

11. Ivarsen A, Hjortdal J. Correction of myopic astigmatism with small incision lenticule extraction. *J Refract Surg.* 2014; 30 (4): 240–7.

12. Katz T, Wagenfeld L, Galambos P, et al. LASIK versus photorefractive keratectomy for high myopic (> 3 diopter) astigmatism. *J Refract Surg.* 2013; (12): 824–31.

13. Chua WH, Yuen LH, Chua J, et al. Matched comparison of rotational stability of 1-piece acrylic and plate-haptic silicone toric intraocular lenses in Asian eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38 (4): 620–4.

Статья поступила в редакцию 26.09.2022; одобрена после рецензирования 19.10.2022; принята к публикации 18.11.2022. The article was submitted 26.09.2022; approved after reviewing 19.10.2022; accepted for publication 18.11.2022.

Информация об авторах:

Ксения Юрьевна Еременко — ассистент кафедры глазных болезней факультета повышения квалификации, кандидат медицинских наук; **Нина Николаевна Александрова** — доцент кафедры глазных болезней, кандидат медицинских наук.

Information about the authors:

Ksenia Yu. Eremenko — Assistant of the Department of Eye Diseases of the Faculty of Advanced Training, PhD; **Nina N. Aleksandrova** — Assistant Professor of the Department of Eye Diseases, PhD.

УДК 617.7–007.681:577.2(048.8)
VYNARS

Обзор

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ (ОБЗОР)

И.Д. Каменских, Е.В. Веселова, Т.Г. Каменских

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

MOLECULAR BIOMARKERS OF GLAUCOMA (REVIEW)

I. D. Kamenskikh, E. V. Veselova, T. G. Kamenskikh

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: **Каменских И.Д., Веселова Е.В., Каменских Т.Г.** Молекулярные биомаркеры глаукомы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал. Приложение: Офтальмология.* 2022; 18 (4): 676–680. EDN: VYNARS.

Аннотация. Цель: проанализировать имеющиеся в литературе данные о возможностях использования молекулярных биомаркеров глаукомы для раннего выявления механизмов, участвующих в нейрональном повреждении ганглиозных клеток сетчатки. Материалом обзора послужили 30 зарубежных и 10 отечественных источников из медицинских международных баз данных PubMed, Cochrane и электронной библиотеки e-Library, период электронного поиска — 2018–2022 гг. Несмотря на то, что диагностика глаукомы основывается на клинической картине, идентификация молекулярных биомаркеров глаукомы может способствовать ее более ранней диагностике и разработке новых подходов к мониторингу и медикаментозной терапии.

Ключевые слова: глаукома, молекулярные биомаркеры, цитокины, нейродегенерация

For citation: **Kamenskikh ID, Veselova EV, Kamenskikh TG.** Molecular biomarkers of glaucoma (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research. Supplement: Ophthalmology.* 2022; 18 (4): 676–680. EDN: VYNARS. (In Russ)

Abstract. Objective: to analyze the data available in the literature on the possibilities of using molecular biomarkers of glaucoma for early detection of the mechanisms involved in neuronal damage to retinal ganglion cells. The review material was 30 foreign and 10 Russian sources from the medical international databases PubMed, Cochrane and the e-Library electronic library, the electronic search period is 2018–2022. Despite the fact that the diagnosis of glaucoma is based on the clinical picture, the identification of molecular biomarkers of glaucoma may contribute to its earlier diagnosis and the development of new approaches to monitoring and drug therapy.

Keywords: glaucoma, molecular biomarkers, cytokines, neurodegeneration

Введение. Биомаркер — характеристика, которую можно измерить и оценить как показатель нормальных биологических процессов, патологических процессов или ответов на медикаментозное лечение. В последние годы ведется активная работа по выявлению молекулярных биомаркеров глаукомы; их определение может быть полезно для ранней диагностики и определения эффективности терапии [1]. Биомаркерами могут быть практически все результаты лабораторных исследований. Идеальные характеристики биомаркеров — измеримость, высокая чувствительность и специфичность в прогнозировании прогрессирования заболевания.

