

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-163-170>



# Слезная жидкость — источник биомаркеров глаукомы

Н.Б. Чеснокова , Т.А. Павленко, О.В. Безнос

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

*Представлен анализ литературы, посвященной изменению при глаукоме содержания в слезной жидкости (СЖ) биологически активных соединений: данных масс-спектрометрического исследования протеома СЖ, цитокинов, нейротрофических факторов, протеолитических ферментов и их ингибиторов, экстраваскулярных везикул, микроРНК, катехоламинов, эндотелинов. Некоторые показатели метаболизма изменяются до появления клинических признаков глаукомы, что делает СЖ источником маркеров для прогноза развития и характера течения глаукомы. Показана зависимость изменения содержания компонентов СЖ от стадии глаукомы. На состав слезы оказывает влияние проводимое лечение не только за счет консервантов, содержащихся в гипотензивных препаратах, но и за счет действия самих препаратов, причем разными путями. Это может быть использовано для индивидуального подбора лекарственных препаратов. Данные о составе СЖ при первичной открытоугольной глаукоме и псевдоэксфолиативной глаукоме (ПЭС) подтверждают различие патогенеза этих видов глаукомы. Выявлены различия в изменении состава СЖ при псевдоэксфолиативном синдроме без глаукомы и ПЭС. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о перспективности использования СЖ в качестве источника биомаркеров для прогноза и персонализированной терапии глаукомы.*

**Ключевые слова:** слеза; биомаркер; глаукома; псевдоэксфолиативный синдром; синдром сухого глаза

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. Слезная жидкость — источник биомаркеров глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 163-70. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-163-170>

## Tear fluid as a source of biomarkers for glaucoma

Natalya B. Chesnokova , Tatyana A. Pavlenko, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
nchesnokova2012@yandex.ru

*Review presents the analysis of literature data about metabolic changes in tear fluid (TF) of patients with glaucoma. Data for mass-spectrometry of TF proteome, cytokine profile, neurotrophic factors, proteinases and their inhibitors, extracellular vesicles, miRNA, catecholamines, endothelins are presented. Changes of some of these metabolic parameters outpace clinical manifestation of glaucoma and thus may have prognostic value. TF composition vary depending on the glaucoma stage. The anti-glaucomatous therapy also has influence on the TF composition due to the preservatives in the hypotensive formulations and drug substances themselves via different pathways. TF analyses can be used for the personal therapy adjustment. Data concerning the difference of TF composition in primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma confirm the difference of their pathogenesis. Pseudoexfoliative syndrome with glaucoma and without one are also characterized by different alternations in TF. The data presented confirm the diagnostic value of TF as a source of biomarkers for the prognosis of glaucoma development and for the personal therapy adjustment.*

**Keywords:** tears; biomarker; glaucoma; pseudoexfoliative syndrome; dry eye syndrome

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V. Tear fluid as a source of biomarkers for glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 163-70 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-163-170>

В последние годы интерес к исследованию слезной жидкости (СЖ) как материала для поиска новых биомаркеров не только глазных, но и системных заболеваний значительно возрос. Взаимодействие механизмов регуляции образования СЖ и метаболических процессов, протекающих не только в тканях, омываемых слезой, но и во всех внутренних структурах глаза, а также в других органах, оказывает влияние на состав слезы и делает ее, наряду с другими биологическими жидкостями, источником биомаркеров различных заболеваний. Простая и неинвазивная процедура забора слезы и развитие технологий исследования микрообъемов биологического материала делают перспективным внедрение анализа СЖ в клиническую практику. Поиск биомаркеров в СЖ перспективен в плане прогноза, персонализированной терапии и мониторинга различных заболеваний.

Глаукома, как и другие нейродегенеративные заболевания, клинически проявляется на стадиях, когда в сетчатке уже произошли необратимые изменения, и поэтому поиск маркеров ранних доклинических стадий глаукомы и выявление групп риска являются актуальной проблемой. Среди работ, посвященных изучению изменений состава СЖ при патологии, глаукома занимает одно из ведущих мест, и цель настоящего обзора — представить основные исследования, касающиеся этой проблемы.

*Белковый состав СЖ при глаукоме.* Содержание белка в СЖ в несколько раз превышает содержание белка во внутриглазной жидкости (1–3 мг/мл) и составляет, по разным данным, от 6 до 20 мг/мл [1–3]. Большой разброс объясняется использованием различных методов забора СЖ, которые оказывают большое влияние на получаемые результаты и поэтому должны быть максимально щадящими и строго стандартизированными. В современных исследованиях для забора СЖ в основном используют стеклянный капилляр, с помощью которого забирают нестимулированную слезу свободным током, или полоски фильтровальной бумаги, которые закладывают за нижнее веко, как при выполнении теста Ширмера.

Разработанный в последнее десятилетие метод жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (LC-MS) позволил в малом объеме СЖ (до 1 мкл) идентифицировать и количественно определить сотни белков [4–6]. Предложен также новый метод диагностики глаукомы, основанный на быстром и высокоэффективном анализе протеома СЖ методом дифференциальной сканирующей флуориметрии (nanoDSF). Сравнение профилей термической денатурации белков СЖ с использованием этого метода у пациентов с аномалиями рефракции (контрольные субъекты) и у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) выявило при ПОУГ повышение концентрации сывороточного альбумина, сопровождающееся снижением содержания лизоцима С, липокалина-1 и лактоферрина. Авторы работы полагают, что метод nanoDSF может быть адаптирован для быстрого неинвазивного скрининга ПОУГ в клинических условиях [7].

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 [8]. Эти изменения могут способствовать развитию глаукомы, а также указывают на необходимость учета возраста при подборе групп сравнения при исследовании СЖ.

