Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирский филиал.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

The

Ермакова Ольга Викторовна

# ПРОЯВЛЕНИЯ ПРОЦЕССА ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

14.03.03 - Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

> Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Трунов Александр Николаевич

### Оглавление

Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	. 15
1.1. Распространенность глаукомы и слабовидение при глаукоме, социально	0-
экономическая значимость заболевания	. 15
1.2. Современные представления о патогенезе первичной открытоугольной	
глаукомы	. 20
1.3. Роль дисбаланса цитокинов и факторов роста в механизмах развития	
глаукоматозного процесса	.37
Резюме	.45
Глава 2. Материалы и методы исследования	.46
2.1. Характеристика пациентов обследованных групп	.47
2.2. Офтальмологические методы исследования	. 50
2.3. Лабораторные методы исследования	. 55
2.4. Статистические методы исследования	. 58
Глава 3. Результаты собственных исследований	. 59
3.1. Содержание цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов с П	
стадией первичной открытоугольной глаукомы	. 59
Резюме	.76
3.2. Содержания трансформирующих факторов роста- во внутриглазной	
жидкости пациентов с ІІ стадией первичной открытоугольной глаукомы	. 78
Резюме	. 82
3.3. Содержание ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 в слезной жидкости и во внутриглазн	ой
жидкости пациентов с ІІ стадией первичной открытоугольной глаукомы	. 83
Резюме	. 88
3.4. Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у	
пациентов с ІІ стадией первичной открытоугольной глаукомой 8	389
Обсуждение полученных данных	.92

Выводы	103
Практические рекомендации	104
Список литературы	105

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

```
ВГД — внутриглазное давление;
ВГЖ — внутриглазная жидкость;
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий
           фактор;
ИЛ — интерлейкин;
ИЛ–1 β — интерлейкин–1 β;
ИЛ-10 — интерлейкин-10;
ИЛ-12 — интерлейкин-12;
ИЛ–13 — интерлейкин–13;
ИЛ–17 — интерлейкин–17;
ИЛ-2 — интерлейкин-2;
ИЛ–4 — интерлейкин–4;
ИЛ-5 — интерлейкин-5;
ИЛ-6 — интерлейкин-6;
ИЛ–7 — интерлейкин–7
ИЛ-8 — интерлейкин-8;
ИФА — иммуноферментный анализ;
И\PhiH -\gamma — интерферон-\gamma;
ММР — матриксная металлопротеиназа;
МНО — международное нормализованное отношение;
ПД — перфузионное давление
ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома;
СЖ — слёзная жидкость;
ТИМП — тканевой ингибитор металлопротеиназы;
ФНО-а — фактор некроза опухолей – альфа;
ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс;
MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок – 1;
```

```
MIP-1\beta — макрофагальный воспалительный протеин – 1\beta;
```

TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор рост –  $\beta$ ;

TGF– $\beta 1$  — трансформирующий фактор рост –  $\beta 1$ ;

TGF– $\beta 2$  — трансформирующий фактор рост –  $\beta 2$ ;

TGF– $\beta 3$  — трансформирующий фактор рост –  $\beta 3$ .

#### **ВВЕДЕНИЕ**

#### Актуальность темы исследования

В настоящее время многими исследователями отмечается высокая распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), как в Российской Федерации, так и во всём мире, при этом многие авторы обращают внимание на прогрессивное нарастание частоты встречаемости глаукоматозного процесса, значимый уровень медико-социальных экономических потерь для общества во всех регионах мира (Егоров Е. А., Юрьева Т. Н., 2014; Куроедов А. В., 2012; Авдеев Р. В. и др., 2015; Никифорова Е. Б., Карлова Е. В., 2015; Stevens G. et al., 2013; Naidoo K. et al., 2014; Keeffe J., 2014; Tham Y. C. et al., 2014; Bourne R. R. et al., 2016; Muratov S. et al., 2016; Song P., 2017).

научных Анализ данных публикаций, посвященных изучению различных аспектов патогенеза ПОУГ, позволяет сделать заключение, что одним из значимых его факторов являются морфологические изменения в дренажной системе глаза, которые приводят к усилению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ) и повышению внутриглазного давления (ВГД). В результате исследований было установлено, что при трабекулярном глаукоме аппарате развивается дезорганизация коллагеновых И эластических волокон, происходит пролиферация эндотелиальных клеток шлеммова канала, что в дальнейшем приводит к облитерации шлеммова и коллекторных каналов. Также было выявлено, что уже на начальной стадии развития заболевания возникают признаки деструктивного процесса, дезорганизация соединительной ткани, фибриноидное набухание, а в более поздних наблюдается стадиях патологического процесса гиалиноз с потерей архитектоники трабекулярной ткани и её склерозирование (Кулешова О. Н. и др., 2014; Трунов А. Н. и др., 2016; Черных В. В. и др., 2018; Chaudhry H. A. et al., 1979; Tektas O. Y.,

Lütjen-Drecoll E., 2009; Sihota R. et al., 2012; Taurone S. et al., 2015; Huang A. S. et al., 2016; Song M. M. et al., 2017; Wang K. et al., 2017).

Выявленные в исследованиях изменения в целом можно рассматривать как проявления воспалительного процесса.

Однако анализ данных научной литературы позволяет констатировать, что одним из нерешенных окончательно вопросов, связанных с изучением механизмов развития первичной открытоугольной глаукомы, остается значимость в нем воспалительного процесса и связанных с ним нарушений содержания цитокинов, регулирующих межклеточные взаимоотношения.

#### Степень разработанности темы исследования

Первые исследования, посвященные изучению роли воспалительного процесса и дисбаланса цитокинов в патогенезе ПОУГ, начали проводиться в конце XX в. и продолжаются до настоящего времени. В этих исследованиях проводимых в слезной жидкости (СЖ) было показано, что в ней происходит повышение содержания биологически активных молекул, связанных с развитием иммуновоспалительного процесса (различные классы цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ и др.) (Черных В. В., 2005, 2006; Еричев В. П. и др., 2010; Чередниченко Л. П. и др., 2013; Соколов В. А. и др., 2013; Хохлова А. С. и др., 2014; Трунов А. Н. и др., 2016; Benitez-Del-Castillo Sánchez J. et al., 2019).

Существует мнение, что определение цитокинов в слезной жидкости не всегда патогенетически обосновано, поскольку изменение их концентраций в СЖ не отражает процессы, происходящие в органе зрения (Csősz É. et al., 2019).

Более точные данные могут быть получены при тестировании концентраций биологически активных субстанций во внутриглазной жидкости, однако инвазивность её забора и малый объём ограничивали возможности исследователей. Только использование мультиплексного

анализа позволило проводить исследования спектра цитокинов во ВГЖ, достаточного для понимания процессов, происходящих в органе зрения.

В настоящее время в научной литературе описаны результаты немногочисленных исследований, посвященных анализу содержания и баланса цитокинов различных групп во ВГЖ при первичной открытоугольной глаукоме, однако их результаты не всегда находят подтверждение В других исследованиях И являются поводом ДЛЯ продолжающейся научной дискуссии (Chua J. et al., 2012; Takai Y. et al., 2012; Freedman J.et al., 2013; Agarwal P. et al., 2015; Sarenac Vulovic T. S. et al., 2016; Tong Y. et al., 2017; Kokubun T. et al., 2018; Pantalon A. et al., 2019; Ten Berge J. C. et al., 2019).

При исследовании содержания цитокинов во ВГЖ пациентов с глаукомой был выявлено значимое нарастание ТGF–β1 и ИЛ–8 на фоне снижения ИЛ–6 (Takai Y. et al., 2012), в тоже время в работе Freedman J.et al., 2013, было установлено незначительное повышение цитокинов, таких как ИЛ–6, ИЛ–10 и др., значимым было нарастание концентраций ТGF–β2, а в исследовании Sarenac Vulovic T. S. et al., 2016, авторы сделали заключение, что только ИЛ–6, а не ИЛ–1 и ИЛ–17, участвуют в механизмах развития ПОУГ. Однако в исследовании Кокивип Т. и соавторов, 2018 при ПОУГ в ВГЖ было выявлено значимое снижение концентраций ИЛ–10, ИЛ–12 и ГМ–КСФ и повышение содержания ИЛ–8, МСР–1 и МІР–1β (Кокивип Т. et al., 2018), аналогичное повышение ИЛ–8 выявлено в работе (Ten Berge J. C. et al., 2019).

Наименьшие противоречия в научной литературе возникают при оценке роли в патогенезе ПОУГ суперсемейства трансформирующих факторов роста – β. Роль ТGF–β рассматривают как отрицательный патогенетический момент, реализующийся на фоне воспалительного процесса, что приводит к ремоделированию трабекулярной сети, увеличению сопротивления оттоку ВГЖ и повышению ВГД (Junglas B. et al., 2012;

Wordinger R. J. et al., 2015; Agarwal P. et al., 2015; Braunger B. M. et al., 2015; Murphy-Ullrich J. E. et al., 2015; Gajda-Derylo B. et al., 2019). Однако взаимосвязь между повышением содержания TGF–β с цитокинами, играющими роль в патогенезе глаукомы, изучена недостаточно.

Вышеизложенное позволяет констатировать актуальность проведения дальнейших углубленных исследований и сформулировать цель и задачи диссертационного исследования.

**Цель исследования.** Выявить и исследовать особенности проявления местного воспалительного процесса при первичной открытоугольной глаукоме.

#### Задачи исследования

- 1. Изучить вероятные особенности проявления местного воспалительного процесса путём определения цитокинов, обладающих провоспалительной, противовоспалительной и регуляторной активностью во внутриглазной жидкости у пациентов основной группы с II стадией первичной открытоугольной глаукомы и пациентов с возрастной катарактой, составивших группу сравнения.
- 2. Изучить проявления пролиферативного компонента местного процесса воспаления путём определения концентраций представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста β (1, 2, 3) во внутриглазной жидкости пациентов обследованных групп.
- 3. Провести сравнительное определение провоспалительных цитокинов (ИЛ–6, ИЛ–8, ИЛ–17) в слезной и внутриглазной жидкостях пациентов обследованных групп для определения информативности использования неинвазивно доступной биологической жидкости при исследовании воспалительного процесса в органе зрения.

4. Методом корреляционного анализа определить наличие и характер взаимосвязей между содержанием изучаемых показателей во внутриглазной жидкости обследованных пациентов.

#### Научная новизна

В исследовании впервые установлено, что для ІІ стадии первичной открытоугольной глаукомы, в отличие от пациентов группы сравнения, характерна выраженность местного процесса асептического воспаления, что проявляется в статистически значимом повышении во внутриглазной жидкости концентраций цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, макрофагальный воспалительный протеин 1В), на фоне снижения концентрации цитокинов обладающих противовоспалительной активностью ИЛ-4 и ИЛ-10, а также наличием прямых статистически значимых коррелятивных взаимосвязей между ИЛ-12, ИЛ-6 и ИЛ-8 содержанием ИЛ-17 И и макрофагального воспалительного белка- $\beta1$  и ИЛ-8, что свидетельствует о сопряженности их синтеза при развитии первичной открытоугольной глаукомы.

Выявленное в исследовании отсутствие статистически значимых изменений концентраций острофазовых провоспалительных цитокинов (ФНО–α и ИЛ–1β), при установленных высоких концентрациях ИЛ–6 во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомы свидетельствуют о хроническом характере местного асептического воспалительного процесса.

В исследовании впервые показано, что для II стадии первичной открытоугольной глаукомы, в отличие от пациентов группы сравнения, характерно наличие признаков местного хронического воспаления с развитием процессов пролиферации, что подтверждается статистически значимо высокими концентрациями трансформирующих факторов роста β1, β2, β3 во внутриглазной жидкости, а также наличием прямых статистически

значимых коррелятивных взаимосвязей между содержанием  $TGF-\beta 1$  и  $TGF-\beta 2$ ,  $TGF-\beta 2$  и  $TGF-\beta 3$ ,  $TGF-\beta 1$  и  $TGF-\beta 3$ , что свидетельствует о сопряженности их синтеза при развитии первичной открытоугольной глаукомы.

В исследовании установлено, что при первичной открытоугольной глаукоме определяются статистически значимые изменения содержания во внутриглазной жидкости цитокинов и факторов роста, отвечающих за развитие воспалительного и пролиферативного процессов, а также иммунного реагирования в их взаимосвязи, что подтверждается наличием прямых и обратных коррелятивных связей между изучаемыми показателями и свидетельствует о воспалительном генезе патологического процесса.

#### Научно-практическая значимость работы

Полученные в диссертационном исследовании новые фундаментальные данные расширяют современные представления о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы и значимости в механизмах развития патологического процесса местного хронического асептического воспаления.

Полученные в исследовании данные позволяют сделать заключение о том, что для изучения особенностей местного воспалительного процесса при заболеваниях органа зрения, возможно использование в качестве биологического субстрата для определения содержания цитокинов слезную жидкость, единственный атравматично доступный биологический объект, о чём свидетельствуют данные об однонаправленном повышении содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Данные настоящего исследования могут быть использованы в преподавании на кафедрах патологической физиологии и глазных болезней, при подготовке врачей-ординаторов высших учебных заведений медицинского профиля в разделах «Воспаление» и «Патогенез глаукомы».

#### Положения, выносимые на защиту

- 1. Для первичной открытоугольной глаукомы важным патогенетическим фактором является местный хронический асептический воспалительный процесс, наличие которого подтверждается высоким внутриглазной жидкости обладающих содержанием во цитокинов, свойствами, провоспалительными снижением содержания a также цитокинов, обладающих противовоспалительными свойствами.
- 2. Для II стадии первичной открытоугольной глаукомы характерна активность пролиферативного процесса, свидетельствующая о значимости в патогенезе заболевания хронического воспалительного процесса, что подтверждается высокими концентрациями во внутриглазной жидкости представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста β, способных активировать эти процессы.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в научнопедагогическую деятельность ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии в раздел: «Воспаление), научную деятельность Новосибирского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова Минздрава России и лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

## Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены на XV и XVI Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Федоровские чтения» (Москва 2018, 2019), на научно-

практической конференции с международным участием «Современная офтальмология: интеграция науки и практики», посвящённой 85-летию Казахского НИИ глазных болезней (Алма-Аты, 2018), на XVI конгрессе Российского глаукомного общества (Москва, 2018), на X Международной конференции по офтальмологии «Восток—Запад — 2019» (Уфа, 2019), на Всероссийской научно-практической конференции с интернет-трансляцией «Современные тенденции развития офтальмологии — Фундаментально-прикладные аспекты» (Новосибирск, 2019), на Объединённом иммунологическом форуме — 2019 (Новосибирск, 2019).

#### Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 публикаций в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований (1 статья в журнале, индексируемом в базе научного цитирования WOS).

#### Личный вклад

Автор принимала непосредственное участие в офтальмологическом обследовании пациентов и их оперативном лечении, получении и подготовке биологических образцов и проведении лабораторного исследования. Автором проведён поиск и анализ литературы, статистическая обработка полученных данных, оформление диссертационной работы и автореферата.

## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах печатного текста, состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания материала и

методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 223 источников, из них 61 отечественных и 162 зарубежных. Работа иллюстрирована 2 таблицами и 24 рисунками.

#### Благодарность

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам лаборатории иммуногенетики НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН (руководитель лаборатории д.м.н., проф., академик РАН В. И. Коненков) за помощь в проведении лабораторных исследований.

#### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# 1.1. Распространенность глаукомы и слабовидение при глаукоме, социально-экономическая значимость заболевания

Нарушение зрения является ведущей и в значительной степени предотвратимой причиной инвалидности во всём мире. По результатам последних метаанализов число людей, страдающих от различных причин потери зрения, с 1990 г. до 2015 г. значительно увеличилось. В 1990 г. численность людей со сниженным зрением составляла 158 млн, в 2010 г. — 190,6 млн, в 2015 г. — 216,6 млн и продолжает увеличиваться. По мере увеличения продолжительности жизни населения и увеличения доли пожилых людей в популяции число слабовидящих закономерно растёт. Глаукома занимает четвёртое место среди причин частичной потери зрения у пациентов (4 млн пациентов в мире), а среди причин полной слепоты глаукома занимает третье место в мире — 2,9 млн из 36,0 млн слепых пациентов. По прогнозам специалистов, опубликованным в литературных источниках, к 2020 г. численность слепых пациентов в мире возрастет до 38,5 млн чел., а доля пациентов, ослепших от глаукомы, будет составлять 3,2 млн чел. (Keeffe J., 2014; Song P., 2017).

Рост заболеваемости глаукомой отмечается на протяжении последних десятилетий в различных странах мира. По данным Stevens G. и Bourne R. R. количество слепых людей к 2010 г. в мире увеличилось на 0,6 миллионов по сравнению с 1990 г. В мире численность пациентов с глаукомой в 2013 г. превышала 64 млн чел. К 2020 г. прогнозируется увеличение численности пациентов с глаукомой до 76,0, а к 2040 г. до 112,0 млн чел. Среди пациентов со снижением зрения доля больных глаукомой увеличилась с 62 % (0,8 млн чел.) в 1990 г. до 83 % (2,3 млн чел.) в 2010 г. Среди слепых доля ослепших от глаукомы выросла с 4,4 % в 1990 г. до 6,6 % 2010 г.К 2010 г. один из 15 слепых людей в мире был слеп от глаукомы, один из 45 пациентов

со снижением зрения имел глаукому. (Stevens G. et al., 2013; Bourne R. R. et al., 2016)

Глаукома занимает одно из ведущих мест среди причин слепоты в мире, общая распространенность глаукомы у населения в возрасте 40–80 лет по данным публикаций составляет 3,54 %, составляя 64,3 млн пациентов в мире в 2014 г. (Tham Y. C. et al., 2014). Показатель распространенности глаукомы может значительно колебаться в различных странах с различным экономическим и социальным уровнем развития, различной продолжительностью жизни.

По данным Национального регистра Израиля доля слепых от глаукомы составляет 14 % и занимает второе место среди различных причин полной слепоты (Farber M. D., 2003; Casson R. J., 2007).

В Дании доля пациентов, ослепших от глаукомы в общей численности слепых, составляет 5 % и занимает третье место среди причин слепоты. В целом в странах Центральной и Западной Европы общее количество людей со сниженным зрением снизилось с 1990 г. по 2010 г. с 17,4 % до 12,6 % и это произошло несмотря на увеличение средней продолжительности жизни населения и доли пожилых людей в популяции (Rosenberg T. et al., 2008).

Глаукома в странах Центральной и Западной Европы, Северной Африки и Ближнего Востока, Южной Азии и Океании занимает четвёртое место среди наиболее распространённых причин слепоты после катаракты, некоррегированных рефракционных аномалий и макулодистрофии (Bourne R. R. et al., 2014; Jonas J. B. et al., 2014; Keeffe J. et al., 2014; Khairallah M. et al., 2014). В различных регионах Китая и других регионах Юго-Восточной Азии этот показатель составляет 7,7 % и является третьей причиной слепоты. Соотношение первичной открытоугольной глаукомы и закрытоугольной глаукомы составляет 1:1,25, а доля ослепших по причине закрытоугольной глаукомы доходит до 85 % всей слепоты по причине глаукомы (Xu L. et al., 2006).

В странах Африки к Югу от Сахары по данным 52 исследований за период с 1990 г. по 2010 г. наблюдалось увеличение количества слепых людей на 16 %, а людей с частичным снижением зрения — на 28 %. Основными причинами слепоты в 2010 г. были: катаракта — 35 %, другие неуточненные причины снижения зрения — 33,1 %, рефракционные аномалии — 13,2 %, дегенерация желтого пятна — 6,3 %, трахома — 5,2 %, глаукома — 2,8 % и диабетическая ретинопатия — 2,8 %. Таким образом, глаукома занимает шестое место среди причин слепоты в регионах Африки южнее Сахары (Naidoo K. et al., 2014).

В обзоре публикаций и неопубликованных демографических данных о нарушениях зрения и слепоте с 1980 г. по 2012 г., Stevens G. A. и соавторами был сделан вывод, что в 2010 г. в мире было 32,4 млн чел. полностью слепых и 191 млн чел. со снижением зрения. В регионах Африки, Южной Азии и Среднего Востока стандартизированная распространенность слепоты у людей старше 50 лет к 2010 г. составляла более 4 %. В противовес этому в высокоразвитых регионах Северной Америки, Европы, Австралии и Японии распространенность слепоты составила менее 0,4 % в популяции. К 2010 г. в мире 2,1 млн чел. были слабовидящими из-за глаукомы, что составляло 6,6 % от числа полностью слепых людей и 2,2 % от числа людей с умеренным и выраженным снижением зрения. Эти показатели были ниже в регионах с молодым средним возрастом населения (менее 5 % в странах Южной Азии), чем в регионах с высоким уровнем жизни и с высокой долей пожилых людей в популяции (более 10 %)(Stevens G. A. et al., 2013).

В России, несмотря на определенные успехи в области клинической офтальмологии, уровень слепых и пациентов со значительным снижением зрения вырос за период с 2000 г. по 2008 г. с 7,0 до 7,8 чел. на 10 000 чел. населения (Алексеев В. Н., Захарова Н. С., 2009; Егоров Е. А., Куроедов А. В., 2012). За этот период удельный вес пациентов с глаукомой

среди инвалидов с офтальмопатологией по различным данным увеличился с 28,0 % до 41,5 %. Доля первичной инвалидности по причине глаукомы в различных субъектах Российской Федерации колеблется от 6 % до 37 % (Егоров Е. А., Куроедов А. В., 2012; Комаровских Е. Н., 2013; Юрьева Т. Н. и др., 2014).

При анализе динамики распространенности глаукомы в России за двадцатилетний период с 1990 г. по 2010 г. выявлено увеличение заболеваемости на 95 % — с 3,9 ‰ до 7,6 ‰. Уровень первичной заболеваемости глаукомой за два десятилетия вырос на 75 % — с 0,4 ‰ до 0,7 ‰. Уровень первичной заболеваемости глаукомой у городского населения выше, чем у жителей сельских районов (Комаровских Е. Н., 2013).

По данным, опубликованным Министерством здравоохранения Российской Федерации, количество людей со снижением зрения и слепотой в 2010 г. составляло 116 935 человек. Уже к 2017 г. аналогичный показатель уменьшился до 108 922 человек, что подтверждает успехи отечественной офтальмологии. Количество зарегистрированных больных с диагнозом глаукома в России в 2010 г. составляло 1 102 777 чел. (948,4 на 100 000 взрослого населения), оно увеличилось к 2017 г. до 1 328 748 человек (1133,5 на 100 000 взрослого населения), что демонстрирует неуклонный рост заболеваемости глаукомой (Александрова Г. А. и др., 2012, Поликарпов В. А. и др., 2018).

По данным заболеваемости глаукомой в Новосибирской области в начале текущего десятилетия количество зарегистрированных пациентов с данной патологией составляло 17 249 человек (786,9 на 100 000 взрослого населения в 2010 г.), аналогичный показатель 2017 г. составил 18 741 (842,0 на 100 000 взрослого населения) (Александрова Г. А. и др., 2012, Поликарпов В. А. и др., 2018).

Учитывая хронический характер заболевания с прогрессирующим снижением зрительных функций, приводящим к утрате работоспособности и

инвалидизации, заболеваемость глаукомой имеет высокую социальноэкономическую значимость. Требуется поиск новых путей оптимизации диагностических и лечебных мероприятий в отношении глаукомы (Авдеев Р. В. и др., 2015; Никифорова Е. Б., Карлова Е. В., 2015; Muratov S. et al., 2016).

Проведённый анализ литературы показывает прогрессивное нарастание числа заболевших глаукомой во всём мире, а также увеличение количества людей с полной и частичной потерей зрения по причине глаукомы. По прогнозам учёных, количество заболевших глаукомой в дальнейшем будет нарастать.

Высокая социально-экономическая значимость данной офтальмопатологии обуславливает высокую заинтересованность в изучении механизмов патогенеза первичной открытоугольной глаукомы.

# 1.2. Современные представления о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы

На современном этапе термин «глаукома» объединяет обширную группу заболеваний глаза (более 60), которые только в продвинутой стадии характеризуются глаукомной оптической нейропатией (Нестеров А. П., 2008). Говорить об общности патогенетических механизмов всех форм глаукомы невозможно. Предметом данного литературного обзора является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ). Европейский национальный гид по глаукоме (Terminology and guidelines for glaucoma 4-th edition, 2014) даёт такое определение этого заболевания: «Открытоугольная глаукома это группа хронических, прогрессирующих оптических нейропатий, которые имеют общие характеристики морфологических изменений в головке зрительного нерва, слое нервных волокон сетчатки при отсутствии других заболеваний глазных И врожденных аномалий. Эти изменения ассоциированы с прогрессирующей потерей ганглиозных клеток сетчатки и сужением полей зрения».

