных исследования в научных целях.

### Генотипирование

Однонуклеотидный полиморфизм промоторного региона генов *MMP2-1306 C/T*, *TIMP1 372C/T*, *TIMP2-418G/C* анализировали методом TaqMan зондов («Синтол», Россия) с помощью Real-Time ПЦР с использованием коммерческих тест-систем на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология) согласно инструкции производителя. Определение полиморфизма промоторного региона генов *MMP3-1171 5A/6A*, *MMP9-1562C/T* осуществляли методом рестриктазного анализа продуктов амплификации [14]. Электрофорез проводили в 2,5% агарозном геле. Статистическая обработка. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Частоту встречаемости отдельных генотипов и комплексов определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип/комплекс генотипов, к общему числу обследованных в группе. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц.

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты

Нами был проанализирован характер распределения генотипов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2 rs243865*, *MMP3 rs3025058*, *MMP9 rs3918242* совместно с генами их ингибиторов *TIMP1 rs4898*, *TIMP2 rs8179090* в группе пациентов с открытоугольной формой глаукомы относительно контрольной группы. Частоты генотипов в анализируемой группе пациентов соответствовали равновесию Харди–Вайнберга. При сравнении между группами выявлены различия в распределении *MMP2 rs243865* со снижением частоты *TT* гомозиготного генотипа у пациентов с ПОУГ и, напротив, увеличение в этой группе гетерозиготности ( $OR = 0,24$   $p = 0,0140$  и  $OR = 2,01$   $p = 0,0204$  соответственно). Кроме того, частота *TIMP1 rs4898* гетерозиготного генотипа снижалась в данной группе относительно контроля ( $OR = 0,46$   $p = 0,0190$ ) (табл. 1). Учи-

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *MMP* И *TIMP* СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ И БЕЗ

TABLE 1. FREQUENCY OF DISTRIBUTION OF *MMP* AND *TIMP* GENOTYPES AMONG PATIENTS WITH AND WITHOUT GLAUCOMA

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Пациенты с ПОУГ Patients with POAG n = 99 (%)	Пациенты без ПОУГ Patients without POAG n = 100 (%)	OR	95%CI	p
<i>MMP2-1306</i>	<i>TT</i>	4 (4,04)	15 (15,00)	0,24	0,08-0,75	0,0140
<i>MMP2-1306</i>	<i>TC</i>	47 (47,47)	31 (31,00)	2,01	1,13-3,59	0,0204
<i>MMP2-1306</i>	<i>CC</i>	48 (48,48)	54 (54,00)	0,80	0,46-1,40	0,4795
<i>MMP3-1171</i>	<i>55</i>	22 (22,45)	20 (20,00)	1,16	0,59-2,29	0,7296
<i>MMP3-1171</i>	<i>56</i>	49 (50,00)	52 (52,00)	0,92	0,53-1,61	0,8870
<i>MMP3-1171</i>	<i>66</i>	27 (27,55)	28 (28,00)	0,98	0,52-1,82	1,0000
<i>MMP9-1562</i>	<i>CC</i>	72 (72,73)	65 (65,00)	1,44	0,79-2,63	0,2845
<i>MMP9-1562</i>	<i>CT</i>	25 (25,25)	31 (31,00)	0,75	0,40-1,40	0,4312
<i>MMP9-1562</i>	<i>TT</i>	2 (2,02)	4 (4,00)	0,49	0,09-2,77	0,6827
<i>TIMP1 372</i>	<i>CC</i>	35 (35,35)	27 (27,00)	1,48	0,81-2,70	0,2232
<i>TIMP1 372</i>	<i>CT</i>	21 (21,21)	37 (37,00)	0,46	0,24-0,86	0,0190
<i>TIMP1 372</i>	<i>TT</i>	43 (43,43)	36 (36,00)	1,37	0,77-2,41	0,3123
<i>TIMP2-418</i>	<i>GG</i>	93 (93,94)	95 (95,00)	0,82	0,24-2,77	0,7673
<i>TIMP2-418</i>	<i>GC</i>	6 (6,06)	5 (5,00)	1,55	0,42-5,66	0,5371
<i>TIMP2-418</i>	<i>CC</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	0,50	0,04-5,60	1,0000

