

## РОЛЬ ДИСБАЛАНСА СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ИНДУКЦИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ручкин М.П.<sup>1,2</sup>, Еремеева Л.В.<sup>1</sup>, Маркелова Е.В.<sup>1</sup>, Федяшев Г.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: michaelr-n@mail.ru;

<sup>2</sup>ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», Владивосток

Цель исследования – определить уровень матриксных металлопротеиназ-2,7,9 (ММП-2,7,9) и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов (ТИМП-1, ТИМП-2) в сыворотке крови и слезе у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и оценить взаимосвязь признаками нейродегенерации сетчатки. В основную группу исследования включены 80 пациентов с СД 2-го типа. Пациентам проведены оптическая когерентная томография и микропериметрия. Уровень ММП-2, ММП-7, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 в сыворотке крови и слезе определяли методом иммуноферментного анализа. Зафиксирован дефицит ММП-7 в слезе и сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Содержание ММП-9 у пациентов основной группы было выше в обеих биологических жидкостях. Выявлено повышение уровня ТИМП-2 в сыворотке крови у больных СД 2-го типа. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем ММП-7 в слезе и объемом фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Положительно коррелируют между собой уровень ММП-9 в сыворотке и объем фокальных потерь ГКС. Также выявлена отрицательная корреляция между ММП-7 и ТИМП-2 и положительная – между ММП-9 и ТИМП-2. Настоящее исследование показало, что у пациентов с СД 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки имеется дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, нейродегенерация, матриксные металлопротеиназы.

## THE ROLE OF IMBALANCE IN MATRIX METALLOPROTEINASES SYSTEM AND THEIR INHIBITORS IN PROMOTION OF NEURODEGENERATION OF RETINA IN DIABETIC RETINOPATHY

Ruchkin M.P.<sup>1,2</sup>, Eremeeva L.V.<sup>1</sup>, Markelova E.V.<sup>1</sup>, Fedyashev G.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: michaelr-n@mail.ru;

<sup>2</sup>Primorskii center of eye microsurgery, Vladivostok

To detect levels of matrix metalloproteinases-2,7,9 (MMP-2,7,9) and their tissue inhibitors-1,2 in serum and tears of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and to determine the presence and nature of the relationship between the studied parameters and signs of neurodegeneration of retina. The study included 80 patients with type 2 DM. Optical coherence tomography and microperimetry were performed. Serum levels of MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 were detected in serum and tears. We revealed deficiency of MMP-7 in serum and tears in patients with type 2 diabetes mellitus. The level of MMP-9 was significant higher in main group in both samples. We detected high level of TIMP-2 in serum of patients with type 2 DM. There was negative correlation between MMP-7 in tears and the volume of local loss of retinal ganglion cells (GCC). Positive correlation between levels of MMP-9 and the volume of local loss of GCC. There also was correlation between MMP-7 and TIMP-2, and between MMP-9 and TIMP-2. This study shows that patients with type 2 DM and signs of neurodegeneration of retina have imbalance in matrix metalloproteinases system and their inhibitors.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetes mellitus, neurodegeneration, matrix metalloproteinases.

Диабетическая ретинопатия (ДР) остается одной из ведущих причин снижения зрения у людей во всем мире, уровень заболеваемости и распространенности этой патологии остается на стабильно высоком уровне [1]. Согласно всем существующим классификациям, ДР относится к сосудистым осложнениям СД, и все современные методы диагностики и лечения направлены на определение микроваскулярных проявлений этого заболевания [2]. Однако,

согласно последним данным, наряду с поражением сосудов мелкого калибра процесс нейродегенерации сетчатки играет важную роль в развитии и прогрессировании ДР и может оказывать отрицательное влияние на прогноз заболевания [3]. Нейродегенерация затрагивает в первую очередь внутренние слои сетчатки, а именно слой ганглиозных клеток, эти изменения начинаются раньше сосудистых и, возможно, имеют собственный патогенез. Так, в нашем недавнем исследовании (при помощи оптической когерентной томографии и микропериметрии) мы выявили структурно-функциональные признаки нейродегенерации сетчатки у пациентов с СД 2-го типа на доклинической стадии ДР [4].