Сравнение белкового состава слезы пациентов с ПОУГ, не получавших лечения, с контрольной группой здоровых добровольцев методом LC-MS выявило 27 белков, содержание которых различалось в этих группах. Большинство белков слезы, концентрация которых оказалась повышенной у пациентов с глаукомой, связаны с воспалительной реакцией, удалением свободных радикалов, межклеточной передачей сигналов [9]. В этой же работе показано, что содержание 12 белков снижено у пациентов с ПОУГ, получавших простагландины, по сравнению с нелечеными пациентами. Это белки, участвующие в воспалительной реакции: липокалин-1, лизоцим С, лактоферрин, богатый пролином белок 4, пролактининдуцируемый белок, цинк-альфа-2-гликопротеин, полимерный рецептор иммуноглобулина, цистатин S, различные фрагменты цепей иммуноглобулинов. Эти данные указывают на то, что простагландины, помимо снижения внутриглазного давления (ВГД), могут подавлять воспаление, которое способствует апоптозу нервных клеток сетчатки, то есть оказывают нейропротекторное действие. Обнаружены различия в концентрации 23 белков СЖ при ПОУГ и псевдоэксфолиативной глаукоме (ПЭГ). Содержание некоторых цистатинов, С-2 домена  $\gamma$ -цепи иммуноглобулинов и богатого пролином белка-4 увеличивается при ПОУГ, но не при ПЭГ, а уровень пероксиредоксина-1, J-иммуноглобулина, галектина-3, полимерного рецептора иммуноглобулина, кератина-19 цитоскелета I типа, кальцийсвязывающих белков S100A4, S100A8 и лакритина меньше при ПОУГ, чем при ПЭГ [10].

У пациентов с поставленным диагнозом ПОУГ, но еще не начавших применять лекарственные препараты, методом прямой инфузионной масс-спектрометрии обнаружено снижение содержания в СЖ некоторых аминокислот, а также L-карнитина и его ацетилированного производного [11]. Последние обладают нейропротекторным, антиапоптотическим и антиоксидантным действием, способны улучшать митохондриальный метаболизм, поэтому восполнение их дефицита в глазу может быть эффективным методом нейропротекции [12].

Местные антиглаукомные препараты оказывают влияние на состав СЖ. В СЖ пациентов, хронически получавших местные препараты, обнаружено повышение концентрации некоторых кальцийсвязывающих белков и белка 14-3-3  $\zeta/\delta$  и снижение содержания богатого пролином белка PRR4 [13].

Консерванты, оказывающие негативное влияние на состояние поверхности глаза, влияют на состав СЖ. Исследование протеома слезы у пациентов с ПОУГ, перешедших с местного применения латанопроста, содержащего консервант, на тафлупрост без консервантов, показало, что после перехода в СЖ снижалось содержание провоспалительных

тельных цитокинов, изоферментов пируваткиназы M1/M2 и галектина 7, что авторы связывают с восстановлением эпителия поверхности глаза и стиханием хронического воспаления [14]. В другом исследовании влияния отмены консервантов на состав слезы сравнивали протеом СЖ при переходе с латанопроста (ксалатан), содержащего консервант, на тафлупрост (тафлотан) без консервантов. В этой работе определено количественно 785 белков до и далее в течение 12 мес после смены терапии. Обнаружено, что пациенты по-разному реагировали на смену препаратов: пациенты с повышенным уровнем провоспалительных белков и сниженным уровнем защитных белков больше всего выиграли от смены лечения [15].

Установлено, что после трабекулэктомии в СЖ снижается содержание провоспалительных белков, а содержание белков, ответственных за транспорт липидов, увеличивается, что коррелирует с улучшением состояния конъюнктивы и, как полагают авторы работы, может быть связано с уменьшением местного применения антигипертезивных препаратов [16].

При ПОУГ в СЖ увеличивается содержание эндотелина — пептида, который является сильнейшим вазоконстриктором, принимает участие в регуляции ВГД, развитии нейродегенеративных процессов в сетчатке [17]. Наряду с увеличением содержания эндотелина, в СЖ увеличивается содержание его предшественника — big-эндотелина, который под действием протеолитических ферментов превращается в эндотелин [18]. Big-эндотелин обладает более слабым, но более продолжительным вазоконстрикторным действием и пролонгирует эффекты эндотелина. При ПЭГ в СЖ обнаружено более высокое содержание эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ , чем при ПОУГ, а также более низкое содержание нитрит-иона ( $\text{NO}^2$ ) [19].

**Цитокины.** Много исследований посвящено изучению низкомолекулярных пептидов цитокинов в СЖ больных глаукомой. Цитокины участвуют в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигналов в иммунной системе и включают хемокины, интерфероны, интерлейкины, лимфокины и факторы некроза опухолей. Нередко противоречивые данные об изменении содержания цитокинов в СЖ при ПОУГ связаны с разными способами забора СЖ, подбора групп сравнения, методами медикаментозного лечения и методами измерения исследуемых показателей.

Интересные данные получены О.С. Слеповой и соавт. [20], которые сравнивали изменение содержания 16 цитокинов различного биологического действия в ходе естественного старения и при ПОУГ: интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18); факторов некроза опухоли (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ); интерферонов (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ); фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A); трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta 1$ ). В отличие от крови, в СЖ не выявлено возрастного изменения содержания цитокинов. Но при подозрении на ПОУГ обнаружено значительное повышение содержания исследуемых цитокинов, за исключением IL-8 и VEGF-A. У пациентов с начальной стадией ПОУГ обнаружено повышение продукции IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-12p70, IL-18, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , VEGF-A, TGF- $\beta 1$ . Поскольку цитокиновый статус СЖ изменяется на доклинической стадии, он, по мнению авторов, может быть полезен для прогноза развития глаукомы.

