

Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы

© Д.И. СВИНАРЕВА, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведен обзор литературы, посвященной изучению роли матричных металлопротеиназ (ММП) в развитии офтальмологической патологии, в особенности в возникновении и развитии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Регуляция экстрацеллюлярного матрикса происходит при помощи протеолитических ферментов, в частности, металлопротеиназ, а также специфических ингибиторов их активности — тканевых ингибиторов металлопротеиназ. Показаны вовлеченность в патогенез различных типов глаукомы, снижение устойчивости к оттоку внутриглазной жидкости, доказана роль ММП в апоптозе ганглиозных клеток сетчатки, ремоделировании ткани диска зрительного нерва и изменении формы решетчатой пластинки при ПОУГ. Имеются работы, посвященные изучению взаимосвязи генов ММП с развитием ПОУГ. Показаны ассоциации однонуклеотидных полиморфных локусов генов ММП-1, ММП-2, ММП-9 с ПОУГ.

Ключевые слова: матричные металлопротеиназы, первичная открытоугольная глаукома, апоптоз, экстрацеллюлярный матрикс, гены.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Свинарева Д.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7866-3494>; e-mail: din77din@mail.ru
Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; e-mail: churnosov@bsu.edu.ru
Автор, ответственный за переписку: Свинарева Д.И. — e-mail: din77din@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Свинарева Д.И., Чурносков М.И. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):146–150. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041146>

The role of metalloproteinases in the development of primary open-angle glaucoma

© D.I. SVINAREVA, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

The article reviews literature on the role of matrix metalloproteinases (MMP) in the development of eye pathologies, specifically primary open-angle glaucoma (POAG). Regulation of the extracellular matrix is carried out by proteolytic enzymes — metalloproteinases in particular — as well as specific inhibitors of their activity (tissue metalloproteinases inhibitors). The review also reveals its involvement in the pathogenesis of various types of glaucoma, decrease in stability of the intraocular liquid outflow, proves the role of MMR in the ganglionic apoptosis, remodeling of the optic disk and change of lamina cribrosa in primary open-angle glaucoma. There is research devoted to studying the interrelations of MMP genes with POAG development. Associations of single nucleotide polymorphic loci of *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-9* genes with POAG are shown.

Keywords: matrix metalloproteinases, primary open angle glaucoma, apoptosis, extracellular matrix, genes.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Svinareva D.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7866-3494>; e-mail: din77din@mail.ru
Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; e-mail: churnosov@bsu.edu.ru
Corresponding author: Svinareva D.I. — e-mail: din77din@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Svinareva DI, Churnosov MI. The role of metalloproteinases in the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftal'mologii (Russian Annals of Ophthalmology)*. 2020;136(4):146–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041146>

Нами проведен обзор литературы (взятой из различных источников, в основном из базы данных PubMed), в которой изучается роль матричных металлопротеи-

наз (ММП) в развитии заболеваний глаз; особое внимание уделено связи ММП с формированием и течением первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Семейство ММР представляет собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз и состоит из более чем 20 энзимов, которые способны расщеплять почти все компоненты экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. ММР являются основными регуляторами состава внеклеточного матрикса, своевременная деградация которого лежит в основе процессов эмбриогенеза, морфогенеза, репарации и ремоделирования тканей [1]. К настоящему времени описано около 30 ММР, из них 23 обнаружены в тканях человека [2].

Основной биологической функцией ММР является удаление компонентов внеклеточного матрикса. Металлопротеиназы регулируют действие факторов роста: сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов, эпителиального и инсулиноподобного факторов роста [3]. ММР-2, ММР-3, ММР-7, ММР-9 способствуют активации трансформирующего фактора роста β (ТGF β), являющегося хемоаттрактантом для моноцитов, высвобождая его из матрикса [4]. ММР играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани, процессах нормального развития внеклеточного матрикса, при онкогенезе и ангиогенезе [5].

Установлена связь ММР с офтальмологической патологией. Показаны вовлеченность ММР в патогенез различных типов глаукомы [6], снижение устойчивости к оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ), особенно ММР-2 и ММР-9 [7]. По сравнению со здоровыми глазами содержание ММР-2 и ММР-9 существенно выше в глаукомных глазах. Эти изменения были обнаружены в водянистой влаге, радужно-роговичном углу и теноновой капсуле у пациентов с ПОУГ, первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) и псевдоэкссфолиативной глаукомой (ПЭГ) [8, 9].

