

Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме



Н.Б. Чеснокова



Т.А. Павленко



О.В. Безнос



С.Ю. Петров

А.М. Бессмертный, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, В.И. Хотелин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(4):835–840

В связи с многообразием функций $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) предполагается несколько механизмов его участия в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме, в том числе в нейровоспалении, отложении амилоидных белков, нейротоксическом воздействии. При глаукоме повышено содержание $\alpha 2$ -МГ в водянистой влаге, но неизвестно его содержание в слезе и в крови. **Цель:** определение активности $\alpha 2$ -МГ в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) у больных глаукомой для расширения понимания участия $\alpha 2$ -МГ в патогенезе глаукомы и оценки информативности его определения в этих биологических жидкостях для характеристики глаукомного процесса. **Пациенты и методы.** В исследование включен 21 пациент с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), в том числе с наличием псевдоэкссфолиативного синдрома (ПЭС), и 17 человек с начальной возрастной катарактой без иной офтальмопатологии. Определение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и СК проводили ферментативным методом с использованием N-бензоил-DL-аргинин-п-нитроанилида (БАПНА) в качестве субстрата. **Результаты.** В СЖ всех обследованных лиц активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ была практически в 20 раз ниже, чем в СК: в группе контроля активность в СЖ — $4,66 \pm 0,27$ нмоль/минхмл, СК — $92,35 \pm 5,44$ нмоль/минхмл. Средняя активность $\alpha 2$ -МГ у больных глаукомой повышалась на 54 % в СЖ ($p < 0,008$) и на 35 % в СК ($p < 0,05$). Обнаружено, что у больных псевдоэкссфолиативной глаукомой (ПЭГ) отсутствует повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и СК. У пациентов с ПОУГ без ПЭС уровень $\alpha 2$ -МГ в СЖ повышен по сравнению с контролем более значительно (в 2 раза), чем в СК (на 67 %). **Вывод.** Обнаружено увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и СК у больных с ПОУГ и отсутствие изменения его уровня при ПЭГ, что указывает на различие патомеханизмов, приводящих к этим видам глаукомы. Возможно, увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и СК может быть фактором риска развития глаукомы, не связанной с ПЭС.

Ключевые слова: альфа2-макроглобулин, слезная жидкость, первичная открытоугольная глаукома, псевдоэкссфолиативный синдром

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Петров С.Ю., Бессмертный А.М., Филиппова О.М., Калинина О.М., Хотелин В.И. Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология*. 2022;19(4):835–840. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-835-840>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Multifunctional Protein Alpha2-Macroglobulin in Tear Fluid and Blood Serum of Patients with Glaucoma

N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, S.Yu. Petrov, A.M. Bessmertny, O.M. Filippova, O.M. Kalinina, V.I. Hotelin
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):835–840

Alpha2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) is a multifunctional glycoprotein. Due to the variety of its functions there can be several ways of its involvement in the pathogenesis of the glaucomatous optic neuropathy, including neuroinflammation, amyloid deposition, neurotoxicity. It is known that $\alpha 2$ -MG level in aqueous humor is increased in glaucoma but there is scant information about its concentration in blood and tear fluid. **Purpose.** To determine the $\alpha 2$ -MG activity in tear fluid and blood serum of glaucoma patients to broaden of understanding of its role in the pathogenesis of glaucoma and to estimate its informativity for the characterization of the disease clinical course. **Methods.** Tear fluid was collected from 21 patients with primary open-angle glaucoma and 17 healthy adults. Activity of $\alpha 2$ -MG was measured enzymatically with BAPNA as a substrate. **Results.** Activity of $\alpha 2$ -MG in tears was 20 times lower than in blood serum. In healthy controls it was 4.66 ± 0.27 nmol / min $\times$ ml in tears and 92.35 ± 5.44 nmol / min $\times$ ml in blood. Totally in glaucoma patients it was 54 % higher than in controls in tears ($p < 0.008$), and 35 % higher in blood ($p < 0.05$). Particularly patients without pseudoexfoliative syndrome showed a significant $\alpha 2$ -MG activity increase in tears (2 times) while in serum it was 67 % higher than in controls. In patients with pseudoexfoliative glaucoma $\alpha 2$ -MG activity was not increased in tears nor in blood. **Conclusion.** Primary open-angle glaucoma without pseudoexfoliative syndrome cause the increase of $\alpha 2$ -MG activity in tears and in blood in contrast with pseudoexfoliative glaucoma. This fact indicates that pathogenetic ways of these types of glaucoma are different. The increased $\alpha 2$ -MG activity may be the risk factor for the development of glaucoma without pseudoexfoliative syndrome.