За последние 10 лет достигнут существенный прогресс в поиске молекулярных биомаркеров для ранней диагностики глаукомы, однако четких практических рекомендаций по использованию этих данных сегодня не существует [2]. Наиболее перспективными в данных исследованиях могли быть зрительный нерв и внутренние слои сетчатки, однако биопсия этих структур невозможна. Водянистая влага (ВВ), стекловидное тело, слезная жидкость и кровь более доступны для проведения анализа, но они удалены от зоны нейродегенерации. Большинство современных исследований, направленных на открытие молекулярных биомаркеров для клинического применения, сосредоточены на выявлении молекулярных и клеточных механизмов, участвующих в нейрональном повреждении ганглиозных клеток сетчатки

Ответственный автор — Татьяна Григорьевна Каменских
Corresponding author — Tatiana G. Kamenskikh
Тел.: +7 (927) 1368905
E-mail: kamtanvan@mail.ru

в жидкостях и тканях организма, включая слезную жидкость, ВВ, стекловидное тело и кровь [1, 3].

Цель — проанализировать имеющиеся в литературе данные о возможностях использования молекулярных биомаркеров глаукомы для раннего выявления механизмов, участвующих в нейрональном повреждении ганглиозных клеток сетчатки.

Материалом обзора послужили 30 зарубежных и 10 отечественных источников из медицинских международных баз данных PubMed, Cochrane и электронной библиотеки e-Library, период электронного поиска — 2018–2022 гг.

Проведены исследования по протеомике и метаболомике для выявления биомаркеров у пациентов с глаукомой различных стадий по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с возрастной катарактой с определением большого количества факторов в различных биологических тканях и жидкостях, включая слезную пленку, ВВ и кровь (сыворотка) [4, 5]. Результатом было получение большого количества белков и метаболитов (> 450), предполагающих связь с заболеванием первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), но вопрос о том, является ли какой-либо из предполагаемых биомаркеров причиной или следствием глаукомы, остается предметом дискуссий. Известно, что повышенное внутриглазное давление является основным фактором риска развития ПОУГ. Это происходит из-за повышенного сопротивления оттоку ВВ через трабекулярную сеть. Патогенные механизмы, ведущие к увеличению сопротивления оттоку ВВ, недостаточно изучены, однако известно, что они связаны с нарушением состава внеклеточного матрикса трабекулы. На состояние внеклеточного матрикса влияет взаимодействие факторов роста, таких как семейство трансформирующих факторов роста (TGF β) и матриксных металлопротеиназ (MMP). Повышенные уровни TGF β -2 приводят к увеличению отложения внеклеточного матрикса (фибронектин), что приводит к нарушению оттока ВВ. Тромбоспондины (TSP-1 и -2) являются важными регуляторами состояния трабекул. TSP-1 участвует в патогенезе ПОУГ посредством активации TGF β -2 в трабекулярной сети. TSP-2 способен опосредовать активность MMP 2 и 9. Экспрессию TSP-1 и -2 изучали в трабекуле глаза человека с помощью иммуноцитохимии, иммуноблоттинга после обработки TGF β -2 и дексаметазоном. Уровень белка фибронектина определяли в клетках трабекул с помощью иммуноблоттинга после обработки TSP-1 или -2. Обработка TSP-2 повышала экспрессию белка фибронектина, TSP-1 не влиял на уровни белка фибронектина в трабекуле. Таким образом, TSP-2 может быть вовлечен в патогенез ПОУГ и способствовать повышению уровня внутриглазного давления за счет увеличения отложения фибронектина в трабекуле в ответ на TGF β -2 [6].

Проведено молекулярно-генетическое исследование восьми полиморфных локусов генов MMP. Исследование показало то, что межгенные взаимодействия полиморфных локусов MMP ассоциированы с формированием ПОУГ у мужчин [7]. Проводилась оценка уровней оксида азота, эндотелина-1, TGF β -1 в сыворотке крови пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой (ПЭГ) для определения их роли в развитии и прогрессировании данного вида патологии. Концентрации TGF β -1 и эндотелина-1 в сыворотке крови были повышены, а содержание оксида азота снижено у пациентов с ПЭГ в сравнении с группой контроля. Определена линейная зависимость между

