



УДК616.346.2-002

DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6

Д.И. Свиная

Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин

Некоммерческое партнерство «Офтальмологический Центр «Поколение»,
мкр. Буденного, д. 16, г. Старый Оскол, 309502, Российская Федерация
Автор для переписки: Д.И. Свиная (din77din@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к одной из самых распространенных и тяжелых форм заболеваний глаз, приводящих к слепоте и инвалидности. Глаукома у мужчин встречается в более чем половине случаев (65%). **Цель исследования:** Изучить вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. **Материалы и методы:** Выборка для исследования включала 236 мужчин с ПОУГ (диагноз был подтвержден клиническими, инструментальными и лабораторными методами обследования) и 176 мужчин контрольной группы, не имеющих данного заболевания. Проведено молекулярно-генетическое исследование 8 полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ (*MMP*). Изучение SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием ПОУГ, проводилось с использованием программы APSampler. **Результаты:** Установлено 16 моделей SNP×SNP взаимодействий генов *MMP* (4 двухлокусных, 7 трехлокусных и 5 четырехлокусных) определяющих подверженность к развитию ПОУГ у мужчин ($p_{perm} < 0,05$), среди которых 6 моделей являются протективными и 10 моделей – факторы риска развития ПОУГ ($OR=1,80-9,26$). В состав моделей входят все 8 изучаемых нами полиморфных локусов *MMP*: rs3918249, rs3787268, rs2250889, rs17577, rs17576, rs3918242 гена *MMP-9*, rs1799750 гена *MMP-1*, rs679620 гена *MMP-3*. При этом два полиморфизма (rs1799750 *MMP-1* и rs2250889 *MMP-9*) включены в наибольшее количество моделей (10 и 8 моделей соответственно). Полиморфные локусы rs1799750 и rs2250889 имеют важное функциональное значение в организме – проявляют эпигенетические эффекты, ассоциированы с уровнем экспрессии (*cis*-eQTL) генов *MMP1*, *MMP10*, *WTAPP1*, *PLTP*, *PCIF1*, *NEURL2* и уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *SLC12A5*, определяют несинонимическую замену в гене *MMP-9* (p.Arg574Pro). **Заключение:** Межгенные взаимодействия полиморфных локусов *MMP* ассоциированы с формированием ПОУГ у мужчин.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы; SNP×SNP взаимодействия; ПОУГ; полиморфизм; мужчины

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

Для цитирования: Свиная ДИ. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первич-

ной открытоугольной глаукоме у мужчин. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):63-77. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6

Dina I. Svinareva

The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men

Ophthalmological Center «Generation»,
16 Budyonny Micr., Stary Oskol, 309502, Russia
Corresponding author: Dina I. Svinareva (din77din@mail.ru)

Abstract

Background: Primary open-angle glaucoma (POAG) is a serious form of eye diseases leading to blindness and disability. Glaucoma in men occurs in more than half of cases (65%). **The aim of the study:** To study the contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. **Materials and methods:** The study included 236 men with POAG (the diagnosis was confirmed by clinical, instrumental and laboratory examination methods) and 176 men of the control group without this disease. A molecular genetic study of 8 polymorphic loci of matrix metalloproteinase (MMP) genes was performed. The study of SNP×SNP interactions associated with the POAG development was conducted using the Arsamper program. **Results:** 16 models of SNP × SNP interactions of MMP genes (4 two-locus, 7 three-locus and 5 four-locus) that determine susceptibility to the development of POAG in men (p_{perm} <0.05) were identified, among which 6 models are protective and 10 models are risk factors for the development of POAG (OR = 1.80-9.26). The models include all 8 MMP polymorphic loci studied: rs3918249, rs3787268, rs2250889, rs17577, rs17576, rs3918242 of the MMP-9 gene, rs1799750 of the MMP-1 gene, and rs679620 of the MMP-3 gene. Two polymorphisms (rs1799750 MMP-1 and rs2250889 MMP-9) are included in the largest number of models (10 and 8 models, respectively). The polymorphic rs1799750 and rs2250889 loci are of great functional importance in the body – they exhibit epigenetic effects associated with the expression level (cis-eQTL) of the MMP1, MMP10, WTAPP1, PLTP, PCIF1, NEURL2 genes and the level of alternative splicing of the SLC12A gene transcript, they determine the non-sync5 gene MMP-9 (p.Arg574Pro). **Conclusion:** Intergenic interactions of polymorphic MMP loci are associated with the POAG formation in men.

Keywords: matrix metalloproteinases; SNP×SNP interactions; POAG; polymorphism; men

Acknowledgements: This work was financially supported by a grant from the President of the Russian Federation for leading scientific schools of the Russian Federation (project NSh-2609.2020.7).

For citation: Svinareva DI. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. Research Results in Biomedicine. 2020;6(1):63-77. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6

Введение. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к одной из самых распространенных и тяжелых форм

заболеваний глаз, приводящих к слепоте и инвалидности. [1]. Среди всех видов глауком на долю ПОУГ приходится от 72,3 до

96,1% [2]. ПОУГ – хроническое заболевание, характеризующееся прогрессирующей и необратимой дегенерацией клеток ганглиозного слоя, входящего в состав зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатой оболочки [3]. Следует отметить, что мужской пол является фактором риска развития глаукомы - данное заболевание встречается у мужчин в 65% [4]. Особенностью ПОУГ является бессимптомное течение и довольно сложная и трудоемкая диагностика на начальных стадиях, поэтому выявление данного заболевания в большинстве случаев происходит на стадиях, сопровождающихся уже необратимыми изменениями зрительного нерва [5]. ПОУГ – одна из главных причин слабовидения и слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах [6].

