



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»

ШКОЛА БИОМЕДИЦИНЫ

ОТЧЕТ по итогам Производственной практики Б2.П.6 «Научно- исследовательская работа»_

Студента(тки) Духтаевой Малики

6 курса С7114 группы специальность - Лечебное дело

Тема НИР: Механизм влияния аналогов простагландинов на систему
металлопротеиназ.

Владивосток, 2020

Оглавление

Оглавление.....	2
Обозначения и сокращения.....	3
Введение.....	4
1 Глаукома.....	5
2 Взаимосвязь экстрацеллюлярного матрикса и металлопротеиназ.....	6
3 Действие аналогов простагландинов на экстрацеллюлярный матрикс.....	8
4 Материалы и методы.....	10
5 Результаты исследования.....	13
6 Обсуждение полученных результатов.....	15
Заключение.....	16
Список литературы.....	17
Приложение А.....	21

Обозначения и сокращения

ВГД		-		внутриглазное давление
П		-		первичная открытоугольная глаукома
ОУГ				
Т		-		тканевые ингибиторы металлопротеиназ
ИМП				
Э		-		экстрацеллюлярный (внеклеточный) матрикс
ЦМ				
М		-		матриксные металлопротеиназы
MPs				
М		-		матриксная металлопротеиназа 2
MP-2				
М		-		матриксная металлопротеиназа 8
MP-8				
М		-		матриксная металлопротеиназа 9
MP-9				
-				
-				
-				
-				
-				
-				
-				

Введение

Глаукома – одна из самых важных медико-социальных проблем в офтальмологии. Она является второй, после катаракты, в мировом рейтинге причин необратимой потери зрения: от 10 до 25 % всех случаев заболевания заканчиваются слепотой. По статистическим данным около 50 % больных с глаукомой даже не подозревают о своем заболевании и обращаются к офтальмологу впервые только тогда, когда до 40 % зрительного нерва уже атрофировано.

Согласно данным ВОЗ, количество пациентов, которые страдают глаукомой, составляет более 105 млн. человек в мире, и в ближайшем будущем увеличится еще на 10 млн. От глаукомы каждую минуту необратимо теряет зрение 1 человек в мире, а каждые 10 минут – 1 ребенок. В России, согласно статистике, каждый пятый необратимо теряет зрение.

Исходя из этого, глаукома является актуальной офтальмологической проблемой в мире, которая приводит к инвалидизации, снижению качества жизни и значительному экономическому бремени для людей и общества. Большая распространенность данной патологии среди населения, трудности в диагностировании на ранних этапах и серьезный неблагоприятный исход определяют постоянный интерес врачей и исследователей к данному заболеванию.

Поэтому крайне важно диагностировать глаукому на ранних стадиях и назначить пациенту лечение, которое позволит стабилизировать процесс, и не допустить снижения зрительных функций.

1 Глаукома

«Глаукома является одной из основных причин слепоты и инвалидности по зрению во всем мире и до сих пор остается важнейшей медицинской и социальной проблемой» [3,5,20]. Кроме того, в последнее время наблюдается «омоложение» глаукомной патологии. «Установили, что она является распространенной причиной слепоты, в возрасте старше 40 лет и поражает 64,3 миллиона взрослых во всем мире» [20]. «Во многих развитых странах мира на долю глаукомы приходится 13-18 % всей слепоты» [2]. В России глаукома занимает первое место среди причин слепоты и слабовидения.

«По своей этиологии глаукома является гетерогенным заболеванием глаз, при котором происходит постепенная дегенерация ганглиозных клеток сетчатки и прогрессирующая дегенерация зрительного нерва» [33]. Несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы о патогенезе глаукомы остаются до сих пор неизвестными. Доказано, что нарушение оттока водянистой влаги, которое обусловлено недостаточностью трабекулярной сети (увеличение толщины структуры трабекулы, уменьшение межтрабекулярного пространства), приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД). А повышение внутриглазного давления, в свою очередь, приводит к механической компрессии, результатом которой является атрофия зрительного нерва. «Известно, что такие факторы риска как возраст, повышенное внутриглазное давление, диабет, сосудистые факторы, миопия, курение сигарет и положительный семейный анамнез значительно увеличивает риск глаукомы» [12,28]. «Так же во многих исследованиях говорится о связи между полиморфизмом гена матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и глаукомой» [25].

2 Взаимосвязь экстрацеллюлярного матрикса и металлопротеиназ

В последнее время все больше исследований было посвящено изучению экстрацеллюлярному матриксу (ЭЦМ), а именно его роли в регуляции функционирования соединительных тканей. Ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза играет сбалансированность таких процессов, как биосинтез и разрушение внеклеточных структур. «Доказано, что при нарушении метаболизма ЭЦМ в трабекулярной ткани, зоне увеосклерального оттока, а так же ДЗН нерва и слое ГКС является проявлением глаукомного процесса и во многом определяет его течение» [3]. «При глаукоматозной невропатии зрительного нерва происходит ремоделирование внеклеточного матрикса вследствие активации металлопротеиназы, что в свою очередь приводит к потере ганглиозных клеток сетчатки и аксонов в головке зрительного нерва» [22].

