

Общий белок и $\alpha 2$ -макроглобулин в слезной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме при разном уровне офтальмотонуса до и после хирургического лечения

ПЕТРОВ С.Ю., д.м.н., начальник отдела глаукомы; <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

ПАВЛЕНКО Т.А., к.м.н., начальник отдела патофизиологии и биохимии;
<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

ЛИСОВСКАЯ О.А., научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии;
<https://orcid.org/0000-0001-7787-8581>

МАРКЕЛОВА О.И., научный сотрудник отдела глаукомы. <https://orcid.org/0000-0002-8090-6034>

ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Российская Федерация, Москва,
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Петров С.Ю., Павленко Т.А., Лисовская О.А., Маркелова О.И. Общий белок и $\alpha 2$ -макроглобулин в слезной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме при разном уровне офтальмотонуса до и после хирургического лечения. *Национальный журнал глаукома.* 2026; 25(2):11-17.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить содержание общего белка и $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) в слезной жидкости (СЖ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в зависимости от возраста, стадии, уровня внутриглазного давления (ВГД) и после выполнения синустрабекулоэктомии.

МЕТОДЫ. Анализ уровня общего белка (мг/мл) и $\alpha 2$ -МГ (нмоль/мин \times мл) в СЖ проводили у 46 пациентов с ПОУГ I-IV стадий до и спустя 7 дней после синустрабекулоэктомии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень общего белка в СЖ у пациентов с ПОУГ до операции составил $2,23 \pm 0,13$ мг/мл. Выявлена тенденция снижения показателя с возрастом ($r=0,32$) и повышение с прогрессированием глаукомы ($r=0,39$): I стадия — $1,80 \pm 0,14$ мг/мл, II — $1,96 \pm 0,18$ мг/мл, III — $2,81 \pm 0,23$ мг/мл. После синустрабекулоэктомии ВГД снизилось с $23,5 \pm 6,1$ до $14,6 \pm 4,2$ мм рт.ст. Снижение уровня общего белка составило $0,05$ мг/мл (с $2,23 \pm 0,13$ до $2,18 \pm 0,24$ мм рт.ст.) с корреляцией $0,24$.

Уровень $\alpha 2$ -МГ до операции составил $0,46 \pm 0,07$ нмоль/мин \times мл без значимой корреляции со стадией глаукомы

($r=0,03$) и уровнем ВГД ($r=-0,26$). Выявлена корреляция с возрастом пациентов ($r=0,64$). Анализ уровня $\alpha 2$ -МГ в зависимости от ВГД в динамике продемонстрировал обратную корреляционную зависимость между уровнем ВГД и содержанием $\alpha 2$ -МГ до и после операции: снижение ВГД сопровождалось недостоверным повышением уровня $\alpha 2$ -МГ на $0,13$ нмоль/мин \times мл (с $0,46 \pm 0,07$ до $0,60 \pm 0,12$ нмоль/мин \times мл), $r=0,29$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровень общего белка в СЖ является важным показателем при ПОУГ, коррелирующим с возрастом и стадией глаукомного процесса. Значимой корреляции уровня $\alpha 2$ -МГ в СЖ не было отмечено ни со стадией глаукомного процесса, ни с уровнем ВГД. Хирургическое снижение ВГД сопровождалось снижением уровня общего белка и повышением уровня $\alpha 2$ -МГ со слабой корреляционной связью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, общий белок, альфа-2-макроглобулин, внутриглазное давление, синустрабекулоэктомия.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, glaucomatosis@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

Total protein and α 2-macroglobulin in lacrimal fluid in primary open-angle glaucoma at different levels of intraocular pressure before and after surgical treatment

PETROV S.YU., Dr. Sci. (Med.), Head of the Glaucoma Department; <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

PAVLENKO T.A., Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathophysiology and Biochemistry; <https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

LISOVSKAYA O.A., researcher at the Department of Pathophysiology and Biochemistry; <https://orcid.org/0000-0001-7787-8581>

MARKELOVA O.I., junior researcher at the Glaucoma Department. <https://orcid.org/0000-0002-8090-6034>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Petrov S.Yu., Pavlenko T.A., Lisovskaya O.A., Markelova O.I. Total protein and α 2-macroglobulin in lacrimal fluid in primary open-angle glaucoma at different levels of intraocular pressure before and after surgical treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2026; 25(2):11-17.

