

На правах рукописи

Леванова Ольга Николаевна

**ИЗУЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2,
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАКТОРА
КОМПЛЕМЕНТА Н У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ
ГЛАУКОМОЙ**

14.01.07 – Глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена на кафедре глазных и ЛОР-болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
доктор медицинских наук, профессор

Соколов Владимир Анатольевич
Лихванцева Вера Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Страхов Владимир Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой офтальмологии

Антонов Алексей Анатольевич, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», отдел глаукомы, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится 18 марта 2019 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru.
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

Глаукома – тяжелое нейродегенеративное заболевание, приводящее к необратимой слепоте. Доля первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) составляет 90% всех ее форм, половина из них остаются недиагностированными (Волков В.В., 2008). К настоящему дню в мире насчитывается более 70 млн. человек, страдающих от глаукомы. Известно, что замедлить течение ПОУГ можно на ранней стадии. Однако каждый второй пациент узнает о своем заболевании на поздней стадии, когда все лечебные мероприятия оказываются безуспешными (Либман Е.С. с соавт., 1998). Инновационные диагностические технологии расширили наши возможности выявления морфометрических признаков ремоделирования сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН), но их нельзя назвать ранними. Они выявляются на «продвинутых стадиях патологического процесса» (Азнабаев Б.М. с соавт., 2008). Это объясняет смещение ракурса поиска перспективных технологий ранней диагностики в сторону лабораторных методов, в частности молекулярно-генетической диагностики (Тикунова Е.В., 2014), иммунологической (Рукина Д.А. с соавт., 2011) и др. В активной разработке находится поиск биомаркеров ПОУГ, позволяющих прогнозировать вероятность развития заболевания и характер его индивидуального течения (Graham K.L. et al., 2017). В качестве потенциальных маркеров ПОУГ рассматриваются матриксные металлопротеиназы (ММП) (Markiewicz L. et al., 2015; Groef L. De et al., 2015). Их участие изучали в повреждении трабекулы (Xu S.L. et al., 2009), индукции апоптоза (Chintala S.K., Zhang X., 2002; Gu Z. et al., 2005), нейродегенеративных процессах зрительного анализатора (Yan X. et al., 2000), ремоделировании решетчатой пластины склеры и области ДЗН (Morgan W.H. et al., 1995). Продукция ММП находится под контролем иммунной системы.

Иммунная система предназначена для надзора за постоянством иммуномолекулярного и генетического гомеостаза. Сбой в ее регуляции способствует превращению защитных механизмов в орудие повреждения (Фаворова О.О., 2006). Так, иммунной агрессии подвергаются нейроны сетчатки: ганглиозные клетки (ГКС), их синапсы и аксоны (Wax M.V. et al., 2008). Участие иммунной системы в патогенезе ПОУГ подтверждают депозиты белков системы комплемента в сетчатке глаз с терминальной глаукомой (Kuehn M.H. et al., 2006). Система комплемента является

неотъемлемой частью врожденного иммунитета и служит для очистки от нежелательных клеток, инфекционных агентов и продуктов клеточного распада (Zipfel P.F., 2009). Она регулируется несколькими белками, ключевым регулятором признан фактор комплемента Н (CFH). Мутации гена CFH ассоциируются с нарушением контроля регуляции системы комплемента и предрасположенностью к различным иммунным заболеваниям (Jozsi M., Zipfel P.F., 2008). Комплемент участвует в деструкции синапсов центральной нервной системы (ЦНС) (Ren L., Danias J., 2010), что делает его причастным к нейродегенеративным заболеваниям, включая глаукому (Ricklin D., 2010; Howell G.R. et al., 2011). В связи с чем, анализ состояния гена CFH, отвечающего за регуляцию системы комплемента, становится объектом пристального внимания исследователей глаукомы.

Цель: изучить продукцию ММП-2 и ММП-9 у больных ПОУГ с различным генотипом CFH.

Задачи:

1. Определить вариабельность референтных значений и средне-статистическую концентрацию ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости здоровых глаз.
2. Изучить продукцию ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости глаз с различными стадиями ПОУГ.
3. Изучить распространенность полиморфизма гена CFH среди больных ПОУГ и уточнить его роль в прогрессировании заболевания.
4. Провести корреляционный анализ иммуномолекулярных и генетических показателей с клиническими, морфометрическими и функциональными параметрами.
5. Провести экспертную оценку значимости клинико-инструментальных, генетических и иммуномолекулярных показателей с отбором наиболее надежных и достоверных критериев, пригодных для построения модели прогноза риска развития и прогрессирования ПОУГ.

Положения, выносимые на защиту диссертации

ПОУГ ассоциируется с повышением продукции ММП-2 и ММП-9, тесно коррелирующими со зрительными дисфункциями и морфометрическими показателями сетчатки и ДЗН, что подтверждает их участие в механизмах ремоделирования.

Нарушения иммуномолекулярного гомеостаза следуют за гидродинамическими

нарушениями в виде снижения допустимого порога скорости водного обмена (продукция внутриглазной жидкости $\leq 1,2 \text{ мм}^3/\text{мин}$) в тканях глаза, что повышет их чувствительность к патогенным механизмам, включая офтальмогипертензию и флуктуацию ВГД.

Мутации генов-регуляторов защитных механизмов врожденного иммунитета (ген CFH) ассоциируются с повышенной чувствительностью к патогенным механизмам открытоугольной глаукомы, что объясняет аккумуляцию больных с генотипом TC (70%) на 1 стадии заболевания.

Научная новизна

Впервые определена и статистически обоснована нормативная база продукции ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости здоровых глаз с ПОУГ, доказана тесная связь выявленных нарушений со стадией заболевания

Изучена распространенность полиморфизма гена CFH (T402H) среди больных ПОУГ

Впервые на основе комплексной экспертной оценки концентрации ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости, гидродинамических показателей, морфометрических параметров сетчатки разработаны регрессионные уравнения, позволяющие рассчитать персонализированный риск развития и прогрессирования ПОУГ с высокой результативностью и объясняющей способностью.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении информационной базы и спектра генов, причастных к глаукоме, расшифровке последовательности этапов патогенеза (нарушение водного гомеостаза в тканях глаза → нарушение иммуномолекулярного гомеостаза → нарушение тканевого гомеостаза), что обосновывает алгоритм инструментальной и лабораторной диагностики заболевания.

Практическая значимость работы заключается в идентификации обосновании генетических (ген CFH) и иммуномолекулярных маркеров (ММП-2 и ММП-9) риска развития и прогрессирования ПОУГ, разработке высокоточной технологии прогнозирования (регрессионные модели) заболевания на основе персонализированных показателей.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование опиралось на международные и федеральные стандарты диагностики ПОУГ (Код МКБ-10: H-40.1). ПОУГ диагностировали методом

статической автоматической периметрии (САП-периметрии), оптической когерентной томографии (ОКТ). Гидродинамические нарушения изучали методом тонографии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством наблюдений (66 пациентов ПОУГ, 25 человек группы контроля), современными методами исследования, соответствующие поставленным целям и задачам. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Прогнозирование осуществляли на основе регрессионных уравнений и многомерных пошаговых логистических моделей.