Установлено, что в формировании ПОУГ важное значение имеют матриксные металлопротеиназы (далее ММР). ММР вовлечены в патогенез различных типов глаукомы [7-10], их содержание существенно выше в глаукоматозных глазах [11]. Матриксные металлопротеиназы участвуют в регуляции оттока внутриглазной жидкости [12]. По сравнению со здоровыми глазами, содержание ММР-2 и -9 существенно выше в глаукоматозных глазах. Эти изменения были обнаружены в водянистой влаге, радужно-роговичный углу и теноновой капсуле у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, первичной закрытоугольной глаукомой и эксфолиативной глаукоме [13, 14]. Повышение содержания металлопротеиназы-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 [15]. Наибольшее значение в формировании ПОУГ имеют ММР-1 и ММР -9 [16, 17].

Генетические исследования ПОУГ активно проводятся как зарубежными научными коллективами, так и российскими учеными [18-21]. Исследуется вовле-

ченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование глаукомы. Так, в проведенном Golubnitschaja O. et. al. исследовании установлено, что экспрессия генов тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ *MMP-9* и *MMP-14* была повышена у пациентов с нормотензивной глаукомой по сравнению с контрольной группой [22]. Aung T et. al. изучали полиморфизм rs2664538 гена *MMP-9* у 217 пациентов с ПЗУГ и 83 индивидуумов контрольной группы в Китае [23]. Markiewicz L. et. al. провели анализ ассоциаций полиморфных локусов -1607 1G / 2G *MMP-1*, -1562 C / T *MMP-9*, -82 A / G *MMP-12*, C / T IL-1 β -511 и 372 T / C *TIMP1* с возникновением ПОУГ и исследовали их влияние на основные клинические признаки глаукомы [24]. В результате исследования, проведенного Micheal S. et. al. обнаружено, что у мужчин фактором риска ПЗУГ является полиморфизм rs17576 (с.836A>G) гена *MMP-9*, который у женщин не играл существенной роли [25]. Следует отметить, что в Российской Федерации изучение роли полиморфизма генов *MMP* в развитии ПОУГ до последнего времени не проводилось.

Цель исследования. Изучить вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукомы у мужчин.

Материалы и методы исследования. Выборка для исследования включала 236 мужчин с ПОУГ (диагноз был подтвержден клиническими, инструментальными и лабораторными методами обследования) и 176 мужчин контрольной группы, не имеющих данного заболевания. Все мужчины, включенные в данное исследование, являлись уроженцами Центрально-Черноземья Российской Федерации (Курская, Белгородская, Воронежская, Липецкая области), имели русскую национальность и не находились в родстве друг с другом [18, 19]. Диагноз глаукома был поставлен согласно следующих диагностических критериев: повышение ВГД, вид глаукоматозной экскавации ДЗН при оф-

тальмоскопии, изменения периферического поля зрения, специфичные для глаукомы. Обследование обеих групп было проведено в офтальмологическом отделении ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы им. Святителя Иоасафа (Белгород) и офтальмологическом центре «Поколение» (Старый Оскол).

Группа контроля была сформирована из индивидуумов мужского пола, не имеющих острых и хронических заболеваний глаз, у которых отсутствовали какие-либо признаки глаукомы – ВГД было ниже 21 при пневматической тонометрии, отсутствовала глаукоматозная экскавация диска зрительного нерва и периферическое поле зрения было в пределах нормы. Также они не имели тяжелых соматических патологий, в том числе приводящих к поражениям глаз.

Все исследования пациентам проводились только после их информированного согласия на использование персональных и лечебно-диагностических данных для научно-исследовательских целей, полученных в ходе госпитализации.

Средний возраст пациентов с ПОУГ составил $70,5 \pm 4,8$ лет, контрольной группы – $69,7 \pm 5,2$ лет ($p > 0,05$). Более половины больных ПОУГ (52,6%) имели сопутствующие заболевания других органов и систем, в группе контроля – 48,1%. При оценке индекса массы тела больные ПОУГ не отличались от группы контроля: у больных ПОУГ – $27,99 \pm 4,82$, варьировал от 16,4 до 47,3, у пациентов из контрольной группы – $28,21 \pm 5,70$, варьировал от 17,93 до 51,4 ($p = 0,59$).

Для молекулярно-генетического исследования были отобраны 8 полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ rs3918249, rs3787268, rs2250889, rs17577, rs17576, rs3918242 гена *MMP-9*, rs1799750 гена *MMP-1*, rs679620 гена *MMP-3* с учетом их значимого влияния на экспрессию и регуляторный потенциал генов [26].

Анализ полиморфных маркеров осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплифи-

каторе CFX96. Генотипирование проводилось в режиме реального времени методом TaqMan зондов. Использовались наборы реагентов для генотипирования полиморфных локусов rs3918249, rs3787268, rs2250889, rs17577, rs17576, rs3918242 гена *MMP-9*, rs1799750 гена *MMP-1*, rs679620 гена *MMP-3* с соответствующими олигонуклеотидными праймерами и зондами, синтезированными ООО «ТестГен» (Ульяновск).

Анализ SNP×SNP взаимодействий, определяющих подверженность к развитию ПОУГ у мужчин, проводился методом Монте-Карло марковских цепей и байесовской непараметрической статистики с использованием программного обеспечения APSampler (<http://sources.redhat.com/cygwin>). Для коррекции на множественные сравнения использовался пермутационный тест. Характер ассоциации, выявленных межгенных взаимодействий, оценивался с помощью показателя отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95%CI) [27].