Матриксные металлопротеиназы представляют собой группу цинк- и кальций- зависимых внеклеточных эндопептидаз, и считаются важными медиаторами в патогенезе различных заболеваний. ММП являются антагонистами тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), они участвуют в гомеостазе и ремоделировании внеклеточного матрикса. «Некоторые подтипы металлопротеиназ секретируются при нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, репродукция, ангиогенез, развитие костей, заживление ран, миграция клеток, но при неправильной экспрессии ММП» [22,25] нарушается протеолитический баланс и это в свою очередь приводит к таким патологическим состояниям, как артрит, ишемическая болезнь сердца, внутримозговое кровоизлияние, хронической болезни легких, прогрессирование опухоли, инвазия и метастазирование [17,29].

«Активность ТИМП ответственна за уменьшение роста опухоли и ингибирование роста эндотелиальных клеток, индуцированное основным фактором роста фибробластов. ТИМП-1 и ТИМП-2 обладают антиапоптотической активностью» [32]. Поэтому необходимо поддержание равновесия между активностью ММП и ТИМП для нормального протекания физиологических процессов. А при развитии глаукомы дисбаланс между ММП и ТИМП может нарушить обмен ЭЦМ в

сетчатке трабекулы и повысить устойчивость к оттоку слезной жидкости, что в конечном итоге может привести к повышению ВГД и глаукоме.

В последнее время интерес у ученых повысился к определению локального уровня медиаторов, которые отражают состояние межклеточного матрикса, у пациентов с глаукомой. «Исследования показали аномальную активацию в слезной жидкости матриксных металлопротеиназ, в частности ММП-9, которые запускают внеклеточный сигнальный каскад, приводящий к апоптозу» [22,25]. Так как забор слезной жидкости является малоинвазивной процедурой, то это является самым удобным объектом для диагностики.

3 Действие аналогов простагландинов на экстрацеллюлярный матрикс

При глаукоме может иметь важное значение анализ активности ферментов в слезной жидкости при лечении аналогами простагландинов.

Существуют уже утвердившиеся подходы в лечении пациентов с ПОУГ, где в большинстве случаев начинают лечение с назначения местной медикаментозной терапии, которая направлена на снижение уровня внутриглазного давления. Согласно рекомендациям в последние годы препаратами первой линии являются аналоги простагландинов, которые могут использоваться в качестве моно-, а также в комбинированной терапии у пациентов с глаукомой. «Их преимущество состоит в том, что они обладают выраженным гипотензивным эффектом до 24 часов после последней инстилляции [8], имеют небольшое число системных побочных реакций и удобным режимом дозирования».

Механизм действия аналогов простагландинов заключается в том, что они усиливают отток внутриглазной жидкости по увеосклеральному заднему и по переднему пути (вдоль волокон цилиарной мышцы в супраувеальное пространство). При их применении повышается активность MMP, которые, в свою очередь, разрушают коллагеновые фибриллы экстрацеллюлярного матрикса, и как следствие - релаксация цилиарной мышцы, ремодуляция экстрацеллюлярного матрикса, снижение гидравлического сопротивления ткани и увеличение оттока внутриглазной жидкости.

Наиболее популярным препаратом аналогов простагландина, который используется в офтальмологической практике, является латанопрост 0,005 %. «Так как он обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью [4,11,14,15], по сравнению с другими препаратами данной группы, при которых риск развития побочных реакций, таких как гиперемия конъюнктивы, возникновение пигментации в периокулярных зонах, гораздо выше» [14,21]. «Латанопрост оказывает длительное гипотензивное действие (24 часа) благодаря своей высокой липофильности пролекарства и последующим накоплением в роговице активной деэтерифицированной формы препарата» [1].

Целью этого исследования является оценить эффективность аналогов простагландинов при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

- а. Найти предикторы эффективности простагландинов.
- б. Оценить на основании результатов исследования эффективность простагландинов у пациентов с ПОУГ.
- в. Разработать клинические критерии, которые определяют наибольшую эффективность при лечении аналогами простагландинов.

4 Материалы и методы

Всего было обследовано 136 глаз.

а. Локальный уровень MMP-9 в слезной жидкости был исследован в 48 глазах с ПОУГ I-III стадиями. Количество глаз с I стадией составило 17 (35,4 %) глаз, со II стадией - 17 глаз (35,4%), III стадией - 14 глаз (29,2%). Контрольную группу составили 4 практически здоровых добровольца (8 глаз) сопоставимого возраста.

б. Локальный уровень MMP-8 в слезной жидкости был исследован в 39 глазах с ПОУГ. Контрольную группу составили 5 практически здоровых добровольца (10 глаз) сопоставимого возраста.

в. Локальный уровень MMP-2 в слезной жидкости был исследован в 49 глазах с ПОУГ. Контрольную группу составили 5 практически здоровых добровольца (10 глаз) сопоставимого возраста.