Материалы диссертации представлены, доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Биохимические научные чтения памяти акад. РАН Е.А. Строева» (Рязань 2011, Рязань 2017); VI Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2013); ежегодной научно-практической конференции молодых ученых РГМУ имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2013); межрегиональной научной конференции с международным участием РГМУ имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2014); межрегиональной научной конференции офтальмологов «Актуальные вопросы глаукомы» (Рязань, 2015); научно-практическая конференция офтальмологов «Актуальные вопросы глаукомы» (Рязань, 2016); межкафедральном совещании РГМУ имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2017).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Вся обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Внедрение результатов работы

Рекомендации по обследованию, расчетам персонализированного риска развития и прогрессирования ПОУГ внедрены в практическую деятельность ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко», педагогическо-образовательный процесс кафедры глазных и ЛОР-болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Публикации

Основные положения диссертации освещены в 19 научных публикациях, 12 из них в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура диссертации

Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы (202 источника, из них 169 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследований

Исследования проводили на базе поликлинического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Клинической больницы им. Н.А. Семашко». Критерии включения в исследование: пациенты с впервые выявленной, нелеченой ПОУГ. Критерии исключения: нормотензивная, закрытоугольная и псевдоэксфолиативная глаукома, операции, травмы, воспалительные и аутоиммунные заболевания глаз в анамнезе, заболевания сетчатки и зрительного нерва, помутнение хрусталика и роговицы, затрудняющие осмотр глазного дна, аметропии высокой степени; острая тяжелая соматическая патология (инфаркт миокарда, инсульт, флеботромбоз), нейроэндокринные и психические заболевания.

В контрольную группу вошли 25 пациентов (17 мужчин и 8 женщин, средний возраст $72,2 \pm 1,6$ года), не имеющие родственников первой линии, страдающих глаукомой, с роговично-компенсированным внутриглазным давлением < 21 мм рт.ст. Для минимизации роли факторов риска, группа контроля была рандомизирована по гендерному признаку, возрасту, распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, аметропиям. Такой подход минимизировал роль этих факторов риска, способствуя точной оценке роли ММП-2, ММП-9 и генотипа CFH.

Обследовали 66 больных с различными стадиями ПОУГ (см ниже). Всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: визометрию, биомикроскопию, авторефрактометрию, офтальмоскопию, тонометрию, тонографию («GlauTest-60», Россия), периметрию («ОСТОРUS 900», Швейцария), ОКТ (Stratus 3000 Zeiss, Германия).

Лабораторно-генетические исследования выполняли на базе центральной

научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Определяли «сэндвич» - методом твердофазного иммуноферментного анализа концентрацию ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости (СЖ) обоих глаз.

Генетический анализ проводили методом полимеразной цепной реакции. Изучали однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) гена CFH. Генотип определяли по ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной периферической крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» и системы «SNP-экспресс-РВ» (ООО НТП «Литех», г. Москва).

Результаты исследования анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ сопряженности, а также межгрупповые сравнения изучаемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группу ПОУГ составили 66 больных: на 34 глазах была диагностирована 1 стадия, на 35 глазах – 2 стадия, на 35 глазах – 3 стадия и на 16 глазах- 4 стадия. На 12 глазах заболевание еще не проявилось. Учитывая билатеральный характер заболевания и незыблемость прогноза в отношении парного глаза, мы выделили эти глаза в отдельную группу, назвав ее группой облигатного риска развития ПОУГ. Эта группа представляла особый интерес, поскольку находилась на грани «здоровья» и болезни. Появлялась возможность выявить и описать дифференцированную динамику корреляционных связей, провести поиск экспертных диагностических критериев, включая молекулярные маркеры, при переходе от группы контроля к глазам с облигатным риском ПОУГ, далее - к глазам с 1 стадией ПОУГ, а затем - ко 2-й и др. Присутствие такой группы позволяло проверить точность выбора отрезных точек по коридору варибельности, установить и обосновать норму для ММП-2 и -9 в слезе.

В группе облигатного риска развития ПОУГ единственным нарушением гидродинамики стало снижение уровня продукции внутриглазной жидкости (F). Размах показателя (F) сократился в 1,5 раза на 1 стадии ПОУГ (таблица 1).

Таблица 1-Минутный объем секреции внутриглазной жидкости F (мм³/мин) на глазах группы контроля,облигатного риска ПОУГ и 1 стадией ПОУГ

Анализируемый показатель		Контроль (28 глаз)	Группа облигатного риска ПОУГ (12 глаз)	1 стадия ПОУГ (34 глаза)
Минутный объем секреции внутриглазной жидкости F (мм ³ /мин.)	Интервал значений	1,2-3,255	0,96-2,2	0,9-2,160
	≤ 1,2	0%	17%*	23,5%***
	1,3-1,5	25%	50%	61,8%**
	1,6-3,0	71%	33%*	14,7%***
	>3,1	4%	0%	0%
	M±SD	2,04±0,56	1,49±0,43**	1,31±0,3***

*Примечание: * – достоверность отличий показателей по сравнению с контролем *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001*

Манифестация ПОУГ ассоциировалась с увеличением частоты выявленных глаз со сниженной продукцией ВГЖ $\leq 1,2$ мм³/мин (с 17% до 23,8%). Известно, что постоянство метаболического гомеостаза внутри глаза обеспечивается адекватным объемом ВГЖ, прокачиваемым ежесуточно через глаз. Рассчитан допустимый нижний порог скорости водного обмена (продукция ВГЖ <1,2 мм³/мин) (Светлова О.В. с соавт., 2004). Нервная ткань чувствительна, прежде всего, к нарушению водного гомеостаза. В этом аспекте гидродинамический показатель F может служить ранним экспертным критерием, отражающим начальные нарушения гомеостаза на органном уровне или фактором риска развития глаукомной оптической нейропатии наряду с офтальмогипертензией. Наши исследования подтвердили, что субпороговые значения F ассоциируются с началом молекулярных нарушений гомеостаза в глазу, а также с повышением чувствительности тканей глаза к патогенным механизмам, включая офтальмогипертензию. Ранними молекулярными нарушениями метаболического гомеостаза гипотетически могли стать ММП-2 и ММП-9, регулирующие ЭКМ тканей глаза. Ремоделирование ДЗН и сетчатки, как известно, – признаки нарушения тканевого гомеостаза, следующего за нарушением иммуномолекулярного гомеостаза. При истончении сетчатки и потере ГКС шансы на восстановление зрительных функций ниже, чем на глазах с отсутствием ОКТ-признаков дефицита ткани. Мы полагаем, что маркерами такого пограничного состояния могли быть ММП-2 и ММП-9, отвечающие за стабильность и прочность межклеточных связей.