В «Национальном руководстве по глаукоме для практикующих врачей» проф. Е. А. Егорова (2015 г.) пол редакцией определение данного заболевания звучит следующим образом: «Глаукома — группа хронических заболеваний глаз с различной этиологией, сопровождающихся триадой признаков: 1) периодическим или постоянным повышением уровня внутриглазного давления (выходящим за пределы толерантного); 2) атрофией зрительного нерва (с экскавацией); 3) характерными изменениями поля зрения». Таким образом можно сделать вывод, что какими бы не были патогенетические механизмы, при глаукоме они приводят к специфическим изменениям зрительных нервов и зрительных функций (Е. А. Егорова, и др., 2015).

Представления о патогенезе глаукомы, сформировавшиеся к настоящему времени, не позволяют выделить единый конкретный механизм

развития этого патологического процесса. На начальном этапе осмысления патогенеза глаукомы (XIX в. — первая половина XX в.) доминировала ретенционная теория. Она основывалась на исследованиях энуклеированных содержала последовательную глаз И цепь патофизиологических механизмов. Сущность ретенционной теории механических факторах повышения основывалась на внутриглазного давления, другие причины повреждения головки зрительного нерва общего характера не учитывались. Офтальмологи приобрели такие новые методы исследования, как тонография, гониоскопия. В качестве причин развития глаукомы рассматривать наследственность, стали анатомические особенности глаза, отклонения рефракции, гемодинамические нарушения. Со временем роль ретенционной теории стала подвергаться переосмыслению. Патогенетические аспекты развития глаукомы широко изучались и на сегодняшний день принято выделять три основных теории развития этого заболевания: механическая (ретенционная), сосудистая (гемоциркуляторная) и метаболическая. Эти теории ни в коей мере не опровергают, а, по мнению многих авторов, взаимно дополняют друг друга. Скорее всего в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы одновременно реализуются различной степени механизмы, описанные в рамках всех этих концепций.

Ретенционная (механическая) теория патогенеза является самой ранней. Эта теория объясняет повышение ВГД в результате патологических изменений в дренажной системе глаза на различных уровнях сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (Muller H., 1958). Гидродинамическая теория движения внутриглазной жидкости была сформулирована Leber T. в 1903 г. Согласно глазу существует этой теории, В равенство продукции внутриглазной жидкости и ее оттока. Равновесие этих двух составляющих объясняет постоянство внутриглазного давления в любой момент времени (Leber T., 1903; Нестеров А. П., 1982). Повышенное сопротивление оттоку внутриглазной жидкости может локализоваться на различных анатомических

уровнях. Учитывая, что угол передней камеры в глазах с первичной открытоугольной глаукомой всегда открыт, сопротивление оттоку жидкости локализуется или в претрабекулярной зоне, в трабекулярной диафрагме, в шлеммовом канале, или на уровне коллекторных каналов (Нестеров А. П., Препятствие оттоку внутриглазной жидкости перечисленных уровней может быть причиной повышения внутриглазной жидкости при глаукоме (Краснов М. М. и др., 1984). По мнению большого количества авторов-сторонников ретенционной теории патогенеза глаукомы, патологический процесс манифестирует в переднем отделе глаза, а изменения в заднем отделе глаза, в частности в головке зрительного нерва, являются следствием действия на него повышенного внутриглазного давления. При этом повышенное внутриглазное давление последним патологической является звеном цепи «переднего» патогенетического механизма и первым звеном патологических реакций в заднем отделе глаза (Нестеров А. П., 1995, 2003; Алексеев В. Н., 2003; Хохлова А. С. и др., 2014; Чинарев В. А., Галиакберова З. Р., 2016; Ofri R., 2002; Martus P. et al., 2005).

Наибольшее распространение получило мнение, что более выраженное сопротивление току внутриглазной жидкости оказывается в трабекулярной сети. Возникает вакуолизация эндотелия шлеммова канала, отложение гомогенного материала (гликозаминогликаны) в юкстаканаликулярной ткани, дегенеративные изменения коллагеновых структур и клеточных элементов, утолщение трабекулярных пластин, сопровождающееся их гиалинизацией, сужение интратрабекулярных щелей (Fine B. et al., 1981; Acott T. S. 2008; Clarc A. F. 2012).

Более поздние исследования дренажной системы глаза пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, проведённые с помощью электронной микроскопии выявили наличие структурных показателей длительного развития дистрофического процесса с постепенной деструкцией

Эндотелиоциты на большом протяжении клеточных элементов. характеризовались большой осмиофильностью десквамированы И цитоплазмы гиперхромностью Юкстаканаликулярная ядер. коллагеновыми которых замурованы представлена волокнами, среди фибробласты И фиброциты. Матрикспродуцирующие клетки юкстаканаликулярной ткани имели признаки деструкции. Количество зёрен было пигмента резко варьировало И максимально выражено псевдоэксфолиативной форме глаукомы (Лазарева А. К., Кулешова О. Н. и др. 2013; Sihota R., et al. 2012).

В исследованиях было доказано, что фиброзная капсула глаза при глаукоме меняет свои упрогоэластические свойства за счёт нарушений обмена коллагена. Этот фактор имеет значение как в поддержании офтальмогипертензии, так и в прогрессии глаукомной оптиконейропатии за счёт изменений решётчатой мембраны склеры (Иомдина Е. Н и др., 2011; Светикова Л. А и др., 2013; Кулешова О. Н., 2014; Мачехин В. А., 2014).

В рамках механической теории рассматривается соединительной ткани, определяющее основные биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза при глаукоме (Старикова Д. И., Чурносов М. И., 2017). образование Изменяется коллагена И протеогликанов (экстацеллюлярного матрикса соединительной ткани), счёт чего увеличивается жесткость и меняются биомеханические свойства роговицы, склеры глаза и решётчатой мембраны (Журавлева А. Н. и др., 2009; Арапиев М. У. и др., 2015; Петров С. Ю. и др. 2015; Xu S. L. et al. 2009). Регуляция синтеза элементов экстрацеллюлярного матрикса происходит за счёт протеолитических ферментов (металлопротеиназ, сериновых протеиназ) с одной стороны, и ингибиторов металлопротеиназ с другой стороны. Исследователи показывают повышенное содержание металлопротеиназ в слёзной, во внутриглазной жидкости и теноновой капсуле при первичной открытоугольной глаукоме (Черных В. В. и др., 2014; Трунов А. Н. и др.,

2016; Schltzer-Schrehardt U., 2005; Page-McCaw A. et al., 2007; Seo J. H., 2008; Rieck J., 2013; Helin-Toiviainen M. et al., 2015; Markiewicz L. et al., 2015; Sahay P. et al., 2017). Избыточный синтез матриксных металлопротеиназ может происходить под влиянием цитокинов, а именно трансформирующего фактора роста (ТGF–β) (Рукина Д. А. и др., 2011). Как результат дисбаланса этой системы нарушается равновесие между синтезом новых коллагеновых волокон и распадом старых, происходит «ремоделирование» решётчатой пластинки склеры. Исследуется участие металлопротеиназ в процессах апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и глаукомной оптиконейропатии (Соколов В. А., Леванова О. А., 2013; Cordeiro M. F. et al., 2011; De Groef L. et al., 2013, 2014).

Экспериментальные исследования на животных и культурах клеток (Johnson D. H., 2005) однозначно показали ведущую роль нарушения оттока и повышения внутриглазного давления в патогенезе глаукомы и глаукомной оптиконейропатии. (Wong A. A., Brown R. E., 2012; Trejo-Reveles V., 2018). Эксперимент на приматах позволил предположить, что при формировании экскавации зрительного нерва противодействуют две силы: сила внешнего давления на решётчатую мембрану (повышенное внутриглазное давление) — stress, и сила ответного внутреннего напряжения в ткани, возникающая при растяжении — strain (Burgoyne C. F. et al., 2005). Цитируя Волкова В. В., основной вывод из этой гипотезы авторов заключается в следующем: «...структура решётчатой мембраны, потерявшая способность противостоять повреждающим воздействиям, продолжает деформироваться даже при малых нагрузках, которые ранее были легко переносимы» (Волков В. В., 2008).

Доказано, что повышение внутриглазного давления на 1 мм рт. ст. приводит к увеличению риска прогрессии глаукомы с потерей зрительных функций на 10 % ( Heijl A. et al., 2002; Leske C. et al., 2003). Напротив, снижение внутриглазного давления на 20 % от исходного, приводит к задержке возникновения глаукомных изменений зрительного нерва в

среднем на 18 месяцев. Множественными исследованиями доказано, что влияние внутриглазного давления на состояние зрительных функций имеет ведущее значение.

Клинические данные показывают, что эффективное и стабильное снижение внутриглазного давления не препятствует прогрессированию глаукомного процесса у всех пациентов. Уровень внутриглазного давления является ведущим в прогрессии глаукомного процесса, но не является единственным фактором риска развития этого заболевания (Ельский В. Н., 2011; Петров С. Ю., 2014; Трунов А. Н. и др., 2014; Nucci C. et al., 2018;). Сторонники механической теории не могут объяснить однотипность морфофункциональных изменений головки зрительного нерва, характерных для пациентов с нормотензивной и гипертензивными формами первичной открытоугольной глаукомы (Малишевская Т. Н., Астахов С. Ю., 2016).

Сосудистая теория патогенеза глаукомы на протяжении нескольких десятилетний остается и предметом дискуссий среди офтальмологов, и предметом для активных научных исследований. Точные механизмы нарушения глазной гемоперфузии при глаукоме на сегодняшний день не определены до конца. Исследователи предполагают, что основная роль принадлежит нарушению механизмов ауторегуляции глазного кровотока Harris A. et al., 1997) и нейрососудистого (Fechtner R. D. et al., 1994; взаимодействия (Attwell D. et al., 2010; Waldmann N. et al., 2016). Большое внимание исследователей уделяется ишемии с последующей реперфузией тканей (Flammer J. et al., 2002). Нарушение венозного кровотока так же имеет значение в патогенезе глаукомы (Abegao Pinto L. et al., 2013; Kurysheva N. I. et al., 2017). Общие циркуляторные расстройства играют важную и не последнюю роль в прогрессировании заболевания (Hayreh S. S. et al., 1970; Yaoeda K. et al., 2003; Zeitz O. et al., 2006; Plange N. et al., 2006). Всё это значимые аспекты сосудистой теории патогенезе глаукомы.

Многие исследователи считают, что деление патогенеза глаукомы на два различных механизма: механический и сосудистый, является искусственным. Очевидно, что эти механизмы взаимосвязаны, кроме того, накоплена большая доказательная база в пользу обоих патогенетических механизмов (Hayreh S. S. et al., 1979; Van Buskirk E. M. et al., 1992, 1994).

Три основные предпосылки послужили поводом для многочисленных исследований, проведенных с целью обосновать влияние сосудистых расстройств на формирование глаукомной оптиконейропатии.

1. Особенности кровоснабжения головки зрительного нерва, гематоофтальмический барьер в области зрительного нерва, состояние вен и венозного оттока из глазного яблока, вопросы ауторегуляции глазного кровотока стали целью многочисленных исследований, призванных выявить влияние сосудистых расстройств на формирование глаукомной оптиконейропатии.

Все нюансы кровоснабжения зрительного нерва и возможные отклонения детально описал Hayreh S. S., проведя более 100 исследований аутопсийного материала и более 1000 исследований флуоресцентной ангиографии у пациентов с глаукомой, (Hayreh S.S. 2011).

Первая особенность: слой нервных волокон сетчатки, как и сами ганглиозные клетки сетчатки, получают кровоснабжение из системы центральной артерии сетчатки. Височная часть этих волокон часто питается за счёт задних коротких цилиарных артерий, а в редких случаях и за счёт цилиоретинальной артерии.

Вторая особенность: преламинарная часть зрительного нерва, расположенная между слоем нервных волокон сетчатки и решетчатой мембраной, кровоснабжается тонкими центрипитальными ветвями сосудистого русла хориоидеи. Ни хориокапилляры, ни центральная артерия сетчатки не кровоснабжают этот участок зрительного нерва. Кровоснабжение преламинарной части зрительного нерва носит сегментарных характер, что

является причиной образования соответствующих скотом при глаукомных и ишемических поражениях зрительного нерва.

Третья особенность: решётчатая часть зрительного нерва кровоснабжается напрямую из ветвей задних коротких цилиарных артерий, либо из круга Цинна–Галера, если он сформирован (Ducournau D., 1979). Центральная артерия сетчатки и её ветви в питании этого региона так же не участвуют.

Четвёртая особенность: ретроламинарный отдел, находящийся за решётчатой мембраной кровоснабжается из двух источников. Центрипитальный источник состоит из возвратных ветвей круга Цинна—Галера. Центрифугальные сосуды представляют собой ветви центральной артерии сетчатки в том месте, где она занимает центральной положение. Этот источник кровоснабжения есть только у 75 % людей.

Количество задних цилиарных артерий, локализация и распределение зон кровоснабжения носят строго индивидуальный характер. Ещё более важной особенностью является наличие зон так называемого «водораздела» между ветвями задних цилиарных артерий. Задние цилиарные артерии и их ветви — конечные артерии. Граница между областями кровоснабжения конечных артерий называется «зоной водораздела». Так, хорошо известны зоны водораздела между мозговыми артериями. Если количество ветвей задних цилиарных артерий более одной и существуют зоны раздела определённых кровообращения, условиях (резкое падение TO при перфузионного давления на фоне артериальной гипотонии) могут возникать зоны ишемии по принципу синдрома «обкрадывания» и, как следствие, атрофия нервных волокон с выпадением характерных участков поля зрения (Курышева Н. И., 2017, ч. I).

Гематоофтальмический барьер в области головки зрительного нерва так же обладает особенностями.

- 1. Обладая прочностью всех отделах зрительного во нерва, гематоофтальмический барьер оказывается уязвимым в преламинарной части зрительного нерва. Участок со слабым гематоофтальмическим барьером, где проникновение различных веществ хориокапилляров, возможно ИЗ расположен в височной части зрительного нерва, прилежащей к хориоидее граница Эльшнига (Tso M. O. et al., 1975).
- 2. Капилляры перипапиллярной сетчатки имеют свои характерные особенности бо́льшую протяженность от артериол до венул, чем другие капилляры, за счёт чего они в значительной степени подвержены компрессии в результате повышения ВГД. Такие капилляры преимущественно расположены в верхней и нижней части перипапиллярной сетчатки. Это обусловливает формирование специфических дуговых скотом, характерных для глаукомы (Alterman M. et al., 1968).
- 3. Капилляры диска зрительного нерва в условиях формирования глаукомной экскавации подвергаются значительному механическому воздействию. Капилляры зрительного нерва наиболее страдают области зрительного нерва, центральной что соответствует области наибольшего пригибания решётчатой мембраны (Курышева Н. И., 2018).

Целью ауторегуляции глазного кровотока является сохранение постоянства кровотока, давления в капиллярах, обеспечения тканей питательными веществами, несмотря на колебания перфузионного давления. Ауторегуляции осуществляется за счёт изменения просвета (сужениярасширения), соответственно сопротивления кровотоку, терминальных артериол. У такого сужения-расширения артериол есть определённый предел, поэтому ауторегуляция глазного кровотока действует только в определённом перфузионного При диапазоне давления. выходе перфузионного давления за эти рамки ауторегуляция уже не может обеспечивать постоянный кровоток в ткани (Курышева Н. И., 2017).

Наличию связи уровня ПД с развитием глаукомы посвящено большое публикаций. В исследованиях количество доказано многократное риска развития глаукомы пропорционально возрастание снижению диастолического ПД (Tielsch J. M. et al., 1995; Quigley H. A. et al., 2001; Costa V. P. et al., 2009; Leske M. C., 2009; Memarzadeh F. et al., 2010). Однако в исследованиях последних лет убедительно показано, что связь между артериальным и перфузионным давлением с одной стороны, и кровотоком в сетчатке и зрительном нерве с другой, прослеживается только при глаукоме и не была найдена у здоровых лиц (Grieshaber M. C., 2007; Nicolela M. T., 2008; Fuchsjager-Mayrl G., 2010; Galassi F., 2011).

На сегодняшний день доказано, что прогрессирование глаукомной оптиконейропатии при низком артериальном давлении, при значительных циркадных флуктуациях артериального давления происходит чаще в том числе и при нормальном внутриглазном давлении. Это позволило предположить, что низкое артериальное давление является независимым фактором риска развития глаукомы (Choi J. et al., 2006, 2007, 2012; Lange N. et al., 2006; Deokule S., 2008).

Возвращаясь к проблеме ауторегуляции глазного кровотока, необходимо отметить, что эта система позволяет сохранять стабильную гемоперфузию в зрительном нерве и сетчатке даже при значительных флуктуациях артериального и внутриглазного давления (Alm A., Bill A., 1972; Riva C. E., Hero M. et al., 1997; Riva C. E., Logean E., 2005; Weigert G., Findl O. et al., 2005; Liang Y., Downs J. C. et al., 2009).

Выделяют следующие механизмы, поддерживающих постоянство глазного кровотока (Orgul S. et al., 1995). Метаболический механизм — основан на регуляции тонуса гладких мышц артериол парциальным давлением кислорода и углекислого газа. Миогенный механизм — предполагает, что рост внутрисосудистого давления влечёт за собой сужение кровеносных сосудов, этот механизм блокируется ингибиторами кальциевых

каналов (Harder D.R. et al., 1985; Osol G., Halpern W., 1985). Была доказана роль перицитов в регуляции просвета сосудов, за счёт содержания в них актина и миозина (Anderson D. R., 1996). Нейрогенный механизм — известно, что сосуды сетчатки и зрительного нерва не имеют вегетативной иннервации, но в то же время они обладают ауторегуляцией.

В последние годы активно исследуются процессы нейроваскулярного взаимодействия, ответственные за поддержание гомеостаза нервной ткани. Нейроваскулярным взаимодействием был назван феномен увеличения кровоснабжения как в сетчатке, так и в головном мозге в ответ на активацию нейронов. Ряд экспериментальных исследований показал, что стимуляция сетчатки вспышкой света (flicker) приводит к увеличению глазного кровотока. Отмечалось высвобождение оксида азота (которому отводится сосудорасширяющая роль), повышение потребления глюкозы в сетчатке и зрительном нерве, вероятно за счёт увеличения нейрональной активности (Kondo M. et al., 1997; Garhofer G., 2004; Riva C. E., 2005).

Нарушение механизмов нейрососудистого взаимодействия всё чаще рассматривается как патогенетическое звено нейродегенеративной патологии, где важная роль отводится нейроглии (Zeng H. L., Shi J. M., 2018). Отмечена избыточная продукция астроцитами фактора некроза опухоли альфа и глутамата. Высокие концентрации глутамата являются причиной повышенного транспорта внутрь кальция, что приводит (через посредство арахидоновой кислоты) к одновременному синтезу вазодилататоров и вазоконстрикторов (Shibata M. et al., 2012).

В исследованиях было показано, что при глаукоме flicker-стимуляция не вызывает адекватного увеличения кровотока, так же реакция заметно снижена у лиц с явлениями первичной сосудистой дисрегуляции (Gugleta K. et al., 2012). Известно, что недостаточное кровоснабжение нейронов головного мозга при стимуляции приводит к их гибели (Attwell D. et al., 2010). В недавних исследованиях было показано, что недостаточное

увеличение ретинального кровотока в ответ на flicker-стимуляцию, как показатель нарушения нейроваскулярного взаимодействия, является прогностически неблагоприятным фактором прогрессии глаукомы, а именно истончения слоя нервных волокон сетчатки в ближайшие три года (Waldmann N. et al., 2016).

Как одну из причин нарушения нейрососудистого взаимодействия исследователи отмечают дисфункцию сосудистого эндотелия (Resch H. et al., 2009). Сбой ауторегуляции может происходить по причине различных системных и локальных проблем: старения организма, артериальной гипо- и гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, атеросклероза, вазоспазма и эндотелиальных сосудистых расстройств (Волков В. В., 2008; Егоров Е. А., Алексеев В. Н., 2017; Курышева Н. И., 2017).

Значимое влияние на внутриглазное давление оказывает состояние вен и венозного оттока из глазного яблока. Экспериментально такую прямую связь подтвердил Hiroishi в 1924 г. пережимая ярёмные вены и наблюдая за прекращением оттока прокрашенной водянистой влаги из глаза и подъёмом внутриглазного давления. К такому же выводу пришел Schoenberg в 1929 г., сконструировав воротник для компрессии ярёмных вен. В 1937 г. Otto Meyer подтвердил предположение о роли нормального венозного оттока из региона ярёмных наблюдая вен при глаукоме, пациента сочетанием открытоугольной глаукомы и латентного эндофлебита ярёмных вен. Нестеров А. П. переходе заметил, ЧТО при пациента положение Тренделенбурга внутриглазное давление значительно и стойко увеличивается (Hiroishi, 1924; Schoenberg, 1929; Meyer O., 1937; Нестеров А. П., 1995). Несмотря на очевидную значимость нарушений венозного оттока при глаукоме на сегодняшний день не так много публикаций посвящено этой проблеме, нет клинически удобных методов мониторинга и ясного понимания роли венозного оттока в патогенезе глаукомы.

Так, снижение скорости кровотока в центральной вене сетчатки, а также повышение внутриглазного давления в ней при первичной открытоугольной глаукоме и глаукоме нормального давления отмечалось в нескольких исследованиях. Авторы предположили, что причиной может служить сужение центральной вены сетчатки в месте выхода из глазного яблока (Wolf et al., 1993; Meyer-Schwickerath R. et al., 1995; Kaiser H., 1997; Levine D. N. et al., 1998).

Накоплено достаточное количество данных о том, что скорость кровотока в центральной вене сетчатки коррелировала с морфометрическими показателями зрительного нерва (объемом ретинального ободка и толщиной сетчатки), слоя нервных волокон тогда как корреляции внутриглазным давлением и изменениями зрительного нерва не было выявлено. Эти показатели в меньшей степени коррелировали с данными артериального кровотока, венозного. Было чем установлено, характеристики ганглиозного комплекса сетчатки и толщины слоя нервных волокон так же имеют высокую корреляцию с параметрами венозного кровотока (Курышева Н. И., 2012, 2013; Луцевич Е. Э., 2013; Plange et al., 2006).

В клиническом аспекте для диагностики и мониторинга глаукомы важно учитывать наличие спонтанной пульсации центральной вены сетчатки. Наличие последней определяется пульсационным венозным давлением, которое равно внутриглазному давлению, при их выравнивании пульсация вены становится заметной. Исследователи полагают, что при глаукоме пульсационное венозное давление повышено, отсутствие пульсации центральной вены сетчатки неблагоприятно сказывается в плане прогноза прогрессирования глаукомной оптиконейропатии (Morgan W. H., 2004, 2016).

**Метаболическая теория** суммирует в себе ряд факторов, способствующих возникновению и прогрессии глаукомы. В этой связи в литературе активно обсуждаются аспекты перекисного окисления липидов,

нарушения обмена коллагена и протеогликанов, эксайтотоксический нейронов, митохондриальные дисфункции, механизм повреждения нейротрофическая гипотеза, а так же проблемы нарушения местного иммунного реагирования, дисбаланса цитокинов, клеточных факторов роста и других биологически активных субстанций (Брежнев А. Ю. и др., 2015; 2015; Винькова Г. А., Опенкова Е. Ю., Рукина Д. А. др., Маркова Е. В. 2016; Трунов А. Н. и др., 2016; Егоров Е. А., И др., Алексеев В. Н., 2017).

Внутриглазные среды: внутриглазная жидкость и стекловидное тело, в условиях неизбежной ишемии и гипоксии, накапливают различные продукты патологического метаболизма. Учитывая, что внутриглазная жидкость является единственным источником питания для бессосудистых структур глаза (трабекулы, хрусталика и роговицы), это неизбежно ведёт к гипоксии трабекулярной сети и последующим дегенеративным изменениям в ней, с дальнейшим ухудшением оттока и замедлением циркуляции внутриглазной жидкости (Лазарева А. К., Кулешова О. Н. и др., 2013; Sihota R., et al., 2012).

Происходит прогрессивное накопление свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов, глутамата и эндотелеина. Возрастание в два раза уровня малонового альдегида в передней камере глаз у пациентов с глаукомой доказывает интенсивность процессов перекисного окисления липидов (Курышева Н. И., 1998). Методами иммуногистохимии доказано, что свободные радикалы ведут к повреждению ДНК эндотелия трабекулы и ганглиозных клеток сетчатки (Sacca S. C., Izzotti A., 2008).

Стекловидное тело является наиболее крупным депо, накапливающим токсические продукты, контактирующим непосредственно с сетчаткой и зрительным нервом (Алексеев В. Н. и др., 2001; Нестеров А. П., 2008; Doble A., 1999; Nucci C. et al., 2005; Wang X. et al., 2005).

