

УРОВЕНЬ 25-ГИДРОКСИВИТАМИНА D И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-2 И -9 У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ И ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМОЙ/СИНДРОМОМ

© И.С. Белецкая¹, Т.Л. Каронова^{1,2}, С.Ю. Астахов¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 10–16

Дата поступления: 28.12.2016

Статья принята к печати: 22.02.2017

✧ **Цель работы:** определить уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и матриксных металлопротеиназ-2 и -9 (ММП) в плазме крови у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) и псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС), для уточнения влияния уровня обеспеченности витамином D на развитие указанных состояний. **Методы.** Обследовано 238 человек (105 мужчин и 133 женщины) в возрасте от 55 до 75 лет: 122 человека с диагнозом ПЭГ, 46 — с ПОУГ, 32 — с наличием ПЭС без глаукомы, 38 участников составили группу контроля. Критериями невключения были наличие системных и офтальмологических заболеваний, в патогенезе которых подтверждено участие витамина D и ММП. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа, концентрацию ММП-2 и -9 в плазме крови — методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Уровень витамина D в сыворотке крови варьировал от 4,6 до 82,25 нмоль/л (в среднем — 41,7 нмоль/л) и в основном соответствовал недостатку и дефициту витамина D. Выявлено, что у пациентов ПЭГ, ПОУГ и ПЭС уровень 25(ОН)D в сыворотке крови не отличался ($39,3 \pm 1,2$, $38,8 \pm 2,1$ и $40,51 \pm 2,4$ нмоль/л соответственно, $p > 0,05$), но был ниже, чем в группе контроля ($52,7 \pm 2,1$ нмоль/л, $p < 0,01$). Концентрация ММП-2 в плазме крови не отличалась во всех группах обследованных и по сравнению с группой контроля. Уровень ММП-9 в плазме крови у пациентов с ПОУГ и ПЭС был достоверно выше ($48,23 \pm 3,26$ и $54,01 \pm 3,57$ нг/мл соответственно), чем в контрольной группе ($32,60 \pm 2,34$ нг/мл, $p < 0,001$) и в группе ПЭГ ($40,86 \pm 3,60$ нг/мл, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Выявлены положительные корреляционные связи между ММП-2 и ММП-9 в группе больных ПЭГ ($r = 0,48$, $p = 0,001$) и больных ПОУГ ($r = 0,43$, $p = 0,003$). Также у больных ПОУГ была установлена отрицательная корреляционная связь между ММП-9 и уровнем 25(ОН)D ($r = -0,32$, $p = 0,02$), а также ММП-2 и 25(ОН)D ($r = -0,33$, $p = 0,02$). **Выводы.** Результаты настоящего исследования подтверждают возможность участия витамина D в регуляции апоптоза и тканевого ремоделирования у больных ПОУГ и ПЭС и позволяют отнести дефицит витамина D к факторам риска развития глаукомы.

✧ **Ключевые слова:** открытоугольная глаукома; псевдоэксфолиативная глаукома; псевдоэксфолиативный синдром; матриксные металлопротеиназы; витамин D.

25-HYDROXYVITAMIN D AND MATRIX METALLOPROTEINASES-2, -9 LEVEL IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA AND PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA/SYNDROME

© I.S. Beletskaya¹, T.L. Karonova^{1,2}, S.Yu. Astachov¹

¹FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

²Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(1):10-16

Received: 28.12.2016

Accepted: 22.02.2017

✧ **Aim.** To determine serum 25(OH)D and plasma MMP-2 and MMP-9 levels in patients with primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliation glaucoma (PEG), and pseudoexfoliation syndrome (PES) —

to assess potential associations between vitamin D status and these diseases. **Methods.** We included 238 patients (105 males and 133 females) aged from 55 to 75 years. One hundred twenty two patients had PEG, 46 patients had POAG, 32 had PES. 38 subjects were healthy, and were considered as the control group. Cases with clinically significant systemic diseases and concomitant eye diseases were excluded, if there was a confirmed pathogenic impact of vitamin D and MMP. The serum 25(OH)D level was investigated by immunochemiluminescence method, plasma MMP-2 and MMP-9 levels — by ELISA.