Проверке этой гипотезы мы и посвятили наши исследования. Определили референтные значения и диапазон variability значений ММП-2 и ММП-9 в

норме и при ПОУГ. Было установлено, что концентрация ММП-2 в СЖ здоровых глаз (контроль) варьирует от 2,0 до 4,0 нг/мл, составляя в среднем $2,64 \pm 0,68$ нг/мл. В популяции ПОУГ диапазон показателей оказался шире (2,0-10,0 нг/мл), а средние значения ($3,59 \pm 1,41$ нг/мл) выше нормы ($p < 0,05$). В СЖ здоровых глаз ММП-9 находилась в диапазоне 60,0-110,0 нг/мл, составляя в среднем $80,36 \pm 14,65$ нг/мл. На глазах с ПОУГ диапазон ММП-9 был шире (90,0-220,0 нг/мл), нижняя граница и средние значения (90,0 нг/мл, $136,11 \pm 26,44$) выше нормы ($p < 0,05$). Было установлено, что средне-групповые показатели ММП-2 и -9 увеличиваются от стадии к стадии заболевания (таблица 2).

Таблица 2- Концентрация ММП-2 и ММП-9 (нг/мл) в слезе у пациентов группы контроля и больных с различными стадиями ПОУГ

Группы пациентов		ММП-2 (нг/мл)	ММП-9 (нг/мл)
Контроль (28 глаз)	интервал значений	2,0-4,0	60,0-110,0
	Mean±SD	2,64± 0,68	80,36 ±14,65
1 стадия ПОУГ (34 глаза)	интервал значений	2,0-5,0	90,0-155,0
	Mean±SD	2,89±0,91 <i>p=0,23385 н/д</i>	119,18±17,04 <i>p<0,001</i>
2 стадия ПОУГ (35 глаз)	интервал значений	2,0-6,0	100,0-210,0
	Mean±SD	3,71±1,27 <i>p<0,001; p₁<0,01</i>	130,87±24,18 <i>p<0,001; p₁<0,05</i>
3 стадия ПОУГ (35 глаз)	интервал значений	2,0-10,0	100,0-210,0
	Mean±SD	3,97±1,62 <i>p<0,001; p₁<0,01;</i> <i>p₂=0,45749</i>	146,18±25,44 <i>p<0,001; p₁<0,001;</i> <i>p₂<0,05</i>
4 стадия ПОУГ (16 глаз)	интервал значений	2,0-6,0	125,0-225,0
	Mean±SD	4,0±1,59 <i>p<0,01; p₁<0,01;</i> <i>p₂=0,48821</i> <i>p₃=0,95104</i>	161,56±21,81 <i>p<0,001; p₁<0,001;</i> <i>p₂<0,001; p₃<0,05</i>

Примечание: p- достоверность показателей по сравнению с контрольной группой, p₁ - достоверность показателей по сравнению с 1 стадией ПОУГ, p₂ - достоверность показателей по сравнению со 2 стадией ПОУГ, p₃ - достоверность показателей по сравнению с 3 стадией ПОУГ

По мере перехода с 1 стадии на 2-3-4 стадию заболевания, увеличивались средне-групповая концентрация ММП-2 ($p < 0,001$) в СЖ и доля глаз с концентрацией $>4,0$ нг/мл с 4,0% до 31,3% ($p < 0,001$) (рисунок 1).

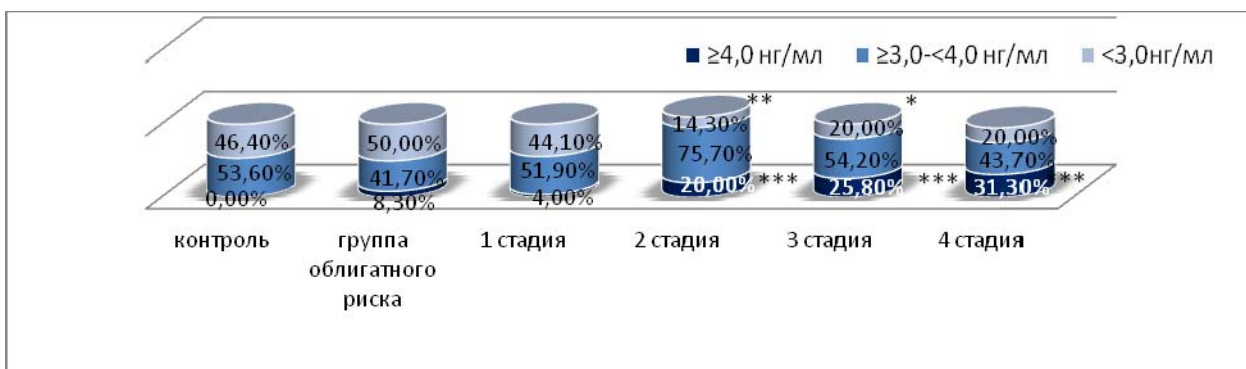


Рисунок 1 - Распределение (в %) низких (<3,0нг/мл), умеренно-высоких (≥3,0нг/мл- <4,0нг/мл) и высоких (≥4,00нг/мл) концентраций ММП-2 в слезе на различных стадиях ПОУГ. Примечание: * – достоверность отличий показателей по сравнению с контролем * $p<0,05$, ** $p<0,01$, * $p<0,001$**

В группе облигатного риска ПОУГ не встречались глаза с низкой нормой ММП-9 в слезе (<90,0 нг/мл), в подавляющем большинстве (83,43%) глаз концентрация ММП-9 находилась в диапазоне средней нормы (≥90,0 – 130,0 нг/мл) и в 16,57% случаев выявлены повышенные уровни ММП-9 ≥130,0 нг/мл, не встречавшиеся в контроле, но присутствующие у значительной пропорции глаз с ПОУГ (51,67%) (рисунок 2).

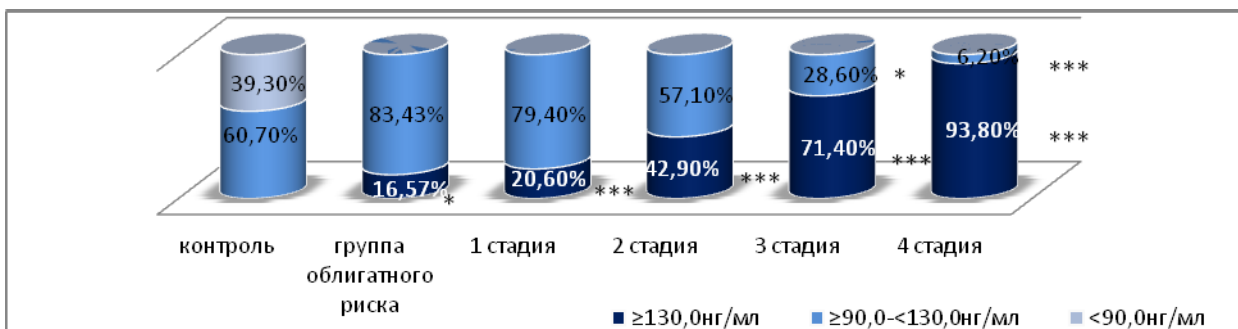


Рисунок 2 - Распределение (в %) низких (<90,0 нг/мл), умеренно-высоких (≥90,0 нг/мл - <130,0 нг/мл) и высоких (≥130,0 нг/мл) концентраций ММП-9 в слезе в норме (контроль), группе облигатного риска ПОУГ и ПОУГ. Примечание: * – достоверность отличий показателей по сравнению с контролем * $p<0,05$, ** $p<0,01$, * $p<0,001$**