Материалом исследования была слезная жидкость, в которой была проведена количественная оценка уровней MMP-2, MMP-8, MMP-9 методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием специфических тест- систем «R&D Diagnostics Inc.» (USA), согласно прилагаемых инструкций. Забор слезной жидкости производился после раздражения парами аммиака, инсулиновым шприцем из внутреннего угла глаза. Учет результатов проводился при помощи иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Количество выражали в нг/мл.

Для оценки достоверности экспериментальных данных был рассчитан коэффициент Стьюдента для группы контроля и экспериментальных групп MMP-2, MMP-8 и MMP-9 по стадиям. Результаты приведены в таблице 1.

Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: средняя арифметическая (M), средняя ошибка средней арифметической (m), объем анализируемой подгруппы (n), эмпирическое значение T- критерия Стьюдента, табличное значение критерия Стьюдента t' . Рассчитывался коэффициент Стьюдента и сравнивался с табличными данными при уровне доверительной вероятности 95 %.

Таблица 1

	Контроль	ММР-2	Контроль	ММР-8
М, нг/мл	58,47	67,81	7,40	21,91
m, нг/мл	17,54	34,05	3,50	22,33
n	10	49	10	39
t		1,27		3,88
t'		2,00		3,51
	Контроль	ММР-9 (I стадия)	ММР-9 (II стадия)	ММР-9 (III стадия)
М, нг/мл	5,39	5,18	64,16	128,99
m, нг/мл	4,30	3,99	121,75	185,46
n	8	17	17	14
t		0,12	1,99	2,49
t'		2,07	2,07	2,09

Для оценки эффективности также были проведены соответствующие расчеты, результаты которых приведены в таблице 2, и на основе этих расчетов были построены графики (приложение А).

Таблица 2

	MMP-2 M ± m нг/мл	MMP-8 M ± m нг/мл	
Эффективность простагландинов, n=	83,03 ± 38,92 n=28	22,04 ± 25,04 n=24	
Неэффективность простагландинов, n=	47,52 ± 26,28 n=21	21,71 ± 18,89 n=18,89	
MMP-9 M ± m нг/мл			
	I стадия	II стадия	III стадия
Эффективность простагландинов, n=	4,51 ± 4,37 n=11	15,71 ± 6,13 n=9	21,25 ± 6,38 n=5
Неэффективность простагландинов, n=	6,42 ± 3,14 n=6	118,68 ± 180,51 n=8	188,85 ± 222,87 n=9

5 Результаты исследования

Наиболее значимым показателем, который отличает группу контроля от группы пациентов с ПОУГ, оказался уровень ММР-9 на II и III стадии. (таблица 1). Уже на начальной стадии заболевания содержание ММР-9 в слёзной жидкости был выше, чем в норме. Уровень ММР-9 у пациентов с ПОУГ с прогрессированием болезни значительно возрастал, и на III стадии составляло 188 нг/мл. Поэтому можно с уверенностью сказать, что уровень ММР-9 в слезной жидкости является наиболее значимым показателем, по которому мы можем судить об эффективности лечения аналогами простагландинов.

Как видно на рисунке 3, приложение А, и в таблице 2, если уровень ММР-9 на I стадии будет ниже уровня контроля, и интервальные значения будут составлять $4,5 \pm 4,4$ нг/мл, то в таком случае лечение аналогами простагландинов будет эффективным.

На II стадии ПОУГ было выявлено, что лечение аналогами простагландинов будет эффективно у пациентов, если значение ММР-9 будет составлять $15,7 \pm 6,17$ нг/м (таблица 2; рисунок 4, приложение А). Но если значения ММР-9 превышают данные значения, то лечение аналогами простагландинов можно считать неэффективным, поэтому на данной стадии ПОУГ данное лечение не стоит рассматривать в качестве базисной терапии.

Лечение аналогами простагландинов на III стадии, судя по результатам исследования, было самым неэффективным (таблица 2). Лечение данными препаратами было эффективно только у 55 % пациентов. Интервал значений, при котором лечение было эффективным, варьируется в пределах $21,2 \pm 6,4$ нг/мл (таблица 2; рисунок 5, приложение А).

При лечении аналогами простагландинов у пациентов с ПОУГ, если уровень ММР-2 составляет $83,03 \pm 38,9$ нг/мл, то лечение у 57 % пациентов было эффективным (таблица 2; рисунок 1, приложение А). Но при любых отклонениях ММР-2 от этого интервала лечение можно не рассматривать.

По результатам исследований видно (таблица 2; рисунок 2, приложение А), что уровень ММР-8 у больных с ПОУГ значительно

превышает контроль. Лечение простагландинами эффективно в 62 %, при значениях ММР-8 в интервале $22.03 \pm 25,03$ нг/мл, но если значение ММР-8 будет ниже данного интервала, то лечение следует считать неэффективным, и следует использовать в качестве терапии другие методы лечения.

6 Обсуждение полученных результатов

ММРs являются ключевыми молекулами, которые участвуют в гомеостазе внеклеточного матрикса (ЭЦМ), и регулируются тканевыми ингибиторами, такими как TIMP-1. Эти молекулы экспрессируются в ответ на воспалительный процесс, такой как глаукома, например. Известно, что воспаление вызывает экспрессию ММР, которые являются главным механизмом баланса между образованием и деградацией ЭЦМ.