концентрацией эндотелина-1, оксида азота, TGF β -1 в сыворотке крови и стадией псевдоэкссфолиативной глаукомы [8]. Изучено содержание TGF β -2 в ВВ, полученной при исследовании (ELISA) 126 глаз больных глаукомой. Концентрация TGF β -2 у пациентов с ПОУГ достоверно выше, чем в контрольной группе. TGF β -2 у пациентов с высоким внутриглазным давлением (> 21 мм рт. ст.) достоверно выше, чем у пациентов с нормальным внутриглазным давлением [9, 10].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) открыт в 1989 г. Это основной ангиогенный фактор, принимающий участие в новообразовании сосудов. Нормальное развитие сосудов и нервной ткани глаза возможно только при присутствии различных концентраций разных изоформ VEGF. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ишемия и аксонотомия активизируют выработку VEGF ганглиозными клетками сетчатки. Выявлено повышение уровня VEGF в субретинальной жидкости, мембранах и стекловидном теле у больных глаукомой [11].

Проанализирована панель цитокинов, включая интерлейкины: IL-1 β , -2, -6, -7, -8, -10, -17A, -23, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли (TNF- α), плацентарный фактор роста (PIGF) и VEGF у пациентов с глаукомой, возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), тапеторетинальной абнотрофией (ТРА), и катарактой. Оказалось, что только концентрация IL-8 были выше в ВВ пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой [12, 13]. По данным литературы, использование алгоритмов машинного обучения в анализе данных 28 уровней иммунных медиаторов, полученных из ВВ пациентов с различными глазами заболеваниями, включая ПОУГ, обеспечило прогноз ПОУГ при использовании маркеров MCP-1 и IL-6 [14]. Содержание интерлейкинов в слезной жидкости изучено у 80 больных глаукомой II стадии и 45 практически здоровых лиц методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с расчетом информативности показателей иммунитета. Установлена высокая диагностическая значимость для верификации глаукомы IL-2, -17, -8, которые предлагается использовать при лабораторной диагностике и прогнозировании заболевания. Созданная регрессионная модель обеспечивает с высокой точностью прогнозирование развития глаукомы при повышении уровня IL-2, -17, -8 [15]. Изучение содержания интерлейкинов в слезной жидкости также проводилось на иммуноферментном анализаторе Multiscan (Финляндия) посредством метода сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Наибольшее повышение содержания локальных интерлейкинов у больных глаукомой выявлено для IL-2 и -17 в 8,4 и 8,3 раза соответственно. В слезной жидкости больных ПОУГ существенно возросло также содержание IL-8. Оценка диагностической значимости по величине информативности локальных интерлейкинов свидетельствует о максимальной информативности IL-2 (J=637,4) и IL-17 (J=612,8), что указывает на ведущее их значение в диагностике ПОУГ. Высокий уровень информативности характерен для IL-8 (J=572,5). По наиболее информативным интерлейкинам в слезной жидкости с помощью регрессионного анализа разработана математическая модель, обеспечивающая с высокой вероятностью ($p < 0,001$) прогнозирование ПОУГ [16]. Однако некоторые авторы считают, что определение уровня цитокинов в сыворотке крови, слезной жидкости не может

точно и полностью отражать внутриглазной статус, поскольку биологически активные молекулы могут секретироваться клетками различных тканей. До настоящего времени, несмотря на достаточно большое количество исследований, нет четкого представления о характере, механизмах межклеточных взаимодействий и их роли в происходящих структурных, биохимических и функциональных изменениях в трабекулярном аппарате, зрительном нерве и сетчатке при глаукоме [17]. Местное лечение антиглаукомными препаратами может способствовать локальному воспалению. Оценивали концентрации провоспалительных цитокинов в слезе и ВВ пациентов с ПОУГ, получавших местное лечение с помощью мультиплексного иммуноанализа. Уровни IL-5, -12, -15, интерферона- γ (IFN γ) значительно выше в ВВ глаз с глаукомой. Увеличение IL-4, -12, -15, основного фактора роста фибробластов (FGF- β) и VEGF наблюдали в образцах слезы больных ПОУГ [18]. Обнаружено, что содержание фактора дифференцировки роста 15 (GDF15) повышено в ВВ пациентов с ПОУГ, его присутствие связано с худшим прогнозом состояния зрительных функций у лиц с ПОУГ и ПЭГ, поэтому он был предложен в качестве маркера степени тяжести глаукомы [19].