Высокая концентрация ММП-2 и ММП-9 в слезе глаз с глаукомой указывала на возможное участие этих ферментов в патологическом процессе. Будучи маркером активности воспаления и деградации экстраклеточного матрикса (ЭКМ), дестабилизации клеток и повреждения тканей, высокая концентрация ММП-2 и ММП-9 могла свидетельствовать о начале ремоделирования тканей на уровне трабекулярной сети, сетчатки и головки зрительного нерва. Для проверки версии был проведен корреляционный анализ между экспертными критериями ранней

инструментальной диагностики ПОУГ (отражающей морфометрические и функциональные признаки ремоделирования сетчатки и зрительного нерва), - с одной стороны, и концентрацией ММП-2 и ММП-9 в слезе,- с другой стороны (таблица 3).

Таблица 3 -Корреляционный анализ связей (по Пирсону) между морфометрическими, клинико-функциональными параметрами и количественными показателями ММП

Параметры		ММП-2 (нг/мл)	ММП-9 (нг/мл)	
	Острота зрения с коррекцией	r	-0,32996	-0,52938
		p	< 0,001	< 0,001
Топографические показатели	ВГД (мм рт.ст.)	r	0,33509	0,21644
		p	< 0,01	< 0,01
	Коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости (С)	r	-0,1919	-0,3491
		p	<0,05	<0,001
	Минутный объем секреции внутриглазной жидкости (F)	r	-0,0771	-0,18857
		p	н/д	<0,05
	КоэффициентБеккера (КБ)	r	0,25611	0,19418
		p	<0,01	<0,05
	ВГД min(мм рт.ст.)	r	0.23509	0.41644
		p	< 0.01	< 0.001
ВГД max(мм рт.ст.)	r	0.22489	0.56142	
	p	< 0.01	< 0.001	
Флуктуация ВГД(мм рт.ст.)	r	0.08901	0.35278	
	p	н/д	< 0.001	
Морфометрические показатели	Средняя толщина фовеа (μm)	r	-0,20756	-0,16891
		p	< 0,01	< 0,05
	Общий макулярный объем (mm ³)	r	-0,27251	-0,48461
		p	< 0,001	< 0,001
	СредняятолщинаСНВС(μm)	r	-0,38964	-0,59308
		p	< 0,001	< 0,001
	Площадь экскавации(mm ²)	r	0,36984	0,43462
		p	< 0,001	< 0,001
	Отношение экскавации к ДЗН	r	0,31095	0,44614
		p	< 0,001	< 0,001
Отношение экскавации/горизонтальный размер ДЗН	r	0,29784	0,40315	
	p	< 0,001	< 0,001	
Отношение экскавации/вертикальный размер диска	r	0,33069	0,44827	
	p	< 0,001	< 0,001	
Площадь нейроретинального пояска(mm ²)	r	-0,30358	-0,43025	
	p	< 0,001	< 0,001	
Показатели периметрии	MD (meandeviation), дБ	r	0,33831	0,63614
		p	< 0,001	< 0,001
	MS (meansensitivity), дБ	r	-0,3383	-0,63684
		p	< 0,001	< 0,001
	SLV (corrected loss variance), дБ	r	0,27873	0,43984
		p	< 0,001	< 0,001
	Средне-групповая суммарная диффузная светочувствительность	r	-0,33769	-0,63483
		p	< 0,001	< 0,001

Более высокие значения ММП-2 и ММП-9 ассоциировались с морфометрическими и функциональными признаками отягощения глаукомного процесса.

Выявлена прямая корреляция концентрации ММП-2 и -9 со стадией заболевания (коэффициент линейной корреляции по Пирсону для ММП-2 - $r=0,3807$, $p<0,01$, для ММП-9 - $r=0,7132$, $p<0,001$).

В свою очередь, между ММП-2 и ММП-9 выявлена прямая линейная сопряженная связь ($p<0,001$) (таблица 4). Так, лица с повышенным уровнем ММП-9 ($>130,0$ нг/мл) в слезе отличались высокой продукцией ММП-2. Группа глаз с повышенным уровнем ММП-9 в слезе отличалась наибольшей пропорцией глаз (81,82%) с высокими значениями ММП-2 ($>4,0$ нг/мл).

Таблица 4 - Взаимосвязь ММП-2 с ММП-9

Частота в %		Контроль		Группа облигатного риска ПОУГ		Группа ПОУГ	
		Концентрация ММП-2 (нг/мл)					
		2,0-4,0	>4,0	2,0-4,0	>4,0	2,0-4,0	>4,0
ММП-9	<90,0	17(60,71%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
	90,0-130,0	11(39,29%)	0(0,00%)	10(90,91%)	0(0,00%)	54(55,10%)	4(18,18%)
	>130,0	0(0,00%)	0(0,00%)	1(9,09%)	1(100,00%)	44(44,90%)	18(81,82%)
	Всего:	28	0	11	1	98	22

Примечание: коэффициент сопряженности 0,647, коэффициент V (Крамера) 0,599, $p<0,001$

На следующем этапе исследования мы попытались изучить распространенность полиморфизма гена CFH (T402H) среди больных ПОУГ и проанализировать продукцию ММП-2 и ММП-9 в зависимости от генотипа CFH. Гомозигот по полиморфизму T402H обозначали как генотип СС, гетерозигот, имеющих только одну аллель T402H, как генотип ТС, а гомозигот без этих полиморфизмов - генотип ТТ.

Распространенность гомозигот составляла 52% среди больных ПОУГ (против 32% контроля, $p<0,05$); гетерозигот – 48% (против 68%, $p<0,05$), не выявлены лица с генотипом СС. Манифестация ПОУГ ассоциировалась с носительством фактора мутации (75% гетерозигот на 1 стадии). Частота гетерозигот от 1 стадии к 4 стадии снижалась с 75% до 30% ($p<0,05$), частота гомозигот, напротив, повышалась с 25% до

70% ($p<0,05$) (рисунок 3). Превалирование локальных мутаций по аллелю 402Н в гене фактора комплемента Н на этапе манифестации ПОУГ косвенно свидетельствовало о том, что нарушение регуляции в системе комплемента может стать предрасполагающим фактором, обуславливающим повышенную чувствительность к патогенным механизмам ПОУГ и тип иммунного реагирования в ответ на него (продукция ММП).

