

## ХИРУРГИЯ ГЛАУКОМЫ

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-3-41-45>  
УДК 617.7-007.681: 617.741-004.1

# Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой.

## Сообщение 1. Цилиарный нейротрофический фактор

А.А. Шпак<sup>1</sup>, А.Б. Гехт<sup>2</sup>, Т.А. Дружкова<sup>2</sup>, К.И. Козлова<sup>1</sup>, Н.В. Гуляева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы»;

<sup>3</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить содержание цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) во влаге передней камеры глаза (ВПК), слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и возрастной катарактой.

**Материал и методы.** Обследовано 146 чел. (146 глаз): 55 больных с ПОУГ, сочетающейся с возрастной катарактой, 62 пациента с возрастной катарактой и 29 чел. без офтальмологической патологии. Изучено содержание ЦНТФ во ВПК (кроме здоровых лиц), СЖ и СК.

**Результаты.** Уровни ЦНТФ в СЖ и СК не различались у больных с катарактой и здоровых лиц. Концентрация ЦНТФ у пациентов с катарактой и ПОУГ по сравнению с больными с катарактой была существенно, в среднем более чем на 1/3, снижена во ВПК и СЖ ( $P < 0,001$ ). Содержание ЦНТФ во ВПК последовательно уменьшалось по мере прогрессирования ПОУГ (коэффициент корреляции с периметрическим индексом VFI:  $r = 0,349$ ,  $P = 0,011$ ). Снижение было особенно

Офтальмохирургия. – 2018. – № 3. – С. 41–45.

выражено (в среднем более чем в 2 раза) у пациентов с «тяжелой» ПОУГ (4 стадия по классификации Mills et al., 2006). Уровень ЦНТФ во ВПК демонстрировал сильную корреляцию с его концентрацией в СЖ ( $r = 0,66$ ,  $P < 0,000$ ). Предложена формула для приближенного расчета уровня ЦНТФ во ВПК по его содержанию в СЖ.

**Заключение.** Содержание ЦНТФ во ВПК и СЖ существенно снижено у пациентов с ПОУГ. Уменьшение уровня ЦНТФ во ВПК у больных с ПОУГ происходит последовательно по мере прогрессирования заболевания. Установлена сильная корреляция содержания ЦНТФ во ВПК с его концентрацией в СЖ, что открывает новые возможности для непрямой оценки уровня ЦНТФ во ВПК больных с ПОУГ.

**Ключевые слова:** цилиарный нейротрофический фактор, первичная открытоугольная глаукома, возрастная катаракта, влага передней камеры, слезная жидкость, сыворотка крови. ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

### ABSTRACT

## Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract.

### Part 1. Ciliary neurotrophic factor

A.A. Shpak<sup>1</sup>, A.B. Gekht<sup>2</sup>, T.A. Druzhkova<sup>2</sup>, K.I. Kozlova<sup>1</sup>, N.V. Gulyaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

<sup>2</sup> Research and Practice Psychoneurological Center, Department of Health of Moscow, Moscow;

<sup>3</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

**Purpose.** To study the content of the ciliary neurotrophic factor (CNTF) in the aqueous humor (AH), lacrimal fluid (LF), and blood serum (BS) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and age-related cataract.

**Material and methods.** We examined 146 people (146 eyes), of them 55 patients with POAG combined with age-related cataract, 62 patients with age-related cataract, and 29 persons without ophthalmic pathology. The content of CNTF in the AH (except healthy individuals), LF and BS was studied.

**Results.** The levels of CNTF in LF and BS did not differ in cataract patients and healthy controls. The concentration of CNTF in patients with

cataract and POAG was significantly (on average, by more than 1/3) lower than in patients with cataract both in the AH and LF ( $P < 0,001$ ). The content of CNTF consistently decreased with the POAG progression (correlation coefficient with perimetric index VFI:  $r = 0,349$ ,  $P = 0,011$ ). The decrease was especially pronounced (on average more than 2 times) in patients with severe POAG (Stage 4 according to classification by Mills et al., 2006). The level of CNTF in the AH showed a strong correlation with its concentration in the LF ( $r = 0,66$ ,  $P < 0,000$ ). A formula is proposed for an approximate calculation of the level of CNTF in the AH by its content in the LF.