Abstract

PURPOSE. To study the total protein and α 2-macroglobulin (α 2-MG) levels in the lacrimal fluid (LF) of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) depending on age, glaucoma stage, intra-ocular pressure (IOP) levels and after trabeculectomy.

METHODS. Analysis of the total protein (mg/ml) and α 2-MG (nmol/min \times ml) levels in LF was performed in 46 patients with POAG stages I-IV before and 7 days after sinus trabeculectomy.

RESULTS. The level of total protein in LF in patients with POAG before surgery was 2.23 ± 0.13 mg/ml. A trend toward a decrease with age ($r=0.32$) and an increase with glaucoma progression ($r=0.39$) was observed: stage I – 1.80 ± 0.14 mg/ml, stage II – 1.96 ± 0.18 mg/ml, stage III – 2.81 ± 0.23 mg/ml. After sinus trabeculectomy, IOP decreased from 23.5 ± 6.1 to 14.6 ± 4.2 mm Hg. The decrease in the total protein level was 0.05 mg/ml (from 2.23 ± 0.13 to 2.18 ± 0.24 mg/ml), with a correlation coefficient of 0.24.

The preoperative α 2-MG level was 0.46 ± 0.07 nmol/min \times ml, with no significant correlation with glaucoma stage ($r=0.03$) or IOP level ($r=-0.26$). A correlation with patient age was identified ($r=0.64$). Analysis of α 2-MG levels in relation to IOP changes over time demonstrated an inverse correlation between IOP and α 2-MG levels before and after surgery: a decrease in IOP was accompanied by a non-significant increase in α 2-MG of 0.13 nmol/min \times ml (from 0.46 ± 0.07 to 0.60 ± 0.12 nmol/min \times ml), $r=0.29$.

CONCLUSION. The level of total protein in LF is an important parameter in POAG, correlating with patient age and glaucoma stage. No significant correlation of α 2-MG level in LF with glaucoma stage or IOP was observed. Surgical IOP reduction was associated with a decrease in total protein level and an increase in α 2-MG level, both demonstrating weak correlations.

KEYWORDS: glaucoma, total protein, alpha-2-macroglobulin, intraocular pressure, sinus trabeculectomy.

В настоящее время число пациентов с глаукомой в мире превышает 70 миллионов, и, согласно прогнозам, к 2040 году достигнет 111,8 миллиона человек [1]. В Российской Федерации заболеваемость глаукомой остаётся стабильно высокой: по данным Минздрава РФ, в 2022 году было зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой, а в 2024 году уже 1 304 676 человек [2]. Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире, в развитых странах уровень слепоты, индуцированной глаукомой, достигает

2%...5% взрослого населения, таким образом, эти данные позволяют говорить о глаукоме как о социально значимом заболевании [2, 3].

В настоящее время сохраняется интерес к изучению слезной жидкости (СЖ) в качестве субстрата для поиска новых биомаркеров. Механизмы регуляции слезопродукции и метаболических процессов, протекающих как в тканях, контактирующих со слезой, так и во внутренних структурах глаза и других органах, взаимосвязаны. Это определяет состав СЖ и обуславливает её значимость наряду

с другими биологическими средами как источника маркеров различных патологических состояний. Простота и неинвазивность процедуры получения слезы, а также развитие методов анализа микрообъемов биоматериала создают предпосылки для широкого внедрения исследования слезной жидкости в клиническую практику. Поиск биомаркеров в слезе представляет значительный интерес с точки зрения прогнозирования, персонализированного подхода к терапии и мониторинга течения различных заболеваний.

Глаукома, подобно другим нейродегенеративным заболеваниям, клинически манифестирует на этапах, когда в сетчатке уже сформированы необратимые структурно-функциональные изменения, в связи с чем выявление маркеров ранних доклинических стадий заболевания и определение групп повышенного риска приобретают особую актуальность. Среди исследований, посвящённых анализу изменений состава СЖ при различных патологических состояниях, работы, связанные с глаукомой, занимают одно из ведущих мест.