Функциональное значение исследуемых полиморфных локусов генов *MMP* изучалось с помощью программ HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) (оценивались эпигенетические эффекты полиморфных локусов), GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) (изучалась связь полиморфизма генов с экспрессией генов (cis-eQTL)), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>) (выявлялась связь с аминокислотными заменами в кодируемом полипептиде и оценивался их предикторный потенциал).

Результаты и их обсуждение. Результаты популяционно-генетического анализа полученного нами распределения генотипов *MMP* в исследуемых выборках мужчин, больных ПОУГ и контрольной группы, представлены в таблице 1. Следует отметить, что по всем рассмотренным локусам генов *MMP* наблюдаемая гетерозиготность (H_o) соответствует теоретически ожидаемой гетерозиготности (H_e) (наблюдаемое распределение генотипов

достоверно не отличается от ожидаемого распределения согласно равновесия Харди-Вайнберга) ($>0,05$).

С использованием биоинформатического подхода (программа APSampler) определены комбинации генетических вариантов полиморфных локусов генов *MMP*, вовлеченных в формирование ПОУГ у мужчин (табл. 2). Полученные нами данные свидетельствуют о статистических

значимых ассоциациях 16 моделей SNP×SNP взаимодействий генов *MMP* разного уровня (4 двухлокусных, 7 трехлокусных и 5 четырехлокусных моделей) с развитием ПОУГ у мужчин ($p_{perm}<0,05$). При этом, среди 16 статистически значимых моделей, связанных с формированием ПОУГ у мужчин, 6 моделей являются прогностическими и 10 моделей – факторы риска развития ПОУГ ($OR=1,80-9,26$).

Таблица 1

Анализ распределения полиморфных маркеров генов *MMP* среди мужчин, больных ПОУГ и в контрольной группе

Table 1

Analysis of the distribution of polymorphic markers of *MMP* genes in men with POAG and in the control group

Полиморфный локус	Показатели	Больные ПОУГ (n=236)	Группа контроля (n=176)
rs3918249 <i>MMP-9</i>	Генотипы*	98/110/32	65/78/33
	Но/Не (P_{HWE})	0,46/0,46 ($>0,05$)	0,44/0,48 ($>0,05$)
rs3787268 <i>MMP-9</i>	Генотипы*	163/72/9	110/55/9
	Но/Не (P_{HWE})	0,30/0,30 ($>0,05$)	0,32/0,33 ($>0,05$)
rs2250889 <i>MMP-9</i>	Генотипы*	189/48/6	147/24/3
	Но/Не (P_{HWE})	0,20/0,22 ($>0,05$)	0,14/0,16 ($>0,05$)
rs17577 <i>MMP-9</i>	Генотипы*	163/76/6	114/52/4
	Но/Не (P_{HWE})	0,31/0,29 ($>0,05$)	0,31/0,29 ($>0,05$)
rs17576 <i>MMP-9</i>	Генотипы*	100/107/31	59/88/26
	Но/Не (P_{HWE})	0,44/0,45 ($>0,05$)	0,50/0,48 ($>0,05$)
rs3918242 <i>MMP-9</i>	Генотипы*	167/65/6	126/42/6
	Но/Не (P_{HWE})	0,27/0,27 ($>0,05$)	0,24/0,26 ($>0,05$)
rs1799750 <i>MMP-1</i>	Генотипы*	42/123/73	45/81/48
	Но/Не (P_{HWE})	0,51/0,49 ($>0,05$)	0,46/0,49 ($>0,05$)
rs679620 <i>MMP-3</i>	Генотипы*	71/116/55	49/80/46
	Но/Не (P_{HWE})	0,47/0,49 ($>0,05$)	0,45/0,49 ($>0,05$)

Примечание: * – указано количество гомозигот по частому аллелю/гетерозигот/ гомозигот по редкому аллелю; Но – наблюдаемая гетерозиготность; Не – ожидаемая гетерозиготность.

Note: * – the number of homozygotes for the frequent allele / heterozygotes / homozygotes for the rare allele is indicated; Но – observed heterozygosity; Не – the expected heterozygosity.

Обращает на себя внимание факт того, что в состав моделей межгенных взаимодействий, определяющих подверженность к ПОУГ у мужчин, входят все 8 изучаемых нами полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ: rs3918249, rs3787268, rs2250889, rs17577, rs17576, rs3918242 гена *MMP-9*, rs1799750 гена

MMP-1, rs679620 гена *MMP-3*. Так же следует отметить, что в состав наибольшего количества моделей ген-генных взаимодействий, ассоциированных с формированием ПОУГ, входят полиморфные локусы rs1799750 *MMP-1* (10 моделей) и rs2250889 *MMP-9* (8 моделей).

Установлено, что SNP×SNP взаимодействие rs2250889 *MMP-9* × rs17576 *MMP-9* является основой 6 моделей, а rs3918249 *MMP-9* × rs1799750 *MMP-1* входит в состав 5 «значимых» моделей, связанных с формированием ПОУГ у мужчин.