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ГЕНОТИПОВ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГЕНОВ МЕЖДУ ГРУППАМИ С ГЛАУКОМОЙ И БЕЗ**

TABLE 2. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF COMPLEX GENOTYPES OF THE ANALYZED GENES BETWEEN GROUPS WITH AND WITHOUT GLAUCOMA

Полиморфная позиция Polymorphic position	Генотип Genotype	Пациенты с ПОУГ Patients with POAG n = 99 (%)	Пациенты без ПОУГ Patients without POAG n = 100 (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2
<b>Негативно ассоциированные с глаукомой генотипы</b> Negatively associated with glaucoma genotypes						
<i>MMP2-1306:TIMP1 372</i>	<i>TT-CT</i>	1 (1,01)	8 (8,00)	0,12	0,01-0,96	0,0349
<i>MMP2-1306:TIMP2-418</i>	<i>TT-GG</i>	4 (4,04)	14 (14,00)	0,26	0,08-0,82	0,0238
<i>MMP3-1171:TIMP1 372</i>	<i>5A6A-CT</i>	9 (9,18)	24 (24,00)	0,32	0,14-0,73	0,0070
<i>MMP9-1562:TIMP1 372</i>	<i>CC-CT</i>	13 (13,13)	26 (26,00)	0,43	0,21-0,90	0,0313
<i>MMP2-1306:TIMP1 372:TIMP2-418</i>	<i>TT-CT-GG</i>	1 (1,01)	8 (8,00)	0,12	0,01-0,96	0,0349
<i>MMP3-1171:MMP9-1562:TIMP1 372</i>	<i>5A6A-CC-CT</i>	4 (4,08)	17 (17,00)	0,21	0,07-0,64	0,0046
<i>MMP3-1171:TIMP1 372:TIMP2-418</i>	<i>5A6A-CT-GG</i>	9 (9,18)	23 (23,00)	0,34	0,15-0,78	0,0114
<i>MMP9-1562:TIMP1 372:TIMP2-418</i>	<i>CC-CT-GG</i>	12 (12,12)	25 (25,00)	0,41	0,19-0,88	0,0279
<i>MMP3-1171:MMP9-1562:TIMP1 372:TIMP2-418</i>	<i>5A6A-CC-CT-GG</i>	4 (4,08)	16 (16,00)	0,22	0,07-0,69	0,0081
<b>Позитивно ассоциированные с глаукомой генотипы</b> Positively associated with glaucoma genotypes						
<i>MMP2-1306:TIMP2-418</i>	<i>TC-GG</i>	44 (44,44)	30 (30,00)	1,87	1,04-3,34	0,0405
<i>MMP3-1171:TIMP1 372</i>	<i>5A6A-CC</i>	22 (22,45)	11 (11,00)	2,34	1,07-5,14	0,0363
<i>MMP2-1306:MMP9-1562:TIMP2-418</i>	<i>TC-CC-GG</i>	33 (33,33)	20 (20,00)	2,00	1,05-3,81	0,0378
<i>MMP3-1171:MMP9-1562:TIMP1 372</i>	<i>5A6A-CC-CC</i>	16 (16,33)	7 (7,00)	2,59	1,02-6,61	0,0473