Концентрация белка в СЖ существенно превышает его содержание во внутриглазной жидкости (1–3 мг/мл) и, по данным различных авторов, варьирует от 6 до 20 мг/мл [4–6]. Значительная вариабельность показателей обусловлена применением неодинаковых методик забора слезы, которые оказывают выраженное влияние на результат и, следовательно, требуют максимальной атравматичности и строгой стандартизации. В современных исследованиях сбор СЖ преимущественно осуществляют с использованием стеклянных капилляров для получения нестимулированной слезы свободным потоком либо посредством фильтровальных бумажных полосок, располагаемых за нижним веком по аналогии с тестом Ширмера.

Анализ протеома СЖ выявил большие возрастные изменения белкового состава слезы, которые заключались в увеличении после 60 лет содержания белков, связанных с воспалением, иммунным ответом и гибелью клеток, аналогичные возрастным процессам в других тканях. Эти изменения могут способствовать развитию глаукомы, а также указывают на необходимость учета возраста при подборе групп сравнения при исследовании СЖ.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является пептидом с сильным вазоконстрикторным действием, который синтезируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Из всего семейства эндотелинов ЭТ-1 оказывает самое сильное вазоконстрикторное действие [7, 8]. Ранее нами было проведено исследование, продемонстрировавшее значимую роль ЭТ-1 в цепи патогенеза глаукомной оптической нейропатии с корреляцией его концентрации с возрастом, стадией глаукомы и уровнем внутриглазного давления (ВГД) [9].

Из ферментов, присутствующих в СЖ, при глаукоме наиболее изучены матричные металлопротеиназы (ММП), а также их тканевые ингибиторы. Эти ферменты, содержащие в своем активном центре цинк, играют важную роль в ремоделировании межклеточного матрикса, регулируют деятельность нескольких рецепторов на внешней поверхности клетки и принимают участие в процессах пролиферации, ангиогенеза, миграции клеток, апоптоза. Они оказывают влияние на ВГД и развитие нейродегенеративных процессов при глаукоме. ММП экспрессируются в виде неактивных предшественников — про-ММП, которые активируются после отщепления пептидного фрагмента другими протеолитическими ферментами, и интенсивность этого процесса определяет активность ММП. Большую роль в регуляции активности ММП играет полифункциональный ингибитор широкого спектра протеолитических ферментов $\alpha 2$ -макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ). Он не только подавляет активность ММП, но и ингибирует активность протеолитических ферментов, обеспечивающих переход неактивной проформы ММП в активную. Предполагается несколько механизмов участия $\alpha 2$ -МГ в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме. Нейротоксическое действие $\alpha 2$ -МГ может реализовываться, в частности, благодаря его способности подавлять активность фактора роста нервов (NGF) [10, 11]. Этот белок присутствует в СЖ [12]. Ранее нами впервые обнаружено увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и отсутствие этого увеличения при псевдоэксфолиативной глаукоме (ПЭГ) [13]. Это подтверждает участие $\alpha 2$ -МГ в патогенезе ПОУГ и указывает на различия в механизмах патогенеза ПОУГ и ПЭГ. Повышение активности $\alpha 2$ -МГ при ПОУГ может быть связано с компенсаторной реакцией на активацию в СЖ протеолитических ферментов, в том числе ММП. При ПЭГ, как было отмечено выше, повышение активности ММП не отмечено.

Многие биологические эффекты $\alpha 2$ -МГ реализуются посредством его взаимодействия со специфическим рецептором LRP-1, который одновременно функционирует как рецептор липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина Е. Данный рецептор обеспечивает функциональную связь между процессами липидного обмена и протеолиза. Связывание $\alpha 2$ -МГ с LRP-1 способствует клиренсу β -амилоида, тем самым оказывая влияние на его уровень; накопление β -амилоида характерно для нейродегенеративных процессов, включая глаукому [14–16].

Помимо подавления активности NGF, $\alpha 2$ -МГ способен ингибировать клиренс провоспалительных цитокинов, замедлять клиренс амилоидных белков и усиливать эксайтотоксичность NMDA-рецепторов [17]. Экспериментально установлено, что кратковременная офтальмогипертензия вызывает в сетчатке повышенную экспрессию

α 2-МГ, длительно продолжающуюся после нормализации ВГД. Доказательством участия α 2-МГ в индукции гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) является факт снижения гибели ГКС при нейтрализации α 2-МГ антителами [17]. α 2-МГ обнаружен в водянистой влаге больных глаукомой, но не выявлен у больных с катарактой [16]. Этот белок присутствует в СЖ [17].