Матрицеллюлярные белки (группа внеклеточных белков) широко экспрессируются в глазах с глаукомой. Это позволяет предположить, что они могут играть важную роль в патогенезе заболевания. Уровни CTGF — матрицеллюлярного белка, который может играть роль в отложении эластического микрофибриллярного эксфолиативного материала и взаимодействует с цитокином TGF- β , определяемые с помощью иммуноферментного анализа, значительно выше в ВВ пациентов с ПЭГ, чем ПОУГ, так и у контрольных субъектов, тем не менее повышение концентрации CTGF не было хорошим предиктором ПЭГ или псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) в слезе или ВВ, что демонстрирует высокую вариабельность и отсутствие надежности данного биомаркера [20, 21]. Матрицеллюлярные белки периостин (PN) и тенасцин-С (TNC) изучены в целевом анализе в ВВ пациентов с неоваскулярной глаукомой, выявлены значительно их более высокие уровни при сравнении пациентов с неоваскулярной глаукомой и с пролиферативной диабетической ретинопатией. Интересно, что у пациентов с неоваскулярной глаукомой наблюдалась значительная экспрессия PN в трабекулярной сети и шлеммовом канале [22]. Обнаружено, что уровни фибулина (FBLN-7) — молекулы адгезии, взаимодействующей с молекулами внеклеточного матрикса, участвующими в поддержании функциональности трабекулярной сети, — снижаются в ВВ пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой по сравнению с ПОУГ и пациентами контрольной группы [23]. Определено содержание кластерина (CLU) в ВВ и слезе пациентов с ПОУГ, ПЭГ и здоровых пациентов с помощью ELISA, причем более высокие уровни CLU были в ВВ у пациентов с ПЭГ [24].

Недавние исследования способствовали улучшению понимания метаболического профиля ВВ у пациентов с глаукомой. Ряд исследователей [25] провели протеомную характеристику ВВ пациентов с ПОУГ, наблюдали значительные изменения 150 протеинов крови по сравнению с контрольной группой (больные с катарактой), большинство из которых связаны с каскадом комплемента. Количественный подход показал снижение концентрации таурина и повышение

концентрации креатинина, карнитина в группе больных с глаукомой по сравнению с контрольной группой [26]. В ходе другого исследования в группе больных глаукомой выявлено более высокое содержание бетаина, таурина и глутамата, что может указывать на выраженный окислительный стресс, эксайтотоксичность и активацию нейропротекторных механизмов [27]. У пациентов с ПОУГ выявлено, что глицин является потенциальным биомаркером для более ранней диагностики [28]. Для пациентов с ПОУГ предложено 14 метаболических биомаркеров-кандидатов, в том числе повышенная концентрация пеларгоновой кислоты и галактозы 1 и пониженное содержание глюкозо-1 фосфата, сорбита и спермидина [29].

В последнее время исследуют маркеры, связанные с аутоиммунитетом. Проведено исследование изменений в профиле аутоантител путем нацеливания на антигены в трабекулярной сети в качестве биомаркеров для раннего выявления ПОУГ [30]. Авторы предложили комплексный подход, основанный на серологическом анализе протеома для обнаружения аутоантител. Уровень кальдесмона (CALD1), фосфоглицератмутазы 1 (PGAM1) и потенциалзависимого белка анионселективного канала 2 (VDAC2) значительно выше у пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольными субъектами.