Результаты этого исследования свидетельствуют о повышенной экспрессии ММР-9 в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ, которые получали терапию аналогами простагландинов. «Также, при анализе локального уровня ММР-9 в слезной жидкости было установлено, что уровень ММР-9 у пациентов с ПОУГ с прогрессированием болезни значительно возрастал, данное заключение согласуется с более ранними исследованиями» [7,18,19,34].

Поэтому можно сделать вывод, что изменение концентрации ММРs у пациентов с ПОУГ свидетельствует о нарушении тканевого барьерного равновесия на локальном уровне.

Измерение локального уровня ММР-9 в слезной жидкости может служить важным диагностическим маркером прогрессирования глаукомы, а также низкая концентрации ММР-9 в слезной жидкости, по сравнению с сывороткой крови, может служить очень новым диагностическим подходом при глаукоме.

Таким образом, можно сделать вывод, что активность ММР является одним из ведущим фактором в патогенезе глаукомы. И если разработать единый метод и критерии диагностики, то определение ММР в слезной жидкости может использоваться для прогноза течения глаукомы.

Заключение

Одной из главных целей в лечении ПОУГ является ее ранняя диагностика и прогнозирование клинического течения с целью профилактики слепоты и стабилизации патологического процесса. Несмотря на то, что в последние десятилетия в области изучения глаукомы был достигнут большой прогресс, часто в практике врача офтальмолога возникают трудности при диагностике глаукомы.

Данные, которые представлены в данном исследовании, и аналогичные исследования позволяют считать локальный уровень ММР-9 в слезной жидкости достоверным и информативным методом, а также маркером развития и прогрессирования ПОУГ.

Согласно уже утвердившимся подходам в лечении пациентов с ПОУГ, препаратами первой линии являются аналоги простагландинов, которые обладают выраженным гипотензивным эффектом. Так как данная группа препаратов повышает уровень активности ММР, то данные, которые будут получены при их применении, могут быть использованы для регулирования закапывания данных лекарств. По результатам данного исследования, можно сделать вывод, что аналоги простагландинов могут использоваться лишь на ранних стадиях ПОУГ, когда у пациентов еще наблюдается эффективность при их применении. Но по мере прогрессирования заболевания нужно уже рассматривать другие методы лечения, которые будут обладать большей эффективностью.

Таким образом, профиль локального уровня ММР -9 в слезной жидкости может выступать в качестве полезного биомаркера для скрининга глаукомы. Этот метод диагностики может стать одним самых простых и эффективных анализов слезной жидкости для диагностирования глаукомы.

Также рекомендуется продолжать изучение роли металлопротеиназ, чтобы разработать современные методы диагностики и лечения ПОУГ. Ведь дальнейшее их изучение позволит лучше узнать патогенез и создать группу препаратов, которые будут действовать на звенья патогенеза.

Список литературы

1. Астахов, Ю. С. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее / Ю. С. Астахов, П. А. Нечипоренко // Офтальмологические ведомости. - 2017. - Т. 10, № 1. - С. 40-52.
2. Балалин, С. В. Медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы. Индивидуальный подход / С. В. Балалин, В. П. Фокин // РМЖ «Клиническая офтальмология». - 2019. - Т. 19, № 1. - С. 43-48.
3. Белецкая, И. С. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы / И. С. Белецкая, С. Ю. Астахов // Офтальмологические ведомости. - 2015. - Т. 8, № 3. - С. 28-43.
4. Борзунов, О. И. Тафлупрост у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой развитой и далеко зашедшей стадий / О. И. Борзунов, С. А. Коротких // РМЖ «Клиническая офтальмология». - 2015. - Т. 4. - С. 176-180.
5. Егоров, Е. А. Национальное руководство по глаукоме / Е. А. Егоров, В. П. Еричев, Ю. С. Астахов. - ГЭОТАР - МЕДИА, 2015. - 456 с.
6. Захарова, М. А. Текущее отношение к назначению препаратов простагландинового ряда при необходимости выполнения факоэмульсификации катаракты у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / М. А. Захарова, А. В. Куроедов // РМЖ «Клиническая офтальмология». - 2016. - Т. 16, № 3. - С. 159-165.
7. Матриксная металлопротеиназа - 9 как биомаркер первичной открытоугольной глаукомы / В. А. Соколов, О. Н. Леванова, А. А. Никифоров // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. - 2013. - № 4. - С. 139-142.
8. Егорова, Е. А. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева // ГЭОТАР-Медиа. - 2015. - № 3. - С. 190-197.
9. Особенности иммунопатогенеза и дополнительные дифференциальные маркеры первичной открытоугольной и первичной закрытоугольной глауком / Е. В. Маркелова, А. С. Хохлова,

А. В. Кириенко [и др.] // Медико - фармацевтический журнал «Пульс». - 2016. - Т. 18, № 2. - С. 613-621.