Цель настоящего исследования — изучение содержания общего белка и α 2-МГ в СЖ у пациентов с ПОУГ в зависимости от возраста, стадии глаукомы, уровня офтальмотонуса до и после синус-трабекулэктомии.

Материал и методы

Нерандомизированное сравнительное клинико-лабораторное исследование было проведено в 2025 году на базе отдела глаукомы и отдела патофизиологии и биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ.

В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям: возраст от 30 до 85 лет с ПОУГ начальной, развитой, далекозашедшей и терминальной стадий с различным уровнем офтальмотонуса.

Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора опто типов и набора корректирующих линз. Уровень офтальмотонуса фиксировали с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия). Кинетическую периметрию проводили с помощью полусферического периметра Гольдмана фирмы «Carl Zeiss» (Германия) с тест-объектом III (3) по 8-часовым меридианам через каждые 45°. Для оценки данных кинетической периметрии рассчитывали суммарную величину поля зрения в градусах по 8 меридианам. Статическую периметрию осуществляли на анализаторе поля зрения Otopus 900 («Haag-Streit», Швейцария), анализируя стандартные среднестатистические показатели среднего отклонения (mean deviation, MD) и среднеквадратичного отклонения (square root of Loss Variance, sLV), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных. Офтальмоскопию проводили с помощью офтальмоскопа Beta 200 («Heine», Германия) и с диагностической линзой 78,0 дптр («Ocular», США). Определяли состояние диска зрительного нерва и его параметры.

Диагноз ПОУГ выставляли по данным периметрии и офтальмоскопии на основании Клинических рекомендаций «Глаукома первичная открытоугольная» от 16.02.2021 [18].

Всем пациентам была выполнено антиглаукомное вмешательство «синустрабекулоэктомия» (A16.26.070) по стандартной методике. Показания

к хирургическому вмешательству определяли согласно Клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», утвержденным МЗ РФ (ID 96-2, 2024 г.): «рекомендуется хирургическое лечение пациентам с ПОУГ с целью достижения «...целевого» давления для предотвращения клинически значимого прогрессирования заболевания при наличии повышенного уровня ВГД, которое не может быть нормализовано каким-либо другим методом лечения».

Всего в исследование было включено 46 пациентов с ПОУГ (I–IV стадии) со средним возрастом $70,9 \pm 7,1$ лет. I (начальная) стадия диагностирована в 8 случаях, II (развитая) — в 20, III (далекозашедшая) — в 15, IV (терминальная) — в 3 случаях. Средний уровень ВГД до операции составил $23,5 \pm 6,1$ мм рт.ст., спустя 7 дней — $14,6 \pm 4,2$ мм рт.ст.

Измерение концентрации общего белка (мг/мл) проводили по методу Лоури и активности α 2-МГ (нмоль/мин×мл) в СЖ (определяли активность комплекса α 2-МГ с трипсином по отношению к синтетическому низкомолекулярному субстрату N-бензоил-DL-аргинин-п-нитроанилиду (БАПНА)) на фотометре для микропланшета Synergy MX (BioTek, США) [19, 20]. Анализ СЖ проводили после ее элюирования физиологическим раствором. Забор слезы осуществляли до всех манипуляций (через 12 ч после инстилляций капель) с помощью стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм, которую закладывали за нижнее веко. Анализ проводили за день до хирургического вмешательства и спустя 1 неделю после.

Так как большинство выборочных данных было согласовано с нормальным распределением (по критерию Шапиро – Уилка), для описания количественных показателей использовали среднее и стандартное отклонение; качественных и порядковых — долевые (%) и абсолютные значения. Для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверными различия считались при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$). Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона. Степень показателя тесноты связи между параметрами качественно оценивалась по шкале Чеддока: 0,1–0,3 — слабая, 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — заметная, 0,9–0,99 — весьма высокая). Статистический анализ был выполнен в программах MS Excel 365 и Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Общий белок

Данные по содержанию общего белка в СЖ до операции характеризуются высокой степенью вариабельности ($M \pm m$): $2,23 \pm 0,13$ мг/мл ($0,19$ – $3,91$ мг/мл).