**Conclusion.** The content of CNTF in the AH and LF is significantly reduced in patients with POAG. Reduction of the level of CNTF in the AH



in patients with POAG is consistent with the progression of the disease. A strong correlation of the content of CNTF in the AH with its concentration in the LF is established, which opens up new opportunities for indirect assessment of the level of CNTF in the AH of patients with POAG.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. – 2018. – No. 3. – P. 41–45.

**Key words:** ciliary neurotrophic factor, primary open-angle glaucoma, age-related cataract, aqueous humor, lacrimal fluid, blood serum. ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.**

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы во всех разделах медицины большое внимание уделяется нейротрофическим и ростовым факторам – биологическим регуляторам переживания, дифференцировки и роста клеток, организации основных физиологических процессов [1, 15]. В офтальмологии особое внимание привлекает цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ, ciliary neurotrophic factor, CNTF) подсемейства нейропоэтинов, что во многом связано с созданием компанией Neurotech (США) импланта NT-501, способного длительно продуцировать ЦНТФ внутри глаза. Клиническая апробация импланта проводилась или проводится при пигментной дегенерации сетчатки, географической атрофии и других заболеваниях [4, 10, 19]. В то же время теоретической основой указанных работ явились только экспериментальные исследования [3, 17], данные о содержании ЦНТФ в человеческом глазу практически отсутствуют. Имеется единственная работа [7], где был установлен лишь факт наличия во влаге передней камеры глаза (ВПК) белка CNTFRα, являющегося рецептором ЦНТФ.

Весьма перспективным представляется применение ЦНТФ в лечении больных с глаукомой, так как многие экспериментальные исследования указывают на нейропротекторные свойства этого фактора [9, 14]. Однако клиническое использование данного, как и любых нейротрофических факторов, весьма затруднено тем, что их содержание в глазу возможно исследовать только в ходе планового хирургического вмешательства. По материалам, полученным у пациен-

тов с возрастной катарактой, авторами ранее была предложена методика косвенной оценки содержания нейротрофических факторов (ЦНТФ и нейротрофического фактора головного мозга – НФГМ) во ВПК на основе исследований слезной жидкости (СЖ) [2]. Однако ее информативность при других заболеваниях органа зрения, в частности при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), требовала дополнительного изучения.

## ЦЕЛЬ

Изучение содержания ЦНТФ во ВПК, СЖ и сыворотке крови (СК) у пациентов с ПОУГ и возрастной катарактой. Важной дополнительной задачей явилась оценка возможности косвенного определения содержания ЦНТФ во ВПК на основе исследования СЖ больных с ПОУГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиничко-лабораторное обследование 146 чел. (146 глаз), которые были разделены на 3 группы. Основную группу составили 55 пациентов с ПОУГ, сочетающейся с возрастной катарактой. В группу сравнения были включены 62 пациента с возрастной катарактой, в группу контроля – 29 чел. без офтальмологической патологии. Набор пациентов осуществляли сплошным методом, у каждого испытуемого в анализ включали только один глаз (у пациентов – оперированный, у здоровых лиц – избранный случайным методом). Критериями включения были возраст старше 50 лет, длина глаза менее 26 мм, у пациентов – неосложненная операция (факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ), истинное внутриглазное давление не выше 20, при глаукоме – 25 мм рт.ст. Критериями исключения служили серьезная сопутствующая соматическая или глазная пато-

логия, офтальмологические вмешательства в последние 3 мес.

Стадию ПОУГ устанавливали по данным исследования центрального поля зрения на периметре Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec Inc.) согласно классификации Mills et al. [12]. Одним из существенных ее отличий от более распространенной классификации Hodapp-Anderson-Parrish является деление продвинутой (далеко зашедшей) стадии на две с выделением стадии тяжелой глаукомы. При выраженном помутнении хрусталика углубленное исследование выполняли после операции.

Забор стимулированной СЖ проводили в объеме 100-200 мкл из нижнего конъюнктивального свода пипеточным дозатором в день перед операцией, ВПК и крови – во время операции. Определение концентрации ЦНТФ в изучаемых биологических жидкостях выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем Quantikine ELISA (R&D Systems, США) на автоматическом анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology Inc., США).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием программ Excel и R. Поскольку количественные данные в большинстве групп и подгрупп не имели нормального распределения, а часть подгрупп имела малый объем, такие данные представлены в формате «медиана» (интерквартильный размах). Для их сравнения использовали непараметрические методы: при сравнении двух групп – U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более групп – критерий Крускала-Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием теста Даннета. Качественные признаки сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Соотношения количественных признаков оценивали методами линейной регрессии и корреляционного анализа по Пирсону. Зависимость при коэф-