Keywords: alpha2-macroglobulin, tear fluid, primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative syndrome

For citation: Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Petrov S.Yu., Bessmertny A.M., Filippova O.M., Kalinina O.M., Hotelin V.I. Multifunctional Protein Alpha2-Macroglobulin in Tear Fluid and Blood Serum of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2022; 19(4):835–840. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-835-840>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома — распространенное заболевание, приводящее к слабости зрения, необратимой слепоте и инвалидности. Предположительно, глаукома к 2040 году будет выявлена у 112 миллионов человек в мире, а глобальная распространенность ее среди населения в возрасте 40–80 лет составит 3,54 % [1–3].

Глаукома — полиэтиологическое заболевание, включающее группу офтальмопатологий, объединенных общими клиническими и морфофункциональными проявлениями. Основной причиной необратимой потери зрения при глаукоме является прогрессивная гибель ганглиозных клеток сетчатки, приводящая к оптической нейропатии. Точный механизм этого процесса пока полностью не известен. В последние годы высказывается мнение о том, что в патогенезе глаукомы, так же как и в патогенезе системных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др., большую роль играет нейровоспаление, и в этом процессе принимает участие $\alpha 2$ -макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ) [4–6]. Так, например, увеличение содержания $\alpha 2$ -МГ в спинномозговой жидкости рассматривается в качестве маркера болезни Альцгеймера [7]. Это высокомолекулярный белок ($M = 790$ kD), который выполняет в организме множество функций. $\alpha 2$ -МГ — белок острой фазы воспаления, т.е. его синтез увеличивается при воспалительных процессах, также он является ингибитором широкого спектра

протеолитических ферментов. Блокируя активность протеолитических ферментов всех классов, $\alpha 2$ -МГ принимает участие во многих процессах, связанных с протеолизом. К ним относятся каскадные протеолитические системы, такие, например, как система свертывания крови и фибринолиза, кининовая и ренин-ангиотензиновая системы, система комплемента и др. Активированный протеазами или другими соединениями, например моноaminaми, гипохлоридом, $\alpha 2$ -МГ связывает множество других соединений, включая цитокины, факторы роста, аполипопротеины, неправильно сформированные белки [8]. $\alpha 2$ -МГ обладает шаперонной активностью, стабилизируя правильную структуру белков и предотвращая их агрегацию, включая амилоид- β и α -синуклеин [9]. Активированный протеазами $\alpha 2$ -МГ подавляет образование амилоида [10].

Многие эффекты $\alpha 2$ -МГ осуществляет посредством связывания со своим рецептором — LRP-1, который одновременно является рецептором липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина Е. Через этот рецептор осуществляется взаимосвязь между липидным обменом и протеолизом. При взаимодействии с LRP-1 $\alpha 2$ -МГ удаляет бета-амилоид и таким образом влияет на содержание бета-амилоида, накопление которого происходит при нейродегенеративных процессах, в том числе при глаукоме [10–12]. В зависимости от ситуации и концентрации $\alpha 2$ -МГ может проявлять как нейротоксическое, так и нейропротекторное свойство [12].