10. Рукина, Д. А. Значение матриксной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Д. А Рукина, А. В. Кириенко // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - № 3. - С. 41-43.

11. Alm, A. Side effects associated with prostaglandin analog therapy / A. Alm, I. Grierson, M. B. Shields // Survey Of Ophthalmology. - 2008. - Vol. 53(6). - P. 93-105.

12. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus / H. C Lin, J. D Stein, B Nan, [et al.] // Jama Ophthalmology. - 2015. - Vol. 133(8). - P. 915-923.

13. Bimatoprost, Latanoprost, and Tafluprost Induce Differential Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases / H. Yamada, M. Yoneda, M. Goshō [et al.] // BMS Ophthalmology. - 2016. - Vol. 16(1). - P. 1-6.

14. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension / L. Lin, Y. J. Zhao, P. T. Chew [et al.] // Ann Pharmacother. - 2014. - Vol. 48(12). - P. 1585-1593.

15. Cucherat, M. Relative Efficacy And Safety Of Preservative-Free Latanoprost (T2345) For The Treatment Of Open- Angle Glaucoma And Ocular Hypertension: An Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis Of Randomized Clinical Trials / M. Cucherat, I. Stalmans, J. F. Rouland // J Glaucoma. - 2014. - Vol. 23(1). - P. 69-75.

16. Effect of Prostaglandin Analogues on Tear Proteomics and Expression of Cytokines and Matrix Metalloproteinases in the Conjunctiva and Cornea / H. Lopilly Park, J. H Kim, K. M. Lee [et al.] // Experimental eye research. - 2012. - Vol. 94(1). - P. 13-21.

17. Extracellular matrix turnover in coronary artery ectasia patients / R. Liu, L. Chen, W. Wu [et al.] // *Molecular vision*. - 2016. - Vol. 31(3). - P. 351-359.
18. Extracellular MMP-9-Based Assessment of Ocular Surface Inflammation in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma / A. Zaleska, E. Strzemecka, Z. Wawrzyniak [et al.] // *Journal of Ophthalmology*. - 2019. - Art. 1240537.
19. Functional Activity of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Tears of Patients With Glaucoma / P. Sahay, A. Rao, D. Padhy // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2017. - Vol. 58(6). - P. 106-113.
20. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040 a systematic review and meta-analysis / Yih-Chung Tham, Bsc Hons, Xiang Li, Bsc [et al.] // *American Academy of Ophthalmology*. - 2014. - Vol. 121(11). - P. 2081-2090.
21. Lee, A.J. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension / A. J. Lee, P. McCluskey, // *Clinical Ophthalmology*. - 2010. - Vol. 4. - P. 741-764.
22. Metalloproteinase 9 and TIMP-1 expression in retina and optic nerve in absolute angle closure glaucoma / R. Zalewska, R. Reszec, W. Kisielewski [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. - 2016. - Vol. 61(1). - P. 6-10.
23. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension / M. Orme, S. Collins, H. Dakin [et al.] // *Current Medical Research & Opinion*. - 2010. - Vol. 26(3). - P. 511-528.
24. O'Callaghan, J. Open-angle Glaucoma: Therapeutically Targeting the Extracellular Matrix of the Conventional Outflow Pathway / J. O'Callaghan, P. S. Cassidy, P. Humphries // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. - 2017. - Vol. 21(11). - P. 1037-1050.

25. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population / S. Micheal, S. Yousaf, M. I. Khan [et al.] // *Molecular vision*. - 2013. - Vol. 19. - P. 441-447.
26. Predicting the Probability of Development and Progression of Primary Open Angle Glaucoma by Regression Modeling / V. G. Likhvantseva, V. A. Sokolov, O. N. Levanova // *Vestnik oftalmologii*. - 2018. - Vol. 134(3). - P. 35-41.
27. Prostaglandin Agonist Effect on Matrix Metalloproteinase Aqueous Levels in Glaucoma Patients / Z. S. Pradhan, R. A. Dalvi, T. Lai [et al.] // *Canadian Journal of Ophthalmology*. - 2015. - Vol. 50(1). - P. 6-10.
28. Risk Factors for Optic Disc Hemorrhage in the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study / R. L Furlanetto, C. G De Moraes, C. C. Teng [et al.] // *American Journal Of Ophthalmology*. - 2014. - Vol. 157(5). - P. 945-952.
29. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease / Z. Navratilova, J. Zatloukal, E. Kriegova [et al.] // *Respirology*. - 2012. - Vol. 17(6). - P. 1006-1012.
30. Tear Biomarkers in Latanoprost and Bimatoprost Treated Eyes / S. Reddy, P. Sahay, D. Padhy [et al.] // *Plos one*. - 2018. - Vol. 13(8). - P. 1-13.
31. TIMP1, TIMP2, and TIMP4 Are Increased In Aqueous Humor From Primary Open Angle Glaucoma Patients / E. A. Briggs, T. Toh, R. Eri [et al.] // *Molecular vision*. - 2015. - Vol. 21. - P. 1162-1172.
32. Visse, R. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of metalloproteinase: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circ Res*. - 2003. - Vol. 92(8). - P. 827-839.
33. Weinreb, R. N. Primary open-angle glaucoma / R. N. Weinreb, P. T. Khaw // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363(9422). - P. 1711-1720.