тывая, что регуляция активности MMP осуществляется тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ TIMP, а роль совместного носительства различных вариантов генов *MMP/TIMP* в развитии глаукомы остается неясной, мы провели анализ связанного присутствия комплекса полиморфных вариантов исследуемых локусов в геноме обследованных нами пациентов (табл. 2). Установлено, что только четыре комплекса *MMP/TIMP* позитивно ассоциированы с развитием данной патологии. Из них два двухлокусные: *MMP2-1306TC:TIMP2-418GG* и *MMP3-11715A6A:TIMP1 372CC* (OR = 1,87 p = 0,0405 OR = 2,34 p = 0,0363 соответственно) и два трехлокусные: *MMP2-1306TC:MMP9-1562CC:TIMP2-418GG* и *MMP3-11715A6A:MMP9-1562CC:TIMP1 372CC* (OR = 2,00 p = 0,0378 и OR = 2,59 p = 0,0473 соответственно). Выявлено девять комплексов *MMP/TIMP*, частота которых у пациентов с глаукомой достоверно снижена относительно контрольной группы. Наиболее высокий уровень достоверности различий установлен в комплексах *MMP3-11715A6A:TIMP1 372CT* (OR = 0,32

p = 0,0070), *MMP3-11715A6A:MMP9-1562CC:TIMP1 372CT* (OR = 0,21 p = 0,0046) и *MMP3-11715A6A:MMP9-1562CC:TIMP1 372CT:TIMP2-418GG* (OR = 0,22 p = 0,0081).

## Обсуждение

Не вызывает сомнения, что генетические факторы играют важную роль в развитии ПОУГ. Для исследования в нашей работе в качестве генов-кандидатов выбраны гены матриксных металлопротеиназ и гены-ингибиторы матриксных металлопротеиназ, поскольку взаиморегуляция протеомных продуктов данных генов может привести к динамическому дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса и тем самым способствовать развитию заболевания [11]. На сегодняшний день, несмотря на доказанное вовлечение белковых продуктов MMP и TIMP в развитие патологии, исследований корреляции полиморфизма генов с ПОУГ недостаточно и данные не однозначны. В ряде исследований выявлено несколько однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих MMP и

TIMP ассоциированных с ПОУГ [9, 10]. Однако данных об отсутствии значимых связей полиморфизма генов металлопротеиназ и их основных ингибиторов не меньше [19]. Поэтому, как нам кажется, важно учитывать одновременное носительство в геноме пациента комплекса генетических полиморфных вариантов, продукты которых участвуют в процессах дегенерации матрикса при развитии ПОУГ. Это обусловлено тем, что для физиологического функционирования организма человека необходима строгая и многоуровневая регуляция MMP. Поэтому существует очень сложная протеазная сеть, которая может запускать протеолитическое расщепление всего ВКМ [15]. Она включает как взаимное регулирование активности другими MMP, так и активно регулируется посредством TIMP. При этом разные TIMP обладают различной силой влияния на металлопротеиназы. Так, TIMP1, являясь слабым регулятором, может взаимодействовать с MMP2, MMP3 и MMP9 [15]. При этом единичные точечные мутации на границе раздела связывания оказывают заметное влияние на их аффинность и селективность связывания с MMP, что может приводить к изменению активности и дисбалансу комплекса MMP/TIMP [7, 12]. Так, ранее показана статистическая значимость комплекса *MMP1-1607 IG2G/TIMP1 +372TC* для риска возникновения ПОУГ. Эти же авторы выявили, что комбинированный генотип *MMP12AG/IL-1β TT* показал более высокие значения отношения шансов развития ПОУГ (OR = 4,27), в сравнении с единичными генотипами *MMP12 AG* и *IL-1β TT* (OR = 1,08 и OR = 2,60 соответственно). Об этом же свидетельствуют результаты о значительном преобладании информативности выявления комплексных генотипов *MMP12G2G/IL-1β CT* (OR = 3,16) и *MMP11G1G/IL-1β TT* (OR = 3,56) для оценки генетической предрасположенности к развитию ПОУГ по сравнению с индивидуальным эффектом каждого генотипа, оцениваемого отдельно (OR = 1,75 для *MMP1 2G2G* и