Данные гистологических исследований доказывают важную роль соединительной ткани в возникновении и развитии заболевания в рамках механической теории патогенеза ПОУГ [10]. При ПОУГ нарушается образование компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, протеогликанов, молекул клеточной адгезии), а именно повышается жесткость и снижаются эластические свойства роговицы и склеры глаза [11]. Регуляция экстрацеллюлярного матрикса происходит при помощи протеолитических ферментов, в частности металлопротеиназ, а также специфических ингибиторов их активности — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs). Важным процессом при этом является нарушение баланса между синтезом новых волокон, составляющих решетчатую пластинку склеры (РПС), и потерей старых, что в литературе получило название «ремоделирование» [12]. Главной причиной патологического ремоделирования в РПС считается избыточный синтез ММР [13]. Активация ММР из неактивной формы происходит под влиянием цитокинов, в частности TGF β [14]. Есть пу-

бликации, свидетельствующие об участии ферментов семейства ММР в ремоделировании тканей и реализации апоптоза при различных видах глауком [15]. Доказывается роль ММР в апоптозе ганглиозных клеток сетчатки, в изменении ткани диска зрительного нерва (ДЗН) и формы РПС при ПОУГ [16]. Изучается содержание ММР в водянистой влаге передней камеры, теноновой капсуле, выявлено повышение отдельных видов ММР при ПОУГ [17]. Сравнительно много работ посвящено роли этих ферментов в рубцевании фильтрационной подушки после антиглаукомных операций. Аналоги простагландинов, широко используемые при консервативном лечении глаукомы, влияют на синтез ММР и их тканевых ингибиторов [18].

Повышение содержания ММР-9 как в системном кровотоке, так и местно также может свидетельствовать о нарушении процессов клеточного ремоделирования в структурах глаза, что способствует формированию аутоиммунного воспаления с деструкцией тканей [11].

Роль ММР в регуляции оттока ВГЖ исследована S. Rönkkö и соавт. [9]. Была изучена экспрессия ММР и их тканевых ингибиторов (ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) у больных ПОУГ и ПЭГ. Выявлено, что концентрация ММР-1 и ММР-3 значительно выше при ПОУГ, чем при ПЭГ. Соотношение ММР и их ингибиторов в образцах с ПОУГ также значительно превышало этот показатель при ПЭГ.

S. Manabe и соавт. [19] доказали роль ММР в апоптозе ганглиозных клеток при глаукоме. Авторы сообщают о том, что аномальная активация ММР-9 при помощи оксида азота вызывает внеклеточный сигнальный каскад, ведущий к апоптозу. У мышей с удаленным геном ММР-9 в той же степени, что и у животных, у которых ММР-9 фармакологически ингибирован, ретинальные клетки не погибают от апоптоза.

A. Nga и соавт. [17] установили значительное увеличение уровня ММР-3 при ПОУГ и его повышение при ПЗУГ ($p=0,02$) по сравнению с группой контроля. Содержание TIMP-1 также было повышено при обоих видах глауком ($p=0,010-0,049$).

Y. Song и соавт. [20] на основе изучения экспрессии ММР и TIMP в теноновой капсуле пациентов с ПОУГ, ПЗУГ и представителей контрольной группы выявили, что уровни ММР-2 и TIMP-1 (тканевый полиспецифичный ингибитор ММР 1-го типа) были снижены при ПОУГ, а у пациентов с ПЗУГ отмечалось снижение уровней транскриптов ММР-2, ММР-9, TIMP-1 и TIMP-2 по сравнению с контрольной группой.

E. Ashworth Briggs и соавт. [21] установили значительное увеличение концентрации TIMP-1 ($p=0,0008$), TIMP-2 ($p=0,002$), TIMP-4 ($p=0,002$) и ММР-2 ($p=0,020$) в образцах внутрикамерной влаги у больных ПОУГ по сравнению с группой контроля.

Таким образом, ММР представляют собой обширное семейство протеолитических ферментов, обуславливающих деградацию компонентов внеклеточного матрикса при физиологических и патологических состояниях. Среди ММР наибольшее значение в формировании ПОУГ имеют ММР-1, ММР-9 и др.