Results. Serum 25(OH)D level was between 4.6 and 82.25 nM/l (mean 41.7 nM/l), so most participants showed vitamin D deficiency. It was shown that mean serum 25(OH)D level in patients with PEG, POAG and PES was similar (39.3 ± 1.2 , 38.8 ± 2.1 and 40.51 ± 2.4 nM/l, $p > 0.05$), but it was lower than that in the control group (52.7 ± 2.1 nM/l, $p < 0.01$). Plasma MMP-2 concentration was the same in all study groups. Plasma MMP-9 level was higher in POAG and PES patients (48.23 ± 3.26 and 54.01 ± 3.57 ng/ml) than in the control group (32.60 ± 2.34 ng/ml, $p < 0.001$) and PEG patients (40.86 ± 3.60 ng/ml, $p < 0.05$). We found positive correlations between MMP-2 and MMP-9 levels in patients with PEG ($r = 0.48$, $p = 0.001$) and patients with POAG ($r = 0.43$, $p = 0.003$). The correlation analysis showed also a negative relation between 25(OH)D and MMP-9 ($r = -0.32$, $p = 0.02$), MMP-2 ($r = -0.33$, $p = 0.02$) in patients with POAG.

Summary. Study results confirmed a potential role of vitamin D in apoptosis regulation and tissue remodeling in patients with POAG and PES. Hence, vitamin D deficiency can be considered as a risk factor for glaucoma development.

✧ **Keywords:** open angle glaucoma; pseudoexfoliative glaucoma; pseudoexfoliation syndrome; matrix metalloproteinases; vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространённость и социальная значимость глаукомы стимулируют поиск новых причин и закономерностей развития данного заболевания [22]. В последние годы появились единичные подтверждения участия дефицита витамина D в развитии как первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), так и псевдоэкзофлиативного синдрома (ПЭС) [16, 24, 25]. Возможно, это связано с наличием иммуносупрессивной активности витамина D, а также с его участием в регуляции процессов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, в том числе в глазной нейроглии [8, 14, 19]. Так, в экспериментальном исследовании, проведённом J.A. Alsalem et al. (2014), впервые было показано, что в эпителиальных клетках пограничных областей органа зрения (беспигментного эпителия цилиарного тела, пигментного эпителия сетчатки, эндотелия роговицы) возможны как первый, так и второй этапы гидроксилирования с образованием активной формы витамина D — кальцитриола. Подтверждением этому может быть и факт наличия рецепторов витамина D в беспигментном эпителии цилиарного тела и в эндотелии роговицы [10]. Кроме этого имеются данные, свидетельствующие о возможности регуляции внутриглазного давления (ВГД) со стороны витамина D опосредованно через ген-генные взаимодействия. Установлено, что 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) снижает экспрессию генов, ответственных

за синтез карбоангидразы I, ангиотензин-превращающего фермента и аквапорина I, а также может участвовать в регуляции генов, отвечающих за синтез некоторых компонентов цитоскелета и экстрацеллюлярного матрикса, в частности фибронектина-1 и актина-альфа [17]. Под влиянием кальцитриола также может увеличиваться экспрессия генов матриксных металлопротеиназ и одновременно снижаться активность их тканевых ингибиторов, участвующих в регуляции обмена компонентов трабекулярной сети [17].

В настоящее время имеются единичные исследования, проведённые в популяции больных глаукомой и свидетельствующие о возможной ассоциации между наличием и степенью тяжести глаукомного процесса и уровнем обеспеченности витамином D [12, 25]. Несмотря на высокую распространённость как дефицита витамина D, так и различных форм глаукомы, отечественные исследования в этой области в настоящее время отсутствуют.

Цель исследования — определение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и классических маркеров апоптоза и ремоделирования тканей (матриксные металлопротеиназы) для уточнения их влияния на развитие различных форм глаукомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 238 человек (105 мужчин и 133 женщины) в возрасте от 55

до 75 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие в анамнезе сахарного диабета, онкологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелой сопутствующей патологии, терапия глюкокортикоидами, иммуносупрессорами, терапия препаратами витамина D. Со стороны органа зрения к критериям исключения относились увеиты, острые нарушения кровообращения в системе центральных артерий и вены сетчатки, травмы, заболевания роговицы и влажная форма возрастной макулярной дегенерации.

Для подтверждения диагноза всем пациентам было выполнено офтальмологическое обследование, включавшее в себя авторефрактометрию, визометрию, тонометрию по Маклакову, биомикроофтальмоскопию, компьютерную периметрию, гейдельбергскую ретинальную томографию (HRT-II). Обследование проводилось в поликлинике с КДЦ и на кафедре офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Abbott Architect i2000 SR (США). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) за нормальную обеспеченность витамином D принимали значения 25(ОН)D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нмоль/л; за недостаточную — значения от 50 до 75 нмоль/л; значения ниже 50 нмоль/л рассценивали как дефицит витамина D [6]. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ImmunoChem 2100, США) были определены концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) в плазме крови с использованием специфических диагностических и контрольных наборов (Quantikine Total MMP-2, R&D Systems, Inc., США & Канада, и Human MMP-9 Platinum ELISA, eBioscience, США, соответственно).

