

УДК 617.7-007.681-06:617.749:577.112
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>

Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Черных В.В.¹, Коненков В.И.², Ермакова О.В.¹, Орлов Н.Б.²,
Обухова О.О.³, Еремина А.В.², Трунов А.Н.^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ», Новосибирский филиал
Россия, 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

² НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ) – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ «ИЦиГ СО РАН»)
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ФТМ СО РАН)
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

Материалы и методы. Были обследованы 56 пациентов с верифицированным на основании офтальмологического обследования диагнозом развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 30 пациентов с диагнозом «неосложненная катаракта». Концентрацию 17 цитокинов во внутриглазной жидкости и трех изоформ трансформирующего фактора роста (ТФР) β определяли с использованием набора Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 17-plex Assay и Bio-Plex Pro™ TGF β 3-plex Assay (Bio-Rad, США) методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

Результаты. Установлено наличие статистически значимо более высоких концентраций цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы относительно данных, полученных при исследовании внутриглазной жидкости лиц с неосложненной катарактой (интерлейкины (ИЛ) 6, 7, 8, 12, 17, ТФР β 1, 2, 3, макрофагальный воспалительный протеин (МВП) β), а также статистически значимо более низкие концентрации ИЛ-2, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

Заключение. В патогенезе первичной открытоугольной глаукомы определяется активность местного хронического воспалительного процесса. Это подтверждается статистически значимыми изменениями изучаемых цитокинов и факторов роста. Установленное нарастание концентраций представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста β , обладающих противовоспалительной активностью, способностью стимулировать процессы пролиферации, клеточного роста, синтез белков внеклеточного матрикса и др., свидетельствует об их значимости в механизмах развития первичной открытоугольной глаукомы. Выявленное повышение во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой концентраций ИЛ-7, позволяет предположить участие в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы этого аутокринного медиатора активации роста лимфатических структур.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, патогенез, воспаление, цитокины, трансформирующие факторы роста, внутриглазная жидкость.

✉ Трунов Александр Николаевич, e-mail: trunov1963@yandex.ru.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств государственного задания, тема НИР «Изучение патогенеза открытоугольной глаукомы на основе оценки дисбаланса цитокинов и факторов роста», а также в рамках договоров о научно-практическом сотрудничестве между ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН и ФГБНУ «ФИИ ФТМ» СО РАН.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ» (протокол № 2 от 02.09.2018).

Для цитирования: Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 257–265. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>.

УДК 617.7-007.681-06:617.749:577.112

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>

Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma

Chernykh V.V.¹, Konenkov V.I.², Ermakova O.V.¹, Orlov N.B.², Obukhova O.O.³, Eremina A.V.², Trunov A.N.^{1,3}

¹ *The Academician S.N. Fyodorov Federal State Institution National Medical Research Center (NMRC) «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation», Novosibirsk Branch*

10, Kolkhidskaya Str., Novosibirsk, 630071, Russian Federation

² *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (RICEL – Branch of IC&G SB RAS) 2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

³ *Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (FIZ FTM SB RAS) 2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

ABSTRACT

Purpose. To study the content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with developed stage of primary open-angle glaucoma (POAG).

Materials and methods. 56 patients with a verified diagnosis developed stage of primary open-angle glaucoma were examined. The control group consisted of 30 patients with a diagnosis of uncomplicated cataract. A concentration of 17 cytokines and 3 isoforms of the transforming growth factor (TGF) β was determined using a Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 17-plex Assay and Bio-Plex Pro™ and TGF β 3-plex Assay kit by flow-through fluorometry on a Bio-Plex 200, Bio-Rad double beam laser analyzer, USA.

Results. A statistically significant increase was shown in the concentrations of cytokines and growth factors (interleukins (IL) 6, 7, 8, 12, 17, TGF β 1, 2, 3, macrophage inflammatory protein 1 β) in the intraocular fluid of patients with developed stage of the primary open-angle glaucoma in respect to data obtained from the study of the intraocular fluid of the persons with uncomplicated cataract, as well as a statistically significant decrease in the concentrations IL-2, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Conclusion. In the pathogenesis of primary open-angle glaucoma, the activity of the local chronic inflammatory process is determined. This is confirmed by statistically significant changes in the studied cytokines and growth factors. Increase in the concentrations of the studied representatives of the superfamily

of transforming growth factors-beta, which have anti-inflammatory activity, the ability to stimulate proliferation, cell growth, synthesis of extracellular matrix proteins, etc., attests to their importance in the mechanisms of primary open-angle glaucoma development. Increase concentrations of IL-7 in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma allows us to assume participation in the pathogenesis of the primary open-angle glaucoma of this autocrine mediator of activation of the growth of lymphatic structures.