Показана также роль ММР в реализации апоптоза — одного из основных механизмов гибели клеток трабекулярной зоны и ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при глаукоме [22].

Так, Li Guo и соавт. [22], оценивая взаимосвязь между повышением внутриглазного давления (ВГД), с одной стороны, и развитием апоптоза ГКС, изменением состояния экстрацеллюлярного матрикса ДЗН и сетчатки в экспериментальной модели глаукомы — с другой, продемонстрировали значимые положительные корреляционные связи. Авторы показали ассоциации между увеличением уровня ММР-9, деградацией ламинина, апоптозом и повышением ВГД при глаукоме. Ученые также предположили, что ГКС увеличивают секрецию ММР-9, что является прямым ответом на повышение ВГД, а это в свою очередь приводит к ММР-9-индуцированной потере ламинина и впоследствии к апоптозу ГКС.

Таким образом, ММР являются важным фактором патогенеза заболеваний глаз и в частности глаукомы. Биологическая активность ММР в различных структурах глаза при этом может быть разнонаправленной и иметь как компенсаторный, так и патологический характер [23]. Результаты лабораторных и клинических исследований подтверждают участие этих ферментов в ремоделировании тканей различных структур глазного яблока при глаукоме (в частности, трабекулярной области и ДЗН), что приводит к нарушению оттока ВГЖ и развитию глаукомной оптической нейропатии.

Данные многочисленных исследований говорят о том, что значительная доля заболевания ПОУГ (от 21 до 50%) генетически обусловлена, а риск развития данного заболевания у потомков больных глаукомой в 10 раз выше, нежели среднепопуляционный [24]. В последние годы ведется активное изучение ПОУГ-генов и генов, вовлеченных в развитие глаукомы. В период с 2010 по 2017 г. проведено несколько полногеномных исследований (GWAS) по изучению глаукомы, в том числе ПОУГ [25—28].

В исследовании, проведенном О. Golubnitschaja и соавт. [13], установлено, что экспрессия генов тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ ММР-9 и ММР-14 была повышена у пациентов с нормотензивной глаукомой по сравнению с контрольной группой.

Т. Aung и соавт. [29] изучали полиморфизм rs2664538 гена ММР-9 у 217 пациентов с ПЗУГ и 83 представителей контрольной группы в Китае. Не

было обнаружено существенных различий в распределении генетических вариантов исследуемого локуса по сравнению с группой контроля.

L. Markiewicz и соавт. [30, 31] провели анализ ассоциаций полиморфных локусов -1607 1G/2G ММР-1, -1562 С/Т ММР-9, -82 А/Г ММР-12, С/Т IL-1 β , -511 и 372 Т/С TIMP-1 с возникновением ПОУГ и исследовали их влияние на основные клинические признаки глаукомы. В исследование были включены 511 человек, в том числе из 255 пациентов с ПОУГ и 256 представителей группы контроля. У пациентов с ПОУГ было отмечено увеличение экспрессии мРНК ММР-1, ММР-9, ММР-12 и IL-1 β по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

В результате исследования, проведенного S. Micheal и соавт. [6] у 112 пациентов с ПОУГ, 82 пациентов с ПЗУГ и 118 здоровых людей в популяции Пакистана, выявлено, что фактором риска развития ПОУГ у женщин является полиморфизм ММР-1 rs1799750 (-1607 1G/2G) ($p < 0,001$), в то время как у лиц мужского пола этот полиморфизм не ассоциирован с ПОУГ ($p > 0,47$). Также было обнаружено, что у мужчин фактором риска ПЗУГ является полиморфизм ММР-9 rs17576 (с.836A>G) ($p < 0,001$), который у женщин не играл существенной роли ($p = 0,14$). Никаких значимых ассоциаций с ПОУГ или ПЗУГ не было найдено для полиморфных локусов ММР-7 (С-181Т>С) и ММР-9 (С-1562С>Т).