В развитой стадии ПОУГ в СЖ увеличено содержание IL-6, IL-8, IL-17 [21, 22]. В стимулированной СЖ больных с развитой стадией ПОУГ значительно повышен

уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, его растворимого рецептора, IL-17 и IFN $\gamma$  [23].

При оценке факторов, участвующих в воспалительной реакции, в том числе цитокинов, встает вопрос, насколько изменение их содержания в СЖ больных глаукомой связано с самим заболеванием или вызвано действием применяемых препаратов, которые содержат консерванты. При сравнении содержания 27 цитокинов в СЖ пациентов с ПОУГ после двухмесячного лечения латанопростом, содержащим консервант, и латанопростом без консерванта обнаружено увеличение уровня IL-2, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и TNF- $\alpha$  только у пациентов, получавших препарат с консервантом. При этом клинические параметры поверхности глаза были одинаковыми в обеих группах пациентов [24]. Аналогичные данные получены при сравнении воздействия тимолола с консервантом и без него на содержание в СЖ IL-1 $\beta$  [25]. Таким образом, продемонстрировано влияние консервантов на цитокиновый статус СЖ у больных глаукомой еще до появления клинических признаков их негативного эффекта.

Сами гипотензивные препараты могут различаться по их влиянию на содержание цитокинов в СЖ. Так, обнаружены различия в действии на состав слезы двух аналогов простагландина — латанопроста и биматопроста. В СЖ пациентов, получавших латанопрост, наблюдалось незначительное повышение уровня цитокинов, участвующих в ремоделировании тканей, в то время как в СЖ пациентов, получавших биматопрост, наблюдалось повышение уровня цитокинов, регулирующих аллергические реакции [26].

Несмотря на то, что у пациентов с глаукомой появляются признаки, характерные для синдрома сухого глаза (ССГ), разные профили экспрессии цитокинов в слезах пациентов с ПОУГ и ССГ убедительно свидетельствуют об участии разных сигнальных путей в патогенезе этих процессов [27].

Большие различия в содержании цитокинов в СЖ обнаружены при сравнении пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС) с глаукомой и без нее, что может быть использовано как сигнал о начале развития глаукомы или как тест для выявления пациентов с риском развития глаукомы при ПЭС [28]. Отличия в метаболизме СЖ при ПЭС без глаукомы и с глаукомой не ограничиваются содержанием цитокинов. При исследовании СЖ пациентов с ПЭС и ПЭГ обнаружена повышенная экспрессия белков — TGF- $\beta 1$ , фибронектина, интерферон- $\gamma$ -индуцированного белка-10. Экспрессия матриксной металлопротеазы-9 также повышалась, но активность этого фермента тем не менее была снижена. По сравнению с ПЭС при ПЭГ в СЖ значительно снижены уровни трансформирующего фактора роста- $\alpha$ , хемокина макрофагального происхождения, IL-8, VEGF-A и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Полученные данные свидетельствуют о локальном подавлении деградационной межклеточной матрикса (снижение активности матриксной металлопротеиназы-9) и избыточном накоплении его компонентов (увеличение экспрессии фибронектина) при развитии глаукомы на фоне ПЭС.

Предоперационный уровень цитокинов в СЖ может служить биомаркером исхода трабекулэктомии. Так, показано, что уровни  $\gamma$ -интерферона, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и IL-5 в СЖ значительно ниже у тех пациентов, у которых через год после операции развились осложнения. При этом изменений в содержании цитокинов в водянистой влаге не наблюдалось [29]. Уровень IL-8 в СЖ положительно коррелировал со снижением ВГД в течение одного года после трабекулэктомии [30].

**Нейротрофические факторы.** В СЖ содержатся белковые компоненты, которые принимают непосредственное участие в жизнедеятельности нервных клеток. Это нейротрофические факторы, или факторы роста нервов, которые регулируют сигнальные пути, необходимые для развития и функционирования нейронов. Дефицит факторов роста нервов играет одну из ключевых ролей в патогенезе глаукомы [31]. Большинство нейротрофических факторов представляют собой небольшие пептиды, которые синтезируются в виде неактивных предшественников, и для их активации необходимы протеолитические ферменты. Нейротрофические факторы присутствуют в СЖ в норме, и, как показано в подавляющем большинстве работ, концентрация их снижается при глаукоме (табл. 1). Изменение содержания нейротрофических факторов в СЖ рассматривается в качестве маркера начала глаукомного процесса, а возможность системного и локального применения этих факторов в качестве нейротропекторов изучается в экспериментальных и клинических исследованиях. Показанием к применению нейротрофических факторов может быть снижение их содержания в СЖ.

В СЖ при ПОУГ также выявлено изменение концентрации факторов внешнего Fas-опосредованного пути апоптоза, что может быть использовано в прогностических целях и мониторинге терапии [32].

**Протеолитические ферменты.** Из ферментов, присутствующих в СЖ, при глаукоме наиболее изучены металлопротеиназы (ММП), а также их тканевые ингибиторы (ТИМП). 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 развитии нейродегенеративных процессов при глаукоме. Металлопротеиназы экспрессируются в виде неактивных предшественников — про-ММП, которые активируются после отщепления пептидного фрагмента другими протеолитическими ферментами, и интенсивность этого процесса определяет активность ММП. Активность ММП также контролируется ингибиторами протеиназ — ТИМП и  $\alpha_2$ -макроглобулином ( $\alpha_2$ -МГ). Поэтому направленность из-

менений концентрации и активности этих ферментов в СЖ может не совпадать. В СЖ содержится большее, чем других белков, количество протеолитических ферментов и их ингибиторов. Так, показано, что из 320 белков, выявленных при масс-спектрометрическом исследовании СЖ человека, 63 белка приходится на протеиназы и их ингибиторы [39].