На следующем этапе нашей работы были изучены эпигенетические эффекты наиболее ПОУГ-значимых полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ (rs1799750 *MMP-1* и rs2250889 *MMP-9*). С использованием программы HaploReg (v4.1) установлено, что rs1799750, расположенный в интроне гена *MMP-1*, имеет выраженный регуляторный потенциал: он находится в области регуляторных мотивов ДНК, взаимодействующих с регуляторными белками CFOS и GATA2, регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в пяти клеточных культурах и тканях (в том числе в H1 Derived Mesenchymal Stem Cells, Fibroblast Primary Cells и др.), регионе модифицированных гистонов (H3K4me1, H3K9ac), маркирующих энхансеры в шести различных культурах клеток, тканях и органах, находится в области сайтов связывания с 21 транскрипционным фактором (AP-1_disc8, CHX10, DMRT2, Dbx1, En-1_3, Ets_disc1, Evi-1_4, GATA_known1, HMG-IY_1, Hlx1, Hoxb4, Msx-1_2, Ncx_2, Nkx6-1_2, PLZF, Pax-4_2, Pax-6_3, Pou2f2_known4, Pou3f2_4, Pou3f4, Pou6f1_2). Наряду с этим, согласно данным, представленным в онлайн базе GTExportal, полиморфизм rs1799750 ассоциирован с уровнем экспрессии трех генов (*MMP1*, *MMP10*, *WTAPP1*) в различных органах и тканях (pFDR≤0,05) (табл. 3).

Согласно нашим данным регуляторные эффекты полиморфного локуса rs2250889 гена *MMP-9* также значимы: в соответствии с базой данных HaploReg (v4.1) он находится в эволюционно консервативном регионе ДНК, локализован

в регионе модифицированных гистонов маркирующих промоторы (H3K4me3, H3K27ac) и энхансеры (H3K4me1, H3K9ac) в множестве различных культур клеток, тканях и органах (H1, H9 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells, H9 Derived Neuron Cultured Cells, hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells, hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cells, hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells, H1 Derived Mesenchymal Stem Cells и др.), находится в области регуляторного мотива ДНК, взаимодействующего с регуляторным белком CTCF и расположен в регионе сайтов связывания с 2 транскрипционными факторами (NRSF_disc3 и NRSF_known2). Материалы, представленные в онлайн базе данных GTExportal, свидетельствуют о важном eQTL и sQTL значении полиморфизма rs2250889. Данный полиморфный локус ассоциирован с уровнем транскрипции гена *PLTP* в слизистой оболочке пищевода ($\beta=0,49$, $p=7,5e-13$, pFDR≤0,05), коже ($\beta=0,42-0,45$, $p=6,2e-11 - 6,8e-10$, pFDR≤0,05), гена *PCIF1* в крови ($\beta=-0,12$, $p=0,000065$, pFDR≤0,05), гена *NEURL2* в большеберцовом нерве ($\beta=0,35$, $p=0,00012$, pFDR≤0,05), а также с связан с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *SLC12A5* в гипофизе (интрон ID:46021886:46023369:clu_29529, $\beta=1,10$, $p=4,7e-9$, pFDR≤0,05). Наряду с этим полиморфизм rs2250889, расположенный в 10 экзоне гена *MMP-9*, определяет несинонимическую замену нуклеотида G на C в 1721 положении (c.1721G>C), что приводит к замене аминокислоты аргинин на аминокислоту пролин в 574 положении полипептида *MMP-9* (p.Arg574Pro) (<http://www.ensembl.org/>). Эта миссенс мутация, согласно базы данных PolyPhen-2, имеет предикторный класс «BENIGN» (score=0, чувствительность 1,00, специфичность – 0,00).

Таблица 2 (начало)

Частота комбинаций генетических вариантов MMP у мужчин больных ПОУГ и в контрольной группе

Beginning of Table 2

Frequency of combinations of genetic variants of MMP in men with POAG and in the control group

Полиморфизмы	Комбинации (генетические варианты)	Больные ПОУГ		Контрольная группа		P (P _{perm})	OR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
Двухлокусные модели							
rs 679620 MMP-3 × rs 1799750 MMP-1	C rs 679620 × D rs 1799750	144/236	61,01	79/173	45,66	0,001 (0,007)	1,86 (1,25-2,77)
rs 2250889 MMP-9 × rs 17576 MMP-9	CC rs 2250889 × G rs 17576	108/235	45,96	103/171	60,23	0,003 (0,012)	0,56 (0,38-0,84)
rs 2250889 MMP-9 × rs 17576 MMP-9	GC rs 2250889 × G rs 17576	28/235	11,97	7/171	4,09	0,004 (0,015)	3,17 (1,35-7,43)
rs 3918249 MMP-9 × rs 1799750 MMP-1	A rs 3918249 × D rs 1799750	172/233	73,82	106/174	60,92	0,004 (0,042)	1,80 (1,19-2,76)
Трехлокусные модели							
rs 3787268 MMP-9 × rs 3918249 MMP-9 × rs 1799750 MMP-1	G rs 3787268 × A rs 3918249 × D rs 1799750	171/233	73,39	102/172	59,30	0,018 (0,025)	0,34 (0,13-0,88)
rs 3787268 MMP-9 × rs 679620 MMP-3 × rs 1799750 MMP-1	A rs 3787268 × T rs 679620 × W rs 1799750	30/235	12,76	41/171	23,98	0,021 (0,029)	0,35 (0,13-0,91)
rs 3918249 MMP-9 × rs 1799750 MMP-1 × rs 17576 MMP-9	A rs 3918249 × D rs 1799750 × A rs 17576	164/229	71,61	99/171	57,89	0,032 (0,034)	0,46 (0,21-0,99)
rs 17577 MMP-9 × rs 2250889 MMP-9 × rs 1799750 MMP-1	A rs 17577 × G rs 2250889 × D rs 1799750	16/235	6,81	2/167	1,20	0,005 (0,034)	6,02 (1,37-26,58)
rs 17577 MMP-9 × rs 2250889 MMP-9 × rs 679620 MMP-3	A rs 17577 × G rs 2250889 × T rs 679620	16/238	6,72	2/167	1,20	0,005 (0,034)	5,95 (1,35-26,22)