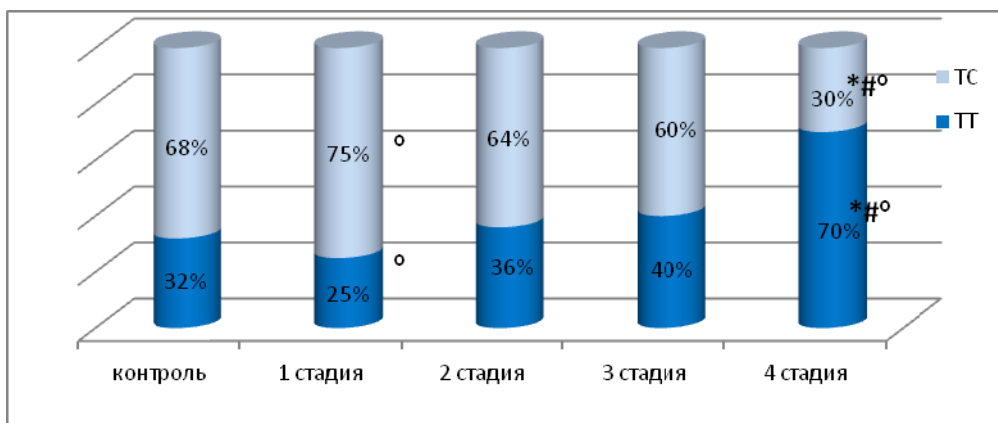


Рисунок 3 - Распространенность полиморфизма гена CFH в контроле и у пациентов с ПОУГ. Примечание: * – достоверность отличий показателей по сравнению с контролем $*p<0,05$; # - достоверность межгрупповых отличий (1 и 4 стадий ПОУГ) $\#p<0,05$; ° - достоверность внутригрупповых отличий $°p<0,05$

Выявлена отрицательная корреляционная связь полиморфизма гена CFH (генотип TC) с продукцией ММП-9 (коэффициент корреляции по Пирсону $r=-0,2950$, $p<0,001$).

Наши данные согласуются с мнением Ren L. (2010г), возлагающим на систему комплемента важную роль в патогенезе ПОУГ. Снижение частоты генотипа TC по мере прогрессирования заболевания объясняется тем, что у гетерозигот заболевание протекает медленнее, они дольше остаются на 1 стадии ПОУГ, а у гомозигот - более агрессивно. Однако версия нуждается в дополнительной проверке. Наше исследование могло представить лишь косвенные признаки, подтверждающие ее.

Статистический анализ выявил корреляционные связи между полиморфизмом гена CFH и морфометрическими и клинико-функциональными параметрами (таблица 4).

Таблица 4 - Корреляционные связи между полиморфизмом гена CFH и морфометрическими и клинико-функциональными параметрами

Параметры		Полиморфизм гена CFH	
		ТС	ТТ
Острота зрения с коррекцией	r	0,19415	-0,19415
	p	< 0,01	< 0,01
Средняя толщина СНВС (μm)	r	0,21952	-0,21952
	p	< 0,01	< 0,01
Топографические показатели	Коэффициент легкости оттока ВГЖ (С)	r	0,22054
		p	<0,01
	Минутный объем секрции ВГЖ (F)	r	0,16904
		p	< 0,05
	ВГД min(мм рт.ст.)	r	-0,2264
		p	< 0.01
	ВГД max(мм рт.ст.)	r	-0,16994
		p	< 0.05
Показатели периметрии	MD (meandeviation), дБ	r	-0,21296
		p	< 0,01
	MS (meansensitivity), дБ	r	0,21952
		p	< 0,01
	Средне-групповая суммарная диффузная светочувствительность	r	0,22058
		p	< 0,01

Таким образом, наше исследование расширило список генетических мутаций, принимающих возможное участие в патогенезе ПОУГ.

Завершающим фрагментом исследования, подтверждающим нашу рабочую гипотезу, стали линейные регрессионные логистические модели, позволяющие оценить влияние индивидуальных экспертных критериев, отобранных из 456 клинико-инструментальных показателей на развитие и прогрессирование ПОУГ (переход на более продвинутую стадию заболевания).

На основе всех значимых факторов риска, тесно сопряженных (при $p \leq 0,05$) с развитием и прогрессированием ПОУГ, были составлены модели. В них в соответствии с выявленными корреляциями были включены интересующие нас бинарные и количественные показатели, приведенные к бинарному виду (0-норма, 1-отклонение от нормы).

Прогноз вероятности прогрессирования ПОУГ с переходом с менее развитой стадии на более продвинутую стадию включал следующие предикторы: наследственность; ММП-2 (нг/мл); ММП-9 (нг/мл); Легкость оттока водянистой влаги (С) ($\text{мм}^3/\text{мин}$), Продукция внутриглазной жидкости (F) ($\text{мм}^3/\text{мин}$), Средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы (μm), Минимальный суточный показатель

ВГД (мм рт.ст.), Суточная флуктуация ВГД (мм рт.ст.). Где Наследственность – бинарный показатель с кодом: 0- наследственность не отягощена, 1 – отягощена; ММП-2 и ММП-9 – количественные показатели МПП-2 и -9 в слезе больного глаза.

В результирующей модели определения стадии ПОУГ фактор риска Наследственность оказался статистически незначимым фактором. Два из семи показателей (Легкость оттока водянистой влаги и Средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы) продемонстрировали отрицательную связь с прогнозируемым показателем, а остальные 5 показателей – положительную связь (Таблица 5).

Таблица 5- Параметры линейной регрессии определения/прогнозирования стадии ПОУГ

Анализируемый показатель	Коэффициент в уравнении	95% доверительный интервал (ДИ) для коэффициента	P - достоверность
Свободный член	1,18	-1,13 ; 3,48	
Минимальное ВГД	0,068	0,013; 0,123	0,015
Суточная флуктуация ВГД	0,046	0,013; 0,079	0,007
Легкость оттока водянистой влаги (С)	-3,463	-5,455; -1,472	0,001
Продукция внутриглазной жидкости (F)	0,273	0,089; 0,456	0,004
Средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы	-0,016	-0,024; -0,009	0,000
ММП-9	0,017	0,012; 0,022	0,000
ММП-2	0,102	0,007; 0,196	0,035
Наследственность			0,551

Итоговое уравнение для определения/прогноза ПОУГ приняло следующий вид

(Уравнение 1):

Уравнение1
<p>СТАДИЯ ПОУГ=1,18+0,102xММП-2+0,017xММП-9-3,463xЛегкость оттока водянистой влаги (С) (мм³/мин)+0,273xПродукция внутриглазной жидкости (F) (мм³/мин)-0,016xСредняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы (μm)+ 0,068xМинимальный суточный показатель ВГД (мм рт.ст.)+0,046xСуточная флуктуация ВГД (мм рт.ст.)</p>

Общая значимость модели составила: $p=0,0001$ (т.е. $p<0,001$). Итоговая объясняющая способность: $R\text{-square}=0,696$ показывает, что данная модель объясняет около 70% индивидуальной вариабельности прогнозируемого показателя. Таким

образом, стадия ПОУГ может быть спрогнозирована на основе персонифицированных показателей конкретного глаза: ММП-2, ММП-9, легкости оттока водянистой влаги (С), продукции внутриглазной жидкости (F), средней толщины сетчатки в височно-наружной зоне макулы, минимального суточного ВГД и суточной флуктуации ВГД.