Key words: primary open-angle glaucoma, pathogenesis, inflammation, cytokines, transforming growth factors, intraocular fluid.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out at the expense of the state assignment, the research topic was “Studying the pathogenesis of the open-angle glaucoma based on the assessment of cytokine imbalance and growth factors”, as well as in the framework of agreements on scientific and practical cooperation between “The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution” of the Ministry of Health of Russia and the branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IC&G SB RAS) and Federal State Scientific Institution.

Compliance with the principles of ethics. The study approved by the local ethics committee under Academician S.N. Fyodorov Federal State Institution NMRC «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation», Novosibirsk Branch (Protocol No. 2 of 02.09.2018).

For citation: Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Obukhova O.O., Eremina A.V., Trunov A.N. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 257–265. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время многими исследователями делается заключение о поступательном увеличении во многих странах мира количества пациентов, страдающих первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). По мнению авторов научных публикаций, не вызывает сомнения, что ПОУГ является значимой медико-социальной и экономической проблемой современного общества, поскольку приводит к развитию слабости зрения и слепоты [1–5].

Анализ многочисленных исследований, посвященных изучению различных аспектов патогенеза ПОУГ, позволяет сделать заключение, что одним из значимых его аспектов являются морфоструктурные изменения в дренажной системе глаза, которые приводят к усилению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости и, как следствие, к повышению внутриглазного давления, которое ведет к экскавации решетчатой пластинки склеры и гибели аксонов ганглиозных клеток зрительного нерва. Указанное находит подтверждение в морфологических исследованиях тканей глаза, в которых было установлено, что при ПОУГ в трабекулярном аппарате выявляются дезорганизация коллагеновых и эластических волокон,

деструкция и дезорганизация соединительной ткани, фибриноидное набухание, пролиферация эндотелиальных клеток, облитерация шлеммова и коллекторных каналов и др. [6–12].

Данные научных исследований о морфоструктурных изменениях в органе зрения, на наш взгляд, позволяют сделать вывод о значимой роли в механизмах развития ПОУГ деструктивно-воспалительного процесса, участниками которого являются цитокины и другие биологически активные медиаторы межклеточных взаимоотношений. В научных исследованиях последних лет было установлено, что в механизмах развития ПОУГ выявлены признаки нарушения продукции различных биологически активных субстанций, и делаются предположения об их влиянии на развитие процессов нейродегенерации, повреждения трабекулы и др. Однако данные этих исследований вызывают споры в научном сообществе и не позволяют сделать однозначные заключения об их значимости в патогенезе ПОУГ [13–19]. Также необходимо отметить, что исследования, посвященные изучению содержания и баланса различных классов цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости при ПОУГ, достаточно малочисленны, а результаты не всегда находят

подтверждение в других публикациях и являются предметом научной дискуссии [20–24].

Таким образом, изложенные выше данные позволяют сделать заключение об актуальности комплексного изучения содержания и баланса цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме для понимания молекулярных механизмов развития ПОУГ и сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования – изучить содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи были обследованы 56 пациентов (мужчин – 21 (37,5%), женщин – 35 (62,5%); средний возраст $(62,8 \pm 4,3)$ года) с верифицированным на основании офтальмологического обследования диагнозом развитой стадии ПОУГ. Всем пациентам диагноз ставился на основании стандартного офтальмологического обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления. В качестве контрольных значений определяемых в настоящем исследовании цитокинов во внутриглазной жидкости были использованы данные, полученные при исследовании внутриглазной жидкости, взятой до и при хирургическом лечении 30 пациентов (мужчин – 11 (36,7%), женщин – 19 (63,3%); средний возраст $(64,1 \pm 5,7)$ года) с диагнозом «неосложненная катаракта», составивших группу сравнения. Таким образом, по возрастному признаку и гендерному составу обследованные группы не различались.

Критериями исключения являлись: острые и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, наличие диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации. Из исследования исключались пациенты, принимавшие для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные активировать воспалительный процесс. У всех пациентов на начальных этапах проведения операции были взяты образцы внутриглазной жидкости (ВГЖ) (75–150 мкл), которые были заморожены и хранились при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения исследования.