### Для корреспонденции:

Козлова Ксения Игоревна, очный аспирант

ORCID ID: 0000-0002-3214-678X

E-mail: kozlova-ksu@yandex.ru

Таблица 1

**Возраст, пол и содержание ЦНТФ (пг/мл) в СЖ и СК у пациентов с возрастной катарактой (подгруппа 61-75 лет) и здоровых испытуемых, медиана (интерквартильный размах)**

Table 1

**Age, sex and content of CNTF (pg/ml) in lacrimal fluid (LF), and blood serum (BS) in patients with age-related cataract (subgroup 61-75 years) and healthy subjects; median (interquartile range)**

	Подгруппа катаракты 61-75 лет (n=34*) Cataract subgroup 61-75 years (n=34*)	Контрольная группа (n=29**) Control group (n=29**)
Возраст, лет Age, years	67,0 (65,0-70,8)	66,0 (65,0-70,0)
Пол, м/ж Gender, M/F	10/24	9/20
ЦНТФ в СЖ CNTF in LF	41,4 (28,2-51,9)	40,2 (31,2-48,0)
ЦНТФ в СК CNTF in BS	4,20 (2,60-6,60)	4,90 (3,30-8,00)

По всем признакам различия статистически недостоверны:

\* для ЦНТФ в СК n=33 ;

\*\* для ЦНТФ в СК n=28.

For all the parameters the differences are not statistically significant:

\* for CNTF in BS n=33;

\*\* for CNTF in BS n=28.

коэффициенте корреляции  $r$  (по абсолютной величине) 0,2-0,39 считалась слабой, 0,4-0,59 – умеренной, 0,6-0,79 – сильной [6]. Статистически значимым считали уровень  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование ЦНТФ в СК в 5 случаях не удалось осуществить из-за гемолиза, в том числе у 4 пациентов – в группе сравнения и одного человека – в контрольной группе.

Первым этапом работы явилось сравнение содержания ЦНТФ в СЖ, а также в СК у больных с катарактой и здоровых лиц для оценки влияния возрастной катаракты на указанные параметры.

Поскольку возраст больных с катарактой в группе сравнения был существенно выше, чем в контрольной группе, была выделена подгруппа больных аналогичного возраста путем исключения пациентов моложе 61 и старше 75 лет (подгруппа катаракты 61-75 лет). Результаты сравнения этой подгруппы и контрольной группы представлены в *табл. 1*.

Как следует из таблицы, при одинаковых половозрастных характеристиках сравниваемые группа и подгруппа не различались по содержанию ЦНТФ в СЖ и СК. Это по-

зволяло полагать, что возрастная катаракта не оказывает существенного влияния на указанные параметры.

С учетом полученных результатов было выполнено сравнение содержания ЦНТФ в различных биологических жидкостях у пациентов с катарактой без и в сочетании с ПОУГ (табл. 2, столбцы 2-3). В таблице также представлены изменения изученных показателей в зависимости от стадии глаукоматозного процесса.

Как видно из таблицы, в основной группе больных с ПОУГ отмечалось существенное (в среднем более чем на  $\frac{1}{3}$ ) снижение концентрации ЦНТФ во ВПК и СЖ по отношению к группе сравнения. Уровень ЦНТФ в СК, а также соотношение концентраций во ВПК и СЖ в этих группах практически не различались.

Представляет интерес динамика показателей ЦНТФ у больных с ПОУГ по мере прогрессирования заболевания. Помимо представленных в таблице данных по стадиям процесса, о связанных с прогрессированием ПОУГ изменениях содержания ЦНТФ во ВПК можно судить по графику его зависимости от периметрического индекса VFI, количественно характеризующего состояние поля зрения (*рис.*).