Заметим, данная модель лучше прогнозировала вероятность прогрессирования заболевания на 2, 3, и 4 стадиях глаукомы, но проявляла низкую чувствительность на 1 стадии заболевания (рисунок 4: AUC<0,5).

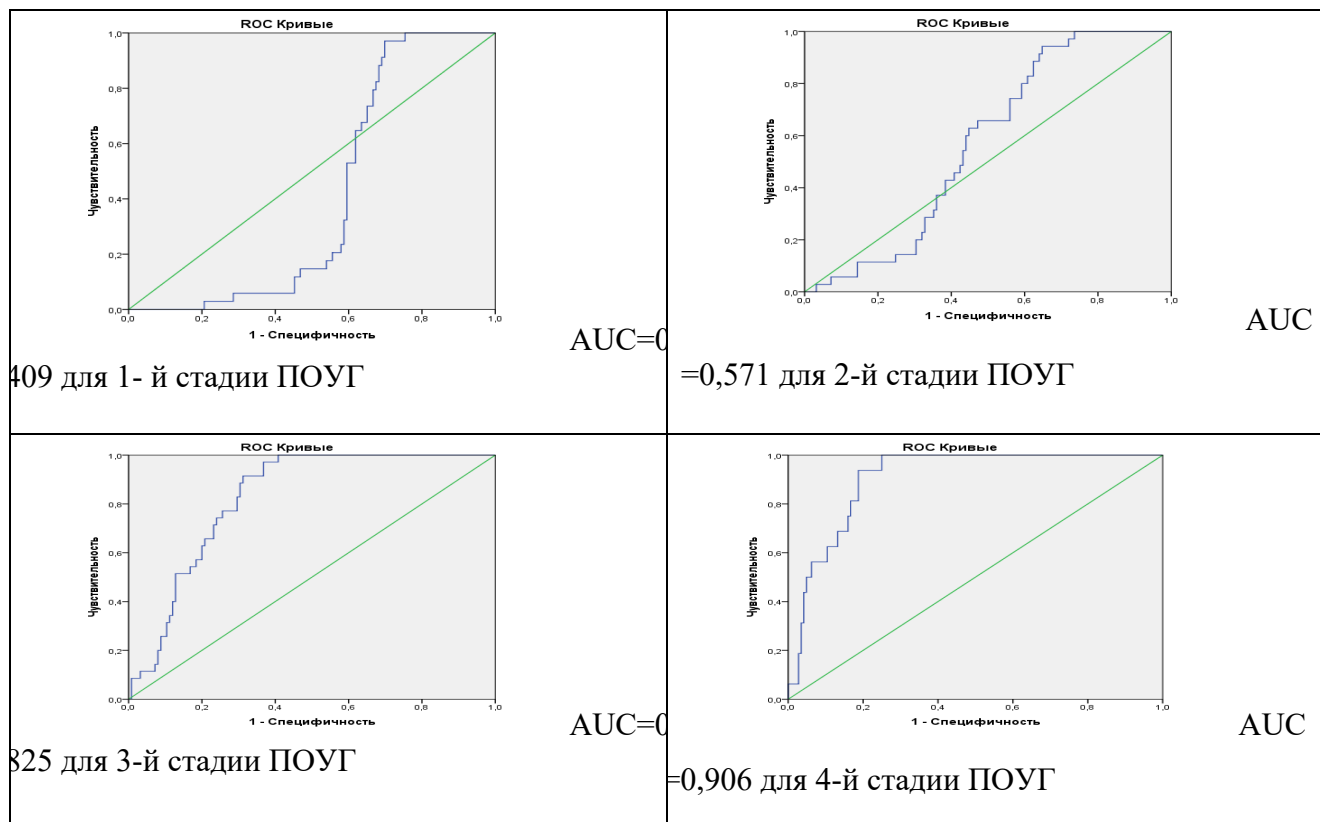


Рисунок 4- Прогностический анализ модели по стадиям ПОУГ

Поэтому для определения наличия/прогнозирования развития глаукомы была разработана другая линейная регрессионная модель (уравнение 2), построенная на здоровых глазах группы контроля, глазах облигатного риска и глазах с 1 стадией ПОУГ. Параметры линейной регрессии манифестации ПОУГ представлены в таблице 6

<p>Уравнение2</p> <p>ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ГЛАУКОМЫ = -1,494 + 0,137×Наследственность + 0,003 x ММП-9 (нг/мл) + 0,071 x Минимальный суточный показатель ВГД (мм рт. ст.)+0,055 x Суточная флуктуация ВГД (мм рт. ст.) -0,984 ×Легкость оттока водянистой влаги (С)</p>

Таблица 6- Параметры линейной регрессии манифестации ПОУГ

Анализируемый показатель	Коэффициент В в уравнении	95% доверительный интервал (ДИ) для коэффициента В	P- достоверность
Свободный член	-1,494	-2,767; -0,222	
Минимальное ВГД	0,071	0,041; 0,101	0,000
Суточная флуктуация ВГД	0,055	0,037; 0,072	0,000
Легкость оттока водянистой влаги (С)	-0,984	-1,948; -0,019	0,046
Продукция внутриглазной жидкости (F)	-	-	0,191
Средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макул	-	-	0,904
ММП-9	0,017	0,012; 0,022	0,042
ММП-2	-	-	0,585
Наследственность	0,137	0,03; 0,270	0,045

Как видно из представленных в таблице данных, из восьми факторов риска, первоначально включенных в модель, в прогнозе вероятности развития ПОУГ только пять оказались статистически значимыми с $p < 0,05$: Наследственность, ММП-9, Минимальный суточный показатель ВГД, Суточная флуктуация ВГД и Легкость оттока водянистой влаги (С). За исключением коэффициента легкости оттока (С), все факторы риска демонстрировали положительный вектор связи с прогнозом вероятности развития глаукомы. Общая значимость модели составила: $p = 0,0001$ (т.е. $p < 0,001$). Итоговая объясняющая способность регрессионной модели равна R-square 0,77, что объясняет 77% индивидуальной вариабельности показателя «наличие глаукомы» на основе измерения у конкретного глаза индивидуальных показателей: наследственности, ММП-9, минимального суточного показателя ВГД, суточной флуктуации ВГД. Прогностическая оценка модели манифестирования ПОУГ оказалась высокой – AUC модели составила 0,966 (рисунок 5).

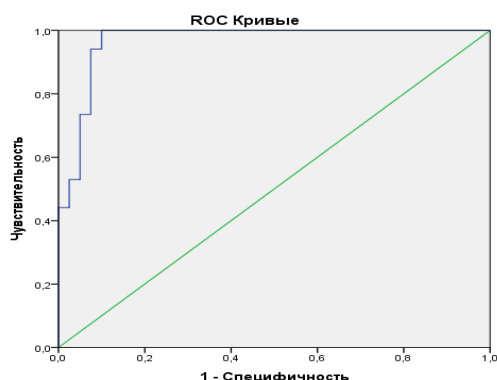


Рисунок 5- Прогностическая оценка модели 2 – манифестации ПОУГ

Представляет научно-практический интерес факт исключения «Наследственности», как незначимого фактора, из модели прогнозирования вероятности прогрессирования ПОУГ (Уравнение 1), но присутствия его в модели вероятности развития ПОУГ (Уравнение 2). Заметим, судя по сопряженному коэффициенту, Наследственность является одним из 2-х ключевых факторов, определяющих вероятность развития ПОУГ на фоне сложившейся комбинации: концентрации ММП-9, минимального суточного ВГД и суточных флуктуаций ВГД. Кроме того, из модели прогноза вероятности развития ПОУГ выпал такой показатель, как ММП-2, но остался ММП-9. Это косвенно подтверждает пусковую роль ММП-9 в ремоделировании путей оттока.

Присутствие в модели вероятности развития глаукомы ММП-9 свидетельствует о высокой сопряженности связи этого показателя с реализацией прогнозируемого события. Его повышение проверено нами на большом клиническом материале. Присутствие ММП-9 в обеих моделях свидетельствует о важности повышения уровня продукции ММП-9 как на этапе манифестации заболевания, так и на этапе его прогрессирования. Гиперэкспрессия ММП-9 предшествовала морфометрическим изменениям сетчатки и зрительного нерва, что служит веским аргументом в пользу утверждения, что нарушения молекулярного гомеостаза предшествуют нарушениям тканевого гомеостаза. Более высокие коэффициенты сопряженности перед предикторами «Минимальное суточное ВГД» и «Суточная флуктуация ВГД» говорят о том, что гидродинамические нарушения опережают молекулярные.

Представленные данные позволяют считать ММП-9 высоко достоверным, информативным и независимым маркером риска развития и прогрессирования ПОУГ. Аналогичный потенциал присутствует у таких маркеров, как «Минимальный суточный показатель ВГД» и «Суточная флуктуация ВГД», выявляемых ранее многими отечественными и зарубежными исследователями (David R., 1992; Nourimahdavi K., 2004; Bengtsson B., 2007; Choi J., 2007). Представленные модели являются высоко - информативным и надежным инструментом для изучения вектора воздействия и оценки «силы» патогенного потенциала независимых факторов риска в сложившейся персонализированной комбинации.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на достаточном клиническом материале (66 пациентов, 132 глаза) изучены распространенность полиморфизма гена CFH (T402H) среди больных ПОУГ, и уровень продукции ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости больных с различным генотипом CFH.

2. В слезной жидкости здоровых глаз коридор референтных значений нормы для ММП-2 варьируется от 2,0 до 4,0 нг/мл, составляя в среднем $M_{ср.}=2,64\pm 0,68$ нг/мл; для ММП-9: 60,0 -110,0 нг/мл и $M_{ср.}= 80,36\pm 14,65$ нг/мл, соответственно.

3. На глазах с ПОУГ отмечается расширение коридора вариабельности значений ММП-2 от 2,0 до 10,0 нг/мл с повышением средних значений до $3,59\pm 1,41$, ММП-9: от 90,0 до 220,0 нг/мл и $136,11\pm 26,44$ нг/мл (достоверность отличий от нормы: $p<0,05$). Концентрация ферментов прямо коррелирует со стадией заболевания (коэффициент линейной корреляции по Пирсону для ММП-2 - $r=0,3807$, $p<0,01$, для ММП-9 - $r=0,7132$, $p<0,001$).

4. Выявлена прямая связь концентраций ММП-2 и ММП-9 в слезе с ВГД (коэффициенты корреляции по Пирсону $r_1=0,3350$, $r_2=0,2164$, соответственно $p_{1,2}<0,01$), с минимальным ВГД ($r_1=0,2350$, $p_1<0,01$, $r_2=0,4164$, $p_2<0,001$) и максимальным ВГД ($r_1=0,2248$, $p_1<0,01$, $r_2=0,5614$, $p_2<0,001$), с флуктуацией ВГД более 4 мм ртст (p_1 н/д, $r_2=0,3527$, $p_2<0,001$), с площадью экскавации ($r_1=0,3698$, $r_2=0,4346$, $p_{1,2}<0,001$), с отношением экскавации к ДЗН ($r_1=0,3109$, $r_2=0,4461$, $p_{1,2}<0,001$), с периметрическим индексом MD ($r_1=0,3383$, $r_2=0,6361$, $p_{1,2}<0,001$), с периметрическим индексом SLV ($r_1=0,2787$, $r_2=0,4398$, $p_{1,2}<0,001$), обратная связь с остротой зрения ($r_1=-0,3299$, $r_2=-0,5293$, $p_{1,2}<0,001$), с коэффициентом легкости оттока ВГЖ ($r_1=-0,1919$, $p_1<0,05$, $r_2=-0,3491$, $p_2<0,001$), с минутным объемом секреции ВГЖ (p_1 н/д, $r_2=-0,1885$, $p_2<0,05$), средней толщиной сетчатки в фовеа ($r_1=-0,2075$, $p_1<0,01$, $r_2=-0,1689$, $p_2<0,05$), с общим макулярным объемом ($r_1=-0,2725$, $r_2=-0,4846$, $p_{1,2}<0,001$), средней толщиной СНВС ($r_1=-0,3896$, $r_2=-0,5930$, $p_{1,2}<0,001$), с площадью НРП ($r_1=-0,3035$, $r_2=-0,4302$, $p_{1,2}<0,001$), с периметрическим индексом MS ($r_1=-0,3383$, $r_2=-0,63684$, $p_{1,2}<0,001$).

5. Выявлена прямая связь полиморфизма гена CFH(генотип TC) с остротой зрения ($r=0,1941$, $p<0,01$), с коэффициентом легкости оттока ВГЖ ($r=0,2205$,

$p < 0,01$), с минутным объемом секреции ВГЖ ($r = 0,1690$, $p < 0,05$), со средней толщиной СНВС ($r = 0,2195$, $p < 0,01$), с периметрическим индексом MS ($r = 0,2195$, $p < 0,01$), со средне-групповой суммарной диффузной светочувствительностью ($r = 0,2205$, $p < 0,01$); обратная связь с минимальным ВГД ($r = -0,2264$, $p < 0,01$), максимальным ВГД ($r = -0,1699$, $p < 0,05$) и периметрическим индексом MD ($r = -0,2129$, $p < 0,01$).

6. Распространенность гомозигот с отсутствием полиморфизма гена CFH (T402H, генотип TT) в популяции ПОУГ составляет 42% против 32% в контроле ($p < 0,05$); доля гетерозигот (генотип TC) - 58% против 68% в контроле ($p < 0,05$); аккумуляция генотипа TT (70%) на терминальной стадии подтверждает роль гена-регулятора CFH в ослаблении защитных механизмов врожденного иммунитета, что, по-видимому, обуславливает большую чувствительность к патогенным механизмам с повышением продукции ММП-2 и ММП-9 в ответ на них, снижением зрительных функций и ремоделированием трабекулы и ДЗН.