Н.Б. Чеснокова, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, С.Ю. Петров, А.М. Бессмертный, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, В.И. Хотелин

В связи с разнообразием функций $\alpha 2$ -МГ предполагается несколько механизмов его участия в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме. Среди механизмов нейротоксического действия $\alpha 2$ -МГ может быть его способность подавлять активность фактора роста нервов (NGF) [13, 14], ингибировать клиренс провоспалительных цитокинов, замедлять клиренс амилоидных белков, усиливать эксайтотоксичность NMDA-рецепторов [15]. Экспериментально установлено, что кратковременная офтальмогипертензия вызывает в сетчатке глаза повышенную экспрессию $\alpha 2$ -МГ, длительно продолжающуюся после нормализации внутриглазного давления (ВГД). Доказательством участия $\alpha 2$ -МГ в индукции гибели ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) является факт снижения гибели ГКС при нейтрализации $\alpha 2$ -МГ антителами [15]. $\alpha 2$ -МГ обнаружен в водянистой влаге больных глаукомой, но не выявлен у больных с катарактой [16]. Этот белок присутствует в слезной жидкости [17]. Однако отсутствуют данные об изменении содержания $\alpha 2$ -МГ в СЖ и крови больных глаукомой.

Целью настоящей работы явилось определение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и сыворотке крови (СК) у больных глаукомой для расширения понимания участия $\alpha 2$ -МГ в патогенезе глаукомы и оценки информативности его определения в этих биологических жидкостях для характеристики глаукомного процесса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 38 пациентов (75 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и с начальной возрастной катарактой без иной офтальмопатологии.

В состав исследуемой группы входил 21 пациент (41 глаз) с ПОУГ в возрасте от 47 до 83 лет, в том числе 8 (38 %) мужчин и 13 (62 %) женщин. В рамках данной группы сформировано 2 подгруппы: пациенты с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) — 5 пациентов (10 глаз) и с простой формой ПОУГ — 16 пациентов (31 глаз). Подгруппы были сопоставимы по возрасту и стадии глаукомной нейропатии. Начальная стадия заболевания была диагностирована в 11 (26 %) случаях, развитая — в 20 (50 %), далеко зашедшая — в 10 (24 %) случаях. Уровень ВГД колебался от 15 до 45 мм рт. ст. (в среднем $22,4 \pm 1,3$ мм рт. ст.).

В группу контроля вошли 17 (34 глаза) человек с начальной возрастной катарактой без иной офтальмопатологии, от 48 до 79 лет (71 % женщин и 29 % мужчин).

Всем больным было проведено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, статическая периметрия. Пациенты проходили обследование в отделении глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» для проведения амбулаторной лазерной трабекулопластики или трабекулэктомии в условиях стационара. Участие пациентов в исследовании было регламентировано их информированным письменным согласием.

В ряде случаев у пациентов с ПОУГ наблюдались аномалии рефракции (миопия слабой степени — 29 %, гиперметропия слабой степени — 24 %), у 17 (81 %) пациентов выявлена катаракта разной степени зрелости, у 4 пациентов — артификация (6 глаз), начальная стадия (по AREDS) сухой формы возрастной макулярной дегенерации — на 3 (7 %) глазах, периферическая витреохориоретинальная дистрофия на 3 (7 %) глазах.

У пациентов с ПОУГ имелись сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) (57 %), заболевания щитовидной железы (25 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (22 %), сахарный диабет (17 %), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (11 %). Критериями исключения пациентов из исследования явились значительные аномалии рефракции (миопия и гиперметропия высокой степени, астигматизм выше 2,0 дптр), неглаукомная патология зрительного нерва, выраженное помутнение оптических сред глаза, воспалительные заболевания глаз, а также наличие хронических аутоиммунных заболеваний, острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.

Всем пациентам проводили исследование активности $\alpha 2$ -МГ в слезе и в СК.

Слезу забирали из обоих глаз утром до всех манипуляций с помощью стерильной фильтровальной бумаги (шириной 5 мм), которую закладывали за нижнее веко (так же, как при проведении теста Ширмера). За день до взятия СЖ пациенты не закапывали лекарственные препараты. Компоненты СЖ элюировали физиологическим раствором, в элюате проводили исследование. Кровь из локтевой вены брали натощак.

Определение активности $\alpha 2$ -МГ основано на том, что комплекс $\alpha 2$ -МГ с трипсином сохраняет протеолитическую активность по отношению к низкомолекулярным субстратам, в том числе к N-бензоил-DL-аргинин-п-нитроанилиду (БАПНА), и на эту активность не влияет ингибитор трипсина из бобов сои [18, 19]. После добавления в инкубационную среду трипсина и последующего добавления соевого ингибитора и БАПНА определяли оптическую плотность окрашенного продукта реакции — п-нитроанилина. Расчет активности производили с помощью калибровочной кривой, построенной по п-нитроанилину. Активность $\alpha 2$ -МГ в слезе выражали в нмоль/мин×мл слезы. Измерения выполняли на фотометре для микропланшета «Synergy MX» («BioTek», США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 12.6. Достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В СЖ всех обследованных лиц активность $\alpha 2$ -МГ была практически в 20 раз ниже, чем в СК. Средняя активность $\alpha 2$ -МГ у больных глаукомой повышалась на 54 % в СЖ ($p < 0,008$) и на 35 % в СК ($p < 0,05$) (рис. 1). Анализ уровня $\alpha 2$ -МГ у больных глаукомой показал,

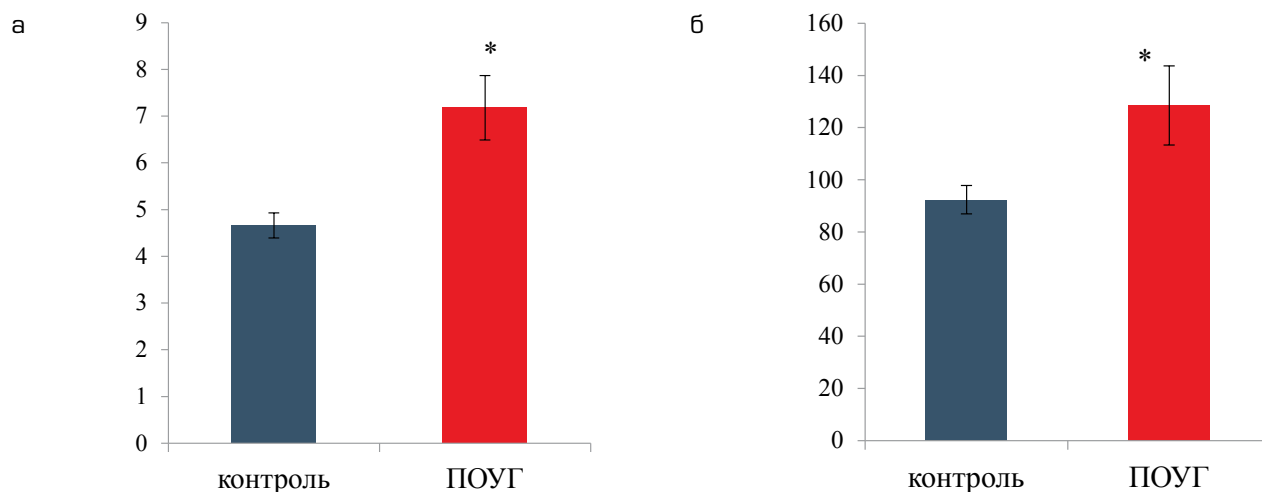


Рис. 1. Активность $\alpha 2$ -МГ у пациентов с ПОУГ и в контроле: а — в слезной жидкости; б — в сыворотке крови. По оси абсцисс — группы лиц, участвовавших в исследовании, по оси ординат — активность $\alpha 2$ -МГ в нмоль/мин×мл. * — достоверно относительно контроля

Fig. 1. а — activity of $\alpha 2$ -MG in the lacrimal fluid of patients with POAG and in control; б — the activity of $\alpha 2$ -MG in the blood serum of patients with POAG and in the control. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — activity of $\alpha 2$ -MG [nmol/min×ml]. * — reliable relative to the control