Хроническая гипергликемия при СД вызывает нарушение гомеостаза в сетчатке, что приводит к избыточной активации и нарушению нормального функционирования различных клеточных элементов, в том числе и микроглии – резидентных тканевых макрофагов нервной ткани и важных факторов врожденного иммунитета [5]. В физиологических условиях основной функцией этих клеток является удаление продуктов жизнедеятельности нервных клеток. Излишняя и длительная активация микроглии приводит к гиперпродукции различных цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, которые вызывают развитие длительного, вялотекущего неинфекционного нейровоспаления и могут индуцировать апоптоз нейронов сетчатки [5].

Матриксные металлопротеиназы — это семейство цинк-зависимых эндопротеаз, которые играют важную роль как в физиологических, так и в патологических процессах [6]. В здоровых тканях данные ферменты участвуют в переработке белков экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к его обновлению и ремоделированию. Экстрацеллюлярный матрикс не только выполняет поддерживающую роль для органов и тканей, но и активно участвует в других функциях, таких как регуляция клеточного цикла и подвижности клеток, выживание и апоптоз, а также распределение биологически активных молекул и реализация межклеточного взаимодействия [6]. При патологических процессах излишняя активность металлопротеиназ приводит к избыточному разрушению внеклеточных тканевых элементов, что, в свою очередь, ведет нарушению нормального функционирования клеток [7]. В литературе имеется скудное количество данных о роли данных протеаз в патогенезе нейродегенерации сетчатки при ДР. Однако существуют исследования, показывающие их важную роль в повреждении нейронов центральной и периферической нервной системы и доказывающие участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе других нейродегенеративных заболеваний, таких как глаукома, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона [7]. Этот факт определяет актуальность изучения роли системы тканевого протеолиза в индукции нейродегенерации сетчатки у пациентов с СД.

Цель исследования – определить уровень матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2),

матриксной металлопротеиназы-7 (ММП-7), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов (ТИМП-1, ТИМП-2) в сыворотке крови и слезе у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и оценить взаимосвязь с морфофункциональными признаками нейродегенерации сетчатки.

### **Материал и методы исследования**

В основную группу исследования включены 80 пациентов с СД 2-го типа, которые после офтальмологического осмотра были разделены на 2 подгруппы: подгруппа I включала 40 пациентов без клинических признаков ДР, подгруппа II включала 40 пациентов с признаками непролиферативной ДР. Распределение по полу в основной группе: мужчин 42,5% (n=34), женщин 57,5% (n=46), средний возраст 60,8 года. Всем пациентам основной группы в качестве терапии СД были назначены пероральные сахароснижающие препараты, «стаж» СД в среднем составил 7,5 года, средний уровень гликированного гемоглобина равнялся 7,7%. Критерии исключения: заболевания сетчатки, зрительного нерва и зрительного пути, глаукома, непрозрачность оптических сред глаза, острые общие и глазные инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, обострение хронических заболеваний, психические расстройства, беременность и период лактации. Во всех случаях проводилось стандартное офтальмологическое обследование, которое включало: визометрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза. Группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с участниками основной группы. От всех лиц, участвующих в исследовании, получено информированное согласие. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет».

Компьютерную микропериметрию на аппарате MAIA (CenterVue, Италия) проводили для определения функционального состояния сетчатки путем измерения ее светочувствительности, при этом использовали стандартную стратегию 4-2, результаты выражались в децибелах (дБ). Для регистрации структурных изменений в сетчатке использовали оптический когерентный томограф RTVue-100 (Optovue, США). При этом составлялась карта толщины сетчатки в макулярной области с отдельным измерением толщины наружных и внутренних слоев, отдельно измерялись толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки, объем их глобальных (GLV) и фокальных (FLV) потерь.

Забор крови проводился процедурной медсестрой в утренние часы натощак путем венопункции кубитальной вены. Полученную кровь центрифугировали для получения сыворотки. Забор слезы проводили стерильной пипеткой из нижнего конъюнктивального свода после предварительного раздражения слизистой парами нашатырного спирта. Биологические жидкости замораживали и хранили в морозильной камере. Уровень ММП-2,

ММП-7, ММП-9, ТИМП-1, ТИПМ-2 в сыворотке крови и слезе определяли с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Количественную оценку измеряемых параметров выражали в нг/мл.