В настоящее время определённый интерес исследователей вызывает роль митохондрий и митохондриальной дисфункции в апоптозе нервных

клеток, в развитии нейродегенеративных заболеваний, к которым, по мнению некоторых учёных можно отнести и глаукому (De Groef L., 2013; Yang X. J., 2013; Izzotti A., 2015;). У 20 % пациентов с первичной открытоугольной глаукомой имеется генетически обусловленное (аутосомно-доминантный тип наследования) нарушение синтеза миоцилина (Астахов Ю. С. и др., 2005; Stone E. M. et al., 1997). Показано, что неполноценный миоцилин, являясь причиной повреждения митохондриальных мембран, приводит к гибели митохондрий в клетках, что влечёт формирование зон гипометаболизма (Газизова И. Р., 2015; Izzotti A., 2010). Считается, что именно в митохондриях аксонов ганглиозных клеток сетчатки могут развиваться первичные изменения при глаукоме. Доказано участие миоцилина в обменных процессах эндотелия трабекулы и глиальной ткани (астроциты) диска зрительного нерва. В случае генетической поломки синтеза миоцелина, может нарушаться метаболизм в этих тканях (Wiggs J. L., 2007). Кроме того являются прямыми участниками процесса перекисного митохондрии большое окисления липидов, поставляя количество супероксидных радикалов при нарушении окислительной способности клеток (Rego A. C. et al., 2003; Bredesen D. E. et al., 2006).

Немаловажная роль в патогенезе глаукомы и прогрессировании глаукомной оптиконейропатии отводится процессам эксайтотоксичности («exicitotoxity» токсичность, возбуждении). возникающая при Апоптическая гибель зрительного нерва при глаукоме возникает в ответ на избыточную стимуляцию глутаматом, являющимся нейромедиатором. В физиологических условиях миллимолярныные концентрации нейромедиатора присутствуют В синапсе, В патологических микромолярные концентрации воздействуют на нейрональную передачу гораздо дольше. В результате такой патологической импульсации кальций накапливается в клетках в большом количестве, а калий — в межклеточном пространстве. Активация кальцийзависимых процессов ведёт к серьёзным

изменениям метаболизма, генетическим нарушениям, избытку свободных радикалов и необратимой гибели клетки (Tymianski M., 1993; Trump B. F., Berezesky I. K., 1996). Неоспоримым доказательством существования эффекта эксайтотоксичности при глаукоме служит обнаружение больших концентраций глутамата в стекловидном теле (Doble A., 1999; Nucci C. et al., 2005). Крайне интересен ТО факт, что при наличии нейронах митохондриальной дисфункции, чувствительность к глутамату значительно увеличивается, в результате чего эксайтотоксическое действие глутамата реализуется в субдозах (Vorwerk C. K., 1996).

Нейротрофиновую гипотезу запуска механизмов апоптоза так же можно отнести к метаболической теории. Исходя из этой концепции, необходимые для поддержания гомеостаза ганглиозной клетки сетчатки вещества синтезируются в головном мозге и аксональным транспортом перемещаются ретроградно в направлении самой клетки. Главным из таких веществ считают нейротрофический фактор (brain derived neurotrophic factor). При нарушении механизмов аксонального транспорта ретроградное перемещение нейротрофинов так же страдает, что неминуемо ведёт к апоптозу (Chen J. et al., 2011; Cordeiro M. F. et al., 2011; Oddone F. et al., 2017). Уровень нейротрофического фактора в сыворотке крови статистически достоверно снижен у пациентов с развитой глаукомой в сравнении со здоровыми, более выраженное снижение отмечалось в начальной стадии с повышением фактора относительным уровня В следующих заболевания. Причем снижение внутриглазного давления посредством хирургического лечения приводит к его нормализации в течение трёх месяцев (Uzel M. M., 2018; Shpak A. A. et al., 2018).

Деление на описанные теории несколько условно и, по мнению многих авторов, в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы одновременно реализуются все вышеописанные механизмы. Исследователи говорят о существующих параллельных связях между описанными механизмами.

Так, Burgoyne главным пусковым моментом считает внутриглазное давление, воздействие которого проявляется в двух направлениях — stress/strain об этом более подробно говорилось при рассмотрении механической теории.

Ешё одной точкой пересечения различных патогенетических механизмов патогенеза является нарушение диффузии питательных веществ между капиллярами и аксонами ганглиозных клеток на уровне решетчатой мембраны. Путь транспорта трофических субстанций лежит через эндотелий капилляров, базальную мембрану перицитов, экстраклеточный матрикс соединительной ткани решётчатой мембраны, базальную мембрану астроцитов и, наконец, сами астроциты. В этом случае может работать как сочетание факторов нарушенного кровотока в капиллярах на уровне решётчатой мембраны и нарушение проницаемости вышеперечисленных мембран, так и каждый из перечисленных механизмов в отдельности (Курышева Н. И., 2018; Hernandez M. R. et al., 2016).

Изменение эластичности соединительной ткани, повышение жёсткости склеры на уровне решётчатой мембраны (механизмы были описаны в механической теории) является дополнительным фактором повреждения капилляров за счёт «стригущего» действия, а так же сочетание с другими неблагоприятными факторами (ночное падение артериального давления) усугубляет проблемы гемоциркуляции в регионе (Hayreh S. S et al., 1994).

Малишевская Т. Н. и Астахов С. Ю. интересно суммируют различные патогенетические аспекты первичной открытоугольной глаукомы. Глаукому можно рассматривать с точки зрения системного дисрегуляторного процесса, когда нарушаются адаптационные процессы всех уровней: от местного — молекулярного клеточного, тканевого, до системного — контролирующего работу целых систем всего организма (Малишевская Т. Н., Астахов С. Ю., 2017).

# 1.3. Роль дисбаланса цитокинов и факторов роста в механизмах развития глаукоматозного процесса

Анализируя данные представленные в настоящем обзоре и научной литературе, посвящённой изучению патогенеза глаукомы, можно констатировать, что одним из значимых и окончательно не решённых вопросов, связанных с изучением механизмов развития патологического процесса, остаётся оценка значимости в нём деструктивно-воспалительного процесса и нарушений цитокиновой регуляции, поскольку эти биологически активные молекулы, являясь медиаторами межклеточных отношений, являются его ключевыми участниками.

Первые исследования, посвященные изучению морфоструктурных изменений трабекулярной глаукоматозном зоны при процессе, использованием современных электронной на TOT момент методов микроскопии были проведены еще в 1970-х годах и получили свое развитие в дальнейшем. В результате этих исследований было установлено, что при глаукоме трабекулярном аппарате развивается дезорганизация коллагеновых эластических волокон, происходит пролиферация эндотелиальных клеток, что, в дальнейшем приводит к облитерации шлеммова и коллекторных каналов. Также было выявлено, что уже на начальной стадии развития заболевания возникают признаки деструктивного процесса, дезорганизация соединительной ткани, наблюдается фибриноидное набухание, а в более поздних стадиях патологического процесса гиалиноз с архитектоники трабекулярной ткани потерей и её склерозирование. (Кулешова О. Н. и др., 2014; Трунов А. Н. и др., 2016; Черных В. В. и др., 2018; Chaudhry H. A. et al., 1979; Tektas O. Y., Lütjen-Drecoll E., 2009; Sihota R. et al., 2012; Taurone S. et al., 2015; Huang A. S. et al., 2016; Song M. M. et al., 2017; Wang K. et al., 2017)

Выявленные в исследованиях изменения в целом можно рассматривать как проявления деструктивно-воспалительного процесса, участие в котором

цитокинов и факторов роста, что на современном этапе не вызывает сомнения и находит свое подтверждение в данных научной литературы.

Первые исследования, посвященные изучению роли воспалительного процесса и дисбаланса цитокинов в патогенезе открытоугольной глаукомы, начали проводиться в конце XX в. – начале XXI в., в том числе и в Российской Федерации. В этих исследованиях биологическим субстратом для определения содержания цитокинов выбиралась слёзная жидкость атравматично доступный биологический объект, омывающий поверхность глаза. В результате этих исследований было установлено, что при первичной открытоугольной глаукоме в слезной жидкости происходит повышение содержания биологически активных молекул, изменение концентраций которых связанно с развитием воспалительного процесса и активацией реагирования (tbc-реактивные иммунного продукты, отражающие активность процессов свобднорадикального окисления, основной провоспалительный цитокин — ИЛ-1β, аутоантитела к антигенам нативной ДНК, как маркер развития клеточной деструкции и др.) (Черных В. В., 2005; Черных В. В. и др., 2006).

Полученные результаты и закономерности нашли подтверждение и в более поздних исследованиях слезной жидкости с целью тестирования цитокинов при глаукоматозном процессе, представленных в научной литературе (Еричев В. П. и др., 2010; Чередниченко Л. П. и др., 2013; Хохлова А. С. и др., 2014)

Подобные исследования продолжаются до настоящего времени и рассматриваются авторами, важный как этап изучения различных офтальмологических заболеваний, в том числе и глаукомы. Так, в исследовании Benitez-Del-Castillo Sánchez J. et al. (2019) было проведено сравнительное исследование цитокинового профиля у пациентов с глаукомой В синдромом сухого глаза. исследовании показано изменение цитокинового профиля при обоих патологических процессах, а авторы сделали заключение о различных сигнальных путях активации иммуновоспалительного процесса и необходимости продолжения исследований (Benitez-Del-Castillo Sánchez J. et al., 2019).

В исследовании, проведенном Соколовым В. А. с соавторами (2013), было показано нарастание содержания в слёзной жидкости матриксных металлопротеиназы—2 и –9 (Соколов В. А. и др., 2013).

Указанное нашло своё подтверждение и других научных публикациях, где было установлено, что в слёзной жидкости пациентов с глаукомой происходит не только повышение про- и противовоспалительных цитокинов, И содержания матриксной металлопротеиназы-9 НО трансформирующего фактора роста β2, которые по данным научной литературы играют ведущую роль в процессах деструкции, фиброзирования и ремоделирования соединительной ткани, характерных для патогенеза глаукомы (Трунов А. Н. и др., 2016).

Необходимо отметить, что ряд исследователей считают определение цитокинов и других биологически активных молекул в слёзной жидкости не всегда патогенетически обоснованным, поскольку с их точки зрения, изменение содержания в слёзной жидкости биологически активных субстанций зачастую не отражает процессы, происходящие в органе зрения (Csősz É. et al., 2019).

Противовесом этим утверждениям являются данные исследований, доказывающих наличие коррелятивных взаимосвязей между содержанием ряда цитокинов и факторов роста в слёзной и внутриглазной жидкостях (Чернявская М. А. и др., 2015; Шпак А. А. и др., 2017).

Естественно, что более точные данные могли быть получены при тестировании концентраций биологически активных субстанций во внутриглазной жидкости. Однако инвазивность получения внутриглазной жидкости (во время оперативного лечения) и малый объём доступный для забора ограничивали возможности исследователей. Только с появлением

мультиплексного анализа появилась возможность исследования спектра цитокинов во внутриглазной жидкости достаточного, для понимания процессов, происходящих в органе зрения.

В последние годы в научной литературе появились публикации, основанные на использовании современных методов лабораторной наличии в диагностики, свидетельствующие о механизмах развития глаукоматозного процесса нарушений содержания и баланса различных классов цитокинов, факторов роста, матричных металлопротеиназ и других биологически активных молекул, что способно привести к развитию воспаления, нарушения иммунного реагирования, нейродегенерации, повреждению трабекулы и др.

В работе Huang P. рассматриваются вопросы, связанные с нарушением продукции цитокинов, отвечающих за развитие Т-хелпер-1 и Т-хелпер-2 опосредованного иммунного реагирования при глаукоме и делается предположение, что дисбаланс таких цитокинов способен привести к развитию глаукоматозной оптической нейропатии (Huang P. et al., 2009).

Группой исследователей было показано, что при экспериментальной офтальмогипертензии у крыс в lamina cribrosa происходит усиленная экспрессия матриксных металлопротеиназ—2 и —9. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о вовлечённости указанных биологически активных молекул, обладающих деструктивным потенциалом, в патогенез глаукомы (Xu S. L. et al., 2009).

В научной публикации, представленной Chua J. и соавторами в 2012 г. было показано нарастание концентраций ИЛ–12, ИНФ–ү и СХСL9 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной глаукомой относительно их значений в контрольных группах. Авторами было сделано заключение о значимости воспаления в патогенезе глаукомы и возможном изменении цитокинового профиля во время развития патологического процесса (Chua J. et al., 2012).

В научной публикации, представленной в журнале Investigative Ophthalmology & Visual Science, было показано, что при исследовании содержания провоспалительных цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов с глаукомой, группа исследователей выявила незначительное повышение цитокинов различных классов, таких как ИЛ–6, ИЛ–10 и др., но достоверным было только повышение концентраций трансформирующего фактора роста–β2 (Freedman J.et al., 2013).

В тоже время в 2012 г. в этом же журнале была опубликована статья, в которой было показано значимое нарастание ТGF–β1, ИЛ–8 в образцах внутриглазной жидкости у пациентов с глаукомой, а также отмечалась взаимосвязь уровня ИЛ–8 с уровнем ВГД. Так же в этом исследовании было установлено значительное снижение концентраций ИЛ–6 (Takai Y. et al., 2012), что также как взаимосвязь уровней ИЛ–8 и ВГД, входит, в противоречие с данными, полученными Freedman J. и соавторами (Freedman J. et al., 2013).

В исследованиях Taurone S. было показано, что в трабекулярной сети при глаукоме, макрофаги способны усиленно продуцировать цитокины, обладающие провоспалительными свойствами (ИЛ–6, ИЛ–1, ФНО–α), что приводит к развитию местного воспалительного процесса. Полученные данные позволили авторам сделать заключение, о том, что цитокины способны вызывать ремоделирование межклеточного матрикса и изменять цитоскелет трабекулярной сети (Taurone S. et al., 2015).

В исследовании, посвященном изучению содержания цитокинов с провоспалительными свойствами во внуриглазной жидкости и их значимости в механизмах развития псевдоэксфолиативной глаукомы было установлено, что ИЛ–6, а не ИЛ–1 и ИЛ–17, по мнению авторов, связан с прогрессией патологического процесса, за счёт способности инициировать местное хроническое воспаление с развитием фибротических изменений в органе зрения (Sarenac Vulovic T. S. et al., 2016).

В исследованиях 2-х последних лет, представленных в научной литературе, также были получены разноречивые результаты. Так, по данным Tong Y. и соавторов, при исследовании образцов стекловидного тела острой закрытоугольной глаукомой, пациентов хронической закрытоугольной глаукомой, первичной открытоугольной глаукомой и старческой катарактой, было установлено, что наиболее высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-5, МСР-1 и ФНО-а были выявлены у пациентов с острой закрытоугольной глаукомой. При этом не было выявлено корреляции между ВГД и каким-либо типом цитокинов. Авторы сделали заключение о том, что воспаление и иммунные нарушения имеют тесную связь с глаукоматозным процессом, особенно при острой закрытоугольной глаукоме, а некоторые цитокины могут выступать в качестве биомаркеров для оценки тяжести патологического процесса (Tong Y. et al., 2017).

В тоже время, в исследовании Kokubun T. было показано, что при ПОУГ в ВГЖ значимо снижены концентрации ИЛ–10, ИЛ–12 и ГМ–КСФ и повышены концентрации ИЛ–8, МСР–1 и МІР–1β. А также выявлена взаимосвязь между уровнями ИЛ–8, МСР–1, МІР–1β и внутриглазным давлением и возрастом (Kokubun T. et al., 2018).

В исследовании Ten Berge J. С. было показано высокие уровни ИЛ–8 во внутриглазной жидкости пациентов с глаукомой, при этом самые высокие уровни ИЛ–8 определялись у пациентов, перенесших ранее хирургическое лечение. Определена прямая взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнями ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО–α, VEGF (Ten Berge J. C. et al., 2019)

Pantalon A. указывает на роль воспалительного компонента в патогенезе ПОУГ, основываясь на обнаруженных в ВГЖ пациентов с глаукомой высоких уровнях  $\Phi$ HO $-\alpha$  в сравнении с ВГЖ пациентов с катарактой (Pantalon A. et al., 2019).

В последние годы внимание многих исследователей направлено на изучение роли суперсемейства трансформирующих фактора роста β в

патогенезе глаукоматозного процесса, что связано с широким спектром биологических эффектов, реализующихся при активации синтеза этой группы цитокинов.

Известно, что представители данного суперсемейства обладают выраженной противовоспалительной активностью и способностью влиять на процессы пролиферации, клеточного роста, дифференцировки, адгезии, синтеза белков внеклеточного матрикса, регуляцию иммунного ответа, апоптоз и др. (Ikushima H., Miyazono K., 2011; Kajdaniuk D. et al., 2013; Poniatowski L. et al., 2013; Wordinger R. J. et al., 2014).

Применительно к изучаемому в диссертационном исследовании патологическому процессу, многие ученые рассматривают повышение синтеза цитокинов, составляющих суперсемейство ТGF–β, как отрицательный патогенетический момент, реализация которого, на фоне воспалительного развития деструктивно-воспалительного процесса, способна привести к нарастанию продукции белков внеклеточного матрикса, ремоделированию трабекулярной сети, с увеличением сопротивления оттоку ВГЖ и повышению внутриглазного давления.

Только в небольшом количестве научных публикаций обсуждается вопрос взаимосвязи между повышением содержания концентраций ТGF–β с факторами, играющими роль в патогенезе глаукомы (гипоксия, активация процессов свободно-радикального окисления, воспаление) и способными влиять на их синтез (Трунов А. Н. и др., 2016; Yu A. L. et al., 2010; Junglas B. et al., 2012; Wordinger R. J. et al., 2015; Agarwal P. et al., 2015; Braunger B. M. et al., 2015; Murphy-Ullrich J. E. et al., 2015; Gajda-Derylo B. et al., 2019).

Заключая данный раздел обзора литературы, можно констатировать, что в настоящее время в научной литературе представлены данные, свидетельствующие о роли воспаления, нарушении иммунного реагирования, дисбалансе различных классов цитокинов, факторов роста и других биологически активных субстанций при глаукоматозном процессе, однако

однозначных заключений ещё не сделано, а научные дискуссии продолжаются.

#### Резюме

Обобщая данные, представленные в обзоре научной литературы, посвящённой первичной открытоугольной глаукоме, можно сделать ряд обобщений.

- 1. В настоящее время многими исследователями отмечается высокая распространенность первичной открытоугольной глаукомы, как в Российской Федерации, так и во всём мире. Многие авторы обращают внимание на прогрессивное нарастание частоты встречаемости глаукоматозного процесса среди населения, значимый уровень медикосоциальных и экономических потерь для общества во всех регионах мира.
- 2. Несмотря на достаточно большое количество научных публикаций, посвящённых изучению различных аспектов диагностики, клинического течения, лечения и механизмов развития первичной открытоугольной глаукомы, многие аспекты её патогенеза остаются недостаточно изученными.
- 3. В настоящее время усилия многих исследователей направлены на углубленное изучение патогенеза первичной открытоугольной глаукомы на клеточно-молекулярном уровне, в том числе оценке роли в механизмах её развития нарушения содержания и баланса различных классов цитокинов, хемокинов, факторов роста в их взаимосвязи. Несмотря на наличие научных публикаций, обсуждаемой проблемы, посвящённых изучению представленные в них данные достаточно противоречивы. Данный аспект глаукомы далёк от окончательного решения, патогенеза ЧТО делает актуальными дальнейшие исследования в этой области.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось В рамках государственного Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема НИР «Изучение патогенеза открытоугольной глаукомы на основе оценки дисбаланса цитокинов и факторов роста» государственная регистрация НИОКТР № АААА-А18-118082290059-3; в рамках темы государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский научного фундаментальной и трансляционной медицины» «Изучение особенностей иммунного реагирования и цитокиновой регуляции при хронических воспалительных процессах и их роли в формировании нарушений соматического и репродуктивного здоровья в онтогенезе» государственная регистрация НИОКТР № АААА-А17-117122620020-4.

Исследование выполнялось также в рамках совместного научного проекта «Значимость ультраструктурных И иммунобиохимических нарушений механизмах формирования развития первичной И осложнённой открытоугольной глаукомы, В TOM числе псевдоэксфолиативным синдромом, разработка новых патогенетически обоснованных подходов диагностике К лечению патологического процесса» ФГБНУ Федеральным исследовательским центром фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФИЦ ФТМ от 27 ноября 2018 г (протокол № 5).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека»,

Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014 г.) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015 г.) и одобрено комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала ФГАУ «НИМЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. У всех пациентов было получено информированное согласие на обследование, проведение операции, забор слёзной и внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях.

### 2.1. Характеристика пациентов обследованных групп

Для решения поставленной задачи были обследованы 50 пациентов с верифицированным на основании офтальмологического обследования диагнозом II (развитой) стадии первичной открытоугольной глаукомы (по МКБ–10, текущей версии 2016 г. пересмотра — H40.1), сопутствующим диагнозом у пациентов основной группы являлась (на фоне глаукомного процесса) катаракта. Далее в тексте эта группа будет называться «Группа пациентов с первичной открытоугольной глаукомой — основная».

Количество мужчин в основной группе составило 19 (38 %), женщин — 31 (62 %), средний возраст пациентов равнялся  $62.8 \pm 4.3$  года.

Диагноз «первичная открытоугольная глаукома, II (развитая) стадия» был выставлен на основании существующей на сегодняшний день классификации глаукомы (Нестеров А. П., Егоров Е. А., 2001).

Критериями для постановки диагноза «первичная открытоугольная глаукома, II стадия» послужили:

— выраженное изменение поля зрения в парацентральном отделе, сужение поля зрения с носовой стороны в верхне- или нижненосовом сегменте более чем на 10 градусов относительно нормальных значений, но не менее чем 15 градусов от точки фиксации;

— краевой характер экскавации зрительного нерва (наличие «прорыва» экскавации к краю диска зрительного нерва).

Пациенты исследуемой группы имели компенсированное (менее 22 мм рт. ст. на фоне применения медикаментозной терапии) или умеренно повышенное (менее 33 мм рт. ст.) внутриглазное давление.

Значения внутриглазного давления у пациентов основной группы находились в границах от 20 мм рт. ст. до 28 мм рт. ст. Среднее значение ВГД в группе пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомы составило  $25,6\pm2,8$  мм рт. ст.

Для нормализации внутриглазного давления пациентам назначались препараты относящиеся к группе бета-блокаторов, ингибиторы карбоангидразы или их комбинации. Во всех случаях препараты, применявшиеся для местной гипотензивной терапии в качестве консерванта содержали бензалкония хлорид.

Суммарное поле зрения по данным кинетической периметрии в группе пациентов с II стадией ПОУГ составляло 330,3 градусов (от 260 до 420 градусов).

В качестве контрольных значений тестируемых цитокинов были использованы данные исследования внутриглазной и слезной жидкости, полученной до либо при хирургическом лечении 30 пациентов с диагнозом возрастная (неосложненная) катаракта (по МКБ–10, текущей версии 2016 г. пересмотра — H25), составивших группу сравнения.

Выбор в качестве группы сравнения пациентов с возрастной катарактой, был обусловлен невозможностью по медико-этическим принципам проводить забор внутриглазной жидкости у практически здоровых лиц. При проведении сравнительных исследований посвященных изучению изменений содержания биологически активных молекул во

внутриглазной жидкости при различной офтальмологической патологии, в качестве группы сравнения, как правило, используют ВГЖ пациентов с возрастной катарактой (Takai Y. et al., 2012; Tong Y. et al., 2017; Kokubun T. 2018.) Указанный et al., патологический процесс является воспалительным, а дегенеративным заболеванием, связанным с возрастным глаза. У обеих помутнением хрусталика пашиентов групп была диагностирована катаракта, что позволяет связывать выявленные изменения концентраций изучаемых показателей в ВГЖ у пациентов основной группы с наличием у них первичной открытоугольной глаукомы.

Количество мужчин в группе сравнения составило 11 (36,7 %), женщин — 19 (63,3 %), средний возраст пациентов равнялся  $64,1 \pm 5,7$  года.

У пациентов группы сравнения внутриглазное давление определялось в диапазоне нормальных значений от 17 мм рт. ст. до 22 мм рт. ст. Среднее значение ВГД в группе пациентов с катарактой составило  $19.4 \pm 2.3$  мм рт. ст.

Суммарное поле зрения по данным кинетической периметрии в группе пациентов с возрастной катарактой составило 505 градусов (от 480 до 525 градусов).

Таким образом, по возрастному признаку и гендерному составу обследованные группы не различались.

Все пациенты прошли предоперационное обследование включающее общий анализ крови, исследование свертывающей системы крови (МНО, фибриноген, протромбиновое время, длительности кровотечения, время свертывания крови), уровень сахара в крови, определение суммарных антител к антигенам вирусных гепатитов В и С методом иммунофлюоресцентного анализа (ИФА), исследование на сифилис методом ИФА, исследование крови на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) методом ИФА, общий анализ мочи, флюорографию, электрокардиограмму, обследование стоматолога, оториноларинголога, терапевта.