что у больных с ПЭС, в отличие от пациентов с ПОУГ без него, повышения активности $\alpha 2$ -МГ не происходит ни в СЖ, ни в СК (табл. 1). Уровень $\alpha 2$ -МГ при этом в СЖ у пациентов с ПОУГ (с наличием ПЭС и без такового) был значительно повышен по сравнению с контролем, практически в 2 раза, а в СК его концентрация увеличивалась на 67 %. Зависимость активности $\alpha 2$ -МГ в слезной жидкости от пола не обнаружена, корреляция активности $\alpha 2$ -МГ в слезе от уровня ВГД не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе мы не обнаружили данных по содержанию $\alpha 2$ -МГ в слезе и сыворотке крови больных глаукомой. Нами установлено, что у больных ПОУГ без ПЭС наблюдается значительное повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СК ($p < 0,02$) и еще более выраженное повышение его активности в СЖ ($p < 0,0007$), в то время как при глаукоме с ПЭС изменений активности $\alpha 2$ -МГ в этих биологических жидкостях не отмечается. Выявленные нами значимые различия в активности $\alpha 2$ -МГ как в СЖ, так и в СК у больных ПОУГ без псевдоэкзофиативного синдрома и с его наличием отражают различия в патогенетических механизмах возникновения этих заболеваний.

Увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СК у больных ПОУГ является подтверждением того, что глаукома сопровождается системными изменениями. Так, например, при глаукоме в крови обнаружен повышенный уровень основного миелинового белка (от англ. myelin basic protein, MBP), снижены антитела к альфа-фодрину [20]. Изменение активности $\alpha 2$ -МГ в СК и СЖ может быть связано с изменением содержания у больных глаукомой цитокинов и факторов комплемента, переносчиком которых он является [21–23]. На активность $\alpha 2$ -МГ также может оказывать влияние усиление свободно-радикальных процессов, отмечаемое в сыворотке крови при глаукоме, так как свободные радикалы влияют на конформацию $\alpha 2$ -МГ, от состояния которой зависит его активность [24].

Высокая активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ у больных ПОУГ может быть связана с увеличением уровня $\alpha 2$ -МГ в СК только частично, так как $\alpha 2$ -МГ из-за своей высокой молекулярной массы плохо проникает из кровеносных сосудов во внеклеточное пространство и в основном продуцируется местно. Можно предположить, что в слезу он поступает из различных клеток конъюнктивы и слезных желез. По-видимому, увеличение активности $\alpha 2$ -МГ

Таблица 1. Активность $\alpha 2$ -МГ в слезе и крови больных ПОУГ с ПЭС и без него

Table 1. The activity of $\alpha 2$ -MG in the tear and blood of patients with POAG, with and without PEXG

Активность $\alpha 2$ -МГ, нмоль/мин×мл / The activity of $\alpha 2$ -MG			
Биоматериал / Biomaterial	Контроль / Control	ПОУГ с ПЭС / POAG with PEXG	ПОУГ / POAG
Сыворотка крови / Serum	92,35 ± 5,44 100 %	87,57 ± 14,6, $p < 0,77$ 95 %	154,79 ± 18,53, $p < 0,02^*$, $p < 0,04^*$ 167 %
Слезная жидкость / Tear	4,66 ± 0,27 100 %	4,82 ± 0,78, $p < 0,85$ 103 %	9,26 ± 0,84, $p < 0,0007^*$, $p < 0,01^*$ 199 %

Примечание: * — достоверно относительно контроля, * — достоверно относительно группы пациентов с ПЭС.

Note: * — reliable relative to the control, * — reliable relative to the PEG group.

в СЖ связано с местными процессами — нарушением иннервации и воспалением, имеющими место при ПОУГ. Показано, что у больных с ПОУГ увеличено содержание $\alpha 2$ -МГ и в водянистой влаге [25]. Предполагается, что при повышении содержания в водянистой влаге $\alpha 2$ -МГ связывается с фактором роста нервов, способствуя развитию нейродегенеративного процесса [26].

