

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

**Ю. В. Малышева** — ФГАУ «НМИЦ «МНТК 'Микрохирургия глаза' им. акад. С. Н. Фёдорова»» Минздрава России, Иркутский филиал, врач-офтальмолог; **Н. В. Волкова** — ФГАУ «НМИЦ «МНТК 'Микрохирургия глаза' им. акад. С. Н. Фёдорова»» Минздрава России, Иркутский филиал, заведующая научно-образовательным отделом; ФГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии; ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры глазных болезней, кандидат медицинских наук; **Ю. В. Курсакова** — ФГАУ «НМИЦ «МНТК 'Микрохирургия глаза' им. акад. С. Н. Фёдорова»» Минздрава России, Иркутский филиал, заведующая лабораторией.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE ORGAN OF VISION IN PATIENTS WITH OPEN-ANGLE GLAUCOMA

**Ju. V. Malysheva** — S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk branch, Ophthalmologist; **N. V. Volkova** — S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk branch, Head of the Scientific and Educational Department; Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Associate Professor of Department of Ophthalmology; Irkutsk State Medical University, Associate Professor of Department of Eye Diseases, PhD; **Ju. V. Kursakova** — S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk branch, Head of the Laboratory.

Дата поступления — 30.01.2020 г.

Дата принятия в печать — 05.03.2020 г.

**Малышева Ю. В., Волкова Н. В., Курсакова Ю. В.** Клинико-иммунологическая оценка патологических изменений органа зрения у больных с открытоугольной глаукомой. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (1): 237–241.

**Цель:** клиническая оценка нейродегенеративных и воспалительных изменений органа зрения и выявление взаимосвязи этих изменений с концентрацией TGF- $\beta$  и MMP-9 во влаге передней камеры и в слезной жидкости у больных с развитой стадией открытоугольной глаукомы. **Материал и методы.** Проведено проспективное обследование 26 пациентов с развитой стадией открытоугольной глаукомы и 22 пациентов без изменений гидродинамики глаза с определением концентрации TGF- $\beta$  и MMP-9 в слезной жидкости и во влаге передней камеры. **Результаты.** Выявлено статистически значимое снижение концентрации MMP-9 у пациентов с глаукомой в 1,62 раза в слезной жидкости ( $p < 0,01$ ) и в 2,17 раза во влаге передней камеры ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля. Установлена статистически значимая обратная взаимосвязь между MMP-9 слезной жидкости и показателем, характеризующим клиническую картину воспалительной реакции конъюнктивы ( $p = 0,02$ ), и прямой взаимосвязь концентрации MMP-9 слезной жидкости и толщины слоя нервных волокон ( $p = 0,02$ ). **Заключение.** Выявлены корреляции между степенью выраженности воспалительной реакции конъюнктивы, нейродегенеративных изменений и содержанием MMP-9 в слезной жидкости и влаге передней камеры пациентов с открытоугольной глаукомой.

**Ключевые слова:** открытоугольная глаукома, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , матриксная металлопротеиназа 9.

**Malysheva JuV, Volkova NV, Kursakova JuV.** Clinical and immunological evaluation of pathological changes in the organ of vision in patients with open-angle glaucoma. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (1): 237–241.

**The purpose** is to perform clinical assessment of neurodegenerative and inflammatory changes in the visual organ in patients with advanced open-angle glaucoma and to identify the relationship between the degree of neurodegenerative and inflammatory changes. **Material and Methods.** Prospective examination of 26 patients with advanced open-angle glaucoma and 22 patients without changes in eye hydrodynamics with determination of TGF- $\beta$  and MMP-9 concentrations in lacrimal and anterior chamber aqueous humor. **Results.** There was a statistically significant decrease in the concentration of MMP-9 in patients with glaucoma by 1.62 times in the lacrimal fluid ( $p < 0.01$ ) and by 2.17 times in the anterior chamber aqueous humor ( $p < 0.05$ ) in comparison with the control group. There was a statistically significant inverse relationship between MMP-9 in the lacrimal and the indicator characterizing a clinical picture of inflammatory reaction of the conjunctiva ( $p = 0.02$ ) and direct interdependence of the concentration of MMP-9 in the lacrimal and the thickness of the nerve fiber layer ( $p = 0.02$ ). **Conclusion.** The study revealed correlations between the degree of severity of the conjunctival inflammatory response, neurodegenerative changes, and the content of MMP-9 in the lacrimal and aqueous humor of the anterior chamber of patients with open-angle glaucoma.

**Key words:** open-angle glaucoma, transforming growth factor  $\beta$ , matrix metalloproteinase 9.

**Введение.** Первичная открытоугольная глаукома признана мультифакторным заболеванием, характеризующимся развитием специфической глаукомной нейрооптикопатии вследствие дистрофических изменений в дренажной системе глазного яблока, повышения внутриглазного давления и нарушения регионарной гемодинамики [1].

Кроме того, существуют данные, что прогрессивное течение глаукомного нейродегенеративного процесса может быть обусловлено наличием хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушением метаболизма тканей [2, 3]. Одной из теорий патогенеза открытоугольной глаукомы является иммунологическая, в связи с чем становится акту-

альным изучение цитокинового профиля у пациентов с глаукомой с прицельным исследованием белков, обладающих про- и противовоспалительной, нейродегенеративной и фиброгенной активностью [3–5].

Проведены исследования, согласно которым в патогенезе избыточного рубцевания после глаукомной хирургии ключевую роль играет нарушение процессов синтеза и деградации коллагена вследствие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов, о действии которых существуют лишь отдельные, несистематизированные сведения [4–6]. Доказано участие трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) в процессах регенерации и репарации тканей, которые регулируют синтез и деградацию коллагена, а также процесс фиброобразования в тканях организма [7–10]. Однако значение этих факторов как в патогенезе глаукомы, так

и в механизмах неадекватного формирования путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомных операций не выяснено.

**Цель:** клиническая оценка нейродегенеративных и воспалительных изменений органа зрения и выявление взаимосвязи этих изменений с концентрацией TGF- $\beta$  и MMP-9 во влаге передней камеры и в слезной жидкости у больных с развитой стадией открытоугольной глаукомы.

**Материал и методы.** Проведено проспективное обследование 48 пациентов офтальмологического профиля. Исследование придерживалось принципов Хельсинкской декларации. Письменное информированное согласие получено от всех пациентов. В основную клиническую группу включены 26 пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы в возрасте от 50 до 62 лет с суб- и декомпенсированным уровнем внутриглазного давления на максимальном гипотензивном медикаментозном режиме. Контрольную группу составили 22 пациента соответствующего возраста с наличием начальной катаракты без изменений гидродинамики глаза.

Критерием исключения служило наличие системных, аутоиммунных, ревматоидных заболеваний и сахарного диабета.

Все пациенты клинической группы прооперированы методом непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ). Пациентам контрольной группы выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы.

Обследование пациентов проводилось в предоперационном периоде с использованием комплекса высокотехнологичных методов диагностики, в их числе: компьютерная периметрия (Ocupus-600); исследование офтальмотонуса и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза на приборе ORA; оптическая когерентная томография (ОКТ) центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва (Optovue) с определением средней толщины ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), их изменения в верхних и нижних квадрантах; инструментальное исследование эпителии роговицы с определением его толщины в центральной зоне.

Для стандартизации результатов исследования за 48 часов до операции всем пациентам была отменена местная медикаментозная терапия, а за 28 дней все пациенты клинической группы были переведены на единую схему местной медикаментозной терапии (тимолол, бринзоламид/дорзоламид, бримонидин). Пациенты контрольной группы никаких местных препаратов не использовали.

Оценка степени воспалительной реакции конъюнктивы проводилась на основании данных биомикроскопии в соответствии с разработанной классификацией.

Так, состояние конъюнктивы определялось степенью выраженности сосудистой инъекции, при этом интактная конъюнктура оценивалась в 0 баллов, сосудистая инъекция от слабой степени до выраженной оценивалась от 1 до 3 баллов соответственно.

Штопорообразный ход сосудов и наличие субконъюнктивальных кровоизлияний соответствовали 1 баллу, а сосудистые шунты в верхнем своде — 2 баллам, которые добавляли к исходной классификации.

Слезную жидкость в количестве 100 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода перед хирургическим лечением. Забор влаги передней камеры в количестве 100 мкл проводился

интраоперационно с помощью инсулинового шприца с иглой 30 gauge. Исследование концентрации TGF- $\beta$  и MMP-9 в слезной жидкости проводили методом ИФА с использованием набора human TGF- $\beta$  и human MMP-9 ELISA.

**Статистический анализ** результатов исследования выполнен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0 и MedCalc v. 18.2.1 и включал следующие этапы:

1. Дескриптивный анализ (описательная статистика результатов исследований). Показатели групп проверены на нормальное распределение по критерию Колмогорова — Смирнова. Вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна — Уитни. Для групп из описательной статистики просчитывались: медиана (Me), интерквартильный размах IQR. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ( $p < 0,05$ ).

2. Многофакторный регрессионный анализ (установления причинной связи) использовался для определения значений ряда зависимых переменных по известным значениям других независимых переменных. Статистической оценкой, отражающей характер вхождения зависимых величин в уравнение, служит коэффициент множественной детерминации  $R^2$ , описывающий степень согласованных изменений зависимой величины уравнения регрессии независимыми величинами.

**Результаты.** Выявлено, что средняя толщина СНВС перипапиллярной зоны у пациентов клинической группы варьировалась от 62 до 100  $\mu\text{m}$ , составляя в среднем  $77,1 \pm 17,3 \mu\text{m}$ , что на 21,1% меньше, чем у лиц группы контроля ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Сравнительный анализ показателей толщины ганглиозного комплекса сетчатки пациентов обеих групп установил ее статистически значимое снижение при глаукоме в среднем на 20,8% относительно здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Показатели объема глобальных (GLV) и фокальных потерь (FLV), которые считаются наиболее значимыми критериями повреждения ганглиоцитов, их дендритов и аксонов, при глаукоме были статистически значимо повышены: GLV в 10 раз, а FLV в 30 раз относительно показателей группы контроля (см. табл. 1).

Качественная оценка состояния диска зрительного нерва (ДЗН) показала наличие преимущественного истончения СНВС в верхне- или нижнетемпоральных отделах перипапиллярной сетчатки у 96% больных глаукомой, что соответствовало классификационным критериям развитой стадии заболевания.

Выявленные периметрические дефекты четко соответствовали структурным изменениям ДЗН и ганглиозного комплекса сетчатки у пациентов клинической группы. Так, у пациентов с преимущественным сегментарным истончением СНВС в нижнетемпоральном отделе (11%) имелись относительные и абсолютные парацентральные скотомы в верхненосовом квадранте. При значительном истончении СНВС в верхних и нижних отделах перипапиллярной сетчатки у 22% пациентов наблюдалось сужение периферических границ поля зрения до 15–20° от точки фиксации. У большинства пациентов (48%) отмечались аркуатные скотомы в проекции зоны Бьерума в верхней половине поля зрения и в области назальной ступеньки с депрессией более 10 дБ. (рис. 1).

Наиболее информативными критериями, отражающими среднюю потерю светочувствительности

Таблица 1

**Структурные изменения слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозного комплекса сетчатки у больных с открытоугольной глаукомой по данным оптической когерентной томографии**

Показатель	ОУГ, n=26	Контроль, n=22	Манна–Уитни, p
	Медиана (IQR)	Медиана (IQR)	
Средняя толщина СНВС, $\mu\text{m}$	74,0 (64,5–84,0)	95,5 (93,0–102,0)	<0,01
Средняя толщина СНВС в верхнем сегменте, $\mu\text{m}$	72,0 (67,0–86,0)	98,5 (89,0–101,0)	<0,01
Средняя толщина СНВС в нижнем сегменте, $\mu\text{m}$	69,5 (63,0–84,0)	99,0 (90,0–104,0)	<0,001
Средняя толщина ГКС, $\mu\text{m}$	73,2 (70,0–79,9)	94,2 (92,4–99,7)	<0,001
Средняя толщина ГКС в верхнем сегменте, $\mu\text{m}$	73,8 (70,7–81,1)	94,5 (92,9–101,9)	<0,001
Средняя толщина ГКС в нижнем сегменте, $\mu\text{m}$	72,8 (66,9–79,1)	96,04 (94,2–99,7)	<0,001
Объем глобальных потерь (GLV), %	22,2 (14,9–26,6)	2,4 (0,4–3,2)	<0,001
Объем фокальных потерь (FLV), %	3,9 (3,6–6,2)	0,2 (0,1–0,2)	<0,01

Примечание: СНВС — слой нервных волокон сетчатки; ГКС — ганглиозный комплекс сетчатки; IQR — интерквартильный размах; ОУГ — открытоугольная глаукома.

и глубину очаговых изменений в поле зрения, являются показатели MD и sLV. У лиц основной клинической группы показатель MD варьировался от 0,5 до 14,1 для области исследования 30° и в среднем составил  $6,9 \pm 6,1$ , что значительно превышало данные группы контроля ( $p < 0,01$ ). При исследовании центрального поля зрения в пределах 10° показатель MD основной клинической группы превышал значения здоровых людей более чем в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ). Выявлена также значительная вариабельность показателя sLV, отражающего степень и глубину периметрической депрессии, у больных глаукомой от 1,8 до 8,2 для 30° и от 1,1 до 6,7 для 10° исследования.

Исследование уровня внутриглазного давления (ВГД) и характеристик резистентности оболочек глаза показало, что тонометрическое ВГД у больных глаукомой в среднем составило  $24,1 \pm 3,5$  мм рт. ст., что превышало значение группы контроля в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) и соответствовало критериям включения в группу исследования (наличие суб-/декомпенсированного ВГД на максимальной гипотензивной медикаментозной терапии). Подобные соотношения сохранялись и при проведении сравнительного анализа роговично компенсированного и истинного внутриглазного давления. Данные показатели у пациен-

тов с глаукомой составили  $24,3 \pm 11,2$  и  $23,7 \pm 9,6$  мм рт. ст. и превышали значения группы контроля в 1,54 и 1,52 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Корнеальный гистерезис, отражающий не только вязкоэластические свойства роговицы, но и их взаимосвязь с индивидуальным уровнем офтальмотонуса, в обеих группах находился в референтных пределах. Однако при глаукоме он был снижен в среднем на 20,8% по сравнению с группой контроля и составил  $8,2 \pm 1,9$ . Это свидетельствовало о том, что имеющийся уровень ВГД не являлся толерантным для пациентов основной клинической группы [11]. При этом выявлено, что пациенты основной клинической группы с целью снижения ВГД использовали в среднем  $2,9 \pm 1,1$  препарата длительностью не менее трех лет, что и послужило одним из основных показаний к хирургическому лечению.

Воспалительная реакция конъюнктивы у больных глаукомой, которая оценивалась согласно разработанной шкале, составила в среднем  $1,4 \pm 1,3$  балла, что статистически значимо превышало значения группы контроля ( $p < 0,05$ ). При этом имелись четкие различия качественных характеристик. У пациентов клинической группы в 72% случаев наблюдалась умеренная сосудистая инъекция и фолликулярная



Рис. 1. Периметрические дефекты у пациентов с глаукомой и их распределение, %

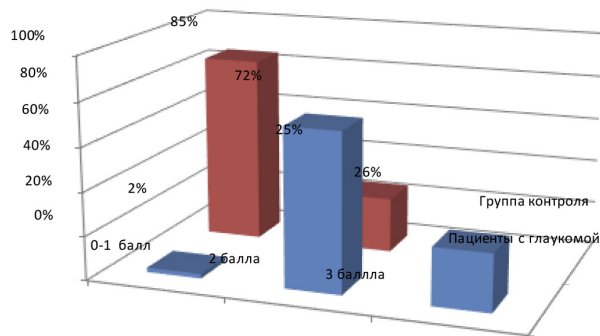


Рис. 2. Распределение пациентов с открытоугольной глаукомой и группы контроля в зависимости от степени воспалительной реакции конъюнктивы (0–3 баллов), %

реакция преимущественно нижнего конъюнктивального свода, в 3% — сосудистые шунты бульбарной конъюнктивы в области верхнего свода. В целом при оценке степени выраженности конъюнктивальной реакции от 0 до 3 баллов установлено, что у пациентов с глаукомой преобладала сосудистая реакция в 2 балла (72% случаев). В 26% случаев состояние сосудов конъюнктивы соответствовало 3 баллам, и лишь в 2% наблюдалась слабая степень конъюнктивальной инъекции, оцениваемая в 0–1 балл (рис. 2). У пациентов же контрольной группы в 85% случаев состояние конъюнктивы соответствовало 0–1 баллам, не было выявлено ни одного пациента с суммарной оценкой клинического состояния конъюнктивы свыше 2 баллов.

В то же время при оценке толщины эпителия роговицы у пациентов исследуемых групп значимой разницы не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Оценка иммунологических показателей позволила получить следующие результаты: концентрация TGF- $\beta$  в слезной жидкости у пациентов с ОУГ составила  $221,3 \pm 140,0$  пг/мл, во влаге передней камеры  $360,9 \pm 189,8$  пг/мл, в то время как уровень TGF- $\beta$  в слезной жидкости и во влаге передней камеры пациентов группы контроля оказался ниже чувствительности метода его определения.

Вместе с тем выявлено статистически значимое снижение концентрации MMP-9 у пациентов с глаукомой в 1,6 раза в слезной жидкости ( $p < 0,01$ ) и в 2,17 раза во влаге передней камеры ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля (табл. 2).

С целью дальнейшего выявления взаимосвязи между молекулярными показателями, характеризующими степень выраженности воспалительной реакции и пролиферации у больных глаукомой, и клиническими характеристиками исходного состояния проведен регрессионный анализ. В связи с тем что исходная концентрация TGF- $\beta$  в исследуемых биологических жидкостях в группе контроля была ниже чувствительности метода определения, а разница MMP-9 в слезе между основной группой и группой контроля была более статистически значима, чем во влаге передней камеры, зависимым критерием выбран уровень MMP-9 слезной жидкости. В качестве независимых критериев определены все остальные показатели, имеющие статистически значимые отличия между двумя группами после проведения дескриптивного анализа (табл. 3).

Результаты регрессионного анализа имели принципиальное отличие у пациентов клинической и контрольной групп.

Установлено, что у больных глаукомой уровень MMP-9 в слезе с высокой степенью статистической значимости определяется степенью воспалительной реакции глазной поверхности. Так, выявлена ста-

Таблица 2

Оценка показателей уровня TGF- $\beta$  и MMP-9 в слезной жидкости и во влаге передней камеры при открытоугольной глаукоме и в группе контроля

Показатель	ОУГ, n=26	Контроль, n=22	Манна-Уитни, p
	Медиана (IQR)	Медиана (IQR)	
MMP-9 в слезе, нг/мл	2,3 (0,8–24,4)	21,4 (16,8–24,0)	<0,01
TGF- $\beta$ в слезе, пг/мл	1,3 (0,0–133,0)	0	<0,001
MMP-9 во влаге ПК, нг/мл	0,5 (0,3–0,9)	1,5 (1,4–1,7)	<0,05
TGF- $\beta$ во влаге ПК, пг/мл	264,0 (15,9–392,0)	0	<0,01

Примечание: ОУГ — открытоугольная глаукома; IQR — интерквартильный размах; ПК — передняя камера; TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9.

Таблица 3

Итоги регрессии для зависимой переменной MMP-9 слезы у пациентов с глаукомой  $R^2=0,95$ ,  $p < 0,009$

Показатели	БЕТА	Станд. ошибка БЕТА	p
TCHV	3,89	0,83	0,02
Состояние конъюнктивы, баллы	-0,79	0,16	0,02
TGF- $\beta$ в слезе	-0,92	0,11	0,004
MMP-9 во влаге передней камеры	1,78	0,33	0,01
TGF- $\beta$ во влаге передней камеры	-0,89	0,16	0,01
Толщина эпителия роговицы	-3,12	1,02	0,05

Примечание: TCHV — толщина слоя нервных волокон сетчатки; TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9.



статистически значимая обратная взаимосвязь между MMP-9 слезной жидкости и показателем, характеризующим клиническую картину воспалительной реакции конъюнктивы, что можно объяснить эффекторным действием MMP-9, являющимся антагонистом биологического эффекта TGF- $\beta$  в умеренных концентрациях.

Кроме того, установлена прямая взаимосвязь концентрации MMP-9 слезной жидкости и ТСНВ, что является важным результатом исследования, так как эти данные могут служить еще одним подтверждением наличия механизмов хронического воспаления в патогенезе открытоугольной глаукомы.

В отличие от клинической группы, у пациентов группы контроля наблюдалась лишь прямая корреляционная взаимосвязь ( $R^2=0,8$ ,  $p<0,001$ ) между MMP-9 слезы и толщиной эпителия роговицы, что может быть обусловлено секрецией MMP-9 кератиноцитами и клетками эпителия роговицы, а также доказанным стимулирующим влиянием MMP-9 на процессы пролиферации клеток.

**Обсуждение.** Оценка исходного состояния пациентов клинической группы продемонстрировала наличие дегенеративных изменений зрительного нерва и ганглиозного комплекса сетчатки, патогномичных для развитой стадии глаукомного процесса. Периметрические дефекты соответствовали структурным изменениям слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток сетчатки. Уровень внутриглазного давления, несмотря на максимальную медикаментозную гипотензивную терапию, был декомпенсирован.

Поскольку у больных глаукомой отсутствовали клинические признаки острого экзогенного (бактериального, вирусного и т.д.) воспаления, результаты оценки изменения сосудов конъюнктивы позволяют говорить о наличии у них хронического воспалительного процесса и явлений ишемии, на что указывают изменения калибра, анатомического хода и плотности сосудов, формирование шунтов и кровоизлияний.

В ходе исследования выявлен более низкий уровень содержания MMP-9 во влаге передней камеры и слезной жидкости пациентов клинической группы в сравнении с группой контроля, что может быть обусловлено дисбалансом про- и противовоспалительных биологически активных молекул у пациентов с глаукомой [5, 9]. Так, снижение содержания MMP-9 в биологических жидкостях следует рассматривать как следствие активизации провоспалительного звена, на что также указывает обратная статистически значимая взаимосвязь с TGF- $\beta$  в слезе и во влаге передней камеры.

Прямая взаимосвязь MMP-9 слезной жидкости и ТСНВ, а также статистически значимая обратная взаимосвязь между MMP-9 слезной жидкости и показателем, характеризующим клиническую картину воспалительной реакции конъюнктивы, может служить подтверждением данных, что TGF- $\beta$  повышает активность ингибиторов матриксных металлопротеиназ [9].

**Заключение.** Выявленные в ходе исследования корреляции между степенью выраженности воспа-

лительной реакции конъюнктивы, нейродегенеративных изменений и содержанием MMP-9 в слезной жидкости и влаге передней камеры могут иметь принципиальное значение в прогнозировании дальнейшего прогрессирования глаукомного процесса и в эффективности хирургического лечения больных с открытоугольной глаукомой.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## References (Литература)

1. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: 3–6; Hayreh SS. Progress in the understanding of the vasculaturetiology of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1994; 5: 26–35.
2. Kurysheva NI, Marnykh SA, Borzinok SA. Use of physiological reparation regulators in glaucoma surgery: a clinical and immunological study. *The Russian Annals of Ophthalmology* 2005; 6: 21–5. Russian (Курьшева Н.И., Марных С.А., Борзинок С.А. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование). *Вестник офтальмологии* 2005; 6: 21–5).
3. Volkova NV, Shchuko AG, Malysheva JuV, Yuryeva TN. Inadequate reparative regeneration in fistulazing glaucoma surgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2014; 3: 60–6. Russian (Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Неадекватная репаративная регенерация в фистулизирующей хирургии глаукомы. *Офтальмохирургия* 2014; 3: 60–6).
4. Chang L, Cheng Q, Lee DA. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998; 14: 75–95.
5. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, et al. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 49–68.
6. Avdeev RV, Aleksandrov AS, Basinskiy AS, et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Glaucoma* 2013; 2: 53–60. Russian (Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. *Глаукома* 2013; 2: 53–60).
7. Titov VN. The role of macrophages in the formation of inflammation, the effect of interleukin-1, interleukin-6 and the activity of the hypothalamic-pituitary system (literature review). *Clinical Laboratory Diagnostics* 2003; 12: 3–10. Russian (Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2003; 12: 3–10).
8. Reynolds AC, Skuta GL. Clinical perspectives on glaucoma filtering surgery: Antiproliferative agents. *Ophthalmol Clin North Am* 2000; 13 (3): 501–15.
9. Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lutjen-Drecoll E. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie* 2001; 239 (3): 199–207.
10. Zenkel M, Lewczuk P, Junemann A, et al. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome glaucoma. *Am J Pathology* 2010; 176 (6): 2868–79. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090914.
11. Volkova NV, Yuryeva TN, Grishhuk AS. Correlation and correction factors for different types of tonometry: Biomechanics and biogeometry of the fibrous membrane of the eye: Report 2. *National Journal of Glaucoma* 2016; 15 (1): 37–45. Russian (Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Гришук А.С. Корреляция и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии: Биомеханика и биogeометрия фиброзной оболочки глаза: сообщение 2. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15 (1): 37–45).