Критериями исключения являлись: острые и обострения хронических заболеваний органа зрения, наличие диабетической воспалительных ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, сахарного диабета без офтальмологических проявлений, а также острых и обострений хронических воспалительных заболеваний любой локализации. Из исследования исключались пациенты, оперированные ранее по поводу катаракты, глаукомы и любой другой офтальмологической патологии с использованием как лазерных, так и хирургических методов, а также пациенты, принимавшие для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные активировать воспалительный процесс.

### 2.2. Офтальмологические методы исследования

Всем пациентам обследованных групп, поступившим для лечения в Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения России, диагноз соответствующего офтальмологического ставился на основании обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления. Проводился подробный сбор анамнеза общепринятым схемам ПО детальным уточнением даты постановки диагноза, применяемой медикаментозной терапией, проведенного ранее хирургического и лазерного лечения.

Определение остроты зрения проводилось по стандартной методике на автоматическом проекторе офтальмологических знаков НСР-7000 производства Huvitz (Республика Корея). Определялась не корригированная и лучшая корригированная острота зрения. При значительном снижении зрения (ниже 0,01) выполнялась приблизительная визометрия, определение

способности пациента к счёту пальцев на различном расстоянии от лица. При отсутствии у пациента остроты зрения, соответствующей счёту пальцев, определяли наличие светоощущения. Светоощущение проверяли с помощью ручного офтальмоскопа Beta 200 производства компании «Неіпе» (Германия).

**Биомикроскопия переднего отрезка глаза** осуществлялась при помощи щелевой лампы Carl Zeiss SL 115 Classic (Германия). На рисунке 1 представлено изображение переднего отрезка глаза.

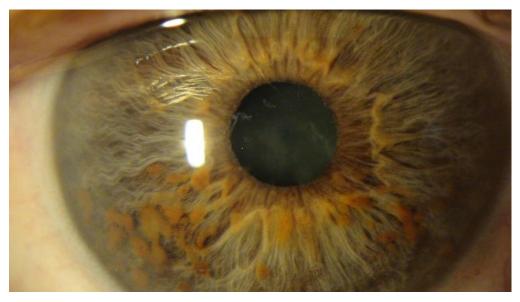


Рисунок 1. Биомикроскопия переднего отрезка глаза пациента с первичной открытоугольной глаукомой

**Бинокулярная биомикроофтальмоскопия** проводилась с использованием щелевой лампы Carl Zeiss SL 115 Classic (Германия) и линзы Ocular Max Field 78 Дптр.

**Фоторегистрацию** изменений глазного дна проводили с помощью фундус-камеры Visucam 500 Carl Zeiss (Германия).

Изменения зрительного нерва пациента с глаукомой представлены на рисунке 2.

**Биомикрогониоскопия** — осмотр угла передней камеры глаза, проводился при помощи четырехзеркального гониоскопа, щелевого микроскопа Carl Zeiss SL 115 Classic (Германия).

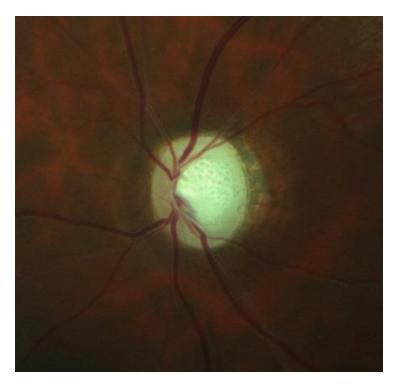


Рисунок 2. Изменения зрительного нерва при ПОУГ

На рисунке 3 представлены изменения структур угла передней камеры, визуализируемые при гониоскопии.

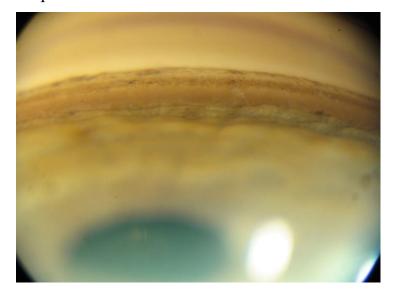


Рисунок 3. Гониоскопическая картина изменений структур угла передней камеры при ПОУГ

**Кинетическая сферопериметрия** — определение полей зрения проводилось с использованием периметра KPM Carl Zeiss (Германия).

В соответствии с остротой зрения пациента изменялся размер и яркость движущегося светового объекта. Определяли периферические границы полей зрения и наличие скотом.

На рисунке 4 представлены изменения полей зрения при первичной открытоугольной глаукоме.

**Измерение внутриглазного давления** проводилось по бесконтактной методике с помощью автоматического пневмотонометра Торсоп СТ-80 (Япония), или с помощью аппланационного тонометра А. Н. Маклакова грузом в 10 грамм по общепринятой методике, или (и) тонометром iCare TA1 (Финляндия).

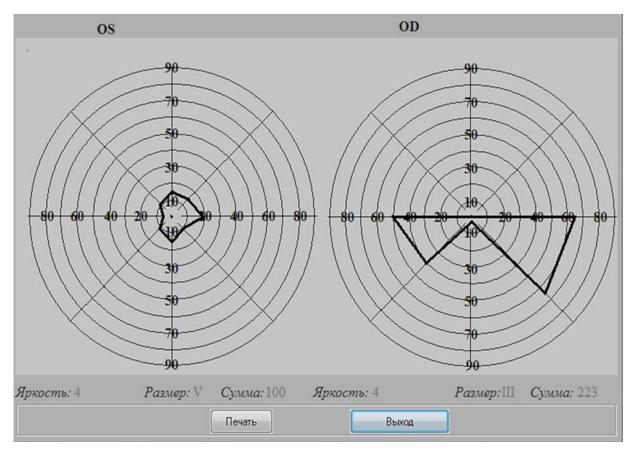


Рисунок 4. Изменения полей зрения у пациента с первичной открытоугольной глаукомой

**Оптическая когерентная томография** проводилась с использованием томографа CIRRUS 5000, Carl Zeiss (Германия). Показатели зрительного

нерва исследовались с помощью протокола сканирования «Optic Disc Cube 200 x 200». Оценивались размеры зрительного нерва, размер и объём экскавации зрительного нерва, толщина слоя нервных волокон в различных секторах

Данные представлены на рисунке 5.

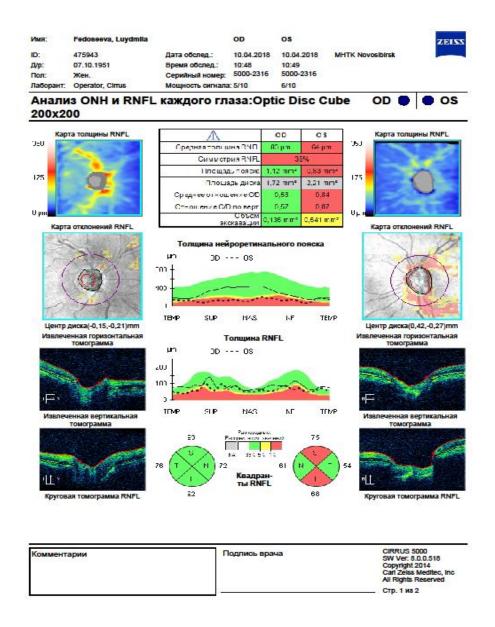


Рисунок 5. Оптическая когерентная томография зрительных нервов пациента с первичной открытоугольной глаукомой II стадии (справа) и III стадии (слева)

#### 2.3. Лабораторные методы исследования

При проведении научного исследования на доказательном уровне важным представляется тщательный и патогенетически ориентированный выбор методов используемой лабораторной диагностики и биологических субстратов, в которых будет проводиться изучение выбранных маркеров.

В качестве биологического материала для определения содержания изучаемых цитокинов и оценки особенностей местного воспалительного и пролиферативного процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, была выбрана внутриглазная жидкость, забранная на начальных этапах оперативного лечения.

Выбор в качестве биологического субстрата для исследования внутриглазной жидкости является патогенетически обоснованным, поскольку в отличии от исследования крови, он позволяет оценить изменения, происходящие локально в месте развития патологического процесса. Это представляется особенно важным в связи с тем, что орган зрения относится к иммунопривилегированным и частично «забарьерным» органам.

Поскольку забор ВГЖ возможно проводить только на начальных этапах оперативного лечения, в качестве биологического материала дополнительно была выбрана слёзная жидкость, в которой планировалось тестирование ряда цитокинов, что при сравнении с данными полученными в ВГЖ, позволило бы оценить возможность использования слёзной жидкости для не инвазивной оценки активности патологического процесса.

Всем пациентам обследуемых групп была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией искусственного хрусталика или сочетанное хирургическое вмешательство: факоэмульсификация катаракты с имплантацией искусственного хрусталика и антиглаукомная операция по показаниям.

Забор биологического материла. У всех пациентов до проведения оперативного лечения был проведен забор слёзной жидкости, которую набирали микроканюлей из нижнего конъюнктивального свода глаза в сухую герметичную пробирку, замораживали при –70° С и хранили в морозильной камере до момента определения цитокинов. Стимуляция слезопродукции осуществлялась механическим раздражением рецепторных окончаний тройничного нерва слизистой оболочки глаза.

Также у всех пациентов, на начальных этапах проведения операции были забраны образцы внутриглазной жидкости (ВГЖ) в объеме 75–150 мкл инсулиновым шприцом с иглой 23 G через парацентез.

Забранную внутриглазную жидкость помещали в сухую герметичную пробирку, замораживали и хранили при –70° С до проведения исследования.

Определение цитокинов и факторов роста во внутриглазной и слезной жидкости. Однократно замороженная ВГЖ размораживалась перед исследованием до комнатной температуры. Для удаления осадка проводили её центрифугирование при 4°C, 10 000 об./мин в течение 10 минут.

Концентрацию 17 цитокинов определяли с использованием набора фирмы Bio Rad (США) — Bio-Plex Pro<sup>TM</sup> Human Cytokine 17-plex Assay методом проточной флюориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200, Bio-Rad (США).

Во внутриглазной жидкости одномоментно определялись G–CSF, GM–CSF, IFN– $\gamma$ , IL–1 $\beta$ , IL–2, IL–4, IL–5, IL–6, IL–7, IL–8, IL–10, IL–12, IL–13, IL–17, MCP–1 (MCAF), MIP–1 $\beta$ , TNF– $\alpha$ .

Концентрацию изо-форм трансформирующего фактора роста  $\beta$  определяли с использованием набора Bio-Plex  $Pro^{TM}$   $TGF-\beta$  3-plex Assay методом проточной флюориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200, Bio-Rad (США).

Во внутриглазной жидкости одномоментно определялись 3 изоформы (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3).

Для обработки данных применялось программное обеспечение Bio-Plex manager Software version 4.1. Концентрация цитокинов выражалась в пг/мл.

Определение концентрации ИЛ–6 в слезной жидкости выполнялось с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Россия, Санкт-Петербург) по инструкции производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм.

Для определения концентрации цитокинов в анализируемых образцах строился калибровочный график по «средним» оптической плотности каждого стандартного раствора.

Концентрацию цитокина выражали в пг/мл.

Определение концентрации ИЛ–8 в слезной жидкости выполнялось с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Россия, Санкт-Петербург) по инструкции производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм.

Для определения концентрации цитокинов в анализируемых образцах строился калибровочный график по «средним» оптической плотности каждого стандартного раствора.

Концентрацию цитокина выражали в пг/мл.

Определение концентрации ИЛ–17 в слезной жидкости выполнялось с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Россия, Санкт-Петербург) по инструкции производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм.

Для определения концентрации цитокинов в анализируемых образцах строился калибровочный график по «средним» оптической плотности каждого стандартного раствора.

Концентрацию цитокина выражали в пг/мл.

#### 2.4. Статистические методы исследования

Полученные числовые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде графиков и таблицы.

Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 производства StatSoftInc (USA).

Использование критерия Колмогорова—Смирнова и Лилиефорса для нормальности позволило установить отсутствие нормальности распределения в полученных выборках. В связи с этим в исследовании были использованы методы непараметрической статистики.

Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Данные в представлены в виде  $M \pm m$ , где M — средняя, m — ошибка средней. Статистически значимыми различиями считали при p < 0.05.

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

# 3.1. Содержание цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомы

В соответствии с целью и задачами диссертационного исследования, первым этапом работы было определение про— и противовоспалительных, а также регуляторных цитокинов и ряд факторов роста, которые могут участвовать в механизмах развития первичной открытоугольной глаукомы

Для решения поставленной цели и задач исследования были обследованы 50 пациентов с верифицированным на основании офтальмологического обследования диагнозом II стадии ПОУГ. Для сравнения полученных данных были использованы результаты тестирования на аналогичный ряд биологически активных субстанций во внутриглазной жидкости 30 пациентов с диагнозом возрастная катаракта, составивших группу сравнения.

Учитывая крайне малый объем внутриглазной жидкости, доступной для забора при оперативном лечении пациентов, в исследовании было невозможно использовать стандартные методы иммуноферментного анализа для определения значимой панели цитокинов, в связи с чем был выбран метод мультиплексного анализа с использованием набора, позволяющего одномоментно определять концентрацию 17 цитокинов (Human Cytokine 17– plex Assay производства фирмы Bio Rad (США).

Проведенный в соответствии с целью и задачами диссертационного исследования анализ полученных данных позволил констатировать следующее.

Было установлено отсутствие в ВГЖ пациентов как в группе с II стадией первичной открытоугольной глаукомой, так и у пациентов с возрастной катарактой ряда цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО–α), являющегося полифункциональным цитокином,

вырабатывающимся многими клетками иммунной системы (макрофаги, моноциты), обладающим выраженными провоспалительными свойствами, участвующим в развитии острой фазы воспаления и способным активировать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ–1β, ИЛ–6, ИЛ–8, участвующим в процесса апоптоза и др.

Во ВГЖ пациентов обеих групп было установлено отсутствие:

- интерлейкина—5 (ИЛ—5), который относится к эозинофильным колониестимулирующим факторам, имеет полипептидную структуру, секретируется лимфоцитами, несущими признаки Т—хелперов—2 типа и тучными клетками и способен обеспечивать дифференцировку В—клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки;
- интерлейкина—13 (ИЛ—13), который также синтезируется Т—лимфоцитами относящимися к Т—хелперам—2 типа, обладает противовоспалительными свойствами, влияет на пролиферацию и дифференцировку В—лимфоцитов и синтез антител;
- гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г–КСФ), который является одним из значимых гемопоэтических факторов роста, основная роль которого связана с регуляций процессов гранулоцитопоэза;
- интерферона–у  $(\text{И}\Phi\text{H}-\gamma),$ обладающего шитокина провоспалительными свойствами, являющимся ИЗ одним основных эндогенных индукторов клеточного иммунитета, активатором натуральных киллеров И клеточной цитотоксичности, участвующей развитии специфической фазы иммунного реагирования.

Важным для оценки активности местного воспалительного процесса является определение цитокина ИЛ–1β, который рассматривается, как основной провоспалительный цитокин, нарастание содержания которого приводит к активации иммунного реагирования по Т–хелперному пути 1-го типа и напрямую связано с развитием острой стадии воспаления.

В результате проведенного исследования было установлено отсутствие

статистически значимого изменения концентрации ИЛ–1β во внутриглазной жидкости пациентов обследованных групп.

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $0.13 \pm 0.05$  пг/мл, в группе пациентов с возрастной катарактой  $0.17 \pm 0.05$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо не различались между собой (р > 0.05).

Графически данные представлены на рисунке 6.

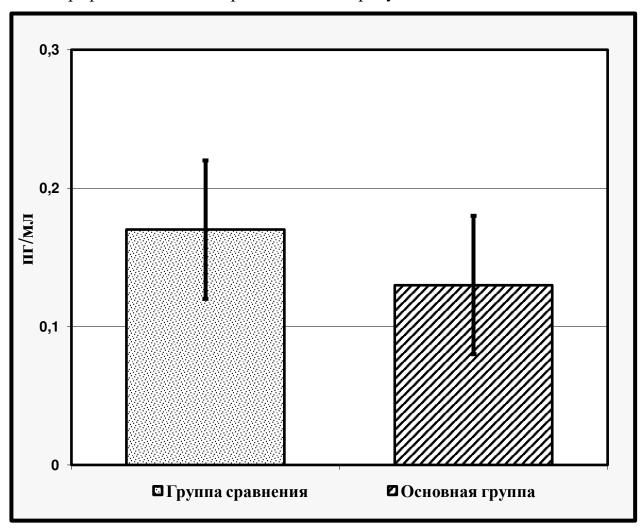


Рисунок. 6. Концентрация ИЛ $-1\beta$  во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (М  $\pm$  m)

Также было установлено отсутствие статистически значимых изменений во внутриглазной жидкости пациентов обследованных групп концентраций моноцитарного хемотаксического белка—1 (МСР—1), цитокина

с провоспалительными свойствами, который является хемоаттрактантом для многих клеток иммунной системы (лимфоциты, натуральные киллеры и др.).

Одной из значимых функцией этой биологически активной молекулы, является рекрутирование макрофагов в очаги местного воспаления с стимуляцией генерации проангиогенных стимулов и др.

Графически данные представлены на рисунке 7.

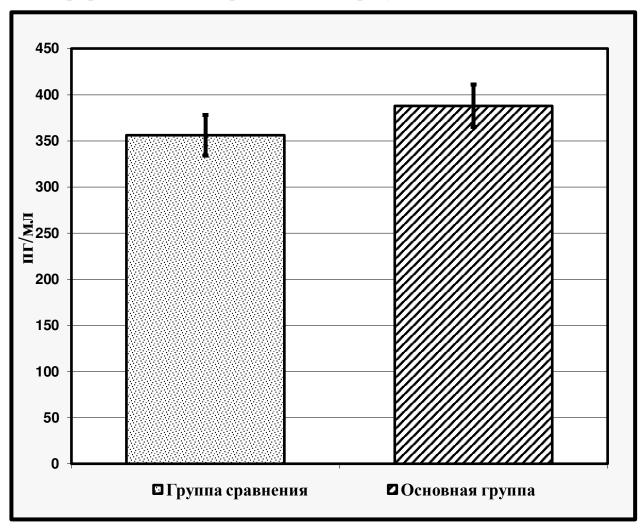


Рисунок 7. Концентрация MCP-1 во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $388,34 \pm 21,29$  пг/мл, в группе пациентов с возрастной катарактой  $356,69 \pm 23,63$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо не различались между собой (р > 0,05).

Полученные в диссертационном исследовании данные по содержанию  $\Phi HO-\alpha$  и  $UJ-1\beta$  и отчасти  $U\Phi H-\gamma$  и MCP-1 в ВГЖ пациентов основной и контрольной групп можно рассматривать как факт, свидетельствующий об отсутствия острой стадии местного воспаления у пациентов с II стадией  $\Pi O Y \Gamma$ .

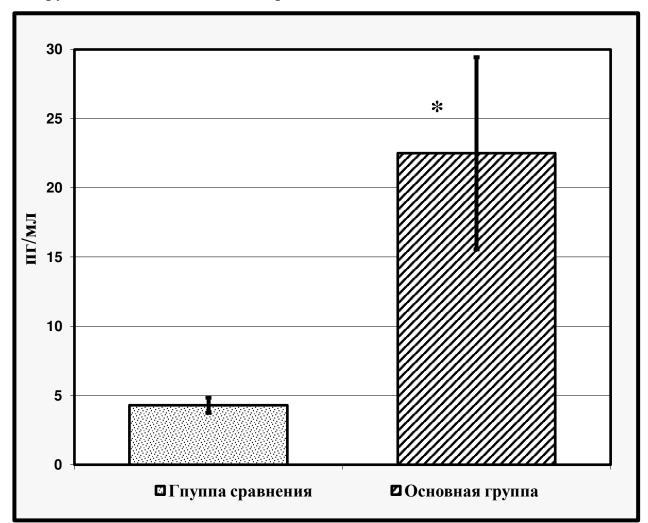
При сравнительном анализе данных, полученных в результате тестирования цитокинов в ВГЖ группы пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и больных группы с возрастной катарактой, были выявлены статистически значимо более высокие концентрации ряда цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами.

Было установлено, что в ВГЖ пациентов с II стадией ПОУГ определяются статистически значимо более высокие концентрации ИЛ–6 — полипотентного цитокина, обладающего провоспалительной активностью, являющегося значимым участником процессов хронизации воспалительного процесса, аутоиммунного реагирования, а также обладающего способностью активировать процессы антителообразования и регулировать синтез ряда провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ–1β и др.

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $22,52\pm6,94$  пг/мл, что более чем в 5 раз превышало значения концентраций ИЛ-6 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $4,32\pm0,55$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

Графически данные представлены на рисунке 8.

Также было выявлено, что в ВГЖ пациентов с II стадией ПОУГ определяются статистически значимо более высокие концентрации ИЛ–8, хемоаттрактанта, обладающего провоспалительными свойствами, который синтезируется рядом иммунокопетентных клеток и активирует миграцию клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии местного



деструктивно-воспалительного процесса.

\* — статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения.

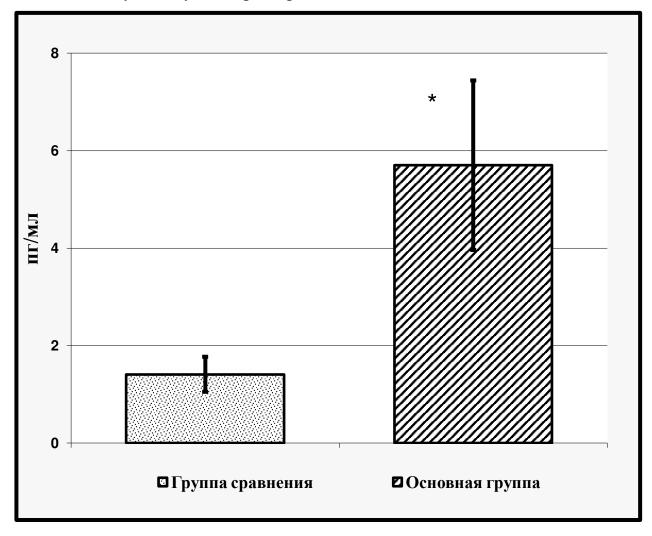
Рисунок 8. Концентрация ИЛ-6 во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $5,70\pm1,74$  пг/мл, что более чем в 4 раза превышало значения концентраций ИЛ–8 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $1,41\pm0,36$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

Графически данные представлены на рисунке 9.

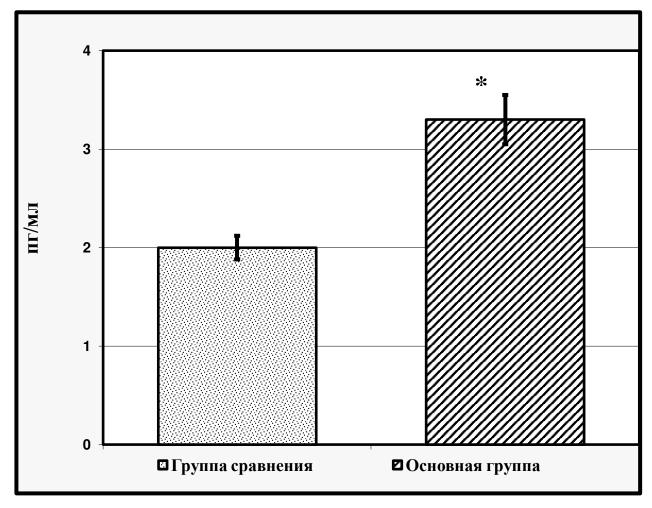
В исследовании было показано, что в ВГЖ пациентов с II стадией ПОУГ определяются статистически значимо более высокие концентрации

провоспалительного цитокина ИЛ–12, который продуцируется макрофагами, дендритными клетками, а также нейтрофилами и др. и участвует в развитие Т–хелпер–1 опосредованного ответа, а его высокий уровень может привести к активации аутоиммунного реагирования.



\* — статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения. Рисунок 9. Концентрация ИЛ-8 во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

В результате проведенного исследования было установлено, что в группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $3,37\pm0,21$  пг/мл, что в 1,7 раза превышало значения концентраций ИЛ-12 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $1,97\pm0,10$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).



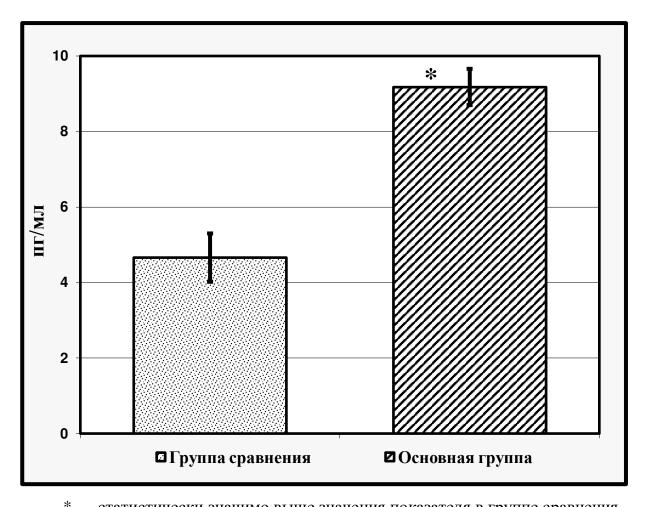
Графически данные представлены на рисунке 10.