Таблица 2 (окончание)

Частота комбинаций генетических вариантов MMP у мужчин больных ПОУГ и в контрольной группе

End of Table 2

Frequency of combinations of genetic variants of MMP in men with POAG and in the control group

Полиморфизмы	Комбинации (генетические варианты)	Больные ПОУГ		Контрольная группа		P (P _{perm})	OR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
rs 3918249 MMP-9 × rs 2250889 MMP-9 × rs 17576 MMP-9	A rs 3918249 × G rs 2250889 × G rs 17576	24/230	10,43	6/171	3,51	0,006 (0,037)	3,20 (1,27-8,02)
rs 2250889 MMP-9 × rs 3918242 MMP-9 × rs 17576 MMP-9	G rs 2250889 × A rs 3918242 × G rs 17576	12/231	5,19	1/170	0,59	0,007 (0,050)	9,26 (1,19-71,92)
Четырехлокусные модели							
rs 3787268 MMP-9 × rs 3918249 MMP-9 × rs 679620 MMP-3 × rs 1799750 MMP-1	A rs 3787268 × G rs 3918249 × T rs 679620 × W rs 1799750	27/231	11,68	40/171	23,39	0,001 (0,007)	0,43 (0,25-0,74)
rs 3787268 MMP-9 × rs 679620 MMP-3 × rs 1799750 MMP-1 × rs 3918242 MMP-9	A rs 3787268 × T rs 679620 × W rs 1799750 × G rs 3918242	28/232	12,06	40/169	23,66	0,001 (0,007)	0,44 (0,26-0,75)
rs 17577 MMP-9 × rs 3787268 MMP-9 × rs 2250889 MMP-9 × rs 1799750 MMP-1	A rs 17577 × G rs 3787268 × G rs 2250889 × DW rs 1799750	11/234	4,70	0/165	0	0,003 (0,012)	5,73 (1,70-19,33)
rs 2250889 MMP-9 × rs 679620 MMP-3 × rs 3918242 MMP-9 × rs 17576 MMP-9	G rs 2250889 × G rs 679620 × A rs 3918242 × G rs 17576	10/231	4,33	0/169	0	0,004 (0,016)	5,88 (1,65-20,92)
rs 2250889 MMP-9 × rs 1799750 MMP-1 × rs 3918242 MMP-9 × rs 17576 MMP-9	G rs 2250889 × W rs 1799750 × A rs 3918242 × G rs 17576	9/230	3,91	0/230	0	0,008 (0,045)	5,85 (1,54-22,25)

Таблица 3

Полиморфизм rs1799750 и уровень экспрессии генов (*cis*-eQTL) в различных органах и тканях

Table 3

Rs1799750 polymorphism and gene expression level (*cis*-eQTL) in various organs and tissues

Экспрессируемый ген	Аллель (ref)	Алелль (alt)	β	p	Орган/ткань
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,66	9,6e-84	Cells - Cultured fibroblasts
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,52	1,3e-25	Thyroid
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,42	1,9e-25	Lung
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,58	5,8e-23	Heart - Atrial Appendage
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,45	1,7e-18	Adipose - Visceral (Omentum)
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,46	6,6e-15	Heart - Left Ventricle
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,36	2,2e-11	Nerve - Tibial
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,32	1,3e-8	Esophagus - Muscularis
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,35	1,5e-8	Artery - Aorta
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,28	2,4e-8	Adipose - Subcutaneous
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,22	3,8e-7	Artery - Tibial
<i>MMP10</i>	TC	T	-0,19	0,0000025	Lung
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,3	0,0000028	Esophagus - Gastroesophageal Junction
<i>MMP1</i>	TC	T	-0,28	0,0000075	Breast - Mammary Tissue
<i>WTAPPI</i>	TC	T	-0,15	0,00004	Testis

Примечание: использованы данные проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>)

Note: data from the Genotype-Tissue Expression (Gtx) project was used (<http://www.gtexportal.org/>)

Таким образом, полиморфные локусы rs1799750 *MMP-1* и rs2250889 *MMP-9*, играющие наиболее существенную роль в формировании подверженности к ПОУГ у мужчин (входят в состав наибольшего количества моделей SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием заболевания), имеют важное функциональное значение в организме (эпигенетические эффекты, eQTL, sQTL, несинонимическая замена). Полиморфизм rs1799750 *MMP-1* находится в области регуляторных мотивов ДНК, взаимодействующих с регуляторными белками CFOS и GATA2, регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в пяти клеточных культурах и тканях, регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры в шести различных культурах клеток, тканях и органах, находится в области сайтов связывания с 21 транскрипционным фактором, ассоциирован с уровнем экспрессии трех генов (*MMP1*, *MMP10*, *WTAPP1*). Полиморфный локус rs2250889 определяет несинонимическую замену в гене *MMP-9* (p.Arg574Pro), локализован в эволюционно консервативном регионе ДНК, расположен в регионе модифицированных гистонов маркирующих промоторы и энхансеры в множестве различных культур клеток, тканях и органах, находится в области регуляторного мотива ДНК, взаимодействующего с регуляторным белком CTCF, расположен в регионе сайтов связывания с 2 транскрипционными факторами (NRSF_disc3 и NRSF_known2), ассоциирован с уровнем транскрипции 3 генов (*PLTP*, *PCIF1*, *NEURL2*) и уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *SLC12A5*.