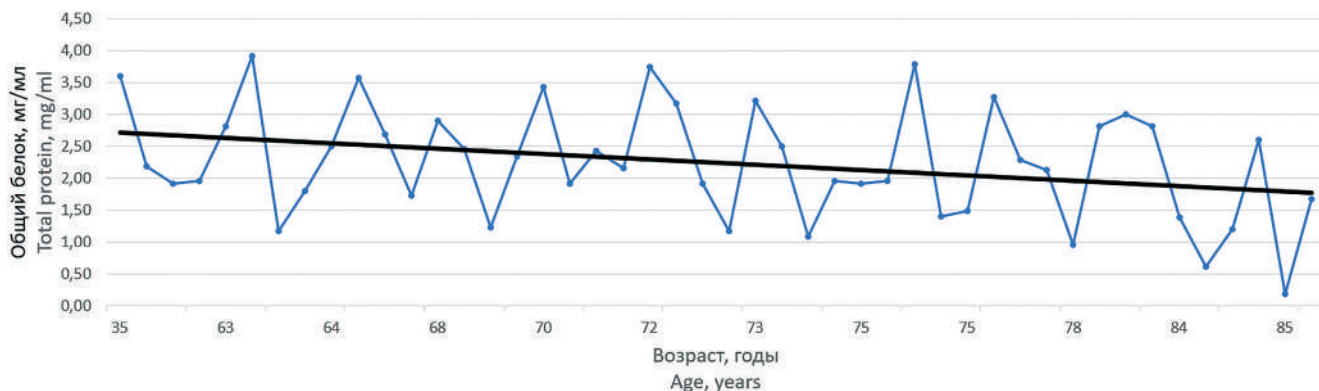


Рис. 1. Уровень общего белка в СЖ в зависимости от возраста пациентов с глаукомой.

Fig. 1. Total protein level in LF depending on the age of glaucoma patients.

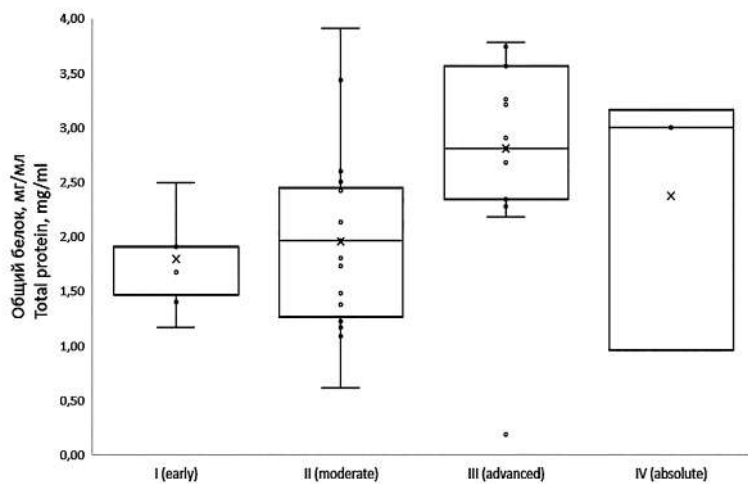


Рис. 2. Уровень общего белка в зависимости от стадии глаукомного процесса.

Fig. 2. Total protein level depending on the stage of glaucomatous damage.

Среди пациентов с глаукомой отмечена тенденция к снижению уровня общего белка с возрастом (рис. 1) с умеренной корреляционной зависимостью (0,32).

Уровни общего белка у пациентов с различными стадиями глаукомы также характеризуются высокой степенью вариабельности: I стадия — $1,80 \pm 0,14$ мг/мл, II — $1,96 \pm 0,18$ мг/мл, III — $2,81 \pm 0,23$ мг/мл и IV — $2,37 \pm 0,71$ мг/мл, однако, данные по IV стадии недостоверны ввиду малого размера выборки (3 глаза) (рис. 2). Отмечена умеренная корреляционная зависимость показателя общего белка со стадией глаукомы (0,39).

Анализ уровня общего белка в зависимости от ВГД не выявил достоверной корреляции (0,02), хотя отмечается некоторая тенденция к его повышению при росте офтальмотонуса (рис. 3).