Необходимость изучения содержания ММП в СЖ при глаукоме в основном связана с оценкой влияния местного лечения на поверхностные структуры глаза. При местном применении более одного года препаратов на основе простагландинов обнаружено повышение содержания ММП-1, ММП-3 и ММП-9 и снижение концентрации их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в слезе, что является признаком воспалительного процесса, приводящего к повреждению роговицы и конъюнктивы [40].

Аналоги простагландинов различаются по действию на уровень ММП в СЖ. Так, показано, что экспрессия ММП-9 и ММП-1 у пациентов, получавших латанопрост, выше, чем у получавших биматопрост [41]. При лечении препаратами, не содержащими консервантов (тафлупрост), концентрация ММП-9 в СЖ ниже, чем при применении содержащего консервант (бензалкония хлорид) латанопроста [42].

В то же время в модельных экспериментах на животных показано, что гипотензивные препараты сами по себе могут влиять на активность ММП и вызывать изменения в роговице и конъюнктиве. У мышей латанопрост без консервантов вызывал повышение экспрессии ММП-3 и ММП-9 и индуцировал воспалительные изменения на поверхности глаза [43]. В других исследованиях с использованием моделей на крысах сообщалось, что простагландины,  $\alpha$ -адреноблокаторы,  $\beta$ -адреноблокаторы и  $\alpha_2$ -агонисты без консервантов способствуют усилению деградации межклеточного матрикса в роговице и конъюнктиве, влияя на баланс между ММП и их тканевыми ингибиторами [44].

При подборе контрольных групп для исследования ММП в СЖ при глаукоме следует учитывать возрастные изменения, так как уровень ММП-9 в СЖ с возрастом увеличивается [45].

Обнаружены различия в уровне ММП в СЖ при ПОУГ и ПЭГ. Показано, что активность ММП-9 в СЖ существенно повышена в глазах с ранней стадией ПОУГ, при закрыто-

**Таблица 1.** Содержание нейротрофических факторов в слезной жидкости больных глаукомой  
**Table 1.** Neurotrophic factors in tear fluid of patients with glaucoma

Нейротрофический фактор Neurotrophic factor	Изменение содержания в СЖ при глаукоме Changes in tear fluid (TF) of patients with glaucoma	Источник литературы Reference
Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) Brain-derived neurotrophic factor	Снижение концентрации при ПОУГ Decreased in POAG	33
	Значительное снижение концентрации на ранней стадии ПОУГ и повышение на поздних (не выше нормы). Показана высокая степень корреляции между уровнем BDNF в слезе и водянистой влаге Dramatically decreased in POAG. Correlation between BDNF in TF and aqueous humor was revealed	34
	Снижение концентрации при глаукоме нормального давления Decreased in normal-tense glaucoma	35
	Повышение концентрации на всех стадиях ПОУГ и снижение при лечении ретиналамином Increased in POAG (all stages). Decreased after therapy with Retinalamine	36
Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) Glial cell line-derived neurotrophic factor	Значительное снижение на ранней стадии ПОУГ и повышение на поздних (не выше нормы) Significantly decreased on early stages of POAG, increased on late stages, but still lower than in healthy subjects	37
Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) Ciliary neurotrophic factor	Снижение концентрации на всех стадиях ПОУГ Decreased in POAG (all stages)	38

угольной глаукоме и ПЭС без глаукомы, что свидетельствует об активном процессе деградации внеклеточного матрикса и не отличается от контроля при ПЭГ и на поздних стадиях ПОУГ. Низкая активность ММП-9 при ПЭГ и поздних стадиях ПОУГ может способствовать отложению внеклеточных белков в трабекулярной сети [46].

Большую роль в регуляции активности ММП играет полифункциональный ингибитор широкого спектра протеолитических ферментов  $\alpha_2$ -МГ. Он не только подавляет активность ММП, но и ингибирует активность протеолитических ферментов, обеспечивающих переход неактивной проформы ММП в активную. Предлагается 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), ингибировать клиренс провоспалительных цитокинов, замедлять клиренс амилоидных белков, усиливать эксайтотоксичность NMDA-рецепторов [47]. Нами впервые обнаружено увеличение активности  $\alpha_2$ -МГ в СЖ при ПОУГ и отсутствие этого увеличения при ПЭГ [48]. 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, повышения активности ММП не отмечено.

У пациентов с ПОУГ в СЖ обнаружены изменения активности ферментов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем, которые играют важную роль не только в регуляции тонуса сосудов и ВГД, но и в процессах, приводящих к нейродегенерации. При ПОУГ в СЖ выявлено повышение активности ангиотензинпревращающего фермента и калликреина, а также снижение активности прекалликреина, зависящее от стадии глаукомы. После антиглаукоматозной операции активность ферментов приближается к значениям нормы, но полностью ее не достигает [49]. При ПОУГ в СЖ обнаружено увеличение содержания предшественника плазмина — пламиногена, что свидетельствует об активации фибринолитической системы [50].

Приведенные выше данные литературы указывают на активацию в СЖ при ПОУГ протеолитических ферментов, связанных с различными метаболическими системами, что характерно для воспалительного процесса.

**Внеклеточные везикулы и микро-РНК.** В обеспечении межклеточной коммуникации большую роль играют внеклеточные везикулы, которые образуются всеми клетками организма и проникают во все биологические жидкости. Внеклеточные везикулы подразделяются на три основных

типа в зависимости от способа образования и высвобождения: экзосомы ( $\varnothing$ 30–150 нм), микровезикулы ( $\varnothing$ 100–1000 нм) и апоптотические тельца ( $\varnothing$ 1000–5000 нм). Внеклеточные везикулы переносят биологически активные молекулы (например, нуклеиновые кислоты, белки и липиды) как в окружающие, так и в отдаленные клетки и могут влиять на фенотип клетки-реципиента [51]. Содержащиеся во внеклеточных везикулах метаболиты отражают состояние продуцирующих их клеток, что обуславливает возможность их использования в качестве биомаркеров различных заболеваний. Поступление везикул из клеток в тканевые жидкости позволяет оценить состояние различных органов, не прибегая к тканевой биопсии, а воспользоваться малоинвазивной, так называемой жидкостной биопсией.