На основе полученных результатов была сформирована база данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели представлены в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>). Сравнение количественных величин в несвязанных выборках осуществляли с использованием U-критерия Манна–Уитни, для корреляционного анализа применяли ранговый коэффициент Спирмена. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Таблица 1

Сывороточный уровень исследуемых показателей

n/n	Показатель	Основная группа Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	Контрольная группа Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )
1.	<b>ММП-2</b> нг/мл	170,51 (152,2–186,34)	207,65 (155,78–251,12)
2.	<b>ММП-7</b> нг/мл	1,22 (0,64–1,92)*	2,17 (1,45–2,85)
3.	<b>ММП-9</b> нг/мл	395,75 (354,29–425,78)**	317,04 (269,89–363,58)
4.	<b>ТИМП-1</b> нг/мл	197,25 (169,46–226,6)	191,04 (177,74–201,97)
5.	<b>ТИМП-2</b> нг/мл	108,12 (98,37–115,43)**	92,18 (86,92–97,73)

Примечание. Статистическая достоверность различий между основной и контрольной группами: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

Уровень матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в слезе

n/n	Показатель	Основная группа Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	Контрольная группа Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )
1.	<b>ММП-2</b> нг/мл	0,64 (0,52–0,85)	0,64 (0,51–0,84)
2.	<b>ММП-7</b> нг/мл	1,98 (1,81–2,76)**	2,74 (2,56–2,95)
3.	<b>ММП-9</b> нг/мл	2,27 (1,41–3,52)**	0,06 (0,03–0,13)
4.	<b>ТИМП-1</b> нг/мл	0,45 (0,19–0,66)	0,38 (0,31–0,66)
5.	<b>ТИМП-2</b> нг/мл	0,16 (0,12–0,27)	0,12 (0,07–0,23)

Примечание. Статистическая достоверность различий между основной и контрольной группами: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Анализ уровня ММП-2 в слезе и сыворотке крови не показал достоверной разницы между основной и контрольной группами. Исследование содержания ТИМП-1 также не показало значимых различий между группами.

Зафиксирован дефицит ММП-7 в слезе и сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, причем в слезе разница между группами по этому показателю оказалась более значимой ( $p=0,003$ ). Содержание ММП-9 у пациентов основной группы было достоверно выше в обеих биологических жидкостях. Выявлено повышение уровня ТИМП-2 в сыворотке крови у больных СД 2-го типа, но в слезе достоверная разница в сравнении с контролем отсутствовала. Концентрации исследуемых параметров в сыворотке крови и слезе представлены в таблице 1 и таблице 2 соответственно.

По данным инструментальных методов обследования у пациентов с СД 2-го типа выявлены увеличение объема фокальных потерь ГКС  $Me=1,42\%$ ;  $Q_{25}=0,44\%$ ;  $Q_{75}=2,56\%$  (в контрольной группе  $Me=0,09\%$   $Q_{25}=0,01\%$ ;  $Q_{75}=0,24\%$ ) ( $p=0,0001$ ) и уменьшение средней светочувствительности сетчатки  $Me=25,52$ дБ  $Q_{25}=24,92$  дБ;  $Q_{75}=27,2$  дБ (в контрольной группе  $Me=27,5$  дБ  $Q_{25}=27$  дБ;  $Q_{75}=28,2$  дБ) ( $p=0,005$ ). Между этими показателями определяется отрицательная корреляция ( $r=-0,539$ ,  $p=0,01$ ). Показатели общей толщины сетчатки, толщины внутренних и наружных слоев сетчатки не имели достоверных различий в основной и контрольной группах. По всем параметрам микропериметрии и оптической когерентной томографии мы не зафиксировали значимых различий между подгруппой I и подгруппой II.

Не было обнаружено достоверной разницы между пациентами подгруппы I и подгруппы II по исследуемым показателям как в слезе, так и в сыворотке крови. Также отсутствовала достоверная разница между данными пациентами по параметрам ОКТ и микропериметрии.

Определен характер взаимосвязей между полученными лабораторными и инструментальными данными. Получена отрицательная корреляция между уровнем ММП-7 в слезе и объемом фокальных потерь ГКС ( $r=-0,349$ ,  $p=0,03$ ). Положительно коррелируют между собой уровень ММП-9 в сыворотке и объем фокальных потерь ГКС ( $r=0,362$   $p=0,02$ ). Также выявлена отрицательная корреляция между ММП-7 и ТИМП-2 ( $r=-0,399$ ,  $p=0,02$ ) и положительная – между ММП-9 и ТИМП-2 ( $r=0,459$ ,  $p=0,002$ ).