Как видно из *табл. 2* и *рис.*, по мере прогрессирования заболева-

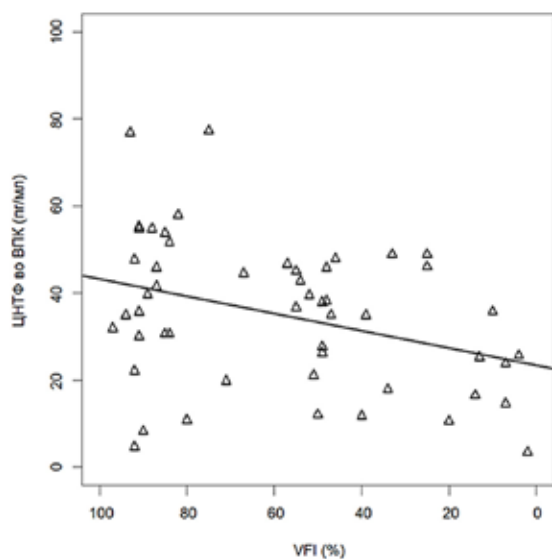
ния происходило последовательное снижение содержания ЦНТФ во ВПК, достигающее значимых отличий в тяжелой стадии ПОУГ. Корреляция с индексом VFI, отражающим прогрессирование глаукомного процесса, была слабой, но статистически достоверной: коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,349$  ( $P = 0,011$ ).

Содержание ЦНТФ в СЖ было резко снижено в тяжелой стадии, а также демонстрировало достоверное снижение в продвинутой стадии ПОУГ.

Уровень ЦНТФ в СК существенно не зависел ни от показателя VFI, ни от стадии ПОУГ. Для него не было выявлено и сколько-нибудь значимых корреляций с уровнями ЦНТФ во ВПК или в СЖ.

Корреляционный анализ показал, что уровень ЦНТФ во ВПК достоверно коррелирует с его содержанием в СЖ:  $r = 0,54$  ( $P < 0,000$ ) – в группе сравнения и  $r = 0,72$  ( $P < 0,000$ ) – в основной группе. Сравнение коэффициентов регрессии не выявило существенных различий между этими двумя группами, что позволило объединить их для дальнейших расчетов. Корреляция уровней ЦНТФ во ВПК и СЖ в объединенной группе была сильной:  $r = 0,66$  ( $P < 0,000$ ).

Методом линейной регрессии была получена формула для ориен-



**Рис.** Зависимость содержания ЦНТФ во ВПК больных основной группы от периметрического индекса VFI (его значения по оси x даны в обратном порядке)

**Fig.** Plot of the CNTF content in the aqueous humor of patients of the main group versus the perimetric index VFI (its values along the x axis are in reverse order)

тировочной оценки концентрации уровня ЦНТФ во ВПК (y) в зависимости от его содержания в СЖ (x):

$$y = 15,85 + 0,944 \times x$$

( $P < 0,000$ , коэффициент детерминации  $R^2 = 0,535$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые представлены данные об изменениях содержания ЦНТФ во ВПК и СЖ у больных ПОУГ. Материалом исследования послужили пациенты с возрастной катарактой без и в сочетании с ПОУГ. Было показано, что возрастная катаракта не оказывает влияния на показатели ЦНТФ в СЖ и СК, что, очевидно, связано со сравнительно доброкачественным течением заболевания, не сопровождающегося существенными воспалительными или иммунными нарушениями.

Было впервые установлено, что развитие и прогрессирование ПОУГ сочетается с последовательным снижением уровня ЦНТФ во ВПК, наиболее выраженным в тяжелой стадии заболевания (уменьшение в среднем более чем в 2 раза). По данным экспериментальных исследований ЦНТФ обладает выраженными нейротропными свойствами в отношении ганглиозных клеток сетчатки [9, 14]. Поэтому можно

предполагать, что снижение уровня ЦНТФ в глазах пациентов с ПОУГ обуславливает снижение выживаемости ганглиозных клеток сетчатки в неблагоприятных условиях, например, при повышенном или неустойчивом внутриглазном давлении, что, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию глаукомы по принципу «порочного круга».

Имеются различные данные об изменениях содержания ЦНТФ в глазах животных при моделировании глаукомы или прямом повреждении зрительного нерва. Так, уровень ЦНТФ существенно повышался в первые 4-8 недель после повреждения (раздавливания, рассечения) зрительного нерва [5, 16]. На модели глаукомы у мышей уровень ЦНТФ также заметно повышался в ранние сроки заболевания, но значительно снижался в поздних стадиях (на 30-й неделе) [18]. Полученные нами результаты соответствуют данным последнего исследования в той его части, где отмечено выраженное снижение уровня ЦНТФ на поздних стадиях заболевания. У больных с глаукомой нами не наблюдалось повышения уровня ЦНТФ, вероятно, в связи с относительно длительным течением заболевания даже у пациентов с начальной стадией ПОУГ.