Однократно замороженная ВГЖ размораживалась перед исследованием до комнатной температуры. Для удаления осадка проводили ее центрифугирование при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 000 об./мин, 10 мин. Концентрацию 17 цитокинов определяли с использованием набора Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-Rad, США) методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США). Концентрацию изоформ трансформирующего фактора роста (ТФР) β определяли с использованием набора Bio-Plex Pro™ TGF β 3-plex Assay методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

Для обработки данных применялось программное обеспечение Bio-Plex manager Software version 4.1. Концентрация цитокинов выражалась в пг/мл. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). 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. Данные представлены в виде медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей $Me [Q_1-Q_3]$. Статистически значимыми различиями считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены данные, представленные в таблице.

Было установлено отсутствие в ВГЖ пациентов обследованных групп фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 5, ИЛ-13, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и интерферона (ИФН) γ . Кроме того, не выявлено статистически значимых различий между обследованными группами по содержанию основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β ($p = 0,441$) и моноцитарного хемотаксического фактора 1 ($p = 0,612$). Таким образом, полученные данные по содержанию ФНО α и ИЛ-1 β в ВГЖ можно рассматривать как факт отсутствия активной фазы местного воспаления у пациентов с развитой стадией ПОУГ. В то же время в работе N. Khalef (2017) установлено повышение уровней содержания ФНО α [22], а в публикации S. Ohira (2015), T. Kokubun (2017) определялось нарастание концентрации моноцитарного хемотаксического фактора 1 при ПОУГ [20, 24].

Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ и неосложненной катарактой, пг/мл, *Me* [Q_1 – Q_3]
The content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with POAG and uncomplicated cataract, pg/ml, *Me* [Q_1 – Q_3]

Показатель	Пациенты с ПОУГ Patients with POAG	Пациенты с неосложненной катарактой Patients with uncomplicated cataracts	<i>p</i>
ИЛ-1 β /IL-1 β	0,00 [0,00; 0,25]	0,00 [0,00; 0,00]	>0,05
ИЛ-2/IL-2	2,14 [1,09; 3,22]*	4,03 [3,22; 5,79]	<0,05
ИЛ-4/IL-4	0,47 [0,42; 0,83]*	0,88 [0,42; 1,20]	<0,05
ИЛ-6/IL-6	3,46 [2,31; 9,86]*	2,88 [1,74; 4,04]	<0,05
ИЛ-7/IL-7	2,69 [1,27; 4,00]*	0,44 [0,00; 1,27]	<0,05
ИЛ-8/IL-8	1,61 [0,37; 5,04]*	0,37 [0,00; 1,30]	<0,05
ИЛ-10/IL-10	3,77 [3,40; 4,14]*	4,52 [4,14; 4,90]	<0,05
ИЛ-12/IL-12	2,83 [2,13; 4,29]*	2,13 [1,79; 2,13]	<0,05
ИЛ-17/IL-17	8,11 [5,35; 11,44]*	5,53 [2,62; 9,22]	<0,05
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор/ Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	226,90 [161,42; 278,04]*	381,70 [328,22; 412,63]	<0,05
Моноцитарный хемотаксический фактор-1/ Monocytic chemotactic factor-1	354,14 [279,27; 444,21]	318,94 [269,08; 395,96]	>0,05
МВП-1 β /MIP-1 β	16,06 [8,82; 27,05]*	8,82 [6,98; 23,09]	<0,05
ТФР-1 β /TGF-1 β	210,46 [99,78; 407,28]	93,13 [40,69; 143,19]	<0,05
ТФР-2 β /TGF-2 β	3129,21 [2551,14; 3871,87]*	1981,37 [1706,05; 2283,61]	<0,05
ТФР-3 β /TGF-3 β	11,46 [2,61; 43,84] *	0,00 [0,00; 5,89]	<0,05
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор/ Granulocyte colony-stimulating factor	–	–	–
Интерферон γ /Interferon γ	–	–	–
Фактор некроза опухоли α / Tumor necrosis factor α	–	–	–
ИЛ-5/IL-5	–	–	–
ИЛ-13/IL-13	–	–	–

* статистически значимые различия с группой пациентов с неосложненной катарактой.

* statistically significant differences with a group of patients with uncomplicated cataracts.

В настоящем исследовании в ВГЖ пациентов с ПОУГ относительно данных, полученных в группе пациентов с неосложненной катарактой, установлено наличие статистически значимо более высоких концентраций ряда цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами. Выявлены статистически значимо более высокие ($p < 0,05$) концентрации ИЛ-6, провоспалительного полипотентного цитокина, участвующего в процессах хронизации воспаления, аутоиммунного реагирования и способного регулировать синтез ряда провоспалительных цитокинов, роль которого в механизмах развития офтальмологических заболеваний активно дискутируется [25].