Рисунок 10. Концентрация ИЛ-12 во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

Значимым представляется установленный диссертационном В исследовании факт выявления более высоких концентраций ИЛ–17 в ВГЖ пациентов с ІІ стадией ПОУГ, поскольку данный цитокин, вырабатываемый (CD4 + T-helper)Т–лимфоцитами хелперами (Th17)),обладает провоспалительными свойствами, является одним из ключевых в механизмах развития местного воспалительного процесса. Он обладает способностью запускать развитие каскада провоспалительных реакций, регулировать продукцию провоспалительных цитокинов, молекул клеточной И межклеточной адгезии.

Графически данные представлены на рисунке 11.

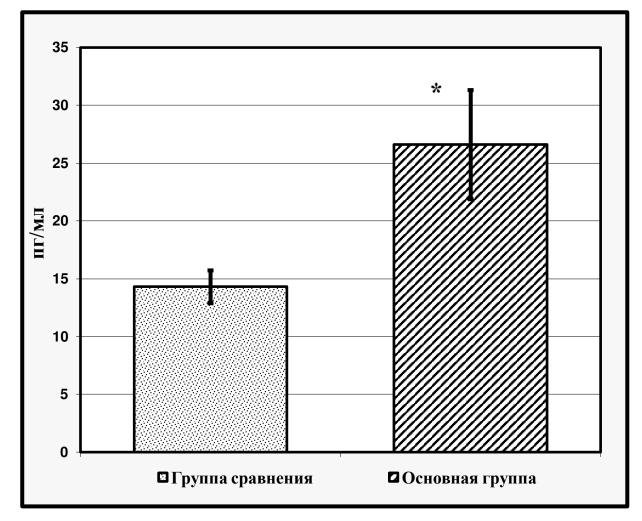
<sup>\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения.



\* — статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения. Рисунок 11. Концентрация ИЛ-17 в внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

В результате проведенного исследования было установлено, что в группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $9,18\pm0,48$  пг/мл, что в 1,9 раза превышало значения концентраций ИЛ-17 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $4,66\pm0,64$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

К фактам, подтверждающим наличие местного воспалительного процесса в механизмах развития первичной открытоугольной глаукомы, представляется логичным отнести выявленные в исследовании статистически значимо более высокие концентрации макрофагального воспалительного протеин — 1  $\beta$  (МІР–1 $\beta$ ) в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ.



Графически данные представлены на рисунке 12.

Рисунок 12. Концентрация MIP $-1\beta$  во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

Известно, что продуцентами МIР–1β являются Т– и В–лимфоциты, моноциты, фибробласты и др., он обладает провоспалительными свойствами, за счет которых стимулирует хемотаксис клеток иммунной системы и, что крайне важно, совместно с ИЛ–8 участвует в инициации и развитии деструктивно-воспалительных процессов.

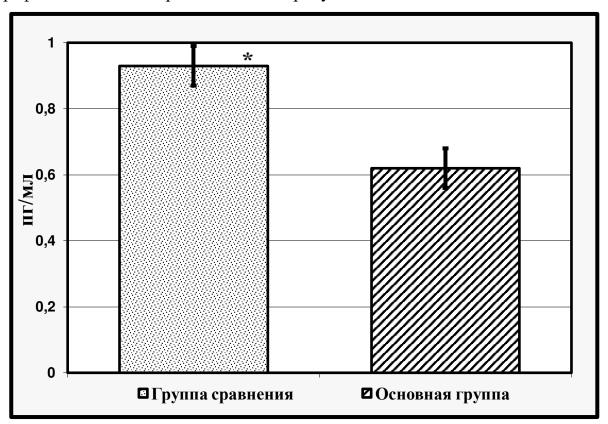
В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $26,61 \pm 4,72$  пг/мл, что в 1,6 раза превышало значения концентраций МІР–1 $\beta$  в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $14,28 \pm 1,42$  пг/мл.

<sup>\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения.

Полученные данные статистически значимо различались между собой (p < 0.05).

В настоящем исследовании было установлено, что при оценке содержания цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами в ВГЖ пациентов обследованных групп, было показано их статистически значимо большие концентрации у пациентов с ІІ стадией первичной открытоугольной глаукомой, что позволяет сделать заключение о роли в патогенезе хронического асептического воспалительного процесса.

Было установлено наличие статистически значимо более низких концентраций ИЛ–4, цитокина, повышение концентраций которого приводит к активации иммунного реагирования по Т–хелпер–2 опосредованному пути, участвующим в развитии аутоиммунного воспаления, а также в механизмах развития пролиферативных и антителогенеза, в ВГЖ пациентов с ПОУГ. Графически данные представлены на рисунке 13.

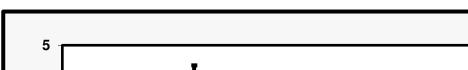


\* — статистически значимо ниже значения показателя в группе сравнения.

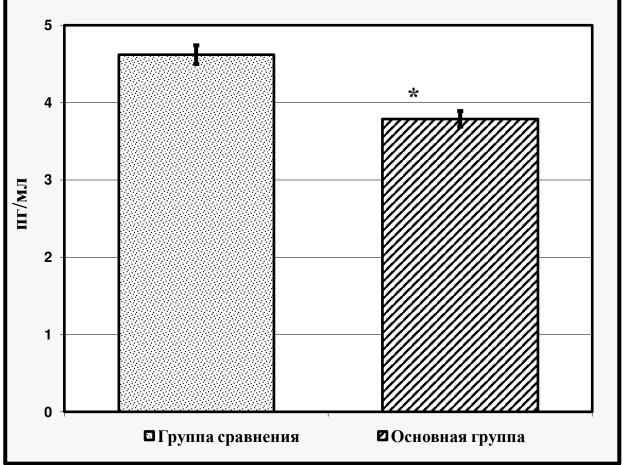
Рисунок 13. Концентрация ИЛ-4 во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

В группе пациентов с ІІ стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $0.62 \pm 0.06$  пг/мл, что было ниже в 1,5 раза значения концентраций ИЛ–4 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $0.93 \pm 0.08$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

Значимыми представляются полученные в исследовании данные, о статистически значимо более низких концентрациях во внутриглазной жидкости пациентов с ІІ стадией первичной открытоугольной глаукомой ИЛ-10,противовоспалительного И иммунорегуляторного цитокина, связанного с развитием иммунного ответа по Т-хелпер-2 опосредованному пути.



Графически данные представлены на рисунке 14.



\* — статистически значимо ниже значения показателя в группе сравнения. Рисунок 14. Концентрация ИЛ–10 в внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M ± m)

ИЛ–10 обладает выраженными противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами, способен регулировать синтез ряда факторов роста, угнетать продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы и, аналогично ИЛ–4, стимулировать продукцию иммуноглобулинов.

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $3.79 \pm 0.10$  пг/мл, что было в 1.3 раза ниже значения концентраций ИЛ-10 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $4.62 \pm 0.09$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 05).

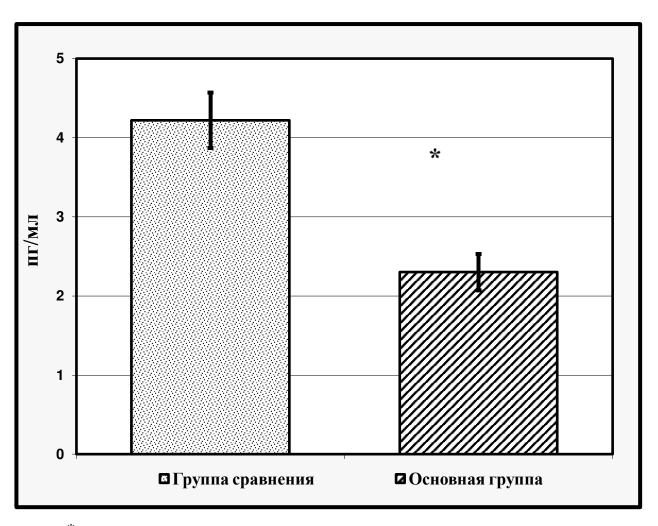
Кроме ИЛ–10, были установлены более низкие концентрации во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ в сравнении с группой пациентов с возрастной катарактой для ИЛ–2 и гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора.

В результате проведенного исследования было установлено наличие статистически значимо более низких концентрациях во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомой ИЛ–2, одного из ключевых цитокинов участвующих в процессах противоопухолевого иммунитета, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, в активации цитолитической активности NK–клеток и др.

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $2,3\pm0,23$  пг/мл, что было в 1,8 раза ниже значения концентраций ИЛ-2 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $4,22\pm0,35$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

Графически данные представлены на рисунке 15.

В начале настоящей главы было показано, что в ВГЖ пациентов с II стадией ПОУГ и катарактой не было выявлено наличия гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

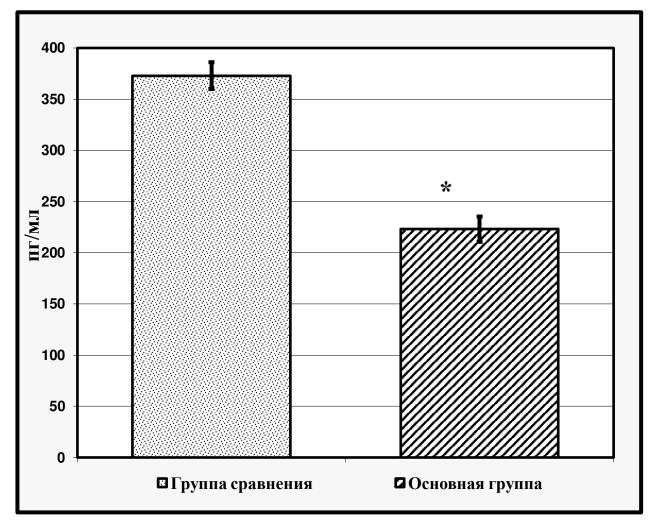


\* — статистически значимо ниже значения показателя в группе сравнения.

Рисунок 15. Концентрация ИЛ-2 во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

При оценке содержания, относящегося к этой же группе биологически активных молекул, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ–КСФ), были установлены статистически значимо более низкие его концентрациях во ВГЖ пациентов с II стадией ПОУГ. ГМ–КСФ — цитокин, участвующий в стимуляции активности нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов.

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $223,63 \pm 9,91$  пг/мл, что было в 2,8 раза ниже значения концентраций ГМ–КСФ в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $373,1 \pm 13,13$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

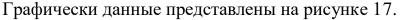


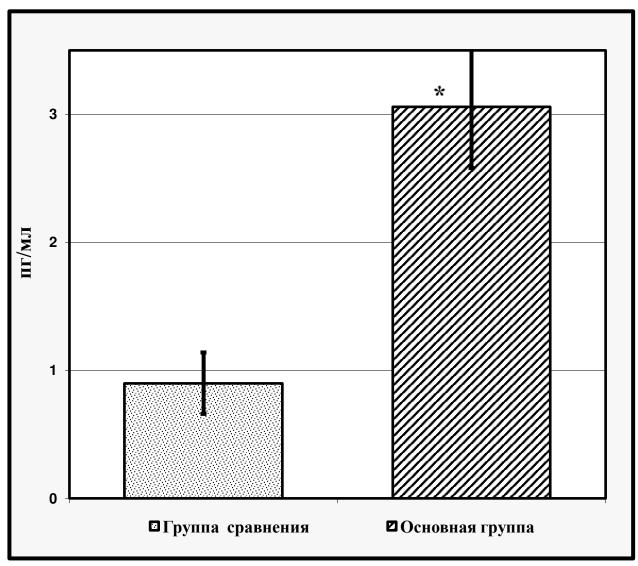
Графически данные представлены на рисунке 16.

\* — статистически значимо ниже значения показателя в группе сравнения. Рисунок 16. Концентрация ГМ–КСФ во внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения ( $M \pm m$ )

В свете появившихся в последние годы данных научных исследований, свидетельствующих о наличии структурных элементов лимфатической системы в органе зрения и её роли в процессах выведения и утилизации продуктов жизнедеятельности клеток, развития воспалительного процесса, поддержания гомеостаза организма и др. (Черных В. В. и др., 2015, 2018; Yücel Y. H. et al., 2009; Nakao S. et al., 2010; Kim M. et al., 2011), значимым представляется установленное в исследовании статистически значимо более высокое содержание ИЛ–7 в внутриглазной жидкости пациентов с ІІ стадией ПОУГ.

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $3.06 \pm 0.48$  пг/мл, что превышало значения концентраций ИЛ-7 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $0.90 \pm 0.24$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0.05).





\* — статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения. Рисунок 17. Концентрация ИЛ-7 в внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (М  $\pm$  m)

Данные научной литературы свидетельствуют, что указанный цитокин является высоко активным лимфопоэтическим фактором, который синтезируется многими клетками организма, в том числе эндотелием

лимфатических сосудов, участвует в формировании лимфоидных органов (вторичных и третичных), а также в развитии процесса хронического воспаления. В ряде публикаций отмечается его возможная роль в качестве потенциального аутокринного медиатора лимфатического дренажа (Huang H. Y., Luther S. A., 2012; Vonarbourg C., Diefenbach A., 2012; Iolyeva M. et al., 2013).

### Резюме

При исследовании содержания 17 цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов с диагнозом II стадия первичной открытоугольной глаукомы и пациентов с диагнозом возрастная катаракта был выявлен ряд закономерностей.

В исследовании не было выявлено статистически значимых изменений концентраций провоспалительных цитокинов — ФНО–α, ИФН–γ, ИЛ–1β и МСР–1 в ВГЖ пациентов с ІІ стадией ПОУГ, относительно данных полученных в группе пациентов с возрастной катарактой. Указанное свидетельствует об отсутствии острой стадии местного воспаления у пациентов с ІІ стадией ПОУГ.

В диссертационном исследовании было установлено, что в патогенезе ПОУГ важную роль играет местный хронический асептический воспалительный процесс, что подтверждается статистически значимо более ВГЖ пациентов с II стадией высоким содержанием В открытоугольной глаукомой таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, MIP $-1\beta$ .

Выявленное в исследовании статистически значимо более низкое содержание провоспалительного цитокина ИЛ–4 и ИЛ–10, цитокина, обладающего противовоспалительными иммуносупрессорными И свойствами, в ВГЖ пациентов с ІІ стадией ПОУГ, может быть расценено, как возникающий в динамике развития местного воспалительного процесса дисбаланс Т–хелпер1/Т–хелпер–2 реагирования И истощение компенсаторных механизмов, направленных на снижение активности воспалительного процесса.

Установленные статистически значимо более низкие концентрации ИЛ—2 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора во ВГЖ пациентов с II стадией ПОУГ, что требует дальнейшего изучения с учетом биологических свойств этих цитокинов.

Представляется крайне интересным установленный в исследовании факт статистически значимо более высокого содержания ИЛ–7 во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ, что, с учетом его лимфотропных свойств и данных научной литературы, свидетельствует о наличии лимфатических структур в органе зрения и позволяет говорить о роли ИЛ–7 в патогенезе ПОУГ.

# 3.2. Содержания трансформирующих факторов роста—β во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомы

В настоящее время многие исследователи уделяют внимание изучению роли суперсемейства трансформирующих фактора роста β в механизмах развития различных патологических процессов, в том числе и глаукомы. Указанное определяется большим спектром биологических эффектов, реализующихся при активации продукции этой группы факторов роста, которые обладают противовоспалительной активностью, активно влияют на процессы фиброзирования, пролиферации, клеточного роста, дифференцировки, синтеза белков внеклеточного матрикса, апоптоз и др. (Ikushima H., Miyazono K., 2011; Kajdaniuk D. et al., 2013; Poniatowski L. et al., 2013; Wordinger R. J. et al., 2014).

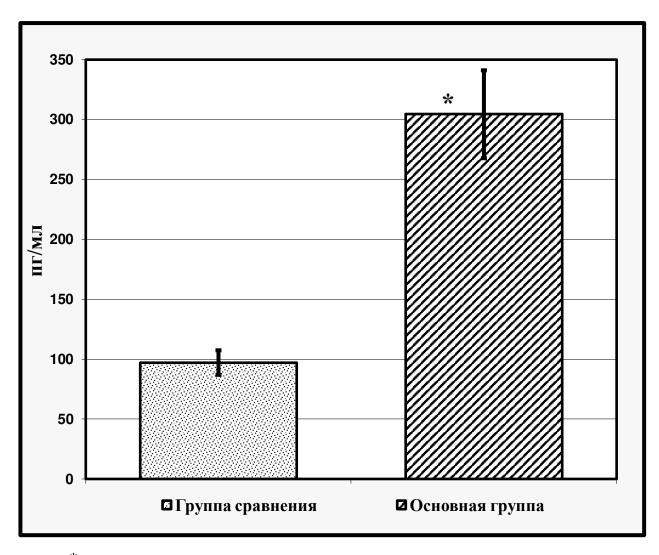
Указанное явилось инициирующим моментом для включения в настоящее исследование определения трансформирующих факторов роста — β 1, 2, 3 (TGF–β1, TGF–β2, TGF–β3) во внутриглазной жидкости пациентов обследованных групп.

В результате проведенного исследования были получены следующие результаты.

При определении содержания  $TGF-\beta 1$  во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ было установлено, что его концентрация составила  $304.4 \pm 36.7$  пг/мл, а его содержание в ВГЖ пациентов с возрастной катарактой было равно  $97.15 \pm 10.9$  пг/мл,

Сравнительный анализ полученных данных показал, что концентрация трансформирующего фактора роста— $\beta1$  во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ была более чем в 3 раза выше значения показателя в ВГЖ у пациентов с возрастной катарактой и статистически значимо от него отличалась (р < 0,05).

Графически данные представлены на рисунке 18.



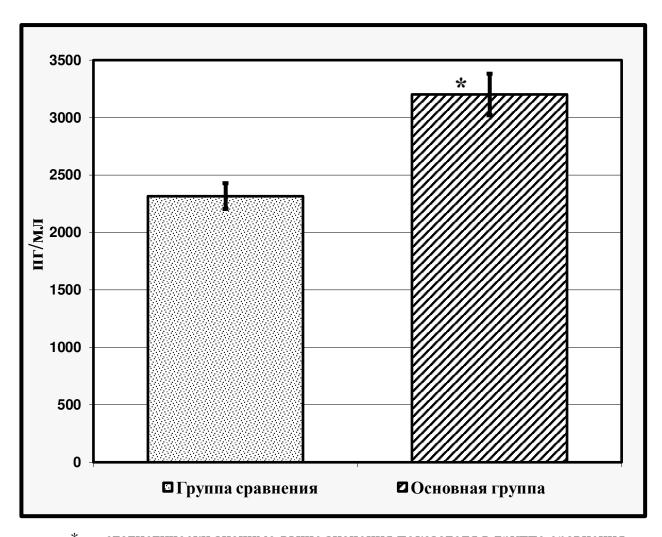
\* — статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения. Рисунок 18. Концентрация TGF–β1 в внутриглазной жидкости пациентов основной

группы и группы сравнения (M ± m)

При определении содержания TGF– $\beta 2$  во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ было установлено, что его концентрация составила  $3201,6\pm181,1$  пг/мл, а его содержание в ВГЖ пациентов с катарактой было равно  $2317,02\pm112,8$  пг/мл.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что концентрация трансформирующего фактора роста –  $\beta2$  во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ была в 1,4 раза выше значения показателя в ВГЖ у пациентов с возрастной катарактой и статистически значимо от него отличалась (р < 0,05).

Графически данные представлены на рисунке 19.

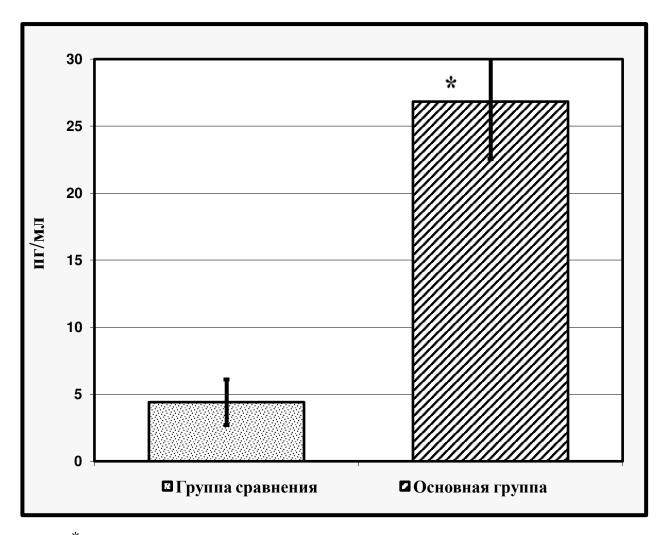


\* — статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения. Рисунок 19. Концентрация TGF $-\beta$ 2 в внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

При определении содержания TGF– $\beta 3$  во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ было установлено, что его концентрация составила  $26,83 \pm 4,27$  пг/мл, а его содержание в ВГЖ пациентов с возрастной катарактой было равно  $4,40 \pm 1,70$  пг/мл.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что концентрация трансформирующего фактора роста –  $\beta 3$  во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ была более чем в 6 раз выше значения показателя в ВГЖ у пациентов с возрастной катарактой и статистически значимо от него отличалась (р < 0,05).

Графически данные представлены на рисунке 20.



\* — статистически значимо выше значения показателя в группе сравнения. Рисунок 20. Концентрация TGF $-\beta$ 3 в внутриглазной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

### Резюме

При исследовании содержания трех представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста —  $\beta$  1, 2, 3 во внутриглазной жидкости пациентов с диагнозом II стадия первичной открытоугольной глаукомы и пациентов с диагнозом возрастная катаракта был выявлен ряд закономерностей.

В исследовании было показано статистически значимо более высокие концентрации во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ, относительно данных полученных в ВГЖ пациентов с возрастной катарактой (TGF $-\beta$ 1, TGF $-\beta$ 2 и TGF $-\beta$ 3).

Учитывая свойства представителей этого класса цитокинов, можно предполагать, что активация их синтеза направленна на компенсацию последствий деструктивного воздействия местного воспалительного процесса. В тоже же время, указанные процессы способны приводить к активации синтеза белков внеклеточного матрикса и его ремоделированию в трабекулярной сети, что способно увеличить механическое сопротивление оттоку ВГЖ и повышению ВГД. Указанное имеет принципиальное значения для прогрессирования патологического процесса.

# 3.3. Содержание ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 в слезной жидкости и во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомы

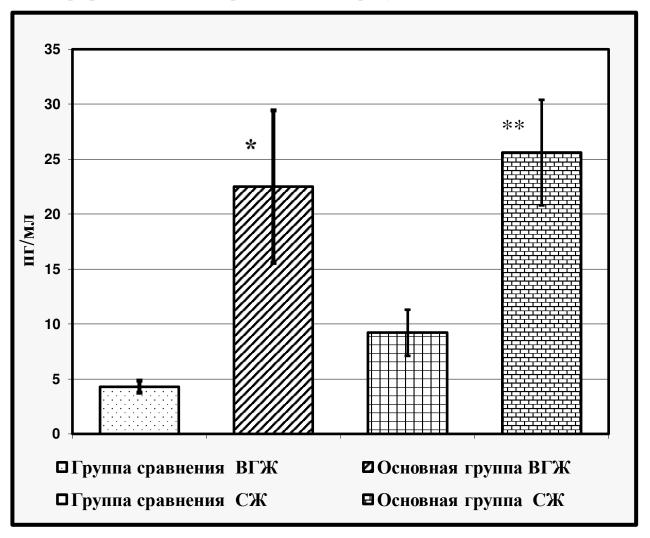
В настоящее время существует точка зрения, что содержание цитокинов в слезной жидкости не всегда отражает процессы, происходящие в органе зрения (Csősz É. et al., 2019), однако в ряде научных исследований было установлено наличие корреляционных взаимосвязей между содержанием ряда цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях (Чернявская М. А. и др., 2015; Шпак А. А. и др., 2017).

Естественно, что более точные данные могли быть получены при тестировании концентраций биологически активных субстанций внутриглазной жидкости, однако инвазивность её забора (только во время оперативного лечения) и технико-экономические сложности определения цитокинов методом мультиплексного анализа позволяют считать направленные актуальными исследования, на изучение взаимосвязи концентраций цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях.

Для решения поставленной задачи, у всех пациентов до проведения оперативного лечения был проведен забор слезной жидкости и проведено тестирование содержания трёх цитокинов, изменение концентраций которых способно подтвердить наличие у пациентов активности местного воспалительного процесса (ИЛ–6, ИЛ–8 и ИЛ–17). В результате проведённых исследований были получены следующие данные.

При определении концентраций ИЛ-6 — полипотентного цитокина, обладающего провоспалительной активностью, являющегося значимым участником процессов хронизации воспалительного процесса, аутоиммунного реагирования, a также обладающего способностью активировать процессы антителообразования и регулировать синтез ряда провоспалительных цитокинов, было показано статистически значимое изменение его концентраций в слёзной и внутриглазной жидкостях в исследуемых группах пациентов.





<sup>\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя во внутриглазной жидкости пациентов группы сравнения;

Рисунок 21. Концентрация ИЛ-6 в внутриглазной и слёзной жидкостях пациентов основной группы и группы сравнения (М  $\pm$  m)

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения ИЛ-6 во внутриглазной жидкости составили  $22,52\pm6,94$  пг/мл, что в 5,2 раза превышало значения изучаемого показателя концентраций в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $432\pm0.55$  пг/мл.

<sup>\*\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя в слёзной жидкости пациентов группы сравнения

Полученные данные статистически значимо различались между собой (p < 0.05).

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения ИЛ-6 в слезной жидкости составили  $25,6\pm4,8$  пг/мл, что в 2,8 раза превышало значения концентраций изучаемого показателя в СЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $9,2\pm2,1$  пг/мл

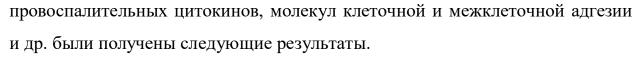
Полученные данные статистически значимо различались между собой (p < 0.05).

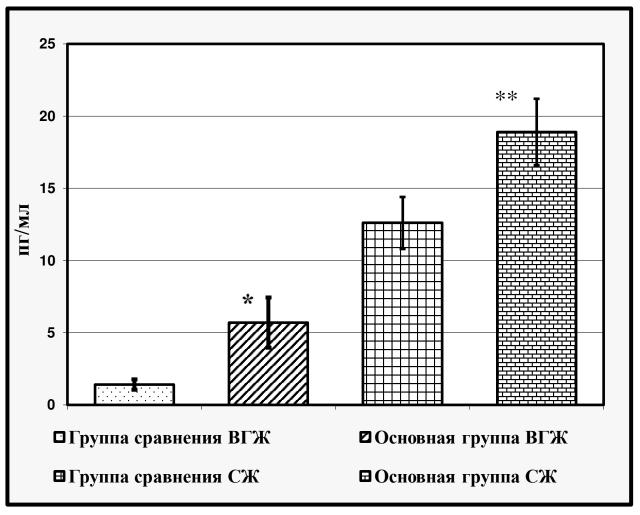
При определении концентраций ИЛ–8 — хемоаттрактанта, обладающего провоспалительными свойствами, который синтезируется рядом иммунокомпетентных клеток и активирует миграцию клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии местного деструктивно-воспалительного процесса, были получены результаты, графически представленные на рисунке 22.

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $5,70\pm1,74$  пг/мл, что более чем в 4 раза превышало значения концентраций ИЛ-8 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $1,41\pm0,36$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя в слезной жидкости составили  $18.9 \pm 2.3$  пг/мл, что в 1.5 раза превышало значения концентраций ИЛ-8 в СЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $12.6 \pm 1.8$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0.05).

При определении концентрации ИЛ–17, цитокина, обладающего провоспалительными свойствами и участвующего механизмах развития местного воспалительного процесса, за счет способности запускать развитие каскада провоспалительных реакций, регулировать продукцию





<sup>\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя во внутриглазной жидкости пациентов группы сравнения;

Рисунок 22. Концентрация ИЛ-8 во внутриглазной и слёзной жидкостях пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

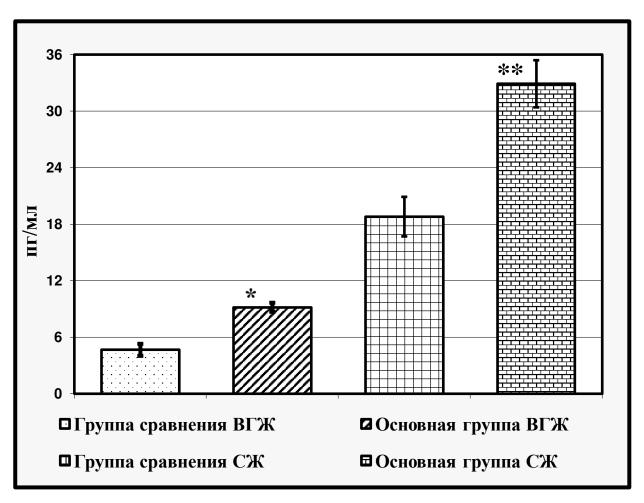
В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого показателя во внутриглазной жидкости составили  $9,18\pm0,48$  пг/мл, что в 1,6 раза превышало значения концентраций ИЛ-17 в ВГЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $4,66\pm0,64$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0,05).

В группе пациентов с II стадией ПОУГ, значения изучаемого

<sup>\*\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя в слёзной жидкости пациентов группы сравнения.

показателя в слезной жидкости составили  $32.9 \pm 2.5$  пг/мл, что в 1.75 раза превышало значения концентраций ИЛ-17 в СЖ группы пациентов с возрастной катарактой, которые составляли  $18.8 \pm 2.1$  пг/мл. Полученные данные статистически значимо различались между собой (р < 0.05).

Графически данные представлены на рисунке 23.



<sup>\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя во внутриглазной жидкости пациентов группы сравнения;

Рисунок 23. Концентрация ИЛ-17 в внутриглазной и слезной жидкостях пациентов основной группы и группы сравнения (M  $\pm$  m)

<sup>\*,\* —</sup> статистически значимо выше значения показателя в слёзной жидкости пациентов группы сравнения.

### Резюме

Проведенное в исследовании одновременное определение выбранных цитокинов обладающих провоспалительными свойствами в слёзной и внутриглазной жидкостях пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомы и больных с возрастной катарактой, позволило выявить статистически значимое нарастание концентраций ИЛ–6, ИЛ–8 и ИЛ–17 в обоих биологических субстратах.

однонаправленное Выявленное изменение концентраций интерлейкина-6 (в 2,8 раза 5,2 раза В слезной жидкости внутриглазной), интерлейкина-8 (в 1,5 раза в слезной жидкости и в 4 раза во внутриглазной) и интерлейкина-17 (в 1,75 раза в слёзной жидкости и в 1,9 раза во внутриглазной) позволяет сделать допущение о возможности использования слёзной жидкости для оценки изменений содержания офтальмологических биологически активных веществ В патогенезе заболеваний.

# 3.4. Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомой

Следующим этапом настоящего исследования было проведение корреляционного анализа полученных в диссертационной работе данных, что позволило не только констатировать факт изменения концентраций изучаемых цитокинов и факторов роста, но и выявить возможные взаимосвязи между изменением их содержания.

При статистической обработке полученных данных, учитывая установленное отсутствие «нормального» распределения значений показателей, был корреляционный проведен методом анализ непараметрической статистики по Спирмену.

При оценке выявленных коррелятивных взаимосвязей, между изучаемыми показателями, учитывалась их сила (r), направленность (прямая или обратная) и статистическая значимость (р), которая должна быть меньше 0,05 и свидетельствует о закономерности появления коррелятивной связи изучаемыми рядами В результате проведенного между данных. статистического анализа были получены следующие данные, наиболее значимые из которых представлены в таблице 1.

При статистической обработке данных полученных в ВГЖ пациентов с II стадией ПОУГ были выявлены прямые статистически значимые коррелятивные взаимосвязи между TGF $-\beta$ 1 и TGF $-\beta$ 2 (r=0,43, p<0,05) и между TGF $-\beta$ 2 и TGF $-\beta$ 3 (r=0,35, p<0,05), а также взаимосвязь между TGF $-\beta$ 1 и TGF $-\beta$ 3 (r=0,83, p<0,05).

Учитывая что в исследовании были показаны статистически значимо более высокие концентрации трансформирующих факторов роста во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией ПОУГ относительно данных, полученных в ВГЖ пациентов с возрастной катарактой (ТGF–β1 (более чем в 3 раза), ТGF–β2 (в 1,4 раза) и TGF–β3 (более чем в 6 раз)), а также появление коррелятивных взаимосвязей между представителями суперсемейства

трансформирующих факторов роста —  $\beta$ , можно сделать заключение об их роли в механизмах развития ПОУГ, направленной, с одной стороны, на компенсацию последствий деструктивного воздействия местного воспалительного процесса, а с другой, учитывая их значимость в процессах ремоделирования в трабекулярной сети, рассматривать их как негативный фактор развития патологического процесса.

Таблица 1 Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями в внутриглазной жидкости пациентов основной группы

Показатель 1	Показатель 2	Основная группа	
		Коэффициент	Статистическая
		корреляции (r)	значимость (р)
TGF–β1	TGF–β2	0,43	p < 0,05
TGF–β1	TGF–β3	0,83	p < 0,05
TGF–β2	TGF–β3	0,35	p < 0,05
ИЛ-6	ИЛ-8	0,37	p < 0,05
ИЛ-8	MIP–β1	0,54	p < 0,05
ИЛ-12	ИЛ–17	0,32	p < 0,05
ИЛ–4	И–10	0,46	p < 0,05
ИЛ–4	ИЛ–17	0,50	p < 0,05
ИЛ-10	ИЛ–17	0,31	p < 0,05

Значимыми, для понимания механизмов развития изучаемого патологического процесса, представляется группа коррелятивных взаимосвязей между провоспалительными цитокинами во внутриглазной жидкости обследованных пациентов с ПОУГ:

— статистически значимая коррелятивная взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 — полипотентного цитокина, обладающего провоспалительной активностью, и ИЛ-8 — хемоаттрактанта, обладающего провоспалительными свойствами (r=0,45, p<0,05)\$

- прямая статистически значимая коррелятивная взаимосвязь между концентрациями макрофагального воспалительного белка— $\beta1$ , обладающего выраженными провоспалительными свойствами, и провоспалительного цитокина ИЛ—8 (r = 0.54, p < 0.05);
- прямая статистически значимая коррелятивная взаимосвязь между концентрациями ИЛ-17, обладающего выраженными провоспалительными и регуляторными свойствами, и провоспалительного цитокина ИЛ-12, (r = 0.32, p < 0.05).

Представляют несомненный интерес еще ряд коррелятивных взаимосвязей, выявленных в настоящем исследовании:

- прямая статистически значимая коррелятивная взаимосвязь между противовоспалительными цитокинами ИЛ–4, повышение концентраций которого приводит к активации иммунного реагирования по Т–хелпер–2 опосредованному пути, участвующим в развитии аутоиммунного воспаления и ИЛ–10, цитокина, связанного с развитием иммунного ответа по T–хелпер–2 опосредованному пути и обладающего иммуносупрессорными свойствами (r = 0.54, p < 0.05);
- прямая статистически значимая коррелятивная взаимосвязь между концентрациями противовоспалительного цитокина ИЛ–4 и ИЛ–17, интерлейкина обладающего выраженными провоспалительными и регуляторными свойствами (r = 0.54, p < 0.05);
- прямая статистически значимая коррелятивная взаимосвязь между концентрациями противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и ИЛ-17, интерлейкина обладающего выраженными провоспалительными и регуляторными свойствами (r = 0.31, p < 0.05).

Представленные коррелятивные взаимосвязи, позволяют сделать заключение о сопряженности синтеза различных классов цитокинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

## Обсуждение полученных данных

Проведенный анализ научных публикаций, посвященных изучению первичной открытоугольной глаукомы, позволил констатировать ряд закономерностей.

В настоящее время многими исследователями отмечается высокая первичной открытоугольной распространенность глаукомы, как Российской Федерации, так и во всём мире. Многие авторы обращают прогрессивное нарастание внимание на частоты встречаемости глаукоматозного процесса среди населения, значимый уровень медикосоциальных и экономических потерь для общества во всех регионах мира. (Егоров Е. А., Куроедов А. В., 2012; Stevens G. et al., 2013; Keeffe J. 2014; Bourne R. R. et al., 2016; Muratov S. et al., 2016; Song P. 2017).

Представленные обобщения аналогичны данным, получаемым при анализе заболеваемости ПОУГ, который регулярно проводится в Новосибирском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова».

Усилия многих исследователей направлены на углубленное изучение первичной открытоугольной глаукомы патогенеза на клеточномолекулярном уровне, а одним из важных вопросов в этой области, остается оценка значимости в механизмах развития заболевания роли местного воспалительного процесса, а также связанных с ним нарушений содержания баланса различных классов цитокинов и факторов роста других молекул, биологически активных которые являются ключевыми его участниками и отвечают за развитие межклеточных отношений.

В настоящее время в научной литературе представлены данные, свидетельствующие о роли воспаления, дисбалансе различных классов цитокинов, факторов роста и других биологически активных субстанций при глаукоматозном процессе, однако однозначных заключений ещё не сделано, и научные дискуссии продолжаются (Chua J. et al., 2012; Taurone S. et al.,

2015; Sarenac Vulovic T. S. et al., 2016; Khalef N. et al., 2017; Tong Y. et al., 2017; Kokubun T. et al., 2018; Pantalon A. et al., 2019; Ten Berge J. C. et al., 2019).

Продуцентами цитокионов в органе зрения человека могут являться определяемые в органе зрения человека макрофаги и дендритные клетки, а так же другие клетки иммунной системы. В ряде исследований показано, что сосудистая оболочка содержит множество типов иммунных клеток, в том числе макрофагов, дендритных клеток и тучных клеток. Макрофаги и другие клетки системы мононуклеарных фагоцитов присутствуют во всех тканях глаза от роговицы на передней поверхности до сосудистой оболочки и склеры в задних отделах глаза (Sonoda K. H., 2016; Chinnery H. R., McMenamin P. G., Dando S. J., 2017; Reyes N. J, O'Koren E. G, Saban D. R., 2017; McMenamin P. G., Saban D. R., Dando S. J., 2018).

Общеизвестно, что клетки системы мононуклеарных фагоцитов в способны продуцировать процессе активации весь спектр провоспалительных, противовоспалительных и регуляторных цитокинов, что позволяет нам сделать заключение, что в механизмах развития ПОУГ именно ЭТИ клетки являются продуцентами различных классов цитокинов, участвующих в развитии процессов воспаления и фиброзирования, наличие которого подтверждается установленными нами ранее морфоструктурными изменениями. Было показано, что при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы в цилиарном теле и хориоидее отмечены структурные признаки развития деструктивно-воспалительного процесса. В исследованиях было установлено, что при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы в области трабекулярной зоны и шлеммова воспалительная канала выявлены инфильтрация, деструкция, набухание разнонаправленность, И слияние соединительнотканных пластинок, большое содержание депозитов в подэндотелиальном слое шлеммова канала, увеличение количества лизосом, набухание митохондрий в эндотелии, возрастание плотности межэндотелиальных контактов (Черных В. В., 2018).

Анализируя научную литературу, с сожалением приходится констатировать, что исследования, посвященные изучению клеточномолекулярных основ патогенеза глаукомы на современном научнометодическом уровне в России практически не проводятся, что оказывает негативное влияние на развитие отечественной офтальмологии.

Вышеизложенное позволило определить и сформулировать цель и задачи настоящего исследования и провести сопоставление и обсуждение полученных в нём данных с опубликованными в научной литературе.

При анализе результатов собственных исследований, представленных в таблице 2, было показано отсутствие ряда цитокинов как в группе пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, так и с неосложненной катарактой.

Было установлено отсутствие в ВГЖ пациентов обследованных групп ФНО–α, провоспалительного цитокина, участвующего в развитии острой фазы воспаления, ИФН–γ, одного из значимых эндогенных индукторов клеточного иммунитета, обладающего провоспалительными свойствами, ИЛ–5, являющегося эозинофильным колониестимулирующим фактором, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и ИЛ–13 — противовоспалительного цитокина.

Было установлено отсутствие статистически значимых изменений концентраций, основного провоспалительного цитокина ИЛ $-1\beta$  и моноцитарного хемотаксического белка-1, участвующих в развитии острой стадии воспалительного процесса, в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ.

Полученные в диссертационном исследовании данные, позволили сделать заключение о том, что в развитой стадии изучаемого патологического процесса не были выявлены признаки активной фазы местного воспаления.

Полученные в исследовании результаты нашли свое подтверждение в работе, представленной Sarenac Vulovic T. S. et al. (2016), в которой было сделано заключение, что только ИЛ–6, а не ИЛ–1 и ИЛ–17, определяет прогрессию патологического процесса.

Таблица 2 Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ и возрастной катарактой,  $\Pi \Gamma / M \Pi$ ,  $M \pm m$ 

Группа	Основная группа	Группа сравнения	p
Показатель			
ИЛ–1β	$0.13 \pm 0.05$	$0,17 \pm 0,05$	p > 0,05
ИЛ-2	$2,3 \pm 0,23$	$4,22 \pm 0,35$	p < 0,05
ИЛ–4	$0,62 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,08$	p < 0,05
ИЛ–6	$22,52 \pm 6,94$	$4,32 \pm 0,55$	p < 0,05
ИЛ–7	$3,06 \pm 0,48$	$0,90 \pm 0,24$	p < 0,05
ИЛ-8	$5,70 \pm 1,74$	$1,41 \pm 0,36$	p < 0,05
ИЛ-10	$3,79 \pm 0,10$	$4,62 \pm 0,09$	p < 0,05
ИЛ-12	$3,37 \pm 0,21$	$1,97 \pm 0,10.$	p < 0,05
ИЛ–17	$9,18 \pm 0,48$	$4,66 \pm 0,64$	p < 0,05
ГМ–КСФ	$223,63 \pm 9,91$	$373,1 \pm 13,13$	p < 0,05
MCP-1	$388,34 \pm 21,29$	$356,69 \pm 23,63$	p > 0,05
MIP–1β	$26,61 \pm 4,72$	$14,28 \pm 1,42$	p < 0,05
TGF–β1	$304,4 \pm 36,7$	97,15 ± 10,9	p < 0,05
TGF–β2	$3201,6 \pm 181,1$	$2317,02 \pm 112,8$	p < 0,05
TGF–β3	$26,83 \pm 4,27$	$4,40 \pm 1,70$	p < 0,05
Г–КСФ	-	-	_
ИНФ–ү	-	-	_
ФНО–α	-	-	_
ИЛ-5	-	-	_
ИЛ-13	-	-	_

Однако нельзя не отметить, что в работе Khalef N. (2017) было установлено повышение уровней содержания ΦНО–α.

Аналогичная разнородность характерна и для результатов, полученных при изучении содержания моноцитарного хемотаксического белка—1 и ИНФ—  $\gamma$ . В ряде исследований, представленных в научных публикациях, в отличии от настоящего, был установлен факт повышения ИНФ— $\gamma$  (Chua J. et al., 2012), а в работе Kokubun T. et al. (2018) было показано повышение моноцитарного хемотаксического белка—1 во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ.

В настоящем диссертационном исследовании было установлено, что в механизмах развития ПОУГ определяются статистически значимо более концентрации ВГЖ пациентов с II стадией высокие первичной открытоугольной глаукомы цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, макрофагальный воспалительный протеин — 1 β), а также установлено наличие коррелятивных взаимосвязей между содержанием провоспалительных цитокинов в ВГЖ обследованных пациентов с ПОУГ. Полученные данные позволяют сделать заключение о развитии местного воспалительного процесса в механизмах развития ПОУГ и обладающих провоспалительной сопряженности синтеза цитокинов, активностью.

Результаты, полученные в процессе настоящего исследования, находят свое подтверждение в ряде публикаций, так в работе Chua J. et al. (2012) было установлено повышение концентраций ИЛ-12, а в исследованиях Takai Y. et образцах al. (2012)было нарастание ИЛ-8 показано значимое внутриглазной жидкости у пациентов с глаукомой, а также взаимосвязь уровней ИЛ-8 с уровнем ВГД. В тоже время, в исследованиях Takai Y. демонстрируется значительное снижение концентраций ИЛ-6 в ВГЖ обследованных пациентов, что входит в противоречие с полученными в настоящем исследовании. Подобное повышение ИЛ-8 было отмечено и в других исследованиях (Khalef N. et al., 2017; Chono I., et al., 2018).

В исследовании Kokubun T. et al. (2018) было показано, что при ПОУГ в ВГЖ было выявлено значимое повышение ИЛ–8, макрофагального воспалительного протеин – 1  $\beta$ , что совпадет с данными, полученными в диссертационной работе. Однако данный автор также приводит сведения о снижении во внутриглазной жидкости обследованных пациентов с ПОУГ концентраций ИЛ–12, что входит в противоречие с результатами настоящего исследования.

Sarenac Vulovic T. S. (2016) утверждает, что при изучении содержания цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, во внуриглазной жидкости пациентов с ПОУГ было установлено, что только ИЛ–6, а не ИЛ–1, ИЛ–17 и другие провоспалительные цитокины связаны с прогрессией патологического процесса за счёт способности инициировать местное хроническое воспаление с развитием фибротических изменений (Sarenac Vulovic T. S. et al., 2016).

Другие авторы при анализе результатов своих исследований показали, что при исследовании содержания цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ без предшествующей операции и контрольной группы пациентов с катарактой, были выявлены значительно более высокие уровни ИЛ–6 и ССL2, как единственного значимого различия с группой контроля (Engel L. A. et al., 2014).

В исследовании Freedman J. et al (2013) в ВГЖ пациентов с глаукомой было выявлено незначительное повышение цитокинов различных классов, однако значимым было только повышение концентраций трансформирующего фактора роста —  $\beta 2$ .

При оценке содержания цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ, в настоящем исследовании было показано наличие статистически значимо более низких концентраций ИЛ—4. Проведя анализ

научной литературы, удалось выявить публикацию, которой были представлены данные о статистически значимом изменении содержания этого цитокина во внутриглазной жидкости при ПОУГ (Chono I., et al., 2018).

В свете известных свойств ИЛ–4, представляется логичным связывать установленное снижение его концентраций с возможным снижением провоспалительного потенциала возникающего в механизмах развития ПОУГ, а также способностью участвовать в процессах фиброзирования (Peng H. et al., 2015).

Учитывая противовоспалительные и иммуносупрессорные свойства, а также способность регулировать синтез ряда факторов роста, угнетать продукцию провоспалительных цитокинов, значимыми представляются полученные в исследовании данные о статистически значимо более низких концентрациях во внутриглазной жидкости пациентов с II стадией первичной открытоугольной глаукомой ИЛ–10. Указанное совпадает с данными представленными в исследовании (Kokubun T. et al., 2018).

Полученные результаты, могут быть рассмотрены с точки зрения функциональных свойств этого интерлейкина и его способности влиять на развитие Т-хелпер-1 и Т-хелпер-2 опосредованного иммунного реагирования в динамике местного воспалительного процесса. В научной литературе существуют предположения, что дисбаланс цитокинов Т-хелпер-1/Т-хелпер-2 типа при глаукоме может привести к развитию глаукоматозной оптической нейропатии (Huang P. et al., 2009; Wong M. et al., 2015).

В тоже время необходимо отметить, что полученные в диссертационном исследовании результаты не совпадают с некоторыми данными представленными в научной литературе, в которой показано, что во внутриглазной жидкости пациентов с глаукомой содержание ИЛ–2 незначительно изменяется при ПОУГ и становится статистически значимым при остром приступе закрытоугольной глаукомы, которая имеет другие механизмы развития (Tong Y. et al., 2017). Другие авторы определяли

значительное повышение ИЛ–2 при первичной открытоугольной глаукоме (Chono I. et al., 2018).

Выявленное в диссертационной работе статистически значимое снижение концентраций ГМ–КСФ — цитокина, участвующего в стимуляции активности нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов, находит свое подтверждение в работах других исследователей (Kokubun T. et al., 2018) и представляется достаточно логичным, поскольку ими также было установлено отсутствие во внутриглазной жидкости пациентов обследованных групп ИЛ–5 и Г–КСФ, цитокинов, по своим свойствам, относящихся к этой группе ростовых факторов.

He фактом, установленным конца ПОНЯТЫМ настоящем исследовании, было выявленное статистически значимое повышение в ВГЖ пациентов с ПОУГ ИЛ-7. Описываемый цитокин является возможным аутокринным медиатором роста лимфатических структур в организме (Huang H. Y., Luther S. A., 2012; Vonarbourg C., Diefenbach A., 2012; Iolyeva M. et al., 2013). Исследованием, в котором рассматривается изменение его концентраций при глаукоме и показано повышение его концентраций в ВГЖ при неоваскулярной форме глаукомы (патологического процесса основе которого лежат другие механизм) относительно данных полученных при ПОУГ, была публикация Kokubun T. et al. (2018). Учитывая данные научных публикаций последних лет о наличии структурных элементов лимфатической системы в органе зрения (Черных В. В. и др., 2015, 2018; Yücel Y. H. et al., 2009; Nakao S. et al., 2010; Kim M. et al., 2011), роль этой биологически активной молекулы при ПОУГ требует дальнейшего углубленного изучения.

Наименьшие разночтения при анализе научной литературы и сопоставлении представленных в ней данных с результатами собственных исследований возникли при изучении цитокинов, относящихся к группе суперсемейства TGF- $\beta$ .

Данные различных исследователей свидетельствуют, что в патогенезе глаукоматозного процесса высокое содержание этих биологически активных молекул, является отрицательным фактором, поскольку высокий уровень их продукции при развитии воспалительного процесса способен привести к активации синтеза белков внеклеточного матрикса, ремоделированию трабекулярной сети, с увеличением сопротивления оттоку ВГЖ и повышению внутриглазного давления. (Трунов А. Н. и др., 2016; Yu A. L. et al., 2010; Junglas B. et al., 2012; Wordinger R. J. et al., 2015; Agarwal P. et al., 2015; Braunger B. M. et al., 2015; Murphy-Ullrich J. E. et al., 2015).

В представленном диссертационном исследовании также были получены данные о статистически значимо более высоких концентрациях во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией ПОУГ ТGF $-\beta$ 1 (более чем в 3 раза), ТGF $-\beta$ 2 (в 1,4 раза) и TGF $-\beta$ 3 (более чем в 6 раз), а также, о наличии статистически значимых прямых коррелятивных взаимосвязей между TGF $-\beta$ 1 и TGF $-\beta$ 2, TGF $-\beta$ 2 и TGF $-\beta$ 3, TGF $-\beta$ 1 и TGF $-\beta$ 3. Указанное позволило сделать заключение об их роли в механизмах развития ПОУГ.

В настоящее время продолжаются исследования, направленные на изучение содержания цитокинов в слёзной жидкости при различных офтальмологических заболеваниях (включая ПОУГ) авторы которых рассматривают их как важный этап изучения патогенеза заболеваний органа зрения. Так, в исследованиях проведённых группой авторов был проведен сравнительный анализ цитокинового профиля у пациентов с глаукомой и синдромом сухого глаза и установлено изменение цитокинового профиля при обоих патологических процессах (Benitez-Del-Castillo Sánchez J. et al., 2019). Однако в других исследованиях данный подход подвергается сомнению (Csősz É. et al., 2019).

В связи с этим важными для развития дальнейших исследований в области изучения роли нарушения цитокиновой регуляции при глаукоме с использованием не только ВГЖ, получение которой инвазивно и связано с

хирургическим лечением, но и СЖ, забор которой является не инвазивной манипуляцией, являются полученные в диссертационной работе данные. Проведённое одновременное определение содержания цитокинов в слёзной и внутриглазной жидкостях пациентов позволило выявить статистически значимое нарастание концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 в обоих биологических субстратах, что позволяет сделать допущение о возможности использования слёзной жидкости ДЛЯ оценки изменений содержания биологически офтальмологических активных веществ В патогенезе заболеваний.

Заключая данный раздел диссертационного исследования, представляется возможным сделать следующее обобщение.

Проведенный на начальном этапе исследования анализ научной литературы, выбор патогенетически обоснованной биологической жидкости для тестирования, адекватных методов лабораторной диагностики позволили решить поставленную в диссертационном исследовании цель и установить, что для механизмов развития первичной открытоугольной глаукомы характерна активация местного иммуновоспалительного и пролиферативного процессов в их взаимосвязи.

Указанное находит своё подтверждение в научной литературе, в которой представленные результаты научных исследований свидетельствуют о значимости процесса воспаления, нарушений иммунного реагирования, дисбалансе классов различных цитокинов, факторов роста, однако однозначных заключений ещё не сделано, a научные дискуссии продолжаются.

Также можно предположить, что разнонаправленные изменения концентраций различных классов цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ, выявленные в ряде исследований, могут быть связаны с тем, что пациенты были обследованы на различных стадиях развития

заболевания и с различной сохранностью компенсаторных механизмов, что, безусловно, требует дальнейшего углубленного изучения.

#### Выводы

- 1. Для первичной открытоугольной глаукомы характерно наличие местного хронического асептического воспалительного процесса в органе зрения, о чём свидетельствуют высокие концентрации во внутриглазной жидкости провоспалительных цитокинов (ИЛ–6, ИЛ–8, ИЛ–12, ИЛ–17, МІР–1 $\beta$  (р < 0,05)) на фоне снижения концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ–4 и ИЛ–10 (р < 0,05)), а также отсутствие статистически значимых изменений концентраций провоспалительных острофазовых цитокинов (ФНО– $\alpha$  и ИЛ–1 $\beta$ ).
- 2. II стадия первичной открытоугольной глаукомы является сформировавшимся хроническим асептическим воспалительным процессом и сопровождается выраженностью местного пролиферативного процесса, о чём свидетельствуют высокие, концентрации трансформирующих факторов роста  $\beta$  1, 2, 3 (p < 0,05), являющихся значимыми участниками этого процесса.
- 3. Проведённое исследование свидетельствует 0 возможности использования слёзной жидкости для неинвазивной оценки изменений офтальмологических содержания при заболеваниях, ЦИТОКИНОВ что статистически значимым повышением слёзной подтверждается В внутриглазной первичной открытоугольной жидкостях пациентов cглаукомой концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17.
- 4. Для II стадии первичной открытоугольной глаукомы характерна взаимосвязь воспалительного, пролиферативного процессов и развитие иммунного реагирования, что подтверждается наличием статистически значимых изменений концентраций цитокинов и факторов роста, участвующих в их развитии и корреляционными взаимосвязями между ними.

# Практические рекомендации

Для изучения особенностей местного воспалительного процесса и его динамики в механизмах развития патологических процессов в органе зрения рекомендуется определение цитокинов и факторов роста методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем в слёзной жидкости, единственно атравматично доступной биологической жидкости, омывающий поверхность глаза.

## Список литературы

- 1. Авдеев Р. В., Есауленко И. Э., Антоненков Ю. Е. Регистр больных глаукомой как путь совершенствования их лекарственного обеспечения для снижения заболеваемости // Вестник Волг ГМУ. —Вып. 3 (55). 2015. С. 41–44.
- 2. Александрова Г. А., Лебедев Г. С., Огрызко Е. В., Кадулина Н. А., Беляева И. М., Кантеева А. Н., Гладких Т. Е., Щербакова Г. А. Заболеваемость всего населения России в 2011 году. Статистические материалы: Ч. 1. М., 2012. С. 43–50.
- 3. Алексеев Б. Н., Ермолаев А. П. Трабекулотомия ab interno в комбинации с одномоментной экстракцией катаракты // Вестник офтальмологии. 2003. № 4. С. 7–10.
- Алексеев В. Н., Захарова Н. С. Основные медико-социальные факторы, влияющие на статистику отказов пациентов от консервативного, лазерного и хирургического гипотензивного лечения ПОУГ // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2009. № 3. С. 4–7.
- 5. Алексеев В. Н., Мартынова И. А., Самусенко Е. Б. Морфологический взгляд на роль метаболических факторов в развитии глаукомы // Офтальмология на рубеже веков: науч.-практ. конф.: сб. науч. тр. ВМА. СПб., 2001. С. 128–129.
- Арапиев М. У., Ловпаче Д. Н., Слепова О. С., Балацкая Н. В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме // Национальный журнал глаукома. Т. 14. № 4 (2015). С. 13–20.
- 7. Астахов Ю. С., Васильева В. Б., Рахманов В. В. Мутации и полиморфизм генов миоцилина и оптиневрина. Значение для ранней диагностики ПОУГ // Клиническая офтальмология. 2005. № 2. С. 48–51.

- Брежнев А. Ю., Иванов В. П., Баранов В. И., Полоников А. В., Бушуева О. Ю. Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэксфолиативной глаукомы // Национальный журнал глаукома. Т. 15. № 2 (2015). С. 38–44.
- Винькова Г. А., Опенкова Е. Ю. К вопросу о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Новости глаукомы. 2016. № 1. С. 97.
- 10. Волков В. В. Глаукома открытоугольная. М. : Мед. информ. ангенство, 2008. 352 с.
- 11. Газизова И. Р., Алексеев В. Н., Зайнуллина С. Р., Султанов Р. З., Елхова Е. А., Рахимов Р. Р. Позитронно-эмиссионная томография как метод изучения метаболизма нейроцитов при глаукоме (пилотное исследование) // Национальный журнал глаукома. Т. 14. № 3 (2015). С. 5–10.
- 12. Егоров Е. А., Алексеев В. Н. Патогенез лечение первичной открытоугольной глаукомы. М. : ГЭОТАР-медиа, 2017. С. 46–60.
- 13. Егоров Е. А., Куроедов А. В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (ч. 2) // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2012. № 1. С. 19–23.
- 14. Ельский В. Н., Михейцева И. Н. Дизрегуляторные аспекты глаукомного процесса // НАМН Украина. 2011. Т. 17, № 3. С. 235–241.
- 15. Еричев В. П., Ганковская Л. В., Ковальчук Л. В., Ганковская О. А., Дугина А. Е. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. 2010. Т. 126, № 3. С. 25–29.
- 16. Журавлева А. Н., Нероев В. В., Андреева Л. Д. Изучение фибронектина склеры при первичной открытоугольной глаукоме

- (Иммуногистохимическое исследование) // Вестник офтальмологии. 2009. № 3. С. 12–15.
- 17. Иомдина Е. Н., Игнатьева Н. Ю., Данилов Н. А., Арутюнян Л. Л., Киселева О. А., Назаренко Л. А. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. 2011. № 6. С. 10–14.
- 18. Комаровских Е. Н., Выдров А. С. Заболеваемость глаукомой населения Амурской области // Национальный журнал глаукома. Т. 12. № 2—3 (2013). С. 83–89.
- 19. Краснов М. М., Каспаров А. А., Мусаев П. И. О результатах интрасклеральной капсулопластики в лечении глаукомы // Вестник офтальмологии. 1984. № 2. С. 7–11.
- 20. Кулешова О. Н., Лазарева А. К., Айдагулова С. В., Диковская М. А., Ермакова О. В., Дулидова В. В., Глок М. А. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэксфолиативной глаукомой // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т. 34, № 3. С. 56–60.
- 21. Кулешова О. Н., Непомнящих Г. И., Айдагулова С. В. Анализ морфологических изменений юкстаканаликулярной ткани и склеры по операционному материалу при первичной ювенильной и открытоугольной глаукоме // Офтальмохирургия. 2008. № 3. С. 12–15.
- 22. Курышева Н. И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: обоснование с позиций анатомии и физиологии глазного кровотока. Ч. 1. // Национальный журнал глаукома. Т. 16. № 3(2017). С. 90–97.
- 23. Курышева Н. И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: физиологическое и патофизиологическое

- обоснование. Ч. 2. // Национальный журнал глаукома. Т. 16. № 4 (2017). С. 98–109.
- 24. Курышева Н. И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Ч. 3. // Национальный журнал глаукома. Т. 17. № 1 (2015). С. 101–112.
- 25. Курышева Н. И., Деева И. Б., Деев А. И., Еричев В. П. Сравнительное изучение антирадикального действия антиглаукоматозных препаратов // Вестник офтальмологии. 1998. № 2. С. 6–9.
- 26. Курышева Н. И., Киселева Т. Н., Иртегова Е. Ю. Особенности венозного кровотока глаза при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН 2012. № 4. С. 24–31.
- 27. Курышева Н. И., Киселева Т. Н., Ходак Н. А. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. // Офтальмология. Т. 10. № 1 (2013). С. 26–31.
- 28. Лазарева А. К., Кулешова О. Н., Айдагулова С. В. Клиникоморфологические особенности дренажной системы глаза у пациентов с глаукомой // Бюллетень СО РАМН. 2013. № 4. С. 37–45.
- 29. Луцевич Е. Э., Васильева А. Е., Макашова Н. В., Антонова Л. Н., Страздень Е. Ю. Состояние венозного краниального и брахицефального кровотока у больных ПОУГ // Национальный журнал глаукома. Т. 12. № 4 (2013). С. 30–42.
- 30. Малишевская Т. Н., Астахов С. Ю. Современные представления об этиологии и патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с позиции закономерностей общепатологического процесса // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 4. С. 202–208.
- 31. Маркова Е. В., Баранов В. И., Даниленко О. А. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с

- псевдоэксфолиативной глаукомой // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. № 1. С. 72–74.
- 32. Мачехин В. А. К вопросу о новых представлениях патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Вестник ТГУ. Т. 19, Вып. 4, 2014. С. 1178–1182.
- 33. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей/ под ред. проф. Е. А. Егорова, проф. Ю. С. Астахова, проф. В. П. Еричева. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 27.
- 34. Нестеров А. П. Глаукома. М.: Медицина, 1982. 264 с.
- 35. Нестеров А. П. Глаукома. M. : Медицина, 1995. 256 c.
- 36. Нестеров А. П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2003. № 2. С. 47–48.
- 37. Нестеров А. П. Патогенез открытоугольной глаукомы: какая концепция наиболее правомерна. // Офтальмологические ведомости. 2008. № 4. С. 63–67.
- 38. Нестеров А. П., Егоров Е. А. Классификация глаукомы // Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е. А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 30–43.
- 39. Никифорова Е. Б., Карлова Е. В. Заболеваемость глаукомой в Самарской области за последние 5 лет: тенденции и перспективы // Аспирантский вестник Поволжья. 2015. № 5–6(Ч. II). С. 264–268.
- 40. Петров С. Ю. Целевой уровень внутриглазного давления в оценке гипотензивной эффективности антиглаукомных операций // Офтальмология. 2014. N 2014. 2
- 41. Петров С. Ю., Антонов А. А., Новиков И. А., Рещикова В. С., Пахомова Н. А. Возрастные изменения структуры и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза (обзор зарубежной литературы).

- Сообщ. 1. Структурные изменения // Национальный журнал глаукома. Т. 14. № 3 (2015). С. 80–86.
- 42. Поликарпов А. В., Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М., Оськов Ю. И., Шелепова Е. А. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Ч. 4. М., 2018. С. 46.
- 43. Рукина Д. А., Догадова Л. П., Маркелова Е. В., Абдуллин Е. А., Осыховский А. Л., Хохлова А. С. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2011. № 4. С. 162–165.
- 44. Рукина Д. А., Хохлова А. С., Иванис В. А. Дополнительный иммунологический критерий ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3(61). С. 29–31.
- 45. Светикова Л. А., Иомдина Е. Н., Киселева О. А. Биомеханические и биохимические особенности корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме // Росс. офтальмол. журнал. 2013. . № 2. С. 105–112.
- 46. Соколов В. А., Леванова О. А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. 2013. № 2. С. 136–141.
- 47. Соколов В. А., Леванова О. Н., Никифоров А. А. Матриксные металлопротеиназы —2 и —9 в слёзной жидкости у больных с первичной открытоугольной глаукомой// Национальный журнал глаукома. Т. 12. № 4 (2013). С. 21–29.
- 48. Старикова Д. И., Чурносов М. И. Современные представления о молекулярных основах этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Офтальмохирургия. 2017. № 3. С. 80–83.

- 49. Трунов А. Н., Бгатова Н. П., Еремина А. В., Дружинин И. Б., Пожидаева А. А., Трунова Л. А., Черных В. В. Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Аллергология и иммунология. Т. 17. № 2, Апрель 2016. С. 107–111.
- 50. Хохлова А. С., Кириенко А. В., Филина Н. В., Макелова Е. В. Локальная цитокиновая регуляция на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4 (58). С. 46–48.
- 51. Чередниченко Л. П., Барычева Л. Ю., Берновская А. А. Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы // Российский офтальмологический журнал. Т. 6, №2 (2013). С. 82–85.
- 52. Черных В. В. Влияние комплексной консервативной терапии на иммунобиохимические показатели в слёзной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. Т. 4. № 4 (2005). С. 20–24.
- 53. Черных В. В., Бгатова Н. П., Ермакова О. В., Орлов Н. Б., Трунов А. Н. Местный воспалительный процесс как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Ч. 2 // Национальный журнал глаукома. Т. 17. № 2 (2018). С. 3–10.
- 54. Черных В. В., Дружинин И. Б., Еремина А. В., Ходжаев Н. С., Коненков В. И., Бородин Ю. И., Бгатова Н. П., Пожидаева А. А., Трунов А. Н. Роль лимфатической системы в увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости // Офтальмохирургия. 2015. № 2. С. 74—79.
- 55. Черных В. В., Ходжаев Н. С., Трунов А. Н., Шваюк А. П., Горбенко О. М., Ермакова О. В., Братко В. И., Сафронов И. Д. Особенности патогенеза первичной открытоугольной глаукомы с

- нормализованным внутриглазным давлением, новые подходы к комплексному лечению // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т. 34, № 3. С. 6–12.
- 56. Черных В. В., Шваюк А. П., Горбенко О. М., Сафронов И. Д., Чехова Т. А., Трунов А. Н., Трунова Л. А. Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открыто-угольной глаукомы // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7., № 1. С. 28–31.
- 57. Черных В. В., Бгатова Н. П. Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости // Национальный журнал глаукома. Т. 18. № 1 (2018). С. 3—13.
- 58. Чернявская М. А., Ефремов А. В., Черных В. В. Взаимосвязь цитокинов в слезной и внутриглазной жидкости при меланоме хориоидеи // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2015. —Т. 20, № 3. С. 710–712.
- 59. Чинарев В. А., Галиакберова З. Р. Прогнозирование прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. № 3. С. 99–101.
- 60. Шпак А. А., Гехт А. Б., Дружкова Т. А., Козлова К. И., Гуляева Н. В. Соотношения нейротрофических факторов в слёзной жидкости и влаге передней камеры у больных с возрастной катарактой // Офтальмохирургия. 2017. № 1. С. 16–20.
- 61. Юрьева Т. Н., Грищук А. С., Савилов Е. Д., Михалевич И. М., Микова О. И., Новолодский А. И. Основные характеристики заболеваемости глаукомой в Иркутской области и их связь с организационнометодическими мероприятиями // Национальный журнал глаукома. Т. 13. № 3 (2014). С. 36–42.

- 62. Abegao Pinto L., Vandewalle E., De Clerck E., Marques-Neves C., Stalmans I. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma? // Acta Ophthalmol. 2013. Vol. 91. P. 514–520.
- 63. Acott T. S., Kelley M. J. Extracellular matrix in the trabecular meshwork // Exp. Eye. Res. 2008. Vol. 86. P. 543–561.
- 64. Agarwal P., Daher A. M., Agarwal R. Aqueous humor TGF—β2 levels in patients with open-angle glaucoma: A meta-analysis // Mol.Vis. —2015. Vol. 21. P. 612–620.
- 65. Alm A., Bill A. The oxygen supply to the retina, II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues // Acta. Physiol. Scand. 1972. Vol. 84. P. 306–319.
- 66. Alterman M., Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. II. Possible role in Bjerrum scotoma // Br. J. Ophthalmol. 1968. Vol. 52, № 1. P. 26–31.
- 67. Anderson D. R. Glaucoma, capillaries and pericytes. Blood flow regulation // Ophthalmologica. 1996. Vol. 210, № 5. P. 257–262.
- 68. Attwell D., Buchan A. M., Charpak S., Lauritzen M., Macvicar B. A., Newman E. A. Glial and neuronal control of brain blood flow // Nature. 2010. Vol. 468. P. 232–243.
- 69. Benitez-Del-Castillo J., Cantu-Dibildox J., Sanz-González S. M., Zanón-Moreno V., Pinazo-Duran M. D. Cytokine expression in tears of patients with glaucoma or dry eye disease: A prospective, observational cohort study // Eur. J. Ophthalmol. 2019. Vol. 29, № 4. P. 437–443
- 70.Bourne R. R., Jonas J. B., Flaxman S. R., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Parodi M. B., Pesudovs K., Price H., White R. A., Wong T. Y., Resnikoff S., Taylor H. R. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and

- in Eastern and Central Europe: 1990–2010 // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98, № 5. P. 629–638.
- 71. Bourne R. R., Taylor H. R., Flaxman S. R., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., White R. A., Wong T. Y., Resnikoff S., Jonas J. B. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990–2010: A Meta-Analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162229https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162229.
- 72.Braunger B. M., Fuchshofer R., Tamm E. R. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment // Eur. J. Pharm Biopharm. 2015. Vol. 95. —P. 173—181.
- 73. Bredesen D. E., Rao R. V., Mehlen P. Cell death in the nervous system // Nature. 2006. Vol. 443. P. 796–802.
- 74. Burgoyne C. F., Downs J. C. Premise and prediction how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head // J. Glaucoma. 2008. Vol. 17. P. 318–328.
- 75. Burgoyne C. F., Downs J. C., Bellezza A. J. The optic nerve head as biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage // Progr. Retin. Eye Res. 2005. Vol. 24. P. 19–73.
- 76. Casson R. J., Newland H. S., Muecke J., McGovern S., Abraham L., Shein W. K., Selva D., Aung T. Prevalence of glaucoma in rural Myanmar: the Meiktila Eye Study // Br. J. Ophthalmol. 2007. Vol. 91, № 6. P. 710—714.
- 77. Chaudhry H. A., Dueker D. K., Simmons R. J., Bellows A. R., Grant W. M. Scanning electron microscopy of trabeculectomy specimens in open-angle glaucoma //Am. J. Ophthalmol. 1979. Vol. 8, № 1. —P. 78–92.

- 78. Chen J., Miao Y., Wang X. H., Wang Z. Elevation of p-NR2A (S1232) by Cdk5/p35 contributes to retinal ganglion cell apoptosis in a rat experimental glaucoma model // Eye (Lond.). 2011. Vol. 25, № 5. P. 545–553.
- 79. Chinnery H. R., McMenamin P. G., Dando S. J. Macrophage physiology in the eye // Pflugers Arch. 2017. Vol. 469, № 3–4. P. 501–515.
- 80. Choi J., Jeong J., Cho H. S. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. Invest // Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. Vol. 47. P. 831–836.
- 81. Choi J., Kim K. H., Jeong J. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normaltension glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. Vol. 48, № 2. P. 104–111.
- 82. Choi W., Baumann B., Liu J. J., Clermont A. C., Feener E. P., Duker J. S., Fujimoto J. G. Measurement of pulsatile total blood flow in the human and rat retina with ultrahigh speed spectral / Fourier domain OCT // Biomed. Opt. Express. 2012. № 3. P. 1047–1061.
- 83. Chono I., Miyazaki D., Miyake H., Komatsu N., Ehara F., Nagase D., Kawamoto Y., Shimizu Y., Ideta R., Inoue Y. High interleukin—8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. P. 14533. doi: 10.1038/s41598–018–32725–3.
- 84. Chua J., Vania M., Cheung C. M., Ang M., Chee S. P., Yang H., Li J., Wong T. T. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes // Mol. Vis. 2012. Vol. 18. P. 431–438.
- 85. Clarc A. F. The cell and molecular biology of glaucoma: biomechanical factors in glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53, № 5. P. 2473–2475.

- 86. Cordeiro M. F., Migdal C., Bloom P., Fitzke F. W., Moss S. E. Imaging apoptosis in the eye Cell Death Dis // Eye (Lond.). 2011. Vol. 5. P. 545–553.
- 87. Costa V. P., Arcieri E. S., Harris A. Blood pressure and glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 93, № 10. P. 1276–1282.
- 88. Csősz É., Deák E., Tóth N., Traverso C. E., Csutak A., Tőzsér J. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humor reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications // FEBS Open Bio. 2019. Vol. 9, № 5. P. 1020–1028.
- 89. De Groef L., Van Hove I., Dekeyster E., Stalmans I., Moons L. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. Vol. 54, № 12. P. 7756–7763.
- 90. De Groef L., Van Hove I., Dekeyster E., Stalmans I., Moons L. MMPs in the neuroretina and optic nerve: modulators of glaucoma pathogenesis and repair? // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. Vol. 55, № 3. P. 1953—1964.
- 91. Deokule S., Weinreb R. N. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma // Can. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 43. P. 302–307.
- 92. Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy // Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 81, № 3. P. 163–221.
- 93. Ducournau D. Systematisation vasculaire de la choroide. Lyon: Association Corporative des Etudiants en Medecine de Lyon. 1979. P. 17–22.
- 94. Engel L. A., Muether P. S., Fauser S., Hueber A. The effect of previous surgery and topical eye drops for primary open-angle glaucoma on cytokine expression in aqueous humor // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2014. Vol. 252, № 5. P. 791–799.