Показана важная роль внеклеточных везикул в обеспечении взаимодействия различных клеток сетчатки, регуляции ВГД и в патогенезе глаукомы [52]. В СЖ обнаружены различные внеклеточные везикулы [53], изучение их состава открыло новые возможности поиска в СЖ биомаркеров глазных и прочих болезней. Однако пока количество исследований, в которых предпринимались попытки исследовать внеклеточные везикулы в СЖ, ограничено. S. Tamkovich и соавт. [54] были первыми, кто охарактеризовал содержание внеклеточных везикул в СЖ пациентов с ПОУГ. Показано, что полученные из СЖ везикулы содержат значительно более высокие, чем в контроле, концентрации геномной dsДНК и трех различных микро-РНК: miR-146b, miR-16 и miR-126, что свидетельствует об их участии в развитии глаукомы [54]. Во внеклеточных везикулах СЖ пациентов с ПОУГ обнаружены также провоспалительные белки [11]. Из метаболитов, переносимых внеклеточными везикулами, наибольший интерес в качестве кандидатов в биомаркеры глазных болезней вызывают микро-РНК. Они представляют собой короткие некодирующие РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию почти трети генома на посттранскрипционном уровне. Микро-РНК участвуют в патогенезе многих заболеваний человека [55, 56]. Недавно стала очевидной их роль при глаукоме [57] (табл. 2). В СЖ выявлено около 300 различных микро-РНК [58].

В работе M. Pinazo-Durán и соавт. [59] в СЖ идентифицировано 122 микро-РНК, из которых 95 экспрессировались как у пациентов с ПОУГ, так и в группе сравнения. Экспрессия остальных микро-РНК изменялась при глаукоме. Наиболее надежными кандидатами в диагностические биомаркеры глаукомы авторы сочли hsa-miR-26b-5p (участвует в клеточной пролиферации и апоптозе), hsa-miR-152-3p (регулятор клеточной пролиферации и экспрессии внеклеточного матрикса), hsa-miR-30e-5p (регулирует аутофагию и апоптоз) и hsa-miR-151a-3p (регулятор пролиферации миобластов).

**Таблица 2.** Содержание микро-РНК в слезной жидкости при глаукоме  
**Table 2.** MiRNAs in tear fluid of patients with glaucoma

Изменение содержания микро-РНК Changes of miRNA expression	Источник литературы Reference
Содержание miR-146b, miR-16 и miR-126 значительно повышено при ПОУГ miR-146b, miR-16 and miR-126 are significantly increased in POAG	54
Идентифицировано 122 микро-РНК, из них 95 обнаружены и у пациентов с ПОУГ, и в контроле. Диагностическую ценность представляют hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-30e-5p и hsa-miR-151a-3p 122 miRNA identified, 95 are present in POAG and in healthy subjects. Diagnostically significant are hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-30e-5p, and hsa-miR-151a-3p	59
Содержание miR-26b-5p, miR-152-3p, miR-30e-5p, miR-125b-2-5p, miR-224-5p и miR-27a-3p повышено, а miR-151a-3p и miR-1307-3p понижено в СЖ пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой с преходящей глазной гипертензией miR-26b-5p, miR-152-3p, miR-30e-5p, miR-125b-2-5p, miR-224-5p and miR-27a-3p increased; miR-151a-3p and miR-1307-3p decreased in POAG in comparison with temporary ocular hypertension	60

В другом исследовании показано изменение содержания 8 микро-РНК при ПОУГ, из них содержание 5 микро-РНК было повышено, а 3 снижено. Большинство генов-мишеней, соответствующих этим 8 микро-РНК, связаны с изменениями во внеклеточном матриксе, апоптозом, воспалением и окислительным стрессом, а также с нарушением гомеостаза в водной влаге и нейродегенерацией. Повышение содержания miR-152-3p в СЖ пациентов с ПОУГ подтверждает данные о важной роли этой микро-РНК в изменениях трабекулярной сети при ПОУГ [60]. Следует отметить, что выделение микро-РНК из СЖ проводили по-разному: из выделенных внеклеточных везикул [54] и из нативной слезы [60], что затрудняет прямое сравнение этих исследований.

Высокая стабильность, устойчивость к деградации при хранении, относительная простота измерения обеспечивают возможность использования определения микро-РНК в клинической практике.

**Катехоламины.** При ПОУГ в СЖ изменяется содержание катехоламинов, которые играют важную роль в патогенезе глаукомы, участвуя в регуляции ВГД, тонуса и роста сосудов, восприятию светового сигнала в сетчатке [61]. Содержание дофамина в СЖ намного превышает его содержание в плазме крови [62]. В СЖ дофамин и его метаболиты могут поступать из нервных окончаний, находящихся в конъюнктиве, слезной железе и мейбомиевых железах. У пациентов с ПОУГ обнаружено снижение концентрации дофамина в СЖ, как и при нейродегенеративных процессах в центральной нервной системе [63–65]. Снижение содержания дофамина в СЖ может служить признаком как нарушения регуляции ВГД, так и начала развития нейродегенеративных процессов в сетчатке.

## ВЫВОДЫ

1. Биохимический состав СЖ изменяется до появления клинических признаков глаукомы, что делает ее источником маркеров прогноза развития глаукомы.

2. Изменения состава СЖ при глаукоме отличаются от возрастных изменений.

3. Изменения состава СЖ зависят от стадии глаукомы, что важно для прогноза характера течения глаукомы и оценки эффективности терапии.

4. Проводимое лечение оказывает влияние на состав СЖ не только за счет консервантов, содержащихся в гипотензивных препаратах, но и за счет действия самих лекарственных веществ, что может быть использовано для индивидуального подбора терапии.

5. Изменения поверхности глаза при глаукоме, возникающие под влиянием лекарственных препаратов, сходны с признаками ССГ, но метаболические процессы в СЖ при глаукоме отличаются от тех, которые протекают в глазах с ССГ без глаукомы.

6. Существуют значительные различия состава СЖ при ПОУГ и ПЭС, которые отражают различия в механизмах возникновения этих заболеваний. Состав СЖ при ПЭС без глаукомы и с глаукомой различается, что делает возможным прогнозирование развития глаукомы при ПЭС.

Современные технологии, позволяющие проводить исследования в малом объеме материала, неинвазивность и простота забора слезы позволяют внедрить анализ СЖ в клиническую практику. Содержащиеся в СЖ в достаточном количестве регуляторные белки, материал внеклеточных везикул, в том числе микро-РНК, катехоламины и другие биологически активные компоненты, реагируют на патологические процессы, протекающие при глаукоме,

что может быть использовано в лабораторной диагностике. Во избежание методических ошибок, как и во всех методах лабораторной диагностики, при анализе состава СЖ важен преаналитический этап, а именно правильный, стандартизированный, атравматичный забор материала и правильное хранение его до проведения измерений.

## Литература/References

1. Casemore RK, Wolffsohn JS, Dutta D. Human tear protein analysis using a quantitative microfluidic system: A pilot study. *Eye Contact Lens*. 2023; 49 (11): 498–504. doi: 10.1097/ICL.0000000000001036
2. Мошетова Л.К., Волков О.А. Современное представление о слезной жидкости, значении ее в диагностике. *Клиническая офтальмология*. РМЖ. 2004; 5 (4): 138–41. [Moshetova L.K., Volkov O.A. Modern conception of lacrimal fluid, its role in diagnostics. *Klinicheskaya oftalmologia*. 2004; 5 (4): 138–41 (In Russ.).]
3. Gachon AM, Richard J, Dastugue B. Human tears: Normal protein pattern and individual protein determinations in adults. *Curr Eye Res*. 1982; 2 (5): 301–8. doi: 10.3109/02713688209000774
4. Näntinen J, Aapola U, Nukareddy P, Uusitalo H. Clinical tear fluid proteomics — A novel tool in glaucoma research. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (15): 8136. doi: 10.3390/ijms23158136
5. Ponzini E, Santambrogio C, De Palma A, et al. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. *Mass Spectrom Rev*. 2022; 41 (5): 842–60. doi: 10.1002/mas.21691
6. Zhan X, Li J, Guo Y, Golubnitschaja O. Mass spectrometry analysis of human tear fluid biomarkers specific for ocular and systemic diseases in the context of 3P medicine. *EPMA J*. 2021; 12: 449–75. doi: 10.1007/s13167-021-00265-y
7. Baksheeva VE, Tiulina VV, Iomdina EN, et al. Tear nanoDSF denaturation profile is predictive of glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (8): 7132. doi: 10.3390/ijms24087132
8. Näntinen J, Jylhä A, Aapola U, et al. Age-associated changes in human tear proteome. *Clin Proteom*. 2019; 16: 11. doi: 10.1186/s12014-019-9233-5
9. Pieragostino D, Agnifili L, Fasanella V, et al. Shotgun proteomics reveals specific modulated protein patterns in tears of patients with primary open angle glaucoma naïve to therapy. *Mol Biosyst*. 2013; 9 (6): 1108–16. doi: 10.1039/c3mb25463a. 2013; 12
10. Pieragostino D, Bucci S, Agnifili L, et al. Differential protein expression in tears of patients with primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Mol Biosyst*. 2012; 8: 1017–28. doi: 10.1039/C1MB05357D
11. Rossi C, Cicalini I, Cufaro MC, et al. Multi-omics approach for studying tears in treatment-naïve glaucoma patients. *Int J Mol. Sci*. 2019; 20 (16): 4029. doi: 10.3390/ijms20164029
12. Calandrella N, De Seta C, Scarsella G, Risuleo G. Carnitine reduces the liperoxidative damage of the membrane and apoptosis after induction of cell stress in experimental glaucoma. *Cell Death Dis*. 2010; 1 (8): e62. doi: 10.1038/cddis.2010.40
13. Wong TT, Zhou L, Li J, et al. Proteomic profiling of inflammatory signaling molecules in the tears of patients on chronic glaucoma medication. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 7385–91. doi: 10.1167/iovs.10-6532
14. Funke S, Beck S, Lorenz K, et al. Analysis of the effects of preservative-free Tafluprost on the tear proteome. *Am J Transl Res*. 2016; 8: 4025–39.
15. Näntinen J, Jylhä A, Aapola U, et al. Patient stratification in clinical glaucoma trials using the individual tear proteome. *Sci Rep*. 2018; 8: 12038. doi: 10.1038/s41598-018-30369-x
16. Vaajanen A, Näntinen J, Aapola U, Gielen F, Uusitalo H. The effect of successful trabeculectomy on the ocular surface and tear proteomics — a prospective cohort study with 1-year follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99: 160–70. doi: 10.1111/aos.14526
17. Marola OJ, Syc-Mazurek SB, Howell GR, Libby RT. Endothelin 1-induced retinal ganglion cell death is largely mediated by JUN activation. *Cell Death Dis*. 2020; 11 (9): 811. doi: 10.1038/s41419-020-02990-0
18. 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): 20–3. [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): 20–3 (In Russ.).]
19. Баранов В.И., Маркова Е.В. Определение маркеров сосудистой эндотелиальной дисфункции в слезной жидкости при псевдоэкзофталмической глаукоме. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13 (1): 58–61. [Baranov V.I., Markova E.V. Determination of vascular endothelial dysfunction markers in the tear fluid in pseudoexfoliation glaucoma. *Med Bull Bashkortostan*. 2018; 13 (1): 58–61 (In Russ.).]
20. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Особенности местного и системного цитокинового статуса