При статистической обработке использовали программу SPSS17.0RU для Windows. Полученные данные представлены в процентном соотношении или в виде средней \pm ошибка средней ($M \pm m$). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 . Сравнение количественных параметров осуществлялось с использованием модуля ANOVA. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных составил $66,7 \pm 0,3$ года. Из 238 обследованных диагноз псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ), первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) или псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) был установлен 196 больным, 38 человек составили группу контроля (средний возраст $65,2 \pm 0,8$ года). Все пациенты были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Группу 1 составили 122 больных ПЭГ (средний возраст $67,4 \pm 0,4$ года), группу 2 — 46 больных ПОУГ (средний возраст $65,5 \pm 0,9$ года). В группу 3 вошли 32 пациента с ПЭС без глаукомы (возраст $67,4 \pm 1,0$ года).

Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови как у больных с различными видами глаукомы и ПЭС, так и в группе контроля варьировала от 4,6 до 82,3 нмоль/л (в среднем составила 41,7 нмоль/л) и в основном соответствовала недостатку и дефициту витамина D. Полученные данные оказались аналогичными результатам распространённости дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ [5]. Необходимо отметить, что у пациентов с ПЭГ, ПОУГ и ПЭС уровень 25(ОН)D в сыворотке крови не отличался ($39,3 \pm 1,2$, $38,8 \pm 2,1$ и $40,51 \pm 2,4$ нмоль/л соответственно, $p > 0,05$), но был ниже, чем в группе контроля ($52,7 \pm 2,1$ нмоль/л, $p < 0,01$). Было установлено, что в исследуемых группах больных отсутствовали лица с нормальным уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови. Количество больных с дефицитом витамина D не зависело от формы глаукомы и составило 87,4, 80,0 и 78,1 % в 1, 2 и 3-й группах исследования соответственно. В группе контроля лишь у трёх человек (8,1 %) концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была равна или выше 75 нмоль/л, что соответствовало нормальному уровню обеспеченности витамином D, а количество лиц с дефицитом витамина D было ниже, чем в исследуемых группах (62,2 %, $p < 0,05$).

Результаты исследования уровня ММП-2 плазмы крови показали, что данный показатель не отличался во всех основных группах обследованных. Так, для больных ПЭГ, ПОУГ и ПЭС данный параметр соответственно составил $248,3 \pm 18,5$, $249,9 \pm 15,8$ и $224,7 \pm 11,3$ нг/мл ($p > 0,05$) и не отличался от данного показателя в группе контроля ($224,7 \pm 11,3$ нг/мл, $p > 0,05$).

Уровень ММП-9 в плазме крови у пациентов с ПОУГ и ПЭС был достоверно выше ($48,2 \pm 3,3$ и $54,0 \pm 3,6$ нг/мл соответственно), чем в кон-

трольной группе ($32,6 \pm 2,3$ нг/мл, $p < 0,001$) и в группе ПЭГ ($40,9 \pm 3,6$ нг/мл, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Концентрации ММП-2 и ММП-9 в плазме крови были проанализированы в зависимости от стадии глаукомы. Для этого согласно Национальному руководству по глаукоме больные были разделены на три группы с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомного процесса (I, II, III стадии соответственно) [4]. Изучаемые показатели в зависимости от стадии глаукомы представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и концентрация ММП-2, ММП-9 в плазме крови не отличались у больных ПОУГ и ПЭГ с различными стадиями глаукомного процесса ($p > 0,05$). В связи с полученными данными больные с продвинутыми стадиями глаукомы были объединены в одну группу (II + III), и исследуемые параметры были сопоставлены с группой больных с начальной стадией глаукомного процесса. Было установлено, что у лиц как с начальной, так и с более тяжёлой стадией (развитой и далеко зашедшей) ПОУГ уровень ММП-9 выше, чем у больных с тяжёлой стадией (II + III) группы ПЭГ ($47,8 \pm 3,6$, $48,6 \pm 5,5$ и $38,7 \pm 4,6$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$ и $p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил наличие положительной корреляционной связи между ММП-2 и ММП-9 в группе больных ПЭГ ($r = 0,48$, $p = 0,001$) и больных ПОУГ ($r = 0,43$,

$p = 0,003$). Также у больных ПОУГ была установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D и ММП-9 ($r = -0,32$, $p = 0,02$), ММП-2 ($r = -0,33$, $p = 0,02$).