Зарегистрировано снижение уровня ММП-7 в слезе и сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа. Ее уровень в слезной жидкости был снижен почти в 2 раза, и это снижение отрицательно коррелировало с объемом фокальных потерь ГКС, установленных на ОКТ. Снижение активности данного фермента при СД было обнаружено во многих исследованиях [8]. Однако существуют единичные исследования, в которых выявлено повышение уровня

ММП-7 во внутриглазных жидкостях при ДР [9]. Механизмы, по которым данная металлопротеиназа участвует в нейродегенеративных процессах, остаются не до конца раскрытыми, тем не менее, некоторые авторы выдвигают теории, которые могут объяснить этот механизм. Существует гипотеза, согласно которой ММП-7 является основным ферментом, осуществляющим превращение предшественников нейротрофических факторов (НТФ), в особенности фактора роста нервов и мозгового нейротрофического фактора, в активные формы. Зрелые формы НТФ обладают более выраженной аффинностью к тирозинкиназным рецепторам и проявляют нейропротекторные свойства, а их предшественники (проНТФ), наоборот, сильнее связываются с рецептором p75, который запускает программу апоптоза в нервных клетках. Таким образом, снижение активности ММП-7 может приводить к дисбалансу проНТФ/НТФ и способствует дополнительной стимуляции апоптоза ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [10].

Выявлен повышенный уровень ММП-9 в основной группе, и этот показатель положительно коррелировал с объемом фокальных потерь ГКС и снижением светочувствительности сетчатки. Данный фермент относится к желатиназам и активно участвует в таких процессах, как ангиогенез, нейрогенез, деградация базальной мембраны [6]. Существует большое количество исследований, которые выявили высокие уровни ММП-9 в сыворотке крови и/или внутриглазных жидкостях при ДР, но их авторы концентрировались на влиянии этого фермента на сосудистые изменения и диабетический макулярный отек [11]. В литературе отсутствуют данные, определяющие роль ММП-9 в развитии нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии, однако существуют свидетельства о роли ММП-9 в развитии других нейродегенеративных заболеваний [7]. Возможно, повышенная активность данной протеазы приводит к разрушению компонентов межклеточного матрикса, что нарушает микроархитектонику сетчатки и индуцирует апоптоз нейронов [7]. Также существуют исследования, предполагающие, что ММП-9 может разрушать тирозинкиназные рецепторы НТФ и, как следствие, уменьшать их нейропротекторные свойства [12]. Нельзя оставить без внимания повреждающее влияние матриксных металлопротеиназ на базальную мембрану микрососудов, что приводит к повышению сосудистой проницаемости и усилению миграции лейкоцитов через нарушенный гематофтальмический барьер [11]. Последний феномен приводит к потенцированию хронического вялотекущего воспаления и поддерживает активацию микроглии [5].

Высокий уровень ТИМП-2 обнаружен в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом, однако отсутствовала взаимосвязь с нейродегенеративными изменениями. Корреляционный анализ показал, что повышение уровня ТИМП-2 приводит к снижению концентрации ММП-7. ТИМП-2 обладает антипротеазной активностью и регулирует

своевременность и адекватность работы системы тканевого протеолиза, предотвращает излишнее разрушение компонентов внеклеточного матрикса и, по данным некоторых авторов, имеет большее сродство к молекулам ММП-3 и ММП-7, что подтверждают наши результаты [6]. Возможно, высокий уровень ТИМП-2 является компенсаторной реакцией в ответ на гиперпродукцию ММП-9, однако это предположение требует дальнейшего изучения. Вызывает интерес тот факт, что мы не обнаружили повышения активности ТИМП-1 в ответ на увеличение экспрессии ММП-9, по отношению к которой он проявляет наибольшую активность. Выявленные закономерности показывают несостоятельность и несвоевременность реакций антипротеазной системы у пациентов с СД 2-го типа, что может потенцировать дисбаланс в уровне матриксных металлопротеиназ.