7. На основе экспертной оценки клинико-инструментальных показателей, отражающих гидродинамические нарушения (коэффициент легкости оттока C, объем секреции внутриглазной жидкости F, флуктуация ВГД), персонализированных морфометрических показателей сетчатки (средняя толщина сетчатки в макуле) и концентрации ММП-2 и ММП-9 в слезной жидкости, разработаны многомерные пошаговые логистические модели, позволяющие рассчитать риск развития и прогрессирования ПОУГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В прогнозе риска развития у лиц с отягощенной наследственностью по ПОУГ рекомендовано использовать логистические модели вероятности развития и прогноза заболевания (см выше).

Рекомендовано проводить иммуномолекулярное исследование слезной жидкости на предмет определения концентрации ММП-2 и ММП-9 и оценки ответной иммунной реакции в ответ на патогенные механизмы ПОУГ с целью последующего использования их в прогнозе агрессивности течения заболевания.

Наряду с установленными Федеральными стандартами диагностики ПОУГ, в диагностике использовать тонографию с определением коэффициента легкости

оттока (С), продукцией водянистой влаги (F), а также оценивать суточную флуктуацию ВГД.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Мкхинини, Н. Аутоиммунные механизмы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (обзор литературы)[Текст] / Н.Мкхинини, В.А.Соколов, О.Н.Леванова // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова.-2011.-№2.- С.154-159.**
2. **Леванова, О.Н.** Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (тезисы) [Текст] /О.Н.Леванова, В.А.Соколов // Актуальные вопросы медицинской биохимии: сб. науч. тр. РязГМУ по материалам Всероссийской научно-практической конференции «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А.Строева». – Рязань, 2012. – С. 149-153.
3. Соколов, В.А. Матриксная металлопротеиназа-2 в слезе у больных первичной открытоугольной глаукомой (тезисы) [Текст] / В.А.Соколов, О.Н.Леванова // VI Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр. Том 2 – Москва, 2013.- С. 462-466.
4. Леванова, О.Н. Роль матриксной металлопротеиназы-2 в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (тезисы) [Текст] / О.Н.Леванова// Актуальные вопросы современной медицины: Материалы научно-практической конференции молодых ученых РязГМУ.- Рязань, 2013. – С. 78-80.
5. Соколов, В.А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / В.А.Соколов, О.Н.Леванова // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.- 2013.-№2.- С.136-141.**
6. Соколов, В.А. Матриксная металлопротеиназа-9 как биомаркер первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / В.А.Соколов, **О.Н.Леванова**, А.А. Никифоров// **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. - 2013.-№4.- С.139-142.**
7. Леванова, О.Н. Значение матриксной металлопротеиназы-2 в диагностике первичной открытоугольной глаукомы [Текст] / О.Н.Леванова, В.А.Соколов, М.А.Дмитриева// **Справочник врача общей практики.-2014.-№2.-С.58-61.**
8. Соколов, В.А. Матриксные металлопротеиназы-2 и -9 в слезной жидкости у больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / В.А.Соколов, О.Н. Леванова, А.А.Никифоров // Глаукома.-2013.-№4.-С.21-29.
9. Леванова, О.Н. Диагностическая роль матриксной металлопротеиназы-9 при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / О.Н.Леванова // Материалы межрегиональной научной конференции с международным участием РязГМУ имени академика И.П. Павлова.- Рязань, 2014. – С.47-49.
10. Levanova, O.N. Ruolodiagnostico dellagelatinasi in pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto / O.N. Levanova, V.A. Sokolov// **Italian Science Review.-2014.- №5.-Р.128-131.**
11. Соколов, В.А. Экспрессия матриксных металлопротеиназ в слезе у больных первичной [Текст] / В.А.Соколов[и др.] // **Современные проблемы науки и образования.-2014.-№1.-С.1-7.**– (Соавт.: О.Н. Леванова, А.А. Никифоров, М.Н. Дмитриева).
12. Леванова, О.Н. Мутации гена CFH у больных с первичной открытоугольной

глаукомой (тезисы) / О.Н. Леванова, В.А.Соколов [Текст] // X Съезд офтальмологов России. Сборник научных материалов.- Москва, 2015.- С.90.

13. Леванова, О.Н. Оценка полиморфизма гена CFH у больных первичной открытоугольной глаукомой [Текст] / О.Н. Леванова, В.А.Соколов // **Вестник офтальмологии.-2016- Т. 132, №1. –С.10-14.**

14. Лихванцева, В.Г. Распространенность полиморфизма гена комплемента H (T402H) среди больных первичной открытоугольной глаукомой и его роль в прогрессировании заболевания [Текст] / В.А.Соколов, О.Н.Леванова // **Катарактальная и рефракционная хирургия.- 2017-Т.17, №1.-С.42-45.**

15. Леванова, О.Н. Корреляционный анализ клинических, морфометрических и функциональных показателей с матриксными металлопротеиназами -2 и -9 при первичной открытоугольной глаукоме [Текст] / О.Н.Леванова, В.А.Соколов, В.Г.Лихванцева, А.А.Никифоров // **Практическая медицина.- 2017-Т.104, №3.-С.54-59.**

16. Соколов, В.А. Экспрессия матриксных металлопротеиназ в слезе и полиморфизм гена фактора комплемента H (CFH) у больных первичной открытоугольной глаукомой. [Текст] / В.А.Соколов, В.Г.Лихванцева, О.Н.Леванова, А.А.Никифоров, В.А. Выгодин // **Медицинская иммунология.- 2017-Т.19, №5.- С.547-556.**

17. Леванова, О.Н. Взаимосвязь продукции MMP-9 в слезе с полиморфизмом гена CFH у больных первичной открытоугольной глаукомой / О.Н.Леванова, В.А.Соколов, В.Г.Лихванцева, А.А.Никифоров, С.А.Безручко // **Практическая медицина.-2017-Т.1, №9.-С.162-165.**

18. Лихванцева, В.Г. Прогрессирование вероятности развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы методом регрессионного моделирования / В.А.Соколов, О.Н.Леванова, И.В. Ковелинова // **Вестник офтальмологии.-2018.-Т134, №3.-С35-41.**

19. Леванова, О.Н. Возможности современных статистических методов регрессионного анализа в прогнозе первичной открытоугольной глаукомы / О.Н.Леванова, В.Г.Лихванцева, В.А.Соколов, Т.Е.Борисенко // **Практическая медицина.- 2018.- Т16, № 5. -С. 168-172**

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление	Э/Д – соотношение экскавации к диску зрительного нерва
ВГЖ – внутриглазная жидкость	ЭКМ – экстрацеллюлярный матрикс
ГКС – ганглионарные клетки сетчатки	CFH – фактор комплемента H
ДЗН – диск зрительного нерва	MD – среднее отклонение светочувствительности
КБ – коэффициент Беккера	MS – средняя внутригрупповая светочувствительность
ММП – матриксные металлопротеиназы	SLV – скорректированная внутригрупповая вариабельность снижения светочувствительности
НРП – нейроретинальный поясок	
ОКТ – оптическая когерентная томография	
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома	
СНВС – слой нервных волокон сетчатки	