X. Chen и соавт. [32] провели метаанализ связи между шестью полиморфизмами ММР-9 и ПЗУГ среди 1030 пациентов с ПЗУГ и 499 здоровых индивидумов в Китае. Были исследованы следующие полиморфизмы ММР-9: rs3918249, rs4810482, rs3787268, rs17576, rs17577 и rs3918254. Два из этих полиморфизмов, а именно полиморфизмы rs17576 [отношение шансов (OR) = 0,56; $p < 0,0001$] и rs17577 (OR = 1,71; $p = 0,02$), ранее в других работах показали ассоциации с ПЗУГ в европейских популяциях; однако данное исследование в Китае не показало значимой связи этих же полиморфизмов с ПЗУГ.

M. Awadalla и соавт. [33] изучали связи между однонуклеотидными полиморфными локусами ММР-9 и ПЗУГ в австралийской популяции. В исследовании участвовали 107 пациентов-австралийцев с ПЗУГ и 288 здоровых индивидумов. Исследование показало связь между ПЗУГ и следующими полиморфизмами ММР-9: rs3918249 и rs17576 — в австралийской популяции ($p = 0,006$).

При изучении ассоциации полиморфных локусов ММР-9 с ПОУГ в популяции Южного Китая установлено, что полиморфизм rs2250889 является фактором риска развития ПЗУГ (OR = 1,76; $p = 0,004$). Однако такой зависимости не было выявлено для rs17576 ММР-9 [20].

F. Ussa и соавт. [34] исследовали однонуклеотидные полиморфизмы генов ММР-1 и простагландина F2 (PTGFR) у больных ПОУГ из популяции Испании

в отношении ответа на лечение латанопростом. Латанопрост является широко используемым при лечении глаукомы препаратом. Было проведено генотипирование 117 пациентов с ПОУГ и выявлено, что из пяти полиморфных локусов (rs6686438, rs10786455 s3753380, rs6672484, rs11578155) два полиморфизма MMP-1 (rs6686438, rs10786455) были ассоциированы с положительным ответом на латанопрост.

Y. Zhang и соавт. [35] провели метаанализ ассоциаций полиморфизма MMP-9 rs17576 и rs3918249 с развитием ПОУГ. В анализ было включено 7 исследований, посвященных изучению rs17576 (1357 пациентов и 1432 здоровых индивидуума), и три исследования по полиморфизму rs3918249 (550 пациентов и 794 представителя контрольной группы). Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм rs17576 не был связан с риском развития глаукомы. Однако стратифицированный анализ показал, что GG-генотип повышает риск развития ПОУГ в рецессивной модели (GG по сравнению с AA + AG).

Таким образом, изучению генетических основ первичной открытоугольной глаукомы посвящено значительное количество работ. Следует отметить, что большинство исследований по выявлению генов предрасположенности к ПОУГ проведены за рубежом. Единичные работы, выполненные в России, фрагментарны и посвящены оценке вовлеченности лишь некоторых генов в формирование ПОУГ: мио-