Также в ВГЖ пациентов с ПОУГ определялись статистически значимо более высокие кон-

центрации ($p < 0,01$) ИЛ-8, являющегося по своим свойствам хемоаттрактантом, высокие концентрации которого приводят к активации миграции клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии воспалительного процесса, и ИЛ-17 ($p < 0,05$), способного активировать синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, молекул клеточной и межклеточной адгезии и др. Полученные данные в целом совпадают с данными немногочисленных исследований и могут рассматриваться в контексте значимости развития местного воспалительного процесса у пациентов с ПОУГ [20–22, 24].

Также к фактам, подтверждающим развитие местного воспалительного процесса при ПОУГ, относится наличие статистически значимо более

высоких концентраций цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, – МВП-1 β , участвующего совместно с ИЛ-8 в инициации и развитии воспалительного процесса ($p < 0,05$) и ИЛ-12 ($p < 0,05$). Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с результатами, представленными в научной литературе [20], авторы которого связывают нарастание концентраций МВП-1 β с высоким уровнем внутриглазного давления. Однако необходимо отметить, что в более ранних работах исследователями показано, что при ПОУГ в ВГЖ тестируется повышение концентраций только ИЛ-6 [26].

При оценке содержания цитокинов, повышение которых связано с активацией иммунного реагирования по Т2-опосредованному пути, установлено наличие статистически значимо более высоких концентраций ИЛ-4 в ВГЖ пациентов с катарактой ($p < 0,05$). Анализируя данные, представленные в научной литературе, посвященной изучению цитокинов у пациентов с ПОУГ в ВГЖ, нам не удалось выявить сопоставимых результатов или описания изменений содержания этого цитокина. В связи с этим представляется логичным связывать выявленные изменения его содержания со способностью участвовать в процессах фиброобразования [27], характерными и для патогенеза ПОУГ [6, 7]. При оценке содержания в ВГЖ ИЛ-10 – цитокина, обладающего противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами, выявлено наличие статистически значимо более низкое его содержание в ВГЖ пациентов с ПОУГ ($p < 0,05$), что, вероятно, может быть связано с развитием в динамике местного воспалительного процесса дисбаланса цитокинов Т-хелпер 1 и Т-хелпера 2, описанного в литературе [28]. В результате проведенного исследования нами было также выявлено наличие статистически значимо более низких концентраций в ВГЖ пациентов с ПОУГ ИЛ-2 ($p < 0,05$) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ($p < 0,05$), однако их роль в патогенезе ПОУГ остается непонятной и требует углубленного изучения с учетом свойств этих цитокинов.

С нашей точки зрения, несомненный интерес с учетом данных научной литературы последних лет о наличии в структурах глаза элементов лимфатической системы и ее возможной роли в патогенезе ПОУГ [29–31] представляет установленная статистически значимая более высокая концентрация ИЛ-7 в ВГЖ у пациентов с ПОУГ ($p < 0,05$), цитокина, способного быть потенциальным аутокринным медиатором лимфатического дренажа [32].

Важным для понимания патогенеза ПОУГ является наличие в ВГЖ статистически значимо более высоких концентраций трех представителей суперсемейства ТФР β (ТФР-1 β , $p < 0,05$; ТФР-2 β , $p < 0,05$; ТФР-3 β , $p < 0,05$), цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью, способностью активировать процессы пролиферации, клеточного роста, синтеза белков внеклеточного матрикса и др. [33, 34].

Выявленные изменения содержания представителей суперсемейства ТФР β в ВГЖ при ПОУГ можно рассматривать как направленное на компенсацию последствий развития воспалительного процесса. Однако мы склонны рассматривать нарастание их концентраций как негативный фактор, реализация которого может инициировать усиленный синтез белков внеклеточного матрикса, ремоделирование поврежденной трабекулярной сети, что приведет к увеличению сопротивления оттоку ВГЖ и повышению внутриглазного давления. Сходной позиции придерживаются авторы ряда научных публикаций [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что в ВГЖ пациентов с ПОУГ выявляются статистически значимо более высокие концентрации цитокинов, обладающих провоспалительной активностью (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, МВП-1 β), что свидетельствует о значимости в патогенезе ПОУГ местного хронического воспалительного процесса. Установлено, что в ВГЖ пациентов с ПОУГ определяются статистически значимо более высокие концентрации представителей суперсемейства ТФР β (ТФР-1 β , ТФР-2 β , ТФР-3 β), обладающих противовоспалительной активностью, действие которых направлