



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 ММП). ММП 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 ММП-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 ММП-1 и ММП -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 Центрального 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 остеопонтин [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., Чурносов 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. Lereuz [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. Määtä [et al.] // *Glaucoma*. 2006. Vol. 15(3). P. 229-237. DOI: [10.1097/01.jgg.0000212229.57922.72](https://doi.org/10.1097/01.jgg.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. Krzyzanowska-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. 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 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, Kaamiranta 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

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, Kaamiranta 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 metalloprotease-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.

Информация об авторе

Дина Ильсуровна Свинаярева, врач-офтальмолог, НИП «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.

Статья поступила в редакцию 13 октября 2019 г.
Receipt date 2019 October 13.

Статья принята к публикации 12 января 2020 г.
Accepted for publication 2020 January 12.