Основным этиологическим фактором глаукомы с ПЭС, в отличие от других видов глаукомы, является отложение на различных структурах глаза аномального экстрацеллюлярного микрофибриллярного материала, имеющего белковую природу и относящегося к амилоидоподобной субстанции [27]. Псевдоэксфолиативный материал, откладываясь в дренажной системе глаза, приводит к повышению уровня внутриглазного давления. Отложение его в области решетчатой пластинки делает ее более ригидной и чувствительной к перепадам ВГД, что способствует развитию оптической нейропатии [28]. Одной из причин возникновения ПЭС у больных ПОУГ, как полагают, является нарушение протеиназно-ингибиторного баланса. Так, показано, что у больных с ПЭС во внутриглазной жидкости снижена активность ММП-1, ММП-9, увеличено содержание TIMP-1 [29–32]. Снижение активности металлопротеиназ способствует отложению псевдоэксфолиативного материала белковой природы в структурах

глаза. Несмотря на то что $\alpha 2$ -МГ также способен ингибировать активность металлопротеиназ и регулировать содержание амилоидоподобных и других белков, изменений его активности в СК и СЖ у больных с ПЭС нами обнаружено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые было определено содержание $\alpha 2$ -МГ в СЖ и СК у больных глаукомой. Установлено увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и СК у больных с ПОУГ без ПЭС и отсутствие изменения его уровня у пациентов с ПЭС, что указывает на различие патомеханизмов, приводящих к этим этиологически разным видам глаукомы. $\alpha 2$ -МГ — мультифункциональный белок, который является медиатором нейродегенеративных процессов при глаукоме в сетчатке и в мозге [33]. Можно предположить, что увеличение его активности на локальном и системном уровне может быть фактором риска развития глаукомы, не связанной с ПЭС.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Чеснокова Н.Б. — научное и техническое редактирование, дизайн статьи.
Павленко Т.А. — написание текста, обработка и анализ данных.
Безнос О.В. — проведение измерения активности $\alpha 2$ -МГ, подготовка иллюстраций.
Петров С.Ю. — научное и техническое редактирование.
Бессмертный А.М. — дизайн исследования.
Филиппова О.М. — техническое редактирование.
Калинина О.М. — офтальмологическое обследование пациентов.
Котелин В.И. — сбор материала, офтальмологическое обследование пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tham Y.C., Li X., Wong T. Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull. World Health Organ*. 2004;82:887–888. DOI: 10.1590/S0042-96862004001100019
- Киселева О.В., Робустова А.М., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология*. 2013;10(3):5–8. [Kiseleva O.V., Robustova A.M., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2013;10(3):5–8 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2013-3-5-8
- Ramirez A.I., de Hoz R., Salobar-Garcia E., Salazar J.J., Rojas B., Ajoy D., Triviño A., Ramirez J.M. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9:214. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00214
- Rolle T., Ponzetto A., Malinverni L. The Role of Neuroinflammation in Glaucoma: An Update on Molecular Mechanisms and New Therapeutic Options. *Front Aging Neurosci*. 2021;4: 11:612422. DOI: 10.3389/fneur.2020.612422
- Williams P.A., Marsh-Armstrong N., Gareth R., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity. *Exp Eye Res*. 2017;157:20–27. DOI: 10.1016/j.exer.2017.02.014
- Varma V.R., Varma S., An Y., Hohman T.J., Seddighi S., Casanova R., Beri A., Dammer E. B., Seyfried N. T., Pletnikova O., Moghekar A., Wilson M. R., Lah J.J., O'Brien R.J., Levey L., Troncoso C., Albert M. S., Thambisetty M. Alpha-2 macroglobulin in Alzheimer's disease: a marker of neuronal injury through the RCAN1 pathway. *Molecular Psychiatry*. 2017;22(1):13–23. DOI: 10.1038/mp.2016.206