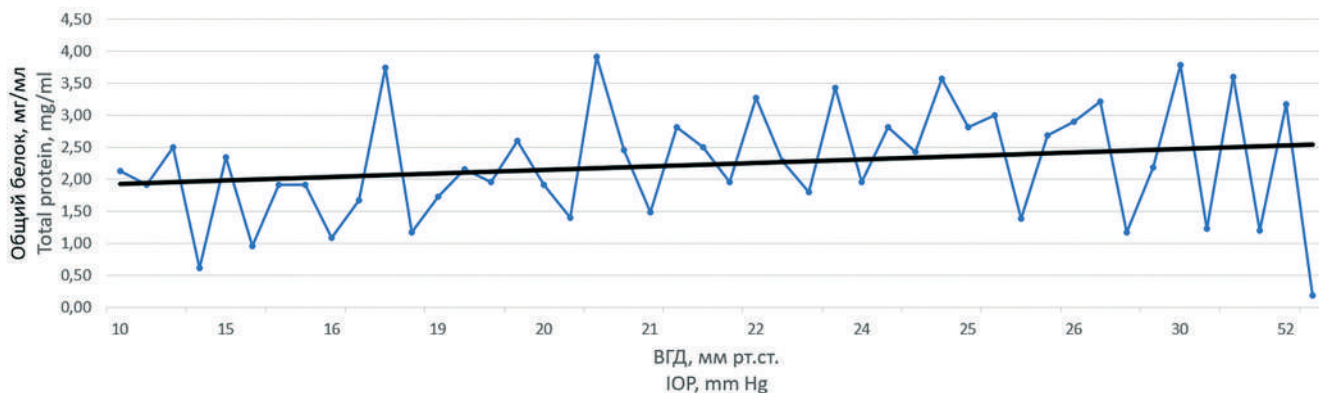


Рис. 3. Уровень общего белка в зависимости от уровня офтальмотонуса.

Fig. 3. Total protein level depending on intraocular pressure.

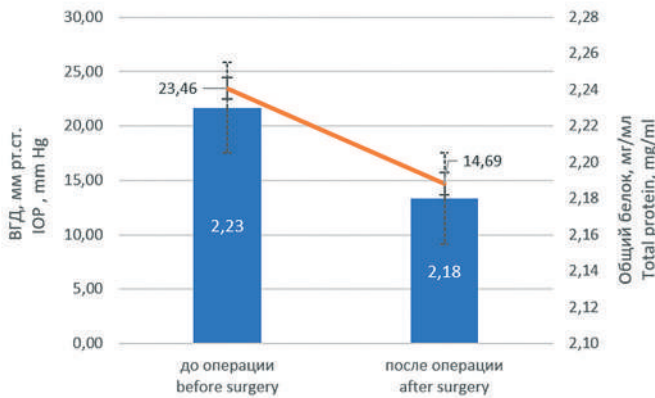


Рис. 4. Уровень общего белка у пациентов с ПОУГ до и после операции.

Fig. 4. Total protein level in POAG patients before and after surgery.

Анализ уровня общего белка в зависимости от состояния офтальмотонуса в динамике продемонстрировал прямую корреляционную зависимость между уровнем ВГД и содержанием общего белка в СЖ до и после хирургического лечения (рис. 4). После синустрабекулоэктомии на 7 день ВГД снизилось с $23,5 \pm 6,1$ до $14,6 \pm 4,2$ мм рт.ст. Снижение уровня общего белка составило $0,05$ мг/мл, в среднем с $2,23 \pm 0,13$ до $2,18 \pm 0,24$ мм рт.ст. Уровень корреляционной связи составил $0,24$.

$\alpha 2$ -МГ

Данные по содержанию $\alpha 2$ -МГ в СЖ до операции также характеризуются высокой степенью вариабельности ($M \pm m$): $0,46 \pm 0,07$ нмоль/мин \times мл ($0,06$ – $0,93$ нмоль/мин \times мл).

Не было отмечено значимой корреляционной между уровнем $\alpha 2$ -МГ и стадией глаукомного процесса ($0,03$), а также с уровнем ВГД ($-0,26$). Однако отмечена заметная корреляция с возрастом пациентов ($0,64$).

Анализ уровня $\alpha 2$ -МГ в зависимости от состояния офтальмотонуса продемонстрировал обратную корреляционную зависимость между уровнем ВГД и содержанием $\alpha 2$ -МГ в СЖ до и после хирургического лечения (рис. 5). Снижение ВГД после синустрабекулоэктомии на 7 день сопровождалось достоверным повышением уровня $\alpha 2$ -МГ в среднем на $0,13$ нмоль/мин \times мл, с $0,46 \pm 0,07$ до $0,60 \pm 0,12$ нмоль/мин \times мл. Уровень корреляционной связи составил $0,29$.