- у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2016; 15 (1): 3–12. [Slepova O.S., Arapiev M.U., Lovpache D.N., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Specifics of local and systemic cytokine profile in healthy people of different ages and patients with early stage of primary open-angle glaucoma. *National journal Glaucoma*. 2016; 15 (1): 3–12 (In Russ.)]. doi:10.1097/00004647-199605000-00004
21. Черных В.В., Ермакова О.В., Орлов Н.Б. и др. Особенности содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях при первичной открытоугольной глаукоме. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018; 38 (5): 5–10. [Chernykh V.V., Ermakova O.V., Orlov N.B., et al. Features of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal and intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Siberian Scientific medical journal*. 2018; 38 (5): 5–10 (In Russ.)].
  22. Агарков Н.М., Чухраев А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (6): 1163–8. [Agarkov N.M., Chukhraev A.M., Yablokova N.V. Diagnosis and prediction of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokine. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2019; 21 (6): 1163–8 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168
  23. Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В., Маркелова Е.В. Локальная цитокиновая регуляция на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014; 4: 46–8. [Khokhlova A.S., Kiriyenko A.V., Filina N.V., Markelova E.V. Local cytokine regulation at different stages of primary open-angle glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2014; 4: 46–8 (In Russ.)].
  24. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. *Ocul Surf*. 2017; 15 (4): 723–9. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.004
  25. Manni G, Centofanti M, Oddone F, Parravano M, Bucci MG. Interleukin-1 $\beta$  tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 72–7. doi:10.1016/j.ajo.2004.08.028
  26. Reddy S, Sahay P, Padhy D, et al. Tear biomarkers in latanoprost and bimatoprost treated eyes. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0201740. doi:10.1371/journal.pone.0201740
  27. Benitez-Del-Castillo J, Cantu-Dibildox J, Sanz-Gonzalez SM, Zanon-Moreno V, Pinazo-Duran MD. Cytokine expression in tears of patients with glaucoma or dry eye disease: a prospective, observational cohort study. *Eur J Ophthalmol*. 2019; 29 (4): 437–43. doi: 10.1177/1120672118795399
  28. Sahay P, Reddy S, Prusty BK, Modak R, Rao A. TGF $\beta$ 1, MMPs and cytokines profiles in ocular surface: possible tear biomarkers for pseudoexfoliation. *PLoS One*. 2021; 16 (4): e0249759. doi: 10.1371/journal.pone.0249759
  29. Csösz É, Deák E, Tóth N, et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019; 9: 1020–8. doi: 10.1002/2211-5463.12637
  30. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Cytokine profile in tear and aqueous humor of primary open-angle patients as a prognostic factor for trabeculectomy outcome. *Eur J Ophthalmol*. 2021; 11206721211055964. doi: 10.1177/11206721211055965
  31. Lambuk L, Mohd Lazaldin MA, Ahmad S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection in glaucoma: a review of current state of the art. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 875662. doi: 10.3389/fphar.2022.875662
  32. Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловпаче Д.Н. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. *Вестник офтальмологии*. 2012; 128 (4): 27–31. [Slepova O.S., Frolov M.A., Morozova N.S., Frolov A.M., Lovpache D.N. Markers of Fas-mediated apoptosis in primary open-angle glaucoma and opportunities of their pharmacological correction. *Vestnik Oftal'mologii*. 2012; 128 (4): 27–31 (In Russ.)].
  33. Wu Y, Hu Y, Jiang N, et al. Quantitative brain-derived neurotrophic factor lateral flow assay for point-of-care detection of glaucoma. *Lab Chip*. 2022; 22 (18): 3521–32. doi: 10.1039/d2lc00431c
  34. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Curr Eye Res*. 2018; 43: 224–31. doi: 10.1080/02713683.2017.1396617
  35. Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Shakiba Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with normal-tension glaucoma. *Optometry*. 2009; 80: 635–8. doi: 10.1016/j.optm.2008.09.014
  36. Габдрахманова А.Ф., Азнабаева Л.Ф., Абизгильдина Г.Ш., Курбанов С.А. Молекулярные механизмы нейроретинопротекции при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (5): 54–60. [Gabbrakhmanova A.F., Aznabaeva L.F., Abizgil'dina G.Sh., Kurbanov S.A. Molecular mechanisms of neuroretinoprotection in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (5): 54–60 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma201813405154
  37. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Mol Vis*. 2022; 28: 39–47.
  38. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Ciliary neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. 2017 Nov 17; 23: 799–809. PMID: 29225456.
  39. de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol*. 2006; 7: R72. doi: 10.1186/gb-2006-7-8-r72
  40. Kim MH, Lim SH. Matrix metalloproteinases and glaucoma. *Biomolecules*. 2022; 12 (10): 1368. doi: 10.3390/biom12101368
  41. Reddy S, Sahay P, Padhy D, et al. Tear biomarkers in Latanoprost and Bimatoprost treated eyes. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0201740. doi: 10.1371/journal.pone.0201740
  42. Zaleska-Żmijewska A, Strzemecka E, Wawrzyniak ZM, Szafflik JP. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 1240537. doi: 10.1155/2019/1240537
  43. Yang Y, Huang C, Lin X, et al. 0.005% preservative-free Latanoprost induces dry eye-like ocular surface damage via promotion of inflammation in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 3375–84. doi: 10.1167/iovs.18-24013
  44. Ito T, Ohguro H, Mamiya K, Ohguro I, Nakazawa M. Effects of antiglaucoma drops on MMP and TIMP balance in conjunctival and subconjunctival tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 823–30. doi: 10.1167/iovs.05-0902
  45. Micera A, Di Zazzo A, Esposito G, et al. Age-related changes to human tear composition. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 2024–31. doi: 10.1167/iovs.17-23358
  46. Sahay P, Rao A, Padhy D, et al. Functional activity of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in tears of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: BIO106–BIO113. doi: 10.1167/iovs.17-21723
  47. Barcelona PF, Saragovi HU. 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. *Mol Cell Biol*. 2015; 35 (19): 3396–408. doi: 10.1128/MCB.00544-15
  48. 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): 835–40. [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): 835–40 (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2022-4-835-840
  49. Borovic D, Bendelic E, Chiselitã D. Studiu sistemelor biochimice kinin-kalikreina și renină--angiotensină în glaucomul primitiv cu unghi deschis [Study of kini-kallikrein and renin--angiotensin systems in patients with primary open angle glaucoma]. *Oftalmologia*. 2009; 53 (2): 61–8.
  50. 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): 20–3. [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): 20–3 (In Russ.)].
  51. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018; 7 (1): 1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750
  52. Lucci C, De Groef L. On the other end of the line: extracellular vesicle-mediated communication in glaucoma. *Front Neuroanat*. 2023; 17: 1148956. doi: 10.3389/fnana.2023.1148956
  53. Григорьева А.Е., Тамкович С.Н., Еремина А.В. и др. Экзосомы слезной жидкости здоровых людей: выделение, идентификация и характеристика. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (1): 99–106. [Grigor'eva A.E., Tamkovich S.N., Eremina A.V., et al. Characteristics of exosomes and microparticles discovered in human tears. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62 (1): 99–106 (In Russ.)].
  54. Tamkovich S, Grigor'eva A, Eremina A, et al. What information can be obtained from the tears of a patient with primary open angle glaucoma? *Clin Chim Acta*. 2019; 495: 529–37. doi: 10.1016/j.cca.2019.05.028
  55. Dai S, Li F, Xu S, Hu J, Gao L. The important role of miR-1-3p in cancers. *J Transl Med*. 2023; 21 (1): 769. doi: 10.1186/s12967-023-04649-8
  56. Katsiouna M, Kourampi I, Oikonomou E, et al. Novel biomarkers and their role in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. *Life*. 2023; 13 (10): 1992. doi: 10.3390/life13101992
  57. Greene KM, Stamer WD, Liu Y. The role of microRNAs in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2022; 215: 108909. doi: 10.1016/j.exer.2021.108909
  58. Chan HW, Yang B, Wong W, et al. A pilot study on microRNA profile in tear fluid to predict response to anti-VEGF treatments for diabetic macular edema. *J Clin Med*. 2020; 9: 2920. doi: 10.3390/jcm9092920
  59. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Villanueva C, et al. Biochemical-molecular-genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor,