цилина (MYOC), оптиневрина (OPTN), цитохрома P450 (CYP1B1), факторов некроза опухолей и их рецепторов (TNF α , TNF β , TNFR1, TNFR2), факторов роста (VEGF-A, IGF-1 и др.), рибосомальных белков [36–39]. Следует отметить, что в Российской Федерации исследований, в которых изучалась бы вовлеченность полиморфных локусов генов MMP в формирование ПОУГ, не проводилось, тогда как, согласно данным литературы, MMP имеют важное значение в патогенезе ПОУГ. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований патогенетической роли полиморфизма генов MMP в формирование ПОУГ в различных российских популяциях.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М.Ч.
Сбор и обработка материала: Д.С.
Написание текста: Д.С. Редактирование: М.Ч.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):786-801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>
- Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах: обзор. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2):86-89. Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, et al. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Vestnik Novykh Medicinskih Tehnologij.* 2011;18(2):86-89 (In Russ.).
- Sawicki G. Interaction of keratinocytes and fibroblasts modulates the expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors. *Mol Cell Biochem.* 2005;269(1-2):209-216. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-3178-x>
- Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). *Научный результат. Медицина и фармация.* 2018;4(1):53-69. Moskalenko MI. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Nauchnyi rezul'tat. Meditsina i farmatsiya.* 2018;4(1):53-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69>
- Gao XJ, Hou SP, Li PH. The association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms and primary angle-closure glaucomain a Chinese Han population. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(3):397-402.
- Micheal S, Qamar R, Akhtar F, Khan MI, Khan WA, Ahmed AM. THFR gene C677T and A1298C polymorphisms and homocysteine levels in primary open angle and primary closed angle glaucoma. *Mol Vis.* 2009;15:2268-2278.
- Määtä M, Tervahartiala T, Vesti E, Airaksinen J, Sorsa T. Levels and activation of matrix metalloproteinases in aqueous humor are elevated in uveitis-related secondary glaucoma. *Glaucoma.* 2006;15(3):229-237.
- Hosseini M, Rose AY, Song K, Bohan C, Alexander JP, Kelley MJ, Acott TS. IL-1 and TNF induction of matrix metalloproteinase-3 by c-Jun N-terminal kinase in trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(4):1469-1476. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0451>
- Rönkkö S, Rekonen P, Kaamiranta K, Puustjärvi T, Teräsvirta M, Uusitalo H. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(5):697-704.
- Журавлева А.Н., Нероев В.В., Андреева Л.Д. Изучение фибронектина склеры при первичной открытоугольной глаукоме (иммуногистохимическое исследование). *Вестник офтальмологии.* 2009;3:12-15. Zhuravleva AN, Neroev VV, Andreeva LD. Study of sclera fibronectin in primary open angle glaucoma (immunohistochemistry). *Vestnik Oftal'mologii.* 2009;3:12-15. (In Russ.).
- Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал Глаукома.* 2015;14(4):13-20. Arapiev MU, Lovpache DN, Slepova OS, Balackaja NV. Study of regulating factors of the extracellular matrix and biomechanical properties of corneal scleral membranes at physiological aging and primary open-angle glaucoma. *Nacional'nyj zhurnal Glaukoma.* 2015;14(4):13-20. (In Russ.).
- Курешева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ; 2006. Kuryshcheva NI. *Glaukomnaja opticheskaja nejropatija* [Glaucoma optic neuropathy]. M.: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.).
- Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Liu R, Mönkemann H, Leppert D, Schild H, Haefliger IO, Flammer J. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2004;13(1):66-72. <https://doi.org/10.1097/00061198-200402000-00013>
- Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., Абдуллин Е.А., Осыховский А.Л., Хохлова А.С. Иммунологические аспекты патогенеза пер-

- вичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология. Глаукома*. 2011;4:162-165.
- Rukina DA, Dogadova LP, Markelova EV, Abdullin EA, Osyhovskij AL, Hohlova AS. Immunological aspects of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Klinicheskaja oftalmologija. Glaucoma*. 2011;4:162-165. (In Russ.).
15. Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Front Mol Biosci*. 2015;2. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00019>
 16. 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(3):1953-1964. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13630>
 17. Nga AD, Yap SL, Samsudin A, Abdul-Rahman PS, Hashim OH, 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(1):33. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-33>
 18. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Медикаментозная активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты. *Вестник офтальмологии*. 2013;4:83-87.
 - Zolotarev AV, Karlova EV, Lebedev OI, Stoljarov GM. Pharmacological activation of uveoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma: pathogenetic aspects. *Vestnik Oftalmologii*. 2013;4:83-87. (In Russ.).
 19. Manabe S, Gu Z, Lipton SA. Activation of matrix metalloproteinase-9 via neuronal nitric oxide synthase contributes to NMDA-induced retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4747-4753. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0128>
 20. Cong Y, Guo X, Liu X, Cao D, Jia X, Xiao X, Li S, Fang S, Zhang Q. Association of the single nucleotide polymorphisms in the extracellular matrix metalloproteinase-9 gene with PACG in southern China. *Mol Vis*. 2009;15:1412-1417.
 21. Ashworth Briggs EL, Toh T, Eri R, Hewitt AW, Cook AL. TIMP1, TIMP2, and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open angle glaucoma patients. *Mol Vis*. 2015;13(21):1162.
 22. Guo Y, Zhang H, Chen X, Yang X, Cheng W, Zhao K. Association of TP53 polymorphisms with primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3756-3763. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9818>
 23. Астахов Ю.С., Васильев В.Б., Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина: значение для ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2005;6(2):48-51.
 - Astahov YuS, Vasilev VB, Rahmanov VV. Mutations and polymorphisms of a miocilin and optineurin genes: value for early diagnostics of primary open angle glaucoma. *Klinicheskaja oftalmologija*. 2005;6(2):48-51. (In Russ.).
 24. Banerjee D, Bhattacharjee A, Ray K, Ponda AR. Comprehensive analysis of myocilin variants in east Indist POAG patients. *Molecul Vis*. 2012;18:1548-1557.
 25. Bailey JN, Loomis SJ, Kang JH, et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet*. 2016;48(2):189-194. <https://doi.org/10.1038/ng.3482>
 26. Choquet H, Paylakhi S, Kneeland SC et al. A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci. *Nat Commun*. 2018;9(1):2278. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04555-4>
 27. Gharahkhani P, Burdon KP, Cooke Bailey JN, et al. Analysis combining correlated glaucoma traits identifies five new risk loci for open-angle glaucoma. *Sci Rep*. 2018;8(1):3124. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20435-9>
 28. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(8):1486-1496. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
 29. Aung T, Yong VH, Lim MC, Venkataraman D, Toh JY, Chew PT, Vithana EN. Lack of association between the rs2664538 polymorphism in the MMP-9 gene and primary angle closure glaucoma in Singaporean subjects. *J Glaucoma*. 2008;4:257-258. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c3aa5>
 30. Markiewicz L, Majsterek I, Przybylowska K, Dziki L, Waszczyk M, Gacek M, Kaminska A, Szaflik J, Szaflik JP. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(7):516-523.
 31. Markiewicz L, Pytel D, Mucha B, Szymank K, Szaflik J, Szaflik JP, Majsterek I. Altered Expression Levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL-1 β 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:Article ID 812503, 8 p. <https://doi.org/10.1155/2015/812503>
 32. Chen X, Chen Y, Wiggs JL, Pasquale LR, Sun X, Fan BJ. Association of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) Variants with Primary Angle Closure and Primary Angle Closure Glaucoma. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157093>
 33. Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, Hewitt AW, Craig JE. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Mol Vis*. 2011;17:1420-1424.
 34. Ussa F, Fernandez I, Brion M, Carracedo A, Blazquez F, Garcia MT, Sanchez-Jara A, De Juan-Marcos L, Jimenez-Carmona S, Juberias JR, Martinez-de-la-Casa JM, Pastor JC. Association between SNPs of Metalloproteinases and Prostaglandin F2 α Receptor Genes and Latanoprost Response in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1040-1048.e4.
 35. Zhang Y, Zhao JL. Role of immune system in glaucomatous optic nerve degeneration. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2007;43(9):858-861.
 36. Рахманов В.В., Никитина Н.Я., Захарова Ф.М., Астахов Ю.С., Квасова М.Д., Васильев В.Б., Голубков В.И., Мандельштам М.Ю. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптиневрина как генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Генетика*. 2005;41(11):1567-1574.
 - Rahmanov VV, Nikitina NYa, Zaharova FM, et al. Mutations and polymorphisms of a miocilin and optineurin genes as genetic risk factors of primary open angle glaucoma development. *Genetika = Genetics*. 2005;41(11):1567-1574. (In Russ.).
 37. Кириленко Ю.А., Березников А.И. Влияние состояния белоксинтезирующего аппарата организма на течение первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2006;3:16-19.
 - Kirilenko YuA, Bereznikov AI. Influence of a condition of the protein synthesizing device of an organism on a current of primary open angle glaucoma. *Glaucoma*. 2006;3:16-19. (In Russ.).
 38. Мотушук А.Е., Комарова Т.Ю., Грудинина Н.А., Рахманов В.В., Мандельштам М.Ю., Астахов Ю.С., Васильев В.Б. Генетические варианты CYP1B1 и WDR36 у больных первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой из Санкт-Петербурга. *Генетика*. 2009;45(12):1659-1667.
 - Motuschuk AE, Komarova TYu, Grudinina NA, et al. Genetic CYP1B1 and WDR36 options at patients with primary congenital and primary open angle glaucoma from St. Petersburg. *Genetika = Genetics*. 2009;45(12):1659-1667. (In Russ.).
 39. Тикунова Е.В., Чурносков М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2014;5:96-99.
 - Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2014;5:96-99. (In Russ.).

Поступила 14.04.2019

Received 14.04.2019

Принята к печати 08.07.2019

Accepted 08.07.2019