Установлено, что уровни нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и нейронспецифической энolahзы (NSE) в слезной жидкости пациентов с ПОУГ значительно превышали аналогичные показатели в группе контроля. Анализ содержаний BDNF и NSE в слезной жидкости показал, что имеются некоторые отличия у пациентов ПОУГ с разными стадиями процесса. Достоверное повышение концентрации BDNF в слезной жидкости у пациентов с ПОУГ II ($1,37 \pm 0,41$ нг/мл) и ПОУГ III ($1,52 \pm 1,39$ нг/мл) стадий по сравнению с нормой, вероятно, свидетельствует о потребности нейрональной сетчатки в повышении ее устойчивости к повреждающим факторам. При ПОУГ I стадии содержание NSE ($0,79 \pm 0,27$ нг/мл) в слезной жидкости увеличивается в 1,5 раза, при II стадии в 8,2 раза, при III стадии в 11,3 раза и при IV стадии заболевания в 1,7 раза относительно нормы, что является показателем дегенерации ганглиозных клеток сетчатки [31]. Также BDNF был определен с помощью ELISA в сыворотке больных ПОУГ и нормотензивной глаукомой (НТГ) и пациентов контрольной группы. Наблюдали значительно более низкие уровни в обеих группах глаукомы, чем в контроле [32], что заслуживает дальнейшего изучения этого фактора как потенциального биомаркера для раннего выявления глаукомы. Исследована слезная жидкость у 23 пациентов с ПОУГ II и III стадий. В слезной жидкости определяли концентрацию BDNF и NSE методом иммуноферментного анализа с последующим расчетом их соотношения BDNF/NSE. При ПОУГ определяется изменение уровней BDNF и NSE в слезной жидкости относительно контроля в сторону превалирования маркеров нейродегенерации у 38% больных со II стадией и у 45% при III стадии заболевания. Соотношение нейрональных маркеров нейротрофики и нейродегенерации отражают возможности компенсаторно-приспособительной и патологической реакции глаза в условиях глаукоматозного процесса [33]. Концентрации антител к общему белку миеллина (АТ к ОБМ) у больных ПОУГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Концентрация АТ к ОБМ

достоверно выше у пациентов с I и III стадиями ПОУГ ($177,5 \pm 63,93$ и $262,63 \pm 34,78$ мкг/мл соответственно), чем в группе контроля ($38,69 \pm 11,77$ мкг/мл, $p < 0,05$). Для диагностики ПОУГ у пациентов группы риска целесообразно использовать значение IgG к ОБМ > 60 мкг/мл, чувствительность метода составляет 78%, специфичность 87% [34]. Галектин-3 (Gal-3) и аполипопротеин Е (АРОЕ) являются маркерами активированной микроглии при нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы. Изучены уровни Gal-3 и АРОЕ в ВВ человека. Многофакторное линейное регрессионное моделирование выявило значимые связи между Gal-3 и максимальным зарегистрированным внутриглазным давлением ($p=0,009$), а также между АРОЕ и количеством прошлых офтальмологических операций ($p=0,031$) [35].

У пациентов с ПЭГ обнаружена более низкая концентрация 25-гидроксивитамина D 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. Количество больных с дефицитом витамина D в группе ПЭГ значительно выше, чем в контрольной группе (86,4 и 59,5% соответственно, $p < 0,01$) [36]. У больных НТГ образцы периферической венозной крови брали во время гипоксии и в фазе восстановления. Уровни глюкозы и лактата в сыворотке измеряли с помощью анализатора газов крови. Исходные уровни лактата и общего количества аминокислот значительно ниже у пациентов с НТГ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Различий в уровне глюкозы в крови между двумя группами не обнаружено. Уровень лактата не изменился при гипоксии в контрольной группе, но увеличился у больных НТГ [37]. Уровни белка Klotho в сыворотке и ВВ ниже в группах псевдоэксфолиативного синдрома, ПЭГ и ПОУГ по сравнению с контрольной группой, но снижение было наиболее значительным в группе ПЭГ [38]. У больных НТГ снижение снабжения кислородом вызывало повышение уровня адреналина в периферической крови и его снижение в период выздоровления ($p < 0,01$). Показана разница температуры дистального отдела пальца у пациентов с НТГ в условиях гипоксии по сравнению с нормоксией. Гипоксия вызывала повышение уровня эндотелина-1 в периферической крови [39].