34. Zhao, F. Role of Matrix metalloproteinase-9 Gene Polymorphisms in Glaucoma: A Hospital-Based Study in Chinese Patients / F. Zhao, Z. Fan, X. Huang // Journal of clinical laboratory analysis. - 2020. - Vol. 34(3). - Art. 23105.

Приложение А

Значение эффективности аналогов простагландинов

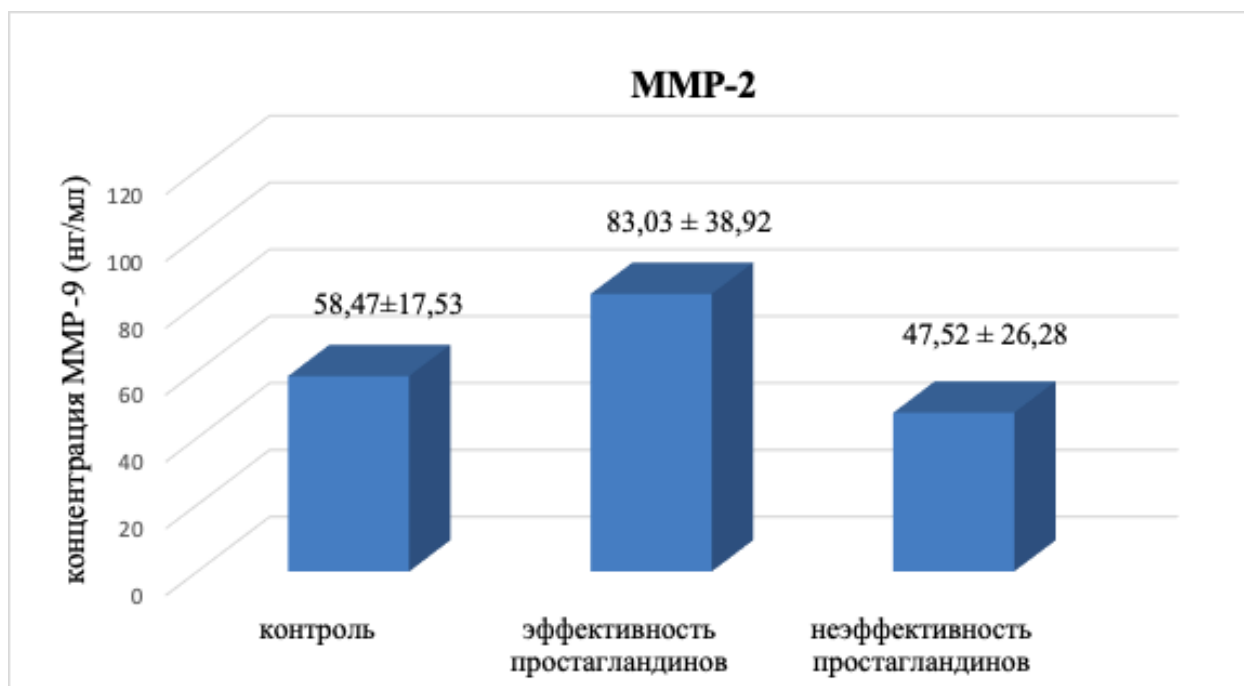