- 95. Farber M. D. National Registry for the Blind in Israel: estimation of prevalence and incidence rates and causes of blindness // Ophthalmic Epidemiol. 2003. Vol. 10, № 4. P. 267–277.
- 96. Fechtner R. D., Weinreb R. N. Mechanisms of optic nerve damage in primary open-angle glaucoma // Surv Ophthalmol. 1994. Vol. 39. P. 23–42.
- 97. Fine B., Janoff M., Stone R. A. Clinicipathologic study of four cases of primary open-angle glaucoma compared to normal eyes // Am. J. Ophthal. 1981. Vol. 91. P. 88–105
- 98. Flammer J., Org S., Costa V. P. The impact of ocular blood flow in glaucoma // Prog. Retin. Eye Res. 2002. Vol. 21. P. 359–393.
- 99.Flaxman S. R., Bourne R. R. A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M. V., Das A., Jonas J. B., Keeffe J., Kempen J. H., Leasher J., Limburg H., Naidoo K., Pesudovs K., Silvester A., Stevens G. A., Tahhan N., Wong T. Y., Taylor H. R. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis // Lancet Glob. Health. 2017. № 12. P.e1221—e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
- 100. Freedman J., Iserovich P. Pro-inflammatory cytokines in glaucomatous aqueous and encysted Molteno implant blebs and their relationship to pressure // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. Vol. 54, № 7. P. 4851—4855.
- 101. Fuchsjager-Mayrl G., Georgopoulos M., Hommer A. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow relationship in patients with primary openangle glaucoma and ocular hypertension // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. Vol. 51. P. 1289–1296.
- 102. Gajda-Derylo B., Stahnke T., Struckmann S., Warsow G., Birke K., Birke M.T., Hohberger B., Rejdak R., Fuellen G., Jünemann A. G. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following

- trabeculectomy // Biosci. Rep. 2019. Vol. 39, № 5. doi: 10.1042/BSR20181894.
- 103. Galassi F., Giambene B., Varriale R. Systemic dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. Vol. 52. P. 4467–4471.
- 104. Garhofer G., Zawinka C., Resch H., Huemer K. H., Schmetterer L., Dorner G. T. Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open-angle glaucoma // J. Glaucoma. 2004. Vol. 13. P. 340–344.
- 105. Grieshaber M. C., Mozaffarieh M., Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? // Surv. Ophthalmol. 2007. Vol. 52, № 2. P. 144–154.
- 106. Gugleta K., Kochkorov A., Waldmann N., Polunina A., Katamay R., Flammer J., Orgul S. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012. Vol. 250. P. 589–594.
- 107. Harder D. R., Madden J. A. Cellular mechanism of force development in cat middle cerebral artery by reduced pCO2 // Pflugers Arch. 1985. Vol. 403, № 4. P. 402–406.
- 108. Harris A., Spaeth G., Wilson R. Nocturnal ophthalmic arterial hemodynamics in primary open-angle glaucoma // J. Glaucoma. 1997. Vol. 6. P. 170–174.
- 109. Hayreh S. S. Ischemic optic neuropathies. Springer. 2011. 456 p.
- 110. Hayreh S. S., Bill A., Sperber G. O. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1994. Vol. 232, № 12. P. 745–752.

- 111. Hayreh S. S., March W., Anderson D. R. Pathogenesis of block of rapid orthograde axonal transport by elevated intraocular pressure // Exp. Eye Res. 1979. Vol. 28. P. 515–523.
- 112. Hayreh S. S., Revie I. H., Edwards J. Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve changes in glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 1970. Vol. 54. P. 461–472.
- 113. Heijl A., Leske M., Bengtsson B. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Results from the early manifest glaucoma trial // Arch. Ophthalmol. 2002. Vol. 120. P. 1268–1279.
- 114. Helin-Toiviainen M., Rönkkö S., Puustjärvi T., Rekonen P., Ollikainen M., Uusitalo H. Conjunctival matrix metalloproteinases and their inhibitors in glaucoma patients // Acta Ophthalmol. 2015. Vol. 93, № 2. P. 165—171.
- 115. Hernandez M. R., Miao H., Lukas T. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy // Progress. Brain. Res. 2008. Vol. 173. P. 353–373.
- 116. Hiroishi H. Ueber das Verhaeltnis zwischen Augendruck und Blutdruck in den episcleralen Venen und den Wirbelvenen // Arch. Ophthalmol. — 1924. — Vol. CXIII.
- 117. Huang A. S., Mohindroo C., Weinreb R. N. Aqueous Humor Outflow Structure and Function Imaging At the Bench and Bedside: A Review // J. Clin Exp. Ophthalmol. 2016. Vol. 7, № 4. P. 578.
- 118. Huang H. Y., Luther S. A. Expression and function of interleukin-7 in secondary and tertiary lymphoid organs // Seminars in Immunology. 2012. Vol. 24, № 3. P. 175–189.
- 119. Huang P., Zhang S. S., Zhang C. Erratum: The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy // J. Ocul. Biol. Dis. Infor. 2009. Vol. 2, № 3. P. 98–103.

- 120. Ikushima H., Miyazono K. Biology of transforming growth factor-β signaling // Current Pharmaceutical Biotechnology. 2011. Vol. 12, № 12. P. 2099–2107.
- 121. Iolyeva M., Aebischer D., Proulx S. T., Willrodt A. H., Ecoiffier T., Häner S., Bouchaud G, Krieg C., Onder L., Ludewig B., Santambrogio L., Boyman O., Chen L., Finke D., Halin C. Interleukin-7 is produced by afferent lymphatic vessels and supports lymphatic drainage // Blood. 2013. Vol. 122, № 13. P. 2271–2281.
- 122. Izzotti A., Ceccaroli C., Longobardi M. G., Micale R. T., Pulliero A., La Maestra S., Saccà S.C. Molecular Damage in Glaucoma: from Anterior to Posterior Eye Segment. The MicroRNA Role // Microrna. 2015. Vol. 4, № 1. P. 3–17.
- 123. Izzotti A., Sacca S. C., Longobardi M., Cartiglia C. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2010. Vol. 128. P. 724–730.
- 124. Johnson D. H. Trabecular meshwork and uveoscleral outflow models // Glaucoma. 2005. Vol. 14, № 4. P. 308–310.
- 125. Jonas J. B., George R., Asokan R., Flaxman S. R., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Price H., Vijaya L.., White RA., Wong T. Y., Resnikoff S., Taylor H. R.., Bourne R. R. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in Central and South Asia: 1990–2010 // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98, № 5. P. 592–598.
- 126. Junglas B., Kuespert S., Seleem A. A., Struller T., Ullmann S., Bösl M., Bosserhoff A., Köstler J., Wagner R., Tamm E. R., Fuchshofer R. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork // Am. J. Pathol. —2012. Vol. 180, № 6. P. 2386—2403.

- 127. Kaiser H., Flammer J., Hendrickson P. Ocular Blood Flow. Karger Basel, 1997. P. 120–127.
- 128. Kajdaniuk D., Marek B., Borgiel-Marek H., Kos-Kudla B. Transform-ing growth factor β1 (TGFβ1) in physiology and pathology // Endokrynol. Pol. 2013. —Vol. 64, № 5. —P. 384–396.
- 129. Keeffe J., Taylor H. R., Fotis K., Pesudovs K., Flaxman S. R., Jonas J. B., Leasher J., Naidoo K., Price H., White R. A., Wong T. Y., Resnikoff S., Prevalence and causes of vision loss in Southeast Asia and Oceania: 1990—2010 // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98, № 5. P. 586–591.
- 130. Khairallah M., Kahloun R., Flaxman S. R., Jonas J. B., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Price H., White R. A., Wong T. Y., Resnikoff S., Taylor H. R., Bourne R. R. Vision Loss Expert Group. Prevalence and causes of vision loss in North Africa and the Middle East: 1990–2010 // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98, № 5. P. 605–611.
- 131. Khalef N., Labib H., Helmy H., El Hamid M. A., Moemen L., Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract // Electron Physician. 2017. Vol. 9, № 2. P. 3833–3837.
- 132. Kim M., Johnston M. G., Gupta N., Moore S., Yücel Y. H. A model to measure lymphatic drainage from the eye. Exp. Eye Res. 2011. Vol. 93, № 5. P. 586–591.
- 133. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M., Himori N., Kunimatsu-Sanuki S., Maruyama K., Nakazawa T. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes // Ocul. Immunol. Inflamm. 2018. Vol. 26, № 8. P. 1177–1188.
- 134. Kondo M., Wang L., Bill A. The role of nitric oxide in hyperemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats // Acta Ophthalmol. Scand. 1997. Vol. 75, № 3. P. 323–325.

- 135. Kurysheva N. I., Parshunina O. A., Shatalova E. O., Kiseleva T. N. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary openangle glaucoma // Curr. Eye Res. 2017. Vol. 42, № 3. P. 411–417.
- 136. Lange N., Kaup M., Daneljan L., Predel H. G., Remky A., Arend O. 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability // J. Hum. Hypertens. 2006. Vol. 20. P. 137–142.
- 137. Leber T. Die zirkulation des auges // Graefe-Saemisch`s Handbuch der gesamten Augenheilkunde. Leipzig, 1903. Bd. 2.
- 138. Leske M. C. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings // Curr. Opin. Ophthalmol. 2009. Vol. 20. P. 73–78.
- 139. Leske M., Heijl A., Hussein M. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. The early manifest glaucoma tria // Arch. Ophthalmol. 2003. Vol. 121. P. 48–56.
- 140. Levine D. N. Spontaneous pulsation of the retinal veins // Microvasc Res. 1998. Vol. 56, № 3. P. 154–165.
- 141. Liang Y., Downs J. C., Fortune B., Cull G., Cioffi G. A., Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. Vol. 50. P. 2154–2160.
- 142. Markiewicz L., Pytel D., Mucha B., Szymanek K., Szaflik J., Szaflik J. P., Majsterek I. Altered Expression Levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL—1β as a Risk Factor for the Elevated IOP and Optic Nerve Head Damage in the Primary Open-Angle Glaucoma Patients // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. 812503. doi: 10.1155/2015/812503.
- 143. Martus P., Stroux A., Budde W. M. Predictive factors for pro-gressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma // Am. J. Ophthalmol. 2005. № 6. P. 999–1009.

- 144. McMenamin P. G., Saban D. R., Dando S. J. Immune cells in the retina and choroid: Two different tissue environments that require different defenses and surveillance // Progress in Retinal and Eye Research. 2018. // https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.12.002.
- 145. Memarzadeh F., Ying-Lai M., Chung J. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. Vol. 51. P. 2872–2877.
- 146. Meyer O. Die Latente chronische Entzundung der Jugularvenen // Zentralblf Innere Med. 1924. Vol. 37. P. 212.
- 147. Meyer-Schwickerath R., Kleinwchter T., Firsching R., Papenfuss H. D. Central retinal venous outflow pressure // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1995. Vol. 233, № 12. P. 783–788.
- 148. Morgan W. H., Hazelton M. L., Azar S. L., House P. H., Yu D.-Y., Cringle S. J., Balaratnasingam C. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects // Ophthalmology. 2004. Vol. 111. P. 1489–1494.
- 149. Morgan W. H., Hazelton M. L., Yu D.-Y. Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon // Prog. Ret. Eye Res. 2016. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.06.003.
- 150. Muller H. Anatomische Beitrge zur Qphthalmologie: Ueber Nervean Veranderungen an der Eintrittsstelle'des Schnerven // Arch. Ophthalmol. 1858. Vol. 41. P. 1.
- 151. Muratov S., Podbielski D. W., Jack S. M. Preference-based disease-specific health-related quality of life instrument for glaucoma: a mixed methods study protocol // BMJ Open. 2016. Vol. 8, № 6. e012732. doi: :10.1136/bmjopen-2016-012732.
- 152. Murphy-Ullrich J. E., Downs J. C. The Thrombospondin1-TGF-β Pathway and Glaucoma // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 31, № 7. P. 371–375.

- 153. Naidoo K. 1, Gichuhi S., Basáñez M. G., Flaxman S. R., Jonas J. B., Keeffe J., Leasher J. L., Pesudovs K., Price H., Smith J. L., Turner H. C., White R. A., Wong T. Y., Resnikoff S., Taylor H. R., Bourne R. R.; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in sub-Saharan Africa: 1990–2010 // Br. J. Ophthalmol. 2014. Vol. 98, № 5. P. 612–618.
- 154. Nakao S., Hafezi-Moghadam A., Ishibashi T. Lymphatics and Lymphangiogenesis in the Eye // J. Ophthalmology. 2012. P. 783163. doi: 10.1155/2012/783163.
- 155. Nga A. D., Yap S. L., Samsudin A., Abdul-Rahman P. S. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma a quantitative study // BMC Ophthalmol. 2014. Vol. 14. P. 33.
- 156. Nicolela M. T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma // Can. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 43, № 3. P. 337—341.
- 157. Nucci C., Martucci A., Giannini C., Morrone L. A., Bagetta G., Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma // Eye (Lond). 2018. Vol. 32, № 5. P. 938–945.
- 158. Nucci C., Tartaglione R., Rombola L., Morrone L. A., Fazzi E. Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP)-induced retinal ganglion cell death in rat // Neurotoxicology. 2005. Vol. 26, № 5. P. 935–941.
- 159. Oddone F., Roberti G., Micera A., Busanello A., Bonini S., Quaranta L., Agnifili L., Manni G. Exploring Serum Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Across Glaucoma Stages // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 1. e0168565. doi: 10.1371/journal.pone.0168565. eCollection.

- 160. Ofri R. Intraocular pressure and glaucoma // Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract. 2002. № 2. P. 391–406.
- 161. Orgul S., Meyer P., Cioffi G. A. Physiology of blood flow regulation and mechanisms involved in optic nerve perfusion // J. Glaucoma. 1995. Vol. 4. P. 427–443.
- 162. Osol G., Halpern W. Myogenic properties of cerebral blood vessels from normotensive and hypertensive rats // Am. J. Physio. — 1985. — Vol. 249, № 5. —P. 914–921.
- 163. Page-McCaw A., Ewald A. J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2007. № 8. P. 221–233.
- 164. Pantalon A., Obadă O., Constantinescu D., Feraru C., Chiseliță D. Inflammatory model in patients with primary open angle glaucoma and diabetes // Int. J. Ophthalmol. 2019. Vol. 12, № 5. P. 795–801.
- 165. Peng H., Sarwar Z., Yang X. P., Peterson E. L., Xu J., Janic B., Rhaleb N., Carretero O. A., Rhaleb N. E. Profibrotic Role for Interleukin—4 in Cardiac Remodeling and Dysfunction // Hypertension. 2015. Vol. 66, № 3. P. 582–589.
- 166. Plange N., Kaup M., Arend O. Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006. Vol. 244. P. 978–983.
- 167. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbar haemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 90, № 12. P. 1501—1504.
- 168. Poniatowski L., Wojdasiewicz P., Gasik R., Szukiewicz D. Transform-ing growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications // Mediators Inflamm. 2015. Vol. 2015. P. 137823. doi: 10.1155/2015/137823.

- 169. Quigley H. A., West S. K., Rodriguez J., Munoz B., Klein R., Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER // Arch. Ophthalmol. 2001. Vol. 119. P. 1819–1826.
- 170. Rego A. C., Oliveira C. R. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases // Neurochem. Res. 2003. Vol. 28, № 10. P. 1563–1574.
- 171. Resch H., Garhofer G., Fuchsja ger-Mayrl G., Hommer A., Schmetterer L. Endothelial dysfunction in glaucoma // Acta Ophthalmol. 2009. Vol. 87. P. 4–12.
- 172. Reyes N. J., O'Koren E. G, Saban D. R. New insights into mononuclear phagocyte biology from the visual system // Nat. Rev. Immunol. 2017. Vol. 17, № 5. P. 322–332.
- 173. Riva C. E., Hero M., Titze P., Petrig B. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1997. Vol. 235. P. 618–626.
- 174. Riva C. E., Logean E., Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina // Prog. Retin. Eye Res. 2005. Vol. 24. P. 183–215.
- 175. Rosenberg T., Klie F. Current trends in newly registered blindness in Denmark // Arch. Ophthalmol. 2008. Vol. 126. P. 527–530.
- 176. Sacca S. C., Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye // Sour. Progr. Brain Research. 2008. Vol. 173. P. 385–407.
- 177. Sahay P., Rao A., Padhy D., Sarangi S., Das G., Reddy M. M., Modak R. Functional Activity of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Tears of Patients With Glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017. Vol. 58, № 6. P.BIO106–BIO113. doi: 10.1167/iovs.17–21723.

- 178. Sarenac Vulovic T. S., Pavlovic S. M., Zdravkovic N. S. Proinflammatory Cytokines Induce XFG Development // Ocul. Immunol. Inflamm. 2016. Vol. 24, № 6. P. 671 677.
- 179. Schlotzer-Schrehardt U., Lommatzsch J., Kchle M., Konstas A. G., Naumann G. O. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome / glaucoma and primary open-angle glaucoma // J. Glaucoma. 2005. Vol. 14, № 1. P. 64–69.
- 180. Schoenberg M. J. Prismoscopic perimetry of the macular area: a new method of mapping out paracentral scotomas and other defects in the visual fields // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1929. Vol. 27. P. 245–262.
- 181. Seo J. H., Park K. H., Kim Y. J., Yoo Y. C., Kang S. H., Kim D. M. Differences in the histopathology and matrix metalloproteinase expression in Tenon's tissue of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma // Korean J. Ophthalmol. 2008. Vol. 22, № 1. P. 37–42.
- 182. Shibata M., Sugiyama T., Kurimoto T., Oku H., Okuno T., Kobayashi T., Ikeda T. Involvement of glial cells in the autoregulation of optic nerve head blood flow in rabbits // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53. P. 3726–3732.
- 183. Shpak A. A., Guekht A. B., Druzhkova T. A., Kozlova K. I., Gulyaeva N. V. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Age-related Cataract // Curr. Eye Res. 2018. Vol. 43, № 2. P. 224–231.
- 184. Sihota R., Goyal A., Kaur J., Gupta V., Nag T. C. Scaning electron microscopy of the trabecular meshwork: Understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma // Indian J. Ophthalmol. 2012. Vol. 60, № 3. P. 183–188.
- 185. Song M. M., Lei Y., Wu J. H., Sun X. H. The progress of studies on aqueous humor dynamics abnormality induced by trabecular meshwork and Schlemm

- canal endothelial cell senescence and its relation with glaucoma // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. —2017. Vol. 53, № 11. P. 868–873.
- 186. Song P., Wang J., Bucan K., Theodoratou E., Rudan I., Chan K. Y. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: A systematic analysis // J. Glob. Health. 2017. Vol. 7, № 2. P. 020705. doi: 10.7189/jogh.07.020705.
- 187. Sonoda K. H. Natural Immunity and Ocular Inflammation // Fukuoka Igaku Zasshi. 2016. Vol. 107, № 12. P. 205–212.
- 188. Stevens G. A., White R. A., Flaxman S. R., Price H., Jonas J. B., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Resnikoff S., Taylor H., Bourne R. R; Vision Loss Expert Group. Global prevalence of vision impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990–2010 // Ophthalmology. 2013. Vol. 120, № 12. P. 2377–2384.
- 189. Stone E. M., Fingert J. H., Alward W. L. Nguyen T. D., Polansky J. R., Sunden S. L. F., Nishimura D., Clark A. F., Nystuen A., Nichols B. E., Mackey D. A., Ritch R., Kalenak J. W., Craven E. R., Sheffield V. C. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma // Science. 1997. Vol. 275. P. 668–670.
- 190. Takai Y., Tanino M., Obira A. Multiple cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53, № 1. P. 241—247.
- 191. Taurone S., Ripandelli G., Pacella E., Bianchi E., Plateroti A. M., De Vito S., Plateroti P., Grippaudo F. R., Cavallotti C., Artico M. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines // Mol. Med. Rep. 2015. Vol. 11, № 2. P. 1384–1390.

- 192. Tektas O. Y., Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma // Exp. Eye Res. 2009. Vol. 88, № 4. P. 769–775.
- 193. Ten Berge J. C., Fazil Z., Van Den Born I., Wolfs R. C. W., Schreurs M. W. J., Dik W.A., Rothova A. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract // Acta Ophthalmol. 2019. Vol. 97, № 2. P. 185–192.
- 194. Terminology and guidelines for glaucoma; 4-th edition. 2014. 79 c.
- 195. Tham Y. C., Li X., Wong T. Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. P. 2081–2090.
- 196. Tielsch J. M., Katz J., Sommer A. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment // Arch. Ophthalmol. 1995. Vol. 113. P. 216–221.
- 197. Tong Y., Zhou Y. L., Zheng Y., Biswal M., Zhao P. Q., Wang Z. Y. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma // Int. J. Ophthalmol. 2017. Vol. 10, № 6. P. 925–930.
- 198. Trejo-Reveles V., McTeir L., Summers K., Rainger. An analysis of anterior segment development in the chicken eye // J. Mech. Dev. 2018. Vol. 150 P. 42–49.
- 199. Trump B. F., Berezesky I. K. The mechanisms of calcium mediated cell injury and cell death // New Horiz. 1996. № 4. P. 139–150.
- 200. Tso M. O., Shih C. Y., McLean I. W. Is there a blood-brain barrier at the optic nerve head? // Arch. Ophthalmol. 1975. Vol. 93, № 9. P. 815—825.
- 201. Tymianski M., Charlton M. P., Carlen P. L. et al. Source specificity of early calcium neurotoxicity in cultured embryonic spinal neurons // J. Neurosci. 1993. Vol. 13, № 5. P. 2085–2104.

- 202. Uzel M. M., Elgin U., Boral B., Çiçek M., Şen E., Şener B., Yılmazbaş P. The effect of trabeculectomy on serum brain-derived neurotrophic factor levels in primary open-angle glaucoma // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2018. Vol. 256, № 6. P. 1173–1178.
- 203. Van Buskirk E. M. Glaucomatous optic neuropathy // Am. J. Ophthalmol. 1992. Vol. 113. P. 447–452.
- 204. Van Buskirk E. M. Glaucomatous optic neuropathy // J. Glaucoma. 1994. Vol. 3. P. 2–4.
- 205. Vonarbourg C., Diefenbach A. Multifaceted roles of interleukin-7 signaling for the development and function of innate lymphoid cells // Seminars in Immunology. 2012. Vol. 24, № 3. P. 165–174.
- 206. Vorwerk C. K., Lipton S. A., Zurakowski D., Hyman B. T., Sabel B. A., Dreyer E. B. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996. Vol. 37, № 8. P. 1618–1624.
- 207. Waldmann N., Kochkorov A., Orgul S., Gugleta K. The prognostic value of retinal vessel analysis in primary open-angle glaucoma // Acta Ophthalmol. 2016. Vol. 94. P. e474-480. doi: 10.1111/aos.13014.
- 208. Wang K., Read A. T., Sulchek T., Ethier C. R. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma // Exp. Eye. Res. 2017. Vol. 158. P. 3–12.
- 209. Wang X., Ng Y. K., Tay S.S. Factors contributing to neuronal degeneration in retinas of experimental glaucomatous rats // J. Neurosci. Res. 2005. № 5. P. 674–689.
- 210. Weigert G., Findl O., Luksch A. Effects of moderate changes in intraocular pressure on ocular hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and healthy controls // Ophthalmology. 2005. Vol. 112. P. 1337–1342.
- 211. Wiggs J. L. Genetic etiologies of glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2007. Vol. 125, № 1. P. 30–37.

- 212. Wolf S., Arend O., Sponsel W. E., Schulte K., Cantor L. B., Reim M. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma // Ophthalmology. 1993. Vol. 100, № 10. P. 1561–1566.
- 213. Wong A. A., Brown R. E. A neurobehavioral analysis of the prevention of visual impairment in the DBA/2J mouse model of glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53, № 9. P. 5956–5966.
- 214. Wong M., Huang P., Li W., Li Y., Zhang S. S., Zhang C. T-helper1/T-helper2 cytokine imbalance in the iris of patients with glaucoma // PLoS One. 2015. Vol. 10, № 3. P. e0122184.
- 215. Wordinger R. J., Sharma T., Clark A. F. The role of TGF—β2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 30, № 2–3. P. 154–162.
- 216. Xu L., Wang Y., Li Y., Wang Y., Cui T., Li J., Jonas J. B. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study // Ophthalmology. 2006. Vol. 113, № 7. P. 1134.e1–11.
- 217. Xu S. L., Gao Z. Z., Wang Y., Chen J. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitors on the scleral tissue of lamina cribrosa in rat with experimental chronic ocular hypertension // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2009. Vol. 45, № 3. P. 260–265.
- 218. Yang X. J, Ge J., Zhuo Y. H. Role of mitochondria in the pathogenesis and treatment of glaucoma // Chin. Med. J. (Engl). 2013. Vol. 126, № 22. P. 4358–4365.
- 219. Yaoeda K., Shirakashi M., Fukushima A. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma // Acta Ophthalmol. Scand. 2003. Vol. 81. P. 253–259.
- 220. Yu A. L., Birke K., Moriniere J., Welge-Lüssen U. TGF—beta 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. —2010. Vol. 51, № 11. P. 5718–5723.

- 221. Yücel Y. H., Johnston M. G., Ly T., Patel M., Drake B., Gümüş E., Fraenkl S., Moore S., Tobbia D., Armstrong D., Horvath E., Gupta N. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel «uveolymphatic» outflow pathway // Exp. Eye Res. 2009. Vol. 89, № 5. P. 810–809.
- 222. Zeitz O., Galambos P., Wagenfeld L. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery // Br. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 90. P. 1245–1248.
- 223. Zeng H. L., Shi J. M. The role of microglia in the progression of glaucomatous neurodegeneration a review // Int. J. Ophthalmol. 2018. Vol. 11, № 1. P. 143–149.