У пациентов с ПЭС показатели 25(ОН)D, ММП-2 и ММП-9 были сопоставлены с аналогичными в группе контроля и у больных ПЭГ (табл. 2).

Результаты анализа показали, что концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была наибольшей у лиц контрольной группы по сравнению с пациентами ПЭГ и ПЭС ($p < 0,01$). Уровень ММП-9 в плазме крови у пациентов с ПЭС был наибольшим и достоверно отличался от данного показателя у лиц контрольной группы и пациентов с ПЭГ, в то время как уровень ММП-2 был одинаков во всех анализируемых группах (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования, посвящённого изучению связи между уровнем обеспеченности витамином D у больных различными формами открытоугольной глаукомы и ПЭС, подтвердили высокую распространённость дефицита витамина D, в том числе и у больных различными формами глаукомы. Было выявлено, что уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови не отличался у больных с различными стадиями глаукомы, что согласуется с результатами исследования, ранее проведённого A. Goncalves et al. (2015) [12]. Глаукома представляет собой хро-

Таблица 1

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9) в плазме крови у больных с различной степенью тяжести псевдоэкссфолиативной и первичной открытоугольной глаукомы

Table 1

The serum 25(ОН)D level, plasma MMP-2 and MMP-9 levels in patients with different pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma severity

Параметры	I стадия	II стадия	III стадия	p
ПЭГ (n = 122)	n = 55	n = 27	n = 40	
Возраст, лет	$67,2 \pm 0,6$	$67,3 \pm 0,9$	$67,6 \pm 0,8$	$> 0,05$
25(ОН)D, нМоль/л	$38,8 \pm 2,1$	$42,6 \pm 2,0$	$37,8 \pm 2,2$	$> 0,05$
ММП-2, нг/мл	$233,1 \pm 41,9$	$276,0 \pm 38,4$	$246,0 \pm 21,6$	$> 0,05$
ММП-9, нг/мл	$44,9 \pm 5,7$	$33,2 \pm 5,2$	$40,6 \pm 5,9$	$> 0,05$
ПОУГ (n = 46)	n = 24	n = 10	n = 12	
Возраст, лет	$65,5 \pm 1,2$	$63,5 \pm 2,3$	$67,2 \pm 1,9$	$> 0,05$
25(ОН)D, нМоль/л	$38,1 \pm 2,9$	$40,5 \pm 3,1$	$38,8 \pm 5,1$	$> 0,05$
ММП-2, нг/мл	$250,9 \pm 21,7$	$236,2 \pm 17,2$	$259,7 \pm 40,9$	$> 0,05$
ММП-9, нг/мл	$47,8 \pm 3,6$	$43,7 \pm 7,0$	$52,3 \pm 8,2$	$> 0,05$
ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, ПЭГ — псевдоэкссфолиативная глаукома, ПЭС — псевдоэкссфолиативный синдром, 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9				

Таблица 2

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9) в плазме крови у пациентов с псевдоэкссфолиативным синдромом, псевдоэкссфолиативной глаукомой и группы контроля

Table 2

The serum 25(ОН)D level, plasma MMP-2 and MMP-9 levels in patients with pseudoexfoliation glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and in the control group

Параметры	ПЭГ <i>n</i> = 122 группа 1	ПЭС <i>n</i> = 32 группа 3	Группа контроля <i>n</i> = 38	<i>p</i>
25(ОН)D, нМоль/л	39,3 ± 1,2	40,5 ± 2,4	52,7 ± 2,1	$p_{3-к} < 0,01$ $p_{1-к} < 0,01$
ММП-2, нг/мл	248,3 ± 18,5	234,4 ± 23,9	224,7 ± 11,3	$p > 0,05$
ММП-9, нг/мл	40,9 ± 3,6	54,0 ± 3,6	32,6 ± 2,3	$p_{3-к} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$