В ходе исследования мы не зафиксировали достоверной разницы между подгруппой I и подгруппой II по результатам инструментальных и лабораторных исследований. Возможно, это связано с тем, что во II группу были включены пациенты с минимальными признаками диабетической ретинопатии (единичные кровоизлияния и микроаневризмы). Данный факт может говорить о том, что на начальных этапах развития нейродегенерация сетчатки и сосудистые изменения при ДР протекают относительно независимо друг от друга, и только на поздних стадиях их взаимное влияние, возможно, усиливается. Для уточнения этой гипотезы требуется включение в исследование пациентов с поздними стадиями ДР (препролиферативная, пролиферативная), однако наличие у таких пациентов диабетического макулярного отека и витреоретинальных тракций может затруднить выявление морфофункциональных признаков нейродегенерации.

### **Выводы**

Настоящее исследование показало, что у пациентов с СД 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки имеется дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. Полученные результаты не зависели от наличия или отсутствия у пациентов начальных сосудистых изменений. Учитывая плеiotропность эффектов системы протеолиза и ее высокую взаимосвязь с нейротрофическими факторами и факторами врожденного иммунитета – цитокинами, требуется дальнейшее комплексное изучение их роли в патогенезе нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии, что позволит выявить иммунологические маркеры ранней диагностики данного процесса и возможные точки приложения нейротрофической терапии.

### **Список литературы**

1. Исхакова А.Г., Тороповский А.Н., Золотарев А.В., Павлова О.Н., Комарова М.В., Викторов Д.А. Анализ частоты мутаций генов, ассоциированных с диабетической ретинопатией, в поволжской популяции // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29283> (дата обращения: 08.01.2022). DOI: 10.17513/spno.29283.
2. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23. № 1. С. 95-105. DOI: 10.14341/DM10273.
3. Soni D., Sagar P., Takkar B. Diabetic retinal neurodegeneration as form of diabetic retinopathy. *International Ophthalmology*. 2021. vol. 41. no. 9. P. 3223-3248. DOI: 10.1007/s10792-021-01864-4.
4. Ручкин М.П., Кувшинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В. Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020. № 3. С. 62-64. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64.
5. Li X., Yu Z.W., Li H.Y., Yuan Y., Gao X.Y., Kuang H.Y. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. *Visual Neuroscience*. 2021. vol. 38. E006. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/visual-neuroscience/article/abs/retinal-microglia-polarization-in-diabetic-retinopathy/7ADD02890CEB6B09F3AB01E0397E7E16> (дата обращения: 08.01.2022). DOI: 10.1017/S0952523821000031.
6. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. vol. 21. no. 24. P. 9739-9745. DOI: 10.3390/ijms21249739.
7. Behl T., Kaur G., Sehgal A., Bhardwaj S., Singh S., Buhas C., Judea-Pusta C., Uivarosan D., Munteanu M.A., Bungau S. Multifaceted Role of Matrix Metalloproteinases in Neurodegenerative Diseases: Pathophysiological and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. vol. 22. no. 3. P. 1413-1423. DOI: 10.3390/ijms22031413.
8. Mysona B.A., Matragoon S., Stephens M., Mohamed I.N., Farooq A., Bartasis M.L., Fauda A.Y., Shahab A.Y., Espinosa-Heidmann D.G., El-Remessy M.L. Imbalance of the nerve growth factor and its precursor as a potential biomarker for diabetic retinopathy. *BioMed research international*. 2015. vol. 2015. P. 1-12.
9. Abu El-Asrar A.M., Mohammad G., Nawaz M.I., Siddiquei M.M., Van den Eynde K., Mousa A., De Hertogh G., Opdenakker G. Relationship between vitreous levels of matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *PloS ONE*. 2013. vol. 8.



no. 12. P. e85857. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085857> (дата обращения: 29.12.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0085857.

10. Mohamed R., El-Remessy A. Imbalance of the Nerve Growth Factor and Its Precursor: Implication in Diabetic Retinopathy. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2015. vol. 6. no 5. P. 483-498. DOI: 10.4172/2155-9570.1000483.

11. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Охоцимская Т.Д., Безнос О.В., Фадеева В.А., Стручкова С.В. Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией // *Офтальмология*. 2020. Т. 17. № 4. С. 771–778. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-771-778.

12. Navaratna D., Fan X., Leung W., Lok J., Guo S., Xing C., Wang X., Lo H. Cerebrovascular degradation of TRKB by MMP-9 in the diabetic brain. *Journal of Clinical Investigation*. 2013. vol. 123. no 8. P. 3373-3377. DOI: 10.1172/JCI65767.