OR = 1,31 для *IL-1β CT*; OR = 0,69 для *MMP11G1G* и OR = 2,60 для *IL-1β T/T*). Эти результаты, по мнению авторов, могут свидетельствовать о том, что межгенное взаимодействие может играть важную роль в качестве энхансера риска ПОУГ, что требует дальнейшего изучения [11]. Со своей стороны, добавим, что эти результаты указывают и на значимость совместного наследования вариантов генов регуляции состояния соединительнотканного внеклеточного матрикса и генов провоспалительных цитокинов в развитии данного типа офтальмопатологии. В случае заболевания со сложным типом наследования, такого как ПОУГ, отдельные генетические варианты могут иметь ограниченную ценность при оценке риска развития заболевания. Учитывая эти ограничения, исследования последних лет сосредоточены на сообщениях о клинической прогностической значимости соответствующих «шкал полигенного риска» (PRS). Одновременный анализ нескольких генетических вариантов функционально значимых для заболевания генов лучше подходит для количественной оценки риска заболевания и его прогрессирования [2, 8]. Аналогичный подход использован и нами в данном исследовании, результаты которого указывают на возможность использования данных о полиморфизме регуляторных регионов генов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* и полиморфизме генов их ингибиторов *TIMP1*, *TIMP2* в оценке потенциальных факторов риска развития ПОУГ, связанных с дисбалансом MMP/TIMP активности.

## Заключение

Полученные в данном исследовании новые данные подтверждают концепцию о значимости полигенного наследования в реализации генетической предрасположенности к развитию ПОУГ. Именно комплексные генотипы, включающие одновременно полиморфные позиции генов *MMP/TIMP* могут выявить более точные ассоциативные связи с заболеванием.

## Список литературы / References

1. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Классификация глаукомы // *РМЖ Клиническая офтальмология*, 2001. № 2. С. 35-38. [Nesterov A.P., Egorov E.A. Glaucoma classification. *RMZh Klinicheskaya oftalmologiya = RMJ Clinical Ophthalmology*, 2001, no. 2, pp. 35-38. (In Russ.)]
2. Bailey J.N.C. Progress, not perfection: intraocular pressure genetic risk score stratifies clinically relevant primary open-angle glaucoma outcomes. *Ophthalmology*, 2020, Vol.127, no. 7, pp. 908-909.
3. Boguszewska-Czubara A., Budzynska B., Skalicka-Wozniak K., Kurzepa J. Perspectives and new aspects of metalloproteinases' inhibitors in therapy of CNS disorders: from chemistry to medicine. *Curr. Med. Chem.*, 2019, Vol. 26, no. 18, pp. 3208-3224.
4. Colijn J.M., Buitendijk G.H., Prokofyeva E., Alves D., Cachulo M.L., Khawaja A.P., Cougnard-Gregoire A., Merle B.M.J., Korb C., Erke M.G., Bron A., Anastasopoulos E., Meester-Smoor M.A., Segato T., Piermarocchi S., de Jong P.T.V.M., Vingerling J.R., Topouzis F., Creuzot-Garcher C., Bertelsen G., Pfeiffer N., Fletcher A.E., Foster P.J., Silva R., Korobelnik J.F., Delcourt C., Klaver C.C.W. Prevalence of age-related macular degeneration in europe: the past and the future. *Ophthalmology*, 2017, Vol.124, no. 12, pp. 1753-1763.

5. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017, Vol. 147, pp. 1-73.
6. Glaucoma: Epidemiology Forecast to 2030. Available at: [https://www.globaldata.com/store/report/glaucoma-epidemiology-analysis/?utm\\_source=email&utm\\_medium=pr&utm\\_campaign=231221a\\_gd\\_pr\\_ph\\_glaucoma\\_epidemiology\\_analysis&utm\\_nooverride=1](https://www.globaldata.com/store/report/glaucoma-epidemiology-analysis/?utm_source=email&utm_medium=pr&utm_campaign=231221a_gd_pr_ph_glaucoma_epidemiology_analysis&utm_nooverride=1).
7. Grossman M., Tworowski D., Dym O., Lee M., Levy Y., Murphy G., Sagi I. The intrinsic protein flexibility of endogenous protease inhibitor TIMP-1 controls its binding interface and affects its function. *Biochemistry*, 2010, Vol. 49, no. 29, pp. 6184-6192.
8. Igo R.P., Cooke Bailey J.N. Genetic risk scores in complex eye disorders. In *Genetics and Genomics of Eye Disease: Advancing to Precision Medicine*; Gao, X.R., Ed.; Elsevier: New York, NY, USA, 2020, pp. 259-275.
9. Ji M.-L., Jia J. Correlations of TIMP2 and TIMP3 gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2019, Vol. 23, no. 13, pp. 5542-5547.
10. Markiewicz L., Majsterek I., Przybylowska K., Dziki L., Waszczyk M., Gacek M., Kaminska A., Szaflik J., Szaflik J.P. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 $\beta$  and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.*, 2013, Vol. 91, no.7, pp. 516-523.
11. Markiewicz L., Pytel D., Mucha B., Szymanek K., 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, Vol. 2015, 812503. doi: 10.1155/2015/812503.
12. Mohan V., Talmi-Frank D., Arkadash V., Papo N., Sagi I. Matrix metalloproteinase protein inhibitors: highlighting a new beginning for metalloproteinases in medicine. *Metalloproteinases Med.*, 2016, Vol. 3, pp. 31-47.
13. O'Brien J.M., Salowe R.J., Fertig R., Salinas J., Pistilli M., Sankar P.S., Miller-Ellis E., Lehman A., Murphy W., Homsher M., Gordon K., Ying G.S. Family history in the primary open-angle African American glaucoma genetics study cohort. *Am. J. Ophthalmol.*, 2018, Vol. 192, pp. 239-247.
14. 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, Vol. 20, no. 7, pp.1102-1108.
15. Travascio F. The role of matrix metalloproteinase in human body pathologies [Internet]. London: IntechOpen, 2022. Available at: <https://www.intechopen.com/books/5986>.
16. Valimaki J., Uusitalo H. Matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-9, and TIMP 1, TIMP-2 and TIMP-3) and markers for vascularization in functioning and non-functioning bleb capsules of glaucoma drainage implants. *Acta Ophthalmol.*, 2015, Vol. 93, no. 5, pp. 450-456.
17. Weinreb R.N., Robinson M.R., Dibas M., Stamer W.D. Matrix metalloproteinases and glaucoma treatment. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2020, Vol. 36, no. 4, pp. 208-228.
18. Wiggs J.L., Pasquale L.R. Genetics of glaucoma. *Hum. Mol. Genet.*, 2017, Vol. 1., no. 26 (R1), pp. R21-R27.
19. Wu M.Y., Wu Y., Zhang Y., Liu C.Y., Deng C.Y., Peng L., Zhou L. Associations between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and glaucoma susceptibility: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.*, 2017, Vol. 17, no. 1, 48. doi: 10.1186/s12886-017-0442-2.
20. Zukerman R., Harris A., Vercellin A.V., Siesky B., Pasquale L.R., Ciulla T.A. Molecular genetics of glaucoma: subtype and ethnicity considerations. *Genes (Basel)*, 2020, Vol. 12, no. 1, pp. 55-89.

---

**Авторы:**

**Шевченко А.В.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Прокофьев В.Ф.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Shevchenko A.V.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Prokofiev V.F.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Коненков В.И.** — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

**Черных В.В.** — д.м.н., профессор, директор Новосибирского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Ермакова О.В.** — врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Трунов А.Н.** — д.м.н., профессор, руководитель научного отдела Новосибирского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

**Konenkov V.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Science, Head, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Chernykh V.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, director, Novosibirsk Branch, S. Fyodorov National Medical Research Center of Eye Microsurgery, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russian Federation

**Ermakova O.V.**, Ophthalmologist, Novosibirsk Branch, S. Fyodorov National Medical Research Center of Eye Microsurgery, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russian Federation

**Trunov A.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Science, Novosibirsk Branch, S. Fyodorov National Medical Research Center of Eye Microsurgery, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 23.08.2022

Отправлена на доработку 06.09.2022

Принята к печати 08.11.2022

---

Received 23.08.2022

Revision received 06.09.2022

Accepted 08.11.2022