- and blood of primary open-angle glaucoma patients. *Front Med.* 2023; 10: 1157773. doi: 10.3389/fmed.2023.1157773
60. Raga-Cervera J, Bolarin JM, Millan JM, et al. miRNAs and genes involved in the interplay between ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. Oxidative stress, inflammation, and apoptosis networks. *J Clin Med.* 2021; 10 (11): 2227. doi: 10.3390/jcm10112227
61. Pescosolido N, Parisi F, Russo P, Buomprisco G, Nebbioso M. Role of dopaminergic receptors in glaucomatous disease modulation. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 193048. doi: 10.1155/2013/193048
62. Sharma NS, Acharya SK, Nair AP, et al. Dopamine levels in human tear fluid. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67 (1): 38–41. doi: 10.4103/ijo.IJO\_568\_18
63. Зубарева Т.В., Киселева З.М. Содержание катехоламинов в слезной жидкости здоровых людей и больных глаукомой. *Офтальмология.* 1977; 175 (6): 339–44. [Zubareva T.V., Kiseleva Z.M. Catecholamine content of the lacrimal fluid of healthy people and glaucoma patients. *Ophthalmologica.* 1977; 175 (6): 339–44 (In Russ.)]. doi: 10.1159/000308678
64. Bogdanov V, Kim A, Nodel M, et al. A pilot study of changes in the level of catecholamines and the activity of  $\alpha$ -2-macroglobulin in the tear fluid of patients with Parkinson's disease and Parkinsonian mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4736. doi: 10.3390/ijms22094736
65. Павленко Т.А., Ким А.Р., Курина А.Ю. и др. Эндотелины и дофамин в слезной жидкости в оценке нейроваскулярных нарушений при глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (4): 41–6. [Pavlenko T.A., Kim A.R., Kurina A.Yu., et al. Endothelins and dopamine levels in tears for assessment of neurovascular disorders in glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (4): 41–6 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma201813404141

**Вклад авторов в работу:** Н.Б. Чеснокова — написание и редактирование статьи; Т.А. Павленко — редактирование статьи; О.В. Безнос — редактирование и оформление статьи.

**Authors' contribution:** N.B. Chesnokova — writing and editing of the article; T.A. Pavlenko — editing of the article; O.V. Beznos — editing and technical preparation of the article.

Поступила: 24.01.2024. Переработана: 15.02.2024. Принята к печати: 16.02.2024

Originally received: 24.01.2024. Final revision: 15.02.2024. Accepted: 16.02.2024

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Наталья Борисовна Чеснокова** — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии

**Татьяна Аркадьевна Павленко** — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии

**Ольга Валерьевна Безнос** — врач отдела патофизиологии и биохимии

Для контактов: Наталья Борисовна Чеснокова,  
nchesnokova2012@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryzskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Natalya B. Chesnokova** — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of pathophysiology and biochemistry

**Tatyana A. Pavlenko** — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry

**Olga V. Beznos** — physician, department of pathophysiology and biochemistry

For contacts: Natalya B. Chesnokova,  
nchesnokova2012@yandex.ru