ническую прогрессирующую нейрооптикопатию, в развитии которой принимают участие иммунологические нарушения, ишемия, окислительный стресс и апоптоз. Хорошо известно, что витамин D обладает рядом плейотропных эффектов, а именно способен контролировать дифференцировку клеток, воспалительные и иммунные процессы, апоптоз. Кроме того, развитие некоторых заболеваний органа зрения, в том числе различные формы глаукомы, в последнее время ассоциируют с географическим регионом проживания, а также с уровнем инсоляции [1, 3, 9]. Тем самым, по мнению некоторых исследователей, в условиях дефицита витамина D возможна активация ряда патогенетических механизмов развития глаукомы [17, 25]. Известно, что в развитии глаукомной оптической нейрооптикопатии важную роль играют матриксные металлопротеиназы [7, 11, 13, 15, 20, 21]. Результаты нашего исследования выявили, что уровень ММП-9 в плазме крови выше у больных первичной открытоугольной глаукомой и в группе пациентов с наличием ПЭС, чем в группе контроля. Кроме того, уровень ММП-9 у пациентов как с начальной, так и с продвинутой стадиями ПОУГ и в группе ПЭС был достоверно выше, чем у больных с тяжёлыми стадиями ПЭГ ($p < 0,01$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). У больных ПЭГ уровень ММП-9 в плазме крови хоть и был выше, чем в группе контроля, но достоверно не отличался. Полученные результаты аналогичны ранее опубликованным данным, подтверждающим высокий уровень ММП-9 плазмы крови у больных ПОУГ [7, 11]. Вместе с тем уровень ММП-2 в плазме крови оказался одинаков у больных ПОУГ, ПЭГ, ПЭС и контрольной группы и не зависел от степени тяжести патологического процесса. Выявленные отрицательные связи между уровнем 25-гидрок-

сивитамина D в сыворотке крови и концентрацией ММП-2 и ММП-9 свидетельствуют о возможном повышении маркеров апоптоза в условиях дефицита витамина D, однако данные изменения характерны только для больных ПОУГ. Полученные результаты укладываются в представление о возможном вкладе в регуляцию витамина D у больных с системной патологией [18, 23].

Известно, что ПЭС является основным фактором риска развития псевдоэкссфолиативной глаукомы и наличие данной разновидности глаукомы ассоциировано с более агрессивным течением и сложностью медикаментозной и хирургической коррекции [2, 3]. В проведённом исследовании уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с ПЭС был ниже, чем в группе контроля ($p < 0,01$), но не отличался от данного показателя у больных ПЭГ и ПОУГ, в то время как концентрация ММП-9 в плазме крови у этих больных была наибольшей. Кроме того, не выявлено отличий в концентрации ММП-9 у пациентов с ПЭС и начальной стадией ПЭГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне недостатка и дефицита витамина D у пациентов с наличием псевдоэкссфолиативного синдрома и начальной стадией ПЭГ, возможно, имеют место активно протекающие процессы апоптоза и компенсаторного интенсивного ремоделирования соединительной ткани и нейроглии в области заднего полюса и диска зрительного нерва.

ВЫВОДЫ

Результаты данного исследования показали высокую распространённость дефицита витамина D у больных ПОУГ, ПЭГ и ПЭС. Наличие связи между уровнем обеспеченности витамином D и матриксными металлопротеиназами (ММП-2 и ММП-9) были выявлены только у больных

ПОУГ, что может свидетельствовать о возможности участия витамина D в регуляции апоптоза и тканевого ремоделирования у больных ПОУГ и позволяет отнести дефицит витамина D к факторам риска развития глаукомы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова В.В., Баринев Э.Ф., Франковска-Герлак М.С., и др. Патогенез открытоугольной глаукомы при псевдоэкзофалиативном синдроме (обзор литературы) // *Oftalmologiya*. — 2010. — № 3. — С. 106–114. [Agafonova VV, Barinov EF, Frankovska-Gerlak MS, et al. Patogenez otkrytougol'noy glaukomy pri psevdoksofoliativnom sindrome (obzor literatury). *Oftalmologiya*. 2010;(3):106-114. (In Russ.)]
2. Бровкина А.Ф., ред., Астахов Ю.С., ред. Руководство по клинической офтальмологии. — М.: МИА, 2014. [Brovkina AF, Astakhov YuS, eds. Rukovodstvo po klinicheskoy oftal'mologii. Moscow: MIA; 2014. (In Russ.)]
3. Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Egorov EA, ed. Glaukoma. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
4. Егоров Е.А., ред., Астахов Ю.С., ред., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Egorov EA, Astakhov YuS, Eriчев VP, eds. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachev. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
5. Каронова Т.Л., Гринев Е.Н., Никитина И.Л., и др. Распространённость дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — № 3. — С. 3–7. [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, et al. Rasprostranennost' defitsita vitamina D v Severo-Zapadnom regione RF sredi zhiteley g. Sankt-Peterburga i g. Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(3):3-7. (In Russ.)]
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]
7. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., и др. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // *Клиническая офтальмология*. — 2011. — Т. 12. — № 4. — С. 162–165. [Rukina DA, Dogadova LP, Markelova EV, et al. Immunologicheskie aspekty patogeneza pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2011;12(4):162-165. (In Russ.)]
8. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему (обзор литературы) // *Медицинская иммунология*. — 2014. — Т. 16. — № 6. — С. 499–530. [Snopov SA. Mekhanizmy deystviya vitamina D na immunnuyu sistemu (obzor literatury). *Meditsinskaya immunologiya*. 2014;16(6):499-530. (In Russ.)]
9. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):257-266. doi: 10.4103/0301-4738.53049.
10. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2140-2147. doi:10.1167/iov.13-13019.
11. Golubnitschaja O, Flammer J. What are the biomarkers for glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2007;52(2):155-161. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.08.011.
12. Goncalves A, Milea D, Gohier, et al. Serum vitamin D status is associated with the presence but not the severity of primary open angle glaucoma. *Maturitas*. 2015;Aug;81(4):470-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.05.008.
13. Guo L, Moss SE, Alexander RA, et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):175-182. doi: 10.1167/iov.04-0832.
14. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):361-368. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.008.
15. Kara S, Yildirim N, Ozer A, et al. Matrix metalloprotease-2, tissue inhibitor of matrix metalloprotease-2, and transforming growth factor beta 1 in the aqueous humor and serum of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8. doi: 10.2147/OPH.S55914.
16. Kretting EA, Jorde R, Cristoffersen T, Grimnes G. Vitamin D and intraocular pressure — results from a case-control and intervention study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:345-349. doi: 10.1111/aos.12125.
17. Kutuzova GD, Gabelt B□AT, Kiland JA, et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its analog, 2-methylene-19-nor(20S)-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch Biochem Biophys*. 2012;518(1):53-60. doi: 10.1016/j.abb.2011.10.022(NIH Public Access).
18. López- López N, González-Curiel I, Treviño-Santa Cruz MB, et al. Expression and vitamin D-mediated regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy skin and in diabetic foot ulcers. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(9):809-821. doi: 10.1007/s00403-014-1494-2.
19. Nikolskaya T, Nikolsky Y, Serebryiskaya T, et al. Network analysis of human glaucomatous optic nerve head astrocytes. *BMC Medical Genomics*. 2009;2:24. doi: 10.1186/1755-8794-2-24. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/2/24>.
20. Porter KM, Epstein DL, Liton PB. Up-regulated expression of extracellular matrix remodeling genes in phagocytically challenged trabecular meshwork cells. 2012;7(4):e34792. Available at: www.plosone.org. (accessed 07/12/2016).
21. Schlötzer-Schreber U, Lommatzsch J, Küchle M, et al. 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(3):1117-1125. doi: 10.1167/iov.02-0365.
22. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. 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.optha.2014.05.013.
 23. Wang LE, Tai CF, Chien CY, et al. Vitamin D decreases the secretion of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in fibroblasts derived from Taiwanese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(5):235-240. doi: 10.1016/j.kjms.2015.02.001.
 24. Wiggs JL. The cell and molecular biology of complex forms of glaucoma: updates on genetic, environmental, and epigenetic risk factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(5):2467-9. doi: 10.1167/iov.12-9483e.
 25. Yoo TK, Oh E, Hong S. Is vitamin D status associated with open-angle glaucoma? A cross-sectional study from South Korea. *Public Health Nutrition*. 2014;17(4):833-43. doi: 10.1017/S1368980013003492.

Сведения об авторах

Инесса Станиславовна Белецкая — врач-офтальмолог. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glaziki@list.ru.

Татьяна Леонидовна Каронова — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующая НИЛ Клинической эндокринологии Института эндокринологии. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: karonova@mail.ru.

Сергей Юрьевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Information about the authors

Inessa S. Beletskaya — MD, Ophthalmology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaziki@list.ru.

Tatiana L. Karonova — MD, PhD, Professor. Department of Internal Diseases No 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic No 1. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia; DMSs, Head, Scientific Research Laboratory of Clinical Endocrinology of Endocrinology Institute, Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karonova@mail.ru.

Sergey Yu. Astakhov — MD, PhD, professor, head of the department. Ophthalmology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.