Литература

1. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
2. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Филиппова О.М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал* 2024; 17(3): 7-12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12>

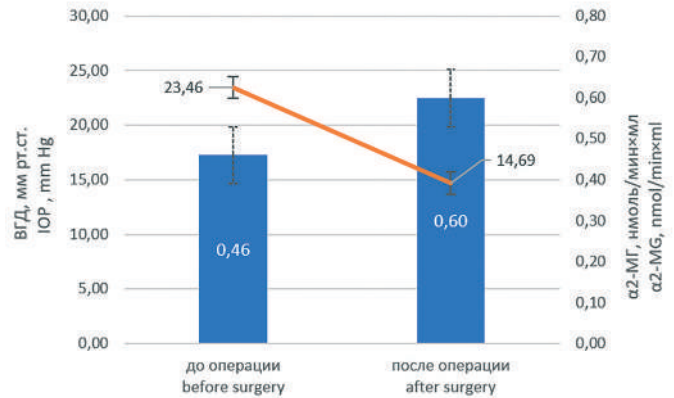


Рис. 5. Уровень $\alpha 2$ -МГ у пациентов с ПОУГ до и после операции.

Fig. 5. Level of $\alpha 2$ -MG in POAG patients before and after surgery.

Заключение

Уровень общего белка в СЖ является значимым диагностическим показателем у пациентов с ПОУГ, коррелирующим с возрастом и стадией глаукомного процесса, что потенциально может быть использовано в разработке прогностического алгоритма прогрессирования заболевания. Значимой корреляции с уровнем офтальмотонуса обнаружено не было, однако, хирургическое снижение ВГД сопровождалось снижением уровня общего белка со слабой корреляционной связью.

Значимой корреляции уровня $\alpha 2$ -МГ в СЖ не было отмечено ни со стадией глаукомного процесса, ни с уровнем ВГД, что не позволяет рассматривать данный показатель в качестве прогностического признака. Хирургическое снижение ВГД сопровождалось повышением уровня $\alpha 2$ -МГ со слабой корреляционной связью.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Петров С.Ю., Павленко Т.А.

Сбор и обработка материала: Лисовская О.А., Маркелова О.И.

Статистическая обработка: Петров С.Ю., Павленко Т.А.

Написание статьи: Петров С.Ю., Павленко Т.А.

Редактирование: Петров С.Ю., Павленко Т.А.

References

1. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
2. Neroyev V.V., Mikhaylova L.A., Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Filippova O.M. Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal* 2024; 17(3): 7-12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12>