Остается не выясненным, является ли дефицит ЦНТФ одним из при-

чинных факторов или следствием гибели ганглиозных клеток сетчатки у больных глаукомой. В обоих случаях установленный в настоящей работе факт снижения уровня ЦНТФ в глазах пациентов с ПОУГ может служить основанием для его применения в целях повышения выживаемости ганглиозных клеток сетчатки у больных глаукомой.

В предыдущей работе авторами была показана возможность не прямой оценки содержания ЦНТФ во ВПК на основе оценки его концентрации в СЖ у пациентов с возрастной катарактой [2]. Однако оставались сомнения в информативности такой оценки у пациентов с другими формами глазной патологии. Результаты настоящей работы на примере больных с ПОУГ подтвердили информативность исследований ЦНТФ в СЖ, что открывает новые возможности в изучении патогенеза этого и других заболеваний, определении эффективности клинического применения ЦНТФ и иных лечебных воздействий.

Настоящая работа имеет ряд ограничений. Содержание ЦНТФ изучали во ВПК пациентов, хотя, вероятно, содержание ЦНТФ в стекловидном теле играет намного более значимую роль в выживаемости ганглиозных клеток сетчатки. Очевидно, что пробы стекловидного тела не могли быть получены во время неосложненной хирургии катаракты. Существуют разноречивые данные о соотношениях белков во ВПК и стекловидном теле. В ряде исследований было показано, что уровни цитокинов во ВПК хорошо коррелируют с их содержанием в стекловидном теле [11, 13]. В то же время для многих белков таких зависимостей выявлено не было [8]. В отношении ЦНТФ подобные исследования не проводились. Тем не менее, выраженная корреляция содержания ЦНТФ во ВПК и СЖ позволяет предположить аналогичную корреляцию и для содержания ЦНТФ во ВПК и стекловидном теле, что, однако, требует дополнительного изучения.

Забор СЖ и ВПК осуществлялся в разные дни, поэтому их корреляция, установленная в настоящем исследовании, могла быть занижена. На результаты измерений содержания ЦНТФ в СЖ мог также оказывать влияние забор стимулированной СЖ. Тем не менее, это был единственный

Таблица 2

Концентрация ЦНТФ (пг/мл) в изученных биологических жидкостях и соотношение концентраций во ВПК и СЖ у больных с катарактой без и в сочетании с ПОУГ, медиана (интерквартильный размах)

Table 2

The concentration of CNTF (pg/ml) in the studied biological fluids and the ratio of concentrations in the aqueous humor (AH) and lacrimal fluid (LF) in patients with cataract without and in combination with primary open-angle glaucoma (POAG); median (interquartile range)

	Группа сравнения Comparison group (n=62)	Основная группа Main group				
		Всего Total (n=55)	ПОУГ I POAG I (n=9)	ПОУГ II POAG II (n=12)	ПОУГ III POAG III (n=18)	ПОУГ IV POAG IV (n=16)
ВПК АН	56,9 (36,7-72,7)	36,6*** (24,5-47,7)	41,4 (34,8-53,7)	42,65 (30,5-54,7)	38,8 (26,6-46,4)	25,4*** (16-38,1)
СЖ LF	38,4 (28,1-50,2)	23,6*** (15,9-30,9)	25,6 (21,6-38,4)	30,3 (21,4-35,7)	23,7* (20-26,3)	18,8*** (12,2-23,6)
ВПК/СЖ АН/LF	1,46 (1,08-1,80)	1,48 (1,15-1,82)	1,4 (1,35-1,77)	1,61 (1,2-1,73)	1,58 (1,28-1,93)	1,26 (1,07-1,75)
СК BS	4,6 (3,2-7,1)	4,4 (3,5-6,6)	3,9 (3,2-5,6)	4,1 (2,63-4,9)	5,3 (3,8-6,6)	4,75 (3,35-8,25)

\*, \*\*\* – отличие от контрольной группы достоверно с  $P < 0,05$ ,  $P < 0,001$ .

Примечания: 1. Для СК в группе сравнения  $n=58$ . 2. Стадии ПОУГ – по классификации Mills et al. [12], разделяющей продвинутой (далеко зашедшую) стадию по тяжести на собственно продвинутой (advanced, III) и тяжелой (severe, IV).