Анализ аминокислот и лактата определил системные изменения у пациентов с НТГ по сравнению с контрольной группой того же возраста, со сниженным содержанием лактата и общего количества аминокислот и повышенным содержанием валина и орнитина в когорте пациентов с глаукомой [37]. В недавнем нецелевом метаболомном исследовании плазмы пациентов с ПОУГ ($n=34$) и контрольной группы ($n=30$) сообщалось о нарушении содержания девяти метаболитов у пациентов с ПОУГ, включая снижение концентрации никотинамида, гипоксантина, ксантина и 1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, а также повышение уровня N-ацетил-L-лейцина, аргинина, г-глицерина, 1-миристата, 1-олеоил-РАЦ-глицерина и цистатионина, показывая нарушение митохондрий, нуклеотидов и аминокислот как факторов, способствующих патогенезу глаукомы [40].

Заключение. Идентификация молекулярных биомаркеров глаукомы может способствовать ее ранней диагностике и определению прогноза этого тяжелого заболевания, а также может помочь оценить терапевтическую эффективность лекарств, разработать новые подходы к мониторингу и медикаментозной терапии. Существует потребность в биомаркере,

который может свидетельствовать о начале процесса нейродегенерации в более ранние сроки, так как сохранение зрения больных глаукомой зависит от того, насколько рано начата терапия. Однако сегодня предложены сотни биомаркеров-кандидатов (> 450), но ни один из них пока не исследован в больших когортах из популяций различного происхождения, поэтому они еще не поступили в клинику. В целом не смотря на то, что к настоящему моменту достигнут значительный прогресс, все еще необходимы годы исследований, чтобы по-настоящему внедрить молекулярные биомаркеры глаукомы в клиническую практику.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Список источников)

1. Beykin G, Goldberg JL. Molecular biomarkers for glaucoma. *Curr Ophthalmol Rep.* 2019; (7): 171–6. DOI: 10.1007/s40135-019-00213-0.
2. Bua S, Supuran CT. Diagnostic markers for glaucoma: A patent and literature review (2013–2019) *Expert Opin Ther Pat.* 2019; (29): 829–39. DOI: 10.1080/13543776.2019.1667336.
3. Beykin G, Norcia AM, Srinivasan VJ, et al. Discovery and clinical translation of novel glaucoma biomarkers. *Prog Retin Eye Res.* 2021; (80): 100875. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100875.
4. Aghamollaei H, Parvin S, Shahriary A. Review of proteomics approach to eye diseases affecting the anterior segment. *J Proteom.* 2020; (225): 103881. DOI: 10.1016/j.jprot.2020.103881.
5. Ahmad A, Ahsan H. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in ophthalmic disorders. *J Immunoassay Immunochem.* 2020; (41): 257–71. DOI: 10.1080/15321819.2020.1726774.
6. Kennedy SM, Sheridan C, Kearns VR, et al. Thrombospondin-2 is up-regulated by TGF β 2 and increases fibronectin expression in human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res.* 2019; (189): 107820. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107820.
7. 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 Russ.) Свинаярева Д. И. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020; 6 (1): 63–77.
8. Markova EV, Baranov VI, Danilenko OA. The role of immunological mechanisms in the development and progression of endothelial dysfunction in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2018; 1 (3): 65–8. (In Russ.) Маркова Е. В., Баранов В. И., Даниленко О. А. Роль иммунных механизмов в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018; 1 (3): 65–8.
9. Guo T, Guo L, Fan Y, Fang L, et al. Aqueous humor levels of TGF- β 2 and SFRP1 in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2019; (19): 1–9. DOI: 10.1186/s12886-019-1183-1.
10. Igarashi N, Honjo M, Asaoka R, et al. Aqueous autotaxin and TGF- β s are promising diagnostic biomarkers for distinguishing open-angle glaucoma subtypes. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 1408. DOI: 10.1038/s41598-021-81048-3.
11. Fomin NE, Kuroyedov AV. Markers of vascular auto-regulation in primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019; 19 (4): 218–23. (In Russ.) Фомин Н. Е., Куроедов А. В. Маркеры сосудистой ауторегуляции при открытой угольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2019; 19 (4): 218–23.
12. ten Berge JC, Fazil Z, van den Born I, et al. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta Ophthalmol.* 2019; (97): 185–92. DOI: 10.1111/aos.13899.
13. Sun C, Zhang H, Tang Y, et al. Aqueous inflammation and ischemia-related biomarkers in neovascular glaucoma with stable iris neovascularization. *Curr Eye Res.* 2020; (45): 1504–13. DOI: 10.1080/02713683.2020.1762226.

14. Nezu N, Usui Y, Saito A, et al. Machine learning approach for intraocular disease prediction based on aqueous humor immune mediator profiles. *Ophthalmology*. 2021; 128 (8): 1197–208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.01.019.
15. Sakhnov SN, Kharchenko VV. Diagnosis and prognosis of glaucoma. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018; (4): 246–9. (In Russ.) Сахнов С.Н., Харченко В.В. Диагностика и прогнозирование глаукомы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; (4): 246–9.
16. Agarkov NM, Chukhraev AM, Yablokova NV. Diagnosis and prediction of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokine. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*. 2019; 21 (6): 1163–8. (In Russ.) Агарков Н.М., Чухраев А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (6): 1163–8. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168.
17. Rakhmanov VV, Sokolov DI, Selkov SA, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of glaucoma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75 (6): 609–16. (In Russ.) Рахманов В.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. и др. Роль цитокинов в патогенезе открытоугольной глаукомы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75 (6): 609–16. DOI: 10.15690/vramn1289.
18. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Tear and aqueous humor cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98 (6): e768–72. DOI: 10.1111/aos.14374.
19. Lin JB, Sheybani A, Santeford A, et al. Increased aqueous humor gdf15 is associated with worse visual field loss in pseudoexfoliative glaucoma patients. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; (9): 1–6. DOI: 10.1167/tvst.9.10.16.
20. Can Demirdöğen B, Koçan Akçin C, Özge G, Mumcuoğlu T. Evaluation of tear and aqueous humor level, and genetic variants of connective tissue growth factor as biomarkers for early detection of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019; (189): 107837. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107837.
21. Wang J, Fu M, Liu K, et al. Matricellular proteins play a potential role in acute primary angle closure. *Curr Eye Res*. 2018; 43 (6): 771–7. DOI: 10.1080/02713683.2018.1449222.
22. Ishikawa K, Kohno RI, Mori K, et al. Increased expression of periostin and tenascin-C in eyes with neovascular glaucoma secondary to PDR. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020; 258 (3): 621–8. DOI: 10.1007/s00417-019-04574-x.
23. Basu K, Maurya N, Kaur J, et al. Possible role of differentially expressing novel protein markers (ligatin and fibulin-7) in human aqueous humor and trabecular meshwork tissue in glaucoma progression. *Cell Biol Int*. 2019; 43 (7): 820–34. DOI: 10.1002/cbin.11138.
24. Can Demirdöğen B, Demirkaya-Budak S, Özge G, Mumcuoğlu T. Evaluation of tear fluid and aqueous humor concentration of clusterin as biomarkers for early diagnosis of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res*. 2020; 45 (7): 805–13. DOI: 10.1080/02713683.2019.1698055.
25. Adav SS, Wei J, Terence Y, et al. Proteomic analysis of aqueous humor from primary open angle glaucoma patients on drug treatment revealed altered complement activation cascade. *J Proteome Res*. 2018; 17 (7): 2499–510. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00244.
26. Buisset A, Gohier P, Lerez S, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor in glaucoma points to taurine and spermine deficiency: Findings from the Eye-D study. *J Proteome Res*. 2019; 18 (3): 1307–15. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00915.
27. Barbosa Breda J, Croitor Sava A, Himmelreich U, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor from glaucoma patients—the metabolomics in surgical ophthalmological patients (MISO) study. *Exp Eye Res*. 2020; (201): 108268. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108268.
28. Chen X, Chen Y, Wang L, Sun X. Metabolomics of the aqueous humor in patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis*. 2019; (25): 489–501.