3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3):262-267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
4. Мошетова Л.К., Волков О.А. Современное представление о слезной жидкости, значение ее в диагностике. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2004; 5(4):138-141.
5. Casemore R.K., Wolffsohn J.S., Dutta D. Human Tear Protein Analysis Using a Quantitative Microfluidic System: A Pilot Study. *Eye Contact Lens* 2023; 49(11):498-504. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000001036>
6. Gachon A.M., Richard J., Dastugue B. Human tears: normal protein pattern and individual protein determinations in adults. *Curr Eye Res* 1982; 2(5):301-308. <https://doi.org/10.3109/02713688209000774>
7. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Н.Г. и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):20-23.
8. Marola O.J., Syc-Mazurek S.B., Howell G.R., Libby R.T. Endothelin 1-induced retinal ganglion cell death is largely mediated by JUN activation. *Cell Death Dis* 2020; 11(9):811. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02990-0>
9. Петров С.Ю., Павленко Т.А., Лисовская О.А., Маркелова О.И., Епхивева А.Д. Изучение содержания эндотелина-1 в слезной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2025; 24(1):8-13. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-1-8-13>
10. Barcelona P.F., Saragovi H.U. A Pro-Nerve Growth Factor (proNGF) and NGF Binding Protein, alpha2-Macroglobulin, Differentially Regulates p75 and TrkA Receptors and Is Relevant to Neurodegeneration Ex Vivo and In Vivo. *Mol Cell Biol* 2015; 35(19):3396-3408. <https://doi.org/10.1128/MCB.00544-15>
11. 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; 35(2):170-182. <https://doi.org/10.1002/jnr.490350207>
12. 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. <https://doi.org/10.1080/02713689808951215>
13. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. и др. Мультифункциональный белок альфа-2-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>
14. Fabrizi C., Businaro R., Lauro G.M., Fumagalli L. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? *J Neurochem* 2001; 78(2):406-412. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00419.x>
15. 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. *J Neurochem* 1999; 73(4):1393-1398. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0731393.x>
16. Wyatt A.R., Constantinescu P., Ecroyd H., Dobson C.M., Wilson M.R., Kumita J.R., et al. Protease-activated alpha-2-macroglobulin can inhibit amyloid formation via two distinct mechanisms. *FEBS Lett* 2013; 587(5):398-403. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.01.020>
17. Shi Z., Rudzinski M., Meerovitch K., Lebrun-Julien F., Birman E., Di Polo A., et al. Alpha2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem* 2008; 283(43):29156-29165. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802365200>
18. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), Утверждены Минздравом РФ.
19. 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. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.09.016>
20. Васильева Т.Г., Доброгоorskaya Л.Н., Краева Л.Н., Гончарова В.П. Альфа-2-макроглобулин в спинномозговой жидкости при нейрохирургических заболеваниях. *Вопросы медицинской химии* 1989; 35(6):48-51.
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3):262-267. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
4. Moshetova L.K., Volkov O.A. Modern conception of lacrimal fluid, it's role in diagnostics. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(4):138-141.
5. Casemore R.K., Wolffsohn J.S., Dutta D. Human Tear Protein Analysis Using a Quantitative Microfluidic System: A Pilot Study. *Eye Contact Lens* 2023; 49(11):498-504. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000001036>
6. Gachon A.M., Richard J., Dastugue B. Human tears: normal protein pattern and individual protein determinations in adults. *Curr Eye Res* 1982; 2(5):301-308. <https://doi.org/10.3109/02713688209000774>
7. Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Davydova N.G., et al. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik Oftal'mologii* 2013; 129(4): 20-23.
8. Marola O.J., Syc-Mazurek S.B., Howell G.R., Libby R.T. Endothelin 1-induced retinal ganglion cell death is largely mediated by JUN activation. *Cell Death Dis* 2020; 11(9):811. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02990-0>
9. Petrov S.Yu., Pavlenko T.A., Lisovskaya O.A., Markelova O.I., Epkhieva A.D. Study of endothelin-1 levels in tear fluid in primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma* 2025; 24(1):8-13. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-1-8-13>
10. Barcelona P.F., Saragovi H.U. A Pro-Nerve Growth Factor (proNGF) and NGF Binding Protein, alpha2-Macroglobulin, Differentially Regulates p75 and TrkA Receptors and Is Relevant to Neurodegeneration Ex Vivo and In Vivo. *Mol Cell Biol* 2015; 35(19):3396-3408. <https://doi.org/10.1128/MCB.00544-15>
11. 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; 35(2):170-182. <https://doi.org/10.1002/jnr.490350207>
12. 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. <https://doi.org/10.1080/02713689808951215>
13. Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., et al. 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>
14. Fabrizi C., Businaro R., Lauro G.M., Fumagalli L. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? *J Neurochem* 2001; 78(2):406-412. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00419.x>
15. 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. *J Neurochem* 1999; 73(4):1393-1398. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0731393.x>
16. Wyatt A.R., Constantinescu P., Ecroyd H., Dobson C.M., Wilson M.R., Kumita J.R., et al. Protease-activated alpha-2-macroglobulin can inhibit amyloid formation via two distinct mechanisms. *FEBS Lett* 2013; 587(5):398-403. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.01.020>
17. Shi Z., Rudzinski M., Meerovitch K., Lebrun-Julien F., Birman E., Di Polo A., et al. Alpha2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem* 2008; 283(43):29156-29165. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802365200>
18. Clinical Guidelines «Primary open angle glaucoma». 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.
19. 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. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.09.016>
20. Vasilyeva T.G., Dobrogorskaya L.N., Kraeva L.N., Goncharova V.P. Alpha-2-macroglobulin in cerebrospinal fluid in neurosurgical diseases. *Problems of Medical Chemistry* 1989; 35(6):48-51.