\*, \*\*\* – the difference from the control group is significant with  $P < 0,05$ ,  $P < 0,001$ .

Notes: 1. For blood serum (BS) in the comparison group  $n=58$ . 2. Stages of POAG are defined according to the classification of Mills et al. [12] that divides the advanced stage by severity into the advanced (III) and severe (IV) stages.

способ получить количество СЖ, минимально необходимое для исследования нейротрофических факторов, особенно у пожилых пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ПОУГ выявлено существенное снижение уровня ЦНТФ во ВПК и СЖ, особенно выраженное у пациентов с «тяжелой» ПОУГ (4 стадия по классификации Mills et al. [12]). Эти данные будут способствовать более глубокому пониманию патогенеза ПОУГ и разработке новых методов лечения, направленных на коррекцию выявленных нарушений. Установлена сильная корреляция содержания ЦНТФ во ВПК и СЖ, что открывает новые возможности для непосредственной оценки уровня ЦНТФ во ВПК больных с ПОУГ и, вероятно, с другой офтальмологической патологией.

## Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность к.м.н. А.В. Головину, выполнившего все оперативные вмешательства и забор влаги передней камеры в ходе их проведения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. – М.: Икар, 2011. – 92 с.
- Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А. и др. Соотношения нейротрофических факторов в слезной жидкости и влаге передней камеры у больных с возрастной катарактой // Офтальмохирургия. – 2017. – № 1. – С. 16-20.
- Шпак А.А., Соколовская Т.В., Кобахидзе Н.Г. и др. Цилиарный нейротрофический фактор и его значение в офтальмологии // Офтальмохирургия. – 2012. – № 4. – С. 82-85.
- Birch D.G., Weleber R.G., Duncan J.L. et al. Randomized trial of ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for retinitis pigmentosa // Am. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 156, № 2. – P. 283-292.
- Cai J., Cheng J., Huang X. et al. Pathologic changes in chronic intraorbital optic nerve damage in rabbits // Brain. Res. – 2009. – Vol. 24. – P. 103-115.
- Campbell M.J., Swinscow T.D.V. Statistics at square one. 11th ed. – Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2009. – 123 p.
- Chowdhury U.R., Madden B.J., Charlesworth M.C., Fautsch M.P. Proteome analysis of human aqueous humor // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – Vol. 51, № 10. – P. 4921-4931.
- Ecker S.M., Hines J.C., Pfahler S.M., Glaser B.M. Aqueous cytokine and growth factor levels do not reliably reflect those levels found in the vitreous // Mol. Vis. – 2011. – Vol. 17. – P. 2856-2863.
- Flachsbarth K., Kruszewski K., Jung G. et al. Neural stem cell-based intraocular administration of ciliary neurotrophic factor attenuates the loss of axotomized ganglion cells in adult mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2014. – Vol. 55, № 11. – P. 7029-7039.
- Kauper K., McGovern C., Sherman S. et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53, № 12. – P. 7484-7491.

11. Kuiper J., Ten Dam-van Loon N., Domanian A. et al. Correlation between measurement of IL-10 and IL-6 in paired aqueous humor and vitreous fluid in primary vitreoretinal lymphoma // Acta Ophthalmol. – 2015. – Vol. 93, № 8. – P. e680-e681.

12. Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 141, № 1. – P. 24-30.

13. Noma H., Funatsu H., Mimura T. et al. Aqueous humor levels of vasoactive molecules correlate with vitreous levels and macular edema in central retinal vein occlusion // Eur. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 402-409.

14. Pease M.E., Zack D.J., Berlinicke C. et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 2194-2200.

15. Squire L., Berg D., Bloom F. et al. Fundamental neuroscience. 3rd ed. – Amsterdam etc.: Elsevier Academic Press, 2008. – P. 437-516.

16. Valter K., Bisti S., Gargini C. et al. Time course of neurotrophic factor upregulation and retinal protection against light-induced damage after optic nerve section // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1748-1754.

17. Wen R., Tao W., Li Y., Sieving P.A. CNTF and retina // Prog. Retin. Eye Res. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 136-151.

18. Yu S., Tanabe T., Yoshimura N. A rat model of glaucoma induced by episcleral vein ligation // Exp. Eye Res. – 2006. – Vol. 83, № 4. – P. 758-770.

19. Zhang K., Hopkins J.J., Heier J.S. et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 108, № 15. – P. 6241-6245.

Поступила 20.03.2018

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-015-00355).