- Rehman A.A., Ahsan H., Khan F.H. $\alpha 2$ -Macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol*. 2013;228(8):1665–1675. DOI: 10.1002/jcp.24266
- Cater J.H., Wilson M.R., Wyatt A.R. Alpha-2-Macroglobulin, a Hypochlorite-Regulated Chaperone and Immune System Modulator. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;22:2019:5410657. DOI: 10.1155/2019/5410657
- Wyatt A.R., Constantinescu P., Ecroyd H., Dobson C.M., Wilson M.R., Kumita K.R., Yerbury J.J. Protease-activated alpha-2-macroglobulin can inhibit amyloid formation via two distinct mechanisms. *EBB Lett*. 2013;587(5):398–403. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.01.020
- Qiu Z., Strickland D.K., Hyman B.T., Rebeck G.W. Alpha2-macroglobulin enhances the clearance of endogenous soluble beta-amyloid peptide via low-density lipoprotein receptor-related protein in cortical neurons. *Journal of Neurochemistry*. 1999;73(4):1393–1398. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0731393.x
- Fabrizi C., Businaro R., Lauro G. M., Fumagalli L. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? *Journal of Neurochemistry*. 2001;78(2):406–412. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00419.x
- Barcelona P.F., Saragovi H.U. A pro-nerve growth factor (proNGF) and NGF binding protein, $\alpha 2$ -macroglobulin, differentially regulates p75 and TrkA receptors and is relevant to neurodegeneration ex vivo and in vivo. *Molecular and Cellular Biology*. 2015;35(19):3396–3408.
- Liebl D. J., Koo P. H., Serotonin-activated alpha 2-macroglobulin inhibits neurite outgrowth and survival of embryonic sensory and cerebral cortical neurons. *J Neurosci Res*. 1993; 1;35(2):170–82. DOI: 10.1002/jnr.490350207
- Shi Z., Rudzinski M., Meerovitch K., Lebrun-Julien F., Birman E., Di Polo A., Saragovi H.U. Alpha2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem*. 2008;283(43):29156–29165. DOI: 10.1074/jbc.M802365200
- Bai Y., Sivori D., Woo S.B., Neet K.E., Lerner S.F., Saragovi H.U. During glaucoma, alpha2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5260–5265. DOI: 10.1167/iovs.10-6691
- Sathe S., Sakata M., Beaton A.R., Sack R.A. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Curr Eye Res*. 1998;17(4):348–362. DOI: 10.1080/02713689808951215
- Веременко К.Н., Васильева Т.Г., Доброгогорская Л.Н., Краева Л.Н., Гончарова В.П. $\alpha 2$ -Макроглобулин в спинномозговой жидкости при нейрохирургических заболеваниях. *Вопросы медицинской химии*. 1989;6:48–51. [Vere-menko K.N., Vasilyeva T.G., Dobrogorskaya L.N., Kraeva L.N., Goncharova V.P. $\alpha 2$ -Macroglobulin in the cerebrospinal fluid in neurosurgical diseases. *Questions of medical chemistry*. 1989;6:48–51 (In Russ.).]
- Chuang W.H., Liu P.C., Hung C.Y., Lee K.K. Purification, characterization and molecular cloning of alpha-2-macroglobulin in cobia, *Rachycentron canadum*. *Fish Shellfish Immunol*. 2014;41(2):346–355. DOI: 10.1016/j.fsi.2014.09.016
- Shin Y.J., Kim E., Han B.K., Yi K. Serum Biomarkers for the Diagnosis of Glaucoma. *Diagnostics (Basel)*. 2020;24;11(1):20. DOI: 10.3390/diagnostics11010020
- Hubers W.G., Beckers H.M., Gorgels T.F., Webers C. B Increased ratios of complement factors C3a to C3 in aqueous humor and serum mark glaucoma progression. *Exp Eye Res*. 2021;204:108460. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108460
- Chono I., Miyazaki D., Miyake H., Komatsu N., Ehara F., Nagase D., Kawamoto Y., Shimizu Y., Ideta R., Inoue Y. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. *Sci Rep*. 2018;28(1):14533. DOI: 10.1038/s41598-018-32725-3
- Burgos-Blasco B., Vidal-Villegas B., Saenz-Frances F., Morales-Fernandez L., Peruch-Gonzalez L., Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J. M. Tear and aqueous

- humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(6):e768–e772. DOI: 10.1111/aos.14374
24. Takayanagi Y., Takai Y., Kaidzu S., Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *Antioxidants (Basel)*. 2020;19(12):1305. DOI: 10.3390/antiox9121305
 25. Inoue T., Kawai T., Tanihara H. Elevated levels of multiple Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5353–5358. DOI: 10.1167/iov.13-12245
 26. Bai Y., Sivori D., Woo S.B., Neet K.E., Lerner S.F., Saragovi H.U. During Glaucoma, α 2-Macroglobulin Accumulates in Aqueous Humor and Binds to Nerve Growth Factor. Neutralizing Neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5260–5265. DOI: 10.1167/iov.10-6691
 27. Курышева Н.И. Псевдоэкзофалиативный синдром. *Вестник офтальмологии*. 2001; 3: 47–50. [Kuryshcheva N. Pseudoexfoliative syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2001; 3: 47–50. (In Russ.)].
 28. Zenkel M. Extracellular Matrix Regulation and Dysregulation in Exfoliation Syndrome. *Journal of Glaucoma*. 2018;27:S24–S28. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000902
 29. Schlötzer-Schrehardt U., Lommatzsch J., Küchle M., Anastasios G. P. Konstas, Gottfried O. Naumann H. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1117–1125. DOI: 10.1167/iov.02-0365
 30. Ho S.L., Dogar G.F., Wang J., Crean J., Wu Q. D., Oliver N., Weitz S., Murray A., Cleary P.E., O'Brien C. Elevated aqueous humor tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:169–173. DOI: 10.1136/bjo.2004.044685
 31. Djordjevic-Jocic J., Zlatanovic G., Veselinovic D., Jovanovic P., Djordjevic V., Zvezdanovic L., Stankovic-Babic G., Vujanovic M., Cekic S., Zenkel M., Schlotzer-Schrehardt U. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in patients with pseudoexfoliation glaucoma/ syndrome. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69:231–236.
 32. Fountoulakis N., Labiris G., Aristeidou A., Katsanos A., Tentes J., Kortsaris A., Kozobolis V.P. Tissue inhibitor of metalloproteinase 4 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma and its role in proteolysis imbalance. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:69. DOI: 10.1186/1471-2415-13-69
 33. Chan J.W., Chan N.Y., Sadun A.A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain.* 2021;18:13:21–28. DOI: 10.2147/EB.S293765

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чеснокова Наталья Борисовна
доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Павленко Татьяна Аркадьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, и.о. начальника отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Безнос Ольга Валерьевна
научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петров Сергей Юрьевич
доктор медицинских наук, начальник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

А.М. Бессмертный

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Филиппова Ольга Маратовна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9082-4537>

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Калинина Ольга Михайловна
кандидат медицинских наук, заведующая офтальмологическим отделением
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Котелин Владислав Игоревич
аспирант отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4675-9648>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Chesnokova Natalya B.
Dr. of Biol. Sci., Professor, leading research officer of the Pathophysiology and biochemistry department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Disease
Pavlenko Tatyana. A.
PhD, senior research officer of the Pathophysiology and biochemistry department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Beznos Olga V.
PhD, research officer of the Pathophysiology and biochemistry department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Petrov Sergey Y.
MD, head of the Glaucoma department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Bessmertnyj Aleksandr M.

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Filippova Olga M.
PhD, senior research officer at the Glaucoma department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9082-4537>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kalinina Olga M.
PhD, head of the Ophthalmology department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kotelin Vladislav I.
postgraduate at the Glaucoma department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4675-9648>