29. Pan CW, Ke C, Chen Q, et al. Differential metabolic markers associated with primary open-angle glaucoma and cataract in human aqueous humor. *BMC Ophthalmol*. 2020; 20 (1): 183. DOI: 10.1186/s12886-020-01452-7.
30. Beutgen VM, Perumal N, Pfeiffer N, Grus FH. Autoantibody biomarker discovery in primary open angle glaucoma using serological proteome analysis (SERPA) *Front Immunol*. 2019; (10): 381. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00381.
31. Gabdrakhmanova AF, Aznabaeva LF, Kurbanov SA, Abizgil'dina GS. Molecular mechanisms of neurodegeneration in primary open-angle glaucoma. *Bashkortostan Medical Journal*. 2018; 13 (1): 61–5. (In Russ.) Габдрахманова А.Ф., Азнабаева Л.Ф., Курбанов С.А., Абизгильдина Г.Ш. Молекулярные механизмы нейродегенерации при первичной открытоугольной глаукоме. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13 (1): 61–5.
32. Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in glaucoma patients in Japan: An observational study. *J Nippon Med Sch*. 2020; 87 (6): 339–345. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020.87-605.
33. Gabdrakhmanova AF, Gainutdinova RF, Aznabaeva LF, et al. Neuronal markers of primary open-angle glaucoma. *Practical Medicine*. 2018; 3 (114): 48–51. (In Russ.) Габдрахманова А.Ф., Гайнутдинова Р.Ф., Азнабаева Л.Ф. и др. Нейронные маркеры при первичной открытоугольной глаукоме. *Практическая медицина*. 2018; 3 (114): 48–51.
34. Cherednichenko NL, Karpov SM, Baturin VA, Barbos YuA. Antibodies to myelin basic protein as a diagnostic marker of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology Journal*. 2018; 11 (1): 19–24. (In Russ.) Чередниченко Н.Л., Карпов С.М., Батурин В.А., Барбос Ю.А. Антитела к основному белку миелина как диагностический маркер первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11 (1): 19–24. DOI: 10.17816/OV11119-24.
35. Pitts KM, Neeson CE, Hall NE, et al. Neurodegeneration markers galectin-3 and apolipoprotein E are elevated in the aqueous humor of eyes with glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*. *Transl Vis Sci Technol*. 2022; 11 (11): 1. DOI: 10.1167/tvst.11.11.1.
36. Beletskaya IS, Astakhov SYu, Karonova TL, et al. Pseudoexfoliative glaucoma and molecular genetic characteristics of vitamin D metabolism. *Ophthalmology Journal*. 2018; 11 (2): 19–28. (In Russ.) Белецкая И.С., Астахов С.Ю., Каронова Т.Л., и др. Псевдоэкзофоллиативная глаукома и молекулярно-генетические особенности обмена витамина D. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 11 (2): 19–28. DOI: 10.17816/OV11219-28.
37. Vohra R, Dalgaard LM, Vibaek J, et al. Potential metabolic markers in glaucoma and their regulation in response to hypoxia. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (6): 567–76. DOI: 10.1111/aos.14021.
38. Tokuc EO, Yuksel N, Kir HM, Acar E. Evaluation of serum and aqueous humor klotho levels in pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2021; 41 (7): 2369–75. DOI: 10.1007/s10792-021-01790-5.
39. Dalgaard LM, Vibæk J, Vohra R, et al. Enhanced physiological stress response in patients with normal tension glaucoma during hypoxia. *J Ophthalmol*. 2021; 2021: 5826361. DOI: 10.1155/2021/5826361.
40. Kouassi Nzoughe J, Guehlouz K, Lerez S, et al. A data mining metabolomics exploration of glaucoma. *Metabolites*. 2020; 10 (2): 49. DOI: 10.3390/metabo10020049.

Статья поступила в редакцию 26.09.2022; одобрена после рецензирования 25.10.2022; принята к публикации 18.11.2022. The article was submitted 26.09.2022; approved after reviewing 25.10.2022; accepted for publication 18.11.2022.

Информация об авторах:

Иван Дмитриевич Каменских — врач-офтальмолог Университетской клинической больницы №2 (Клиники глазных болезней); **Екатерина Викторовна Веселова** — доцент кафедры глазных болезней, кандидат медицинских наук; **Татьяна Григорьевна Каменских** — заведующая кафедрой глазных болезней, профессор, доктор медицинских наук.

Information about the authors:

Ivan D. Kamenskikh — Ophthalmologist of University Clinical Hospital №2 (Clinic of Eye Diseases); **Ekaterina V. Veselova** — Assistant Professor of the Department of Ophthalmology, PhD; **Tatiana G. Kamenskikh** — Head of the Department of Eye Diseases, Professor, DSc.