Рисунок 1 - Значение MMP-2 при эффективности лечения аналогами простагландинов

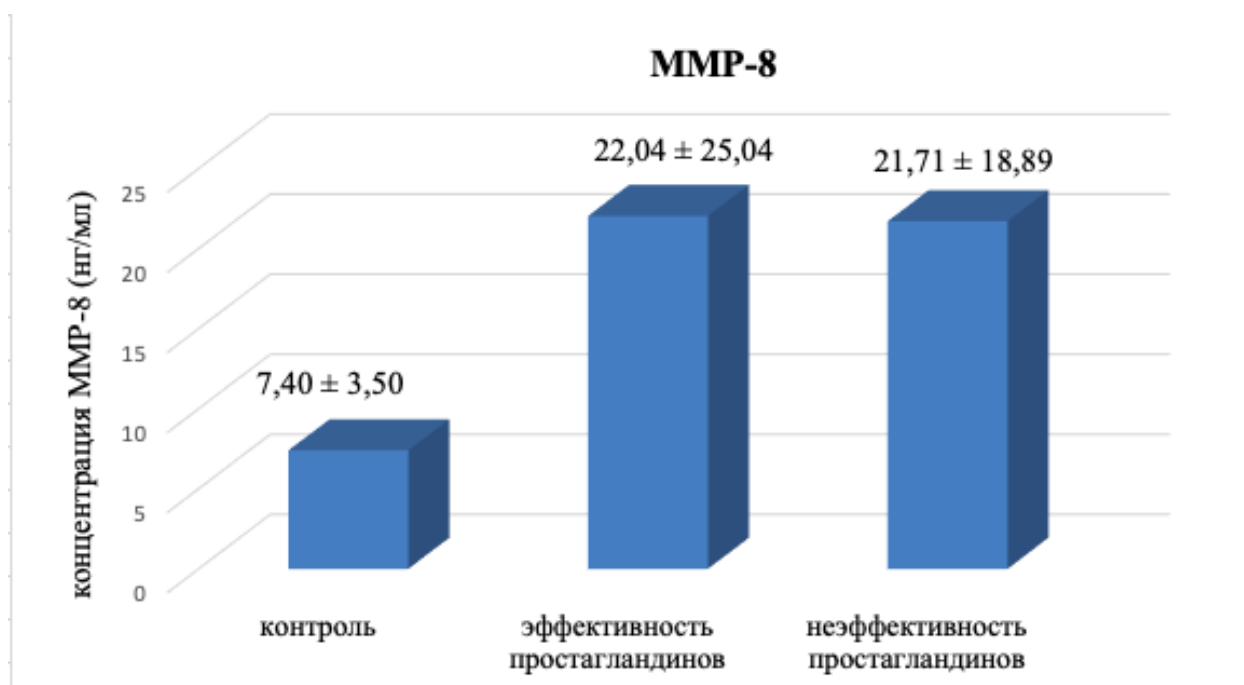


Рисунок 2 - Значение MMP-8 при эффективности лечения аналогами простагландинов

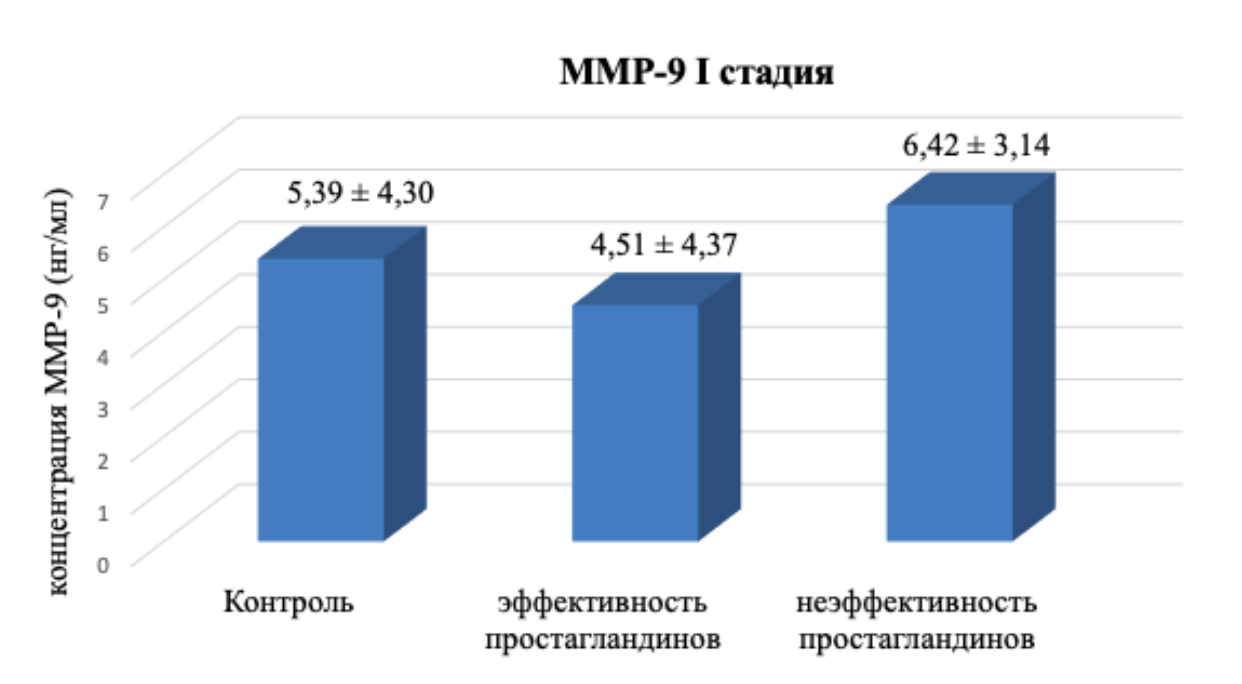


Рисунок 3 – Значение ММР-9 (ПОУГ I стадия) при эффективности лечения аналогами простагландинов