Согласно литературным данным, матриксные металлопротеиназы представляют собой обширное семейство внеклеточных, цинк-содержащих протеиназ, отвечающих за разрушение компонентов внеклеточного вещества как при физиологических, а также при патологических состояниях [28, 29, 30]. регулируемые на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами. MMP имеют

большое значение в обмене белков соединительной ткани, в процессах развития межклеточного вещества в норме, а также при онкогенном перерождении клеток, remodelировании внеклеточного матрикса в процессе развития и роста различных тканей, включая ткани глаз [31]. Матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), также известная как кишечинальная коллагеназа и коллагеназа I, синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами [32].

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9 или желатиназа В) играет важную роль в процессах воспаления, remodelирования ткани, репарации, регуляции связанных факторов роста и обмена цитокинов. Активность MMP-9 регулируется TIMP-3 и различными цитокинами и факторами роста, включая интерлейкины, интерфероны, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста нервов (NGF), основной фактор роста фибробластов (FGFb), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и остеокальцин [18, 19]. MMP-9 отвечает за лизис белков внеклеточного межклеточного вещества, а также активация различных факторов роста, таких как pro-TGF- β и pro-TNF- α [30].

В ряде ранее проведенных исследований установлено, что MMP-1 и MMP-9 были вовлечены в снижении устойчивости к оттоку внутриглазной жидкости глаза, особенно содержание MMP-9 было связано с процессом глаукомы. По сравнению со здоровыми глазами в глаукоматозных глазах концентрация MMP-9 была достоверно выше. Эти изменения были обнаружены в водянистой влаге, радужно-роговичный углу и теноновой капсуле у пациентов с различными видами глауком, в том числе, ПОУГ [13]. Роль матриксных металлопротеиназ в регуляции оттока ВГЖ исследовалась Rönkkö S. et al. (2007). Была изучена экспрессия MMP и тканевых ингибиторов (MMP-1, -2, -3, -9,

TIMP-1, -2, -3) у больных ПОУГ и эксфолиативной глаукомой (ЭГ). Концентрация MMP-1 в образцах с ПОУГ значительно превышало этот показатель при эксфолиативной глаукоме [33].

Авторы Manabe S et al. (2005) сообщают о том, что аномальная активация MMP-9 при помощи оксида азота NO вызывает внеклеточный сигнальный каскад, ведущий к апоптозу. У мышей с удаленным геном *MMP-9*, в той же степени, как и у животных, у которых *MMP-9* фармакологически был ингибирован, ретинальные клетки не погибают от апоптоза [34].

При изучении ассоциации полиморфизмов *MMP-9* с глаукомой в популяции Южного Китая установлено, что полиморфизм rs2250889 является фактором риска для развития первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) (OR = 1,76, p = 0,004) [35], что полностью согласуется с полученными нами результатами о значимой роли данного полиморфизма в формировании ПОУГ у мужского населения России. В результате исследования, проведенного Micheal S. et al 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 *MMP-1* rs1799750 (-1607 1G / 2G) (p<0,001), в то время как этот полиморфизм у лиц мужского пола не ассоциирован с ПОУГ (p> 0,47) [25]. Mossböck G et al. исследовали полиморфизм *MMP-1*-1 rs1799750 у пациентов с ПОУГ. В исследование были включены 322 пациента с ПОУГ, 202 пациентов с эксфолиативной глаукомой и 248 здоровых индивидуумов. Никаких существенных различий в распределении данного полиморфизма не было установлено между пациентами с ПОУГ и контрольной группой [36]. Следует отметить, что в нашем исследовании, показана значимая роль полиморфизма rs1799750 *MMP-1* в формировании ПОУГ у мужчин.

Заключение. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов *MMP* ассоциированы с формированием первичной открытоугольной глаукомы у

мужчин. 16 моделей SNP×SNP взаимодействий генов *MMP* (4 двухлокусных, 7 трехлокусных и 5 четырехлокусных) определяют подверженность к развитию заболевания, из которых 10 моделей, ассоциированы с повышенным риском, а 6 моделей имеют протективную направленность. В состав наибольшего количества моделей ген-генных взаимодействий, связанных с развитием ПОУГ, входят полиморфные локусы rs1799750 *MMP-1* (10 моделей) и rs2250889 *MMP-9* (8 моделей). Данные полиморфные локусы (rs1799750 и rs2250889) имеют важное функциональное значение в организме (эпигенетические эффекты, eQTL, sQTL, несинонимическая замена).

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci / H. Choquet [et al.] // Nat Commun. 2018. Vol. 11, N 9. P. 2278. DOI: 10.1038/s41467-018-04555-4
2. Тикунова Е.В., Чурносков М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. 2014. Т. 130, N 5. С. 96-99.
3. Metabolomics Profiling of Glaucoma Points to Mitochondrial Dysfunction, Senescence, and Polyamines Deficiency / S. Leruez [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018. Vol. 59, N 11. P. 4355-4361. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24938>
4. Нероева В.В. Офтальмология: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / под ред. В. В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 496 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448113.html> (дата обращения: 12.12.2019).
5. Relationship between the rate of change in lamina cribrosa depth and the rate of retinal nerve fiber layer thinning following glaucoma surgery / P. Krzyżanowska-Berkowska [et al.] // PLoS One. 2018. Vol. 13(11). Article ID e0206040. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206040>
6. Поиск новых маркеров в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. 2015. N 3. С. 23-29.

7. 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 / L. Markiewicz [et al.] // *Biomed Res Int*. 2015. P.812503. Article ID 812503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/812503>
8. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma / L. Markiewicz [et al.] // *Acta Ophthalmol*. 2013. Vol. 91(7). P. 516-523. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.12149>
9. Старикова Д.И., Чурносков М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017. Т. 17, N 1. С. 49-52.
10. Старикова Д.И., Чурносков М.И. Современные представления о молекулярных основах этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы // *Офтальмохирургия*. 2017, N 3. С. 80-83.
11. Analysis combining correlated glaucoma traits identifies five new risk loci for open-angle glaucoma / P. Gharahkhani [et al.] // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 3124. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20435-9>
12. Kim E.M., Hwang O. Role of matrix metalloproteinase-3 in neurodegeneration // *J Neurochem*. 2011. Vol. 116, N 1. P. 22-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07082.x>
13. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma / Y. Shiga [et al.] // *Hum Mol Genet*. 2018. Vol. 27, N 8. P. 1486-1496. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
14. Rönkkö S. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma / S. Rönkkö [et al.] // *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007. Vol. 245, N 5. P. 697-704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0440-1>
15. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме / М.У. Арапиев [и др.] // *Национальный журнал Глаукома*. 2015. Т. 14, N 4. С. 13-20.
16. MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and homocysteine levels in primary open angle and primary closed angle glaucoma / S. Micheal [et al.] // *Mol Vis*. 2009. Vol. 15. P. 2268-2278.
17. Levels and activation of matrix metalloproteinases in aqueous humor are elevated in uveitis-related secondary glaucoma / M. Määttä [et al.] // *Glaucoma*. 2006. Vol. 15(3). P. 229-237. DOI: [10.1097/01.ijg.0000212229.57922.72](https://doi.org/10.1097/01.ijg.0000212229.57922.72)
18. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы / М.Ю. Кириленко [и др.] // *Вестник офтальмологии*. 2017. Т. 133, N 3. С. 9-15.
19. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of central Russia / E. Tikunova [et al.] // *International Journal of Ophthalmology*. 2017. Vol. 10(10). P. 1490-1494. DOI: [10.18240/ijo.2017.10.02](https://doi.org/10.18240/ijo.2017.10.02)
20. Тикунова Е.В., Чурносков М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме // *Вестник офтальмологии*. 2014. N 5. С. 96-99.
21. Старикова Д.И., Чурносков М.И. Особенности течения и клинических проявлений первичной открытоугольной глаукомы у населения центрального региона Российской Федерации // *Современные технологии в офтальмологии*. 2018. N 4. С. 221-223.
22. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients / O. Golubnitschaja [et al.] // *J Glaucoma*. 2004. Vol. 13(1). P. 66-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00061198-200402000-00013>
23. Lack of association between the rs2664538 polymorphism in the MMP-9 gene and primary angle closure glaucoma in Singaporean subjects / T. Aung [et al.] // *J Glaucoma*. 2008. N 4. P. 257-258. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c3aa5>
24. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma / L. Markiewicz [et al.] // *Acta Ophthalmol*. 2013. Vol. 91(7). P. 516-523. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.12149>
25. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population / S. Micheal [et al.] // *Mol Vis*. 2013. N 19. P. 441-447.
26. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women / I. Ponomarenko [et al.] // *GENE*. 2019. Vol. 686. P. 228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

27. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, N 1. С. 4-21. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1

28. Wang X., Khalil R.A. Chapter Eight – Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease // *Advances in Pharmacology*. 2018. Vol. 81. P. 241-330. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>

29. Next generation matrix metalloproteinase inhibitors – Novel strategies bring new prospects / M. Levin [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2017. Vol. 1864, N 11(A). P. 1927-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.009>

30. 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*. 2019. Vol. 00. P. e23105. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23105>

31. Extracellular MMP-9-Based Assessment of Ocular Surface Inflammation in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma / A. Zaleska-Zmijewska [et al.] // *J Ophthalmol*. 2019. Vol. 3. P. 1240537. DOI: 10.1155/2019/1240537

32. Novel STAT binding elements mediate IL-6 regulation of MMP-1 and MMP-3 / S.J. Cutler [et al.] // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08581-y>

33. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma / S. Rönkkö [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007. Vol. 245(5). P. 697-704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0440-1>

34. Manabe S., Gu Z., Lipton S.A. Activation of matrix metalloproteinase-9 via neuronal nitric oxide synthase contributes to NMDA-induced retinal ganglion cell death // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2005. Vol. 46(12). P. 4747-4753. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0128>

35. Association of the single nucleotide polymorphisms in the extracellular matrix metalloprotease-9 gene with PACG in southern China / Y. Cong [et al.] // *Mol. Vis*. 2009. Vol. 15. P. 1412-1417.

36. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in

open angle glaucomas / G. Mossböck [et al.] // *Mol Vis*. 2010. Vol. 16. P. 1764-70.

References

1. 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 Jun 11;9(1):2278. DOI: 10.1038/s41467-018-04555

2. Tikunova EV, Churnosov MI. [Genetic studies in primary open-angle glaucoma]. *Bulletin of Ophthalmology*. 2014;130(5):96-99. Russian.