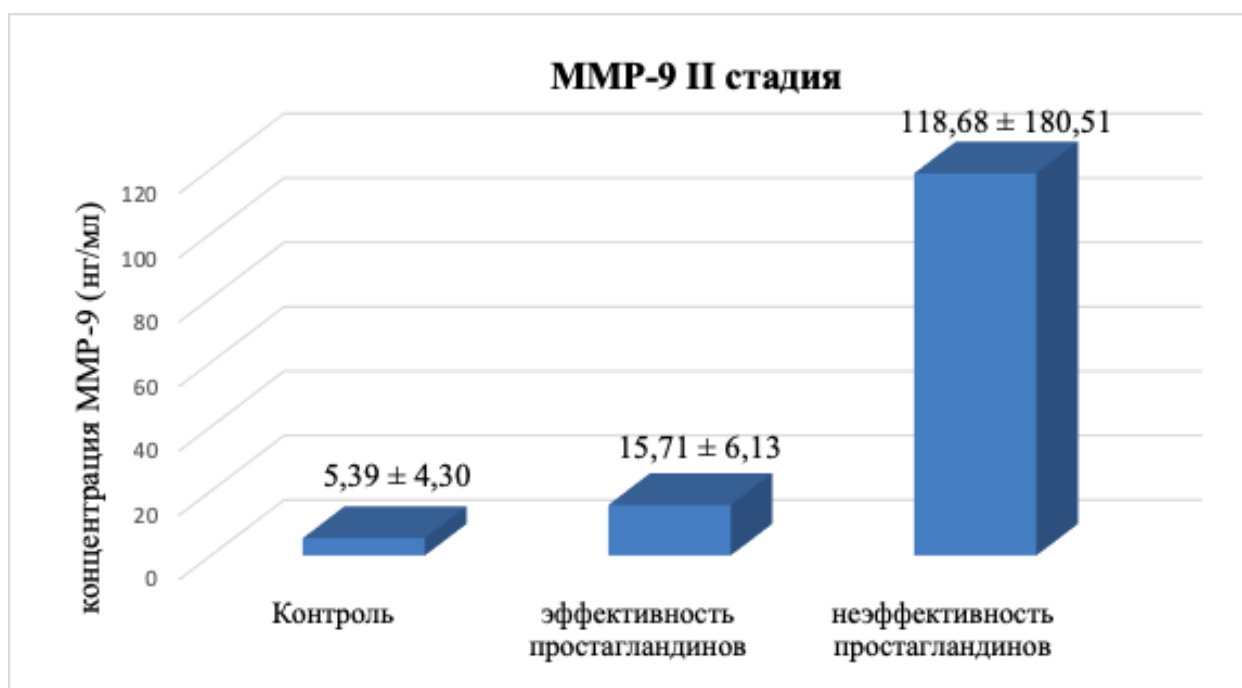


Рисунок 4 – Значение ММР-9 (ПОУГ II стадия) при эффективности лечения аналогами простагландинов

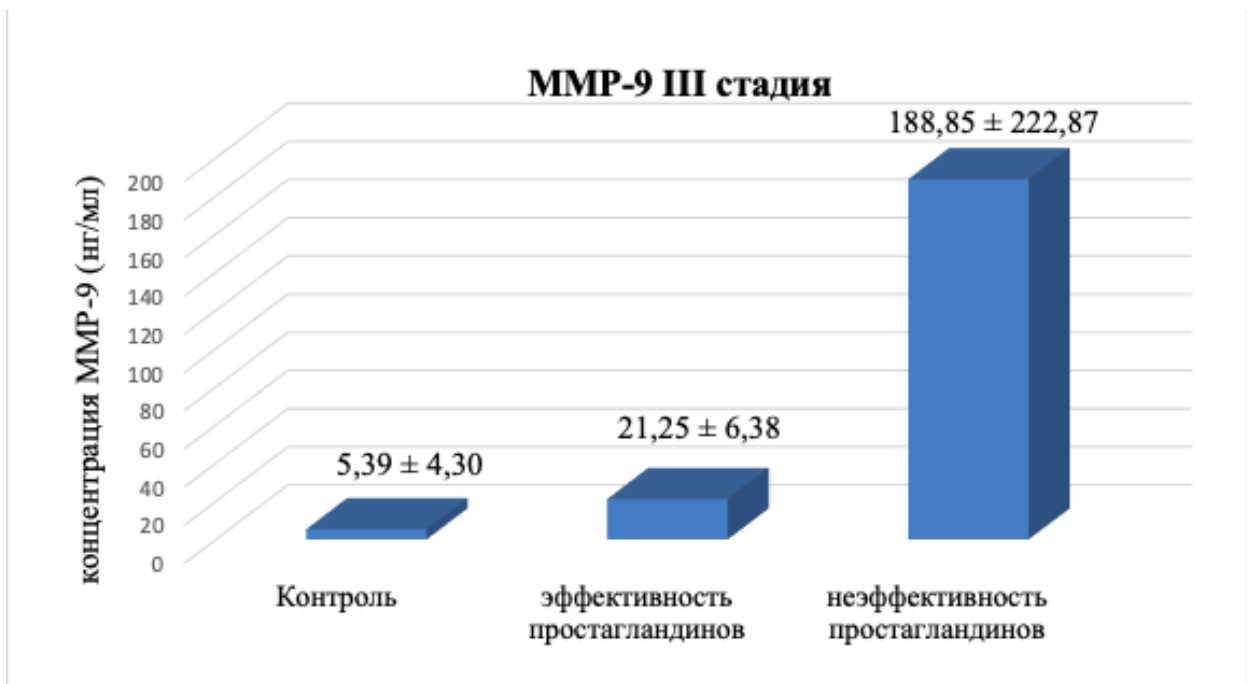


Рисунок 5 – Значение ММР-9 (ПОУГ III стадия) при эффективности лечения аналогами простагландинов