3. Leruez S, Marill A, Bresson T, et al. A Metabolomics Profiling of Glaucoma Points to Mitochondrial Dysfunction, Senescence, and Polyamines Deficiency / *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Sep 4;59(11):4355-4361. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24938>

4. Neroeva VV. [Ophthalmology: Clinical Recommendations] [Internet]. M.: ГЭОТАР-Медиа; 2018 [cited 2019 Dec 12]. Available from: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448113.html>. Russian.

5. Krzyżanowska-Berkowska P, Czajor K, Helemejko I, et al. Relationship between the rate of change in lamina cribrosa depth and the rate of retinal nerve fiber layer thinning following glaucoma surgery. *PLoS One*. 2018 Nov 6;13(11):e0206040. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206040>

6. Kuryshva NI, Parshunina OA, Arjevnikov TD, et al. [Search for new markers in the early diagnosis of primary open-angle glaucoma]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2015;3:23-29. Russian.

7. Markiewicz L, Pytel D, Mucha B, et al. 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;2015:812503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/812503>

8. Markiewicz L, Majsterek I, Przybyłowska K, et al. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2013 Nov;91(7):516-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.12149>

9. Starikova DI, Churnosov MI. [Genetic studies in primary open-angle glaucoma]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2017;17(1):49-52. Russian.

10. Starikova DI, Churnosov MI. [Modern views on the molecular basis of etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2017;3:80-83. Russian.
11. Gharakhani 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 Feb 15;8(1):3124. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20435-9>.
12. Kim EM, Hwang O. Role of matrix metalloproteinase-3 in neurodegeneration. *J Neurochem*. 2011;116(1):22-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07082.x>
13. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018 Apr 15;27(8):1486-1496. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
14. Rönkkö S, Rekonen P, Kaarniranta K, et al. 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0440-1>
15. Arapiev MU, Lovpache DN, Slepova OS, et al. [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. Russian.
16. Micheal S, Qamar R, Akhtar F, et al. MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and homocysteine levels in primary open angle and primary closed angle glaucoma. *Mol Vis*. 2009;15:2268-2278.
17. Määttä M, Tervahartiala T, Vesti E, et al. Levels and activation of matrix metalloproteinases in aqueous humor are elevated in uveitis-related secondary glaucoma. *Glaucoma*. 2006;15(3):229-237. DOI: [10.1097/01.ijg.0000212229.57922.72](https://doi.org/10.1097/01.ijg.0000212229.57922.72)
18. Kirilenko MYu, Tikunova EV, Sirotnina SS, et al. [The study of the associations of genetic polymorphisms of growth factors with the development of primary open-angle glaucoma]. *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(3):9-15. Russian.
19. Tikunova E, Ovtcharova V, Reshetnikov E, et al. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of central Russia. *International Journal of Ophthalmology*. 2017;10(10):1490-1494. DOI: [10.18240/ijo.2017.10.02](https://doi.org/10.18240/ijo.2017.10.02)
20. Tikunova EV, Churnosov MI. [Genetic studies in primary open-angle glaucoma]. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(5):96-99. Russian.
21. Starikova DI, Churnosov MI. [Features of the course and clinical manifestations of primary open-angle glaucoma in the population of the central region of the Russian Federation]. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018;(4):221-223. Russian.
22. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Liu R, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2004;13(1):66-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00061198-200402000-00013>
23. Aung T, Yong VH, Lim MC, et al. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815c3aa5>
24. Markiewicz L, Majsterek I, Przybyłowska K, et al. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1 β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2013 Nov;91(7):516-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.12149>
25. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population. *Mol Vis*. 2013;19:441-7.
26. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *GENE*. 2019 Feb 20;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
27. Ponomarenko IV. [Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review)]. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):4-21. Russian. DOI: [10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1](https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1)
28. Wang X, Khalil RA. Chapter Eight – Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241-330. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
29. Levin M, Udi Y, Solomonov ISI, et al. Next generation matrix metalloproteinase inhibi-

tors – Novel strategies bring new prospects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2017;1864(11(A)):1927-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.009>

30. 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*. 2019 Nov 12;00:e23105. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23105>

31. Zaleska-Żmijewska A, Strzemecka E, Wawrzyniak ZM, et al. Extracellular MMP-9-Based Assessment of Ocular Surface Inflammation in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2019 Apr 3;2019:1240537. DOI: [10.1155/2019/1240537](https://doi.org/10.1155/2019/1240537)

32. Cutler SJ, Doecke JD, Ghazawi I, et al. Novel STAT binding elements mediate IL-6 regulation of MMP-1 and MMP-3. *Sci Rep*. 2017; 7:1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08581-y>

33. Rönkkö S, Rekonen P, Kaarniranta K, et al. 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0440-1>

34. 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):4747-53. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0128>

35. Cong Y, Guo X, Liu X, et al. Association of the single nucleotide polymorphisms in the extracellular matrix metalloproteinase-9 gene with PACG in southern China. *Mol. Vis*. 2009;15:1412-1417.

36. Mossböck G, Weger M, Faschinger C, et al. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas. *Mol Vis*. 2010 Aug 28;16:1764-70.

Статья поступила в редакцию 13 октября 2019 г.
Поступила после доработки 23 декабря 2019 г.
Принята к печати 12 января 2020 г.

Received 13 October 2019

Revised 23 December 2019

Accepted 12 January 2020

Информация об авторе

Дина Ильсуровна Свинаярева, врач-офтальмолог, НП «Офтальмологический Центр «Поколение», E-mail: din77din@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7866-3494.

Information about the author

Dina I. Svinareva, Ophthalmologist, Ophthalmological Center «Generation», E-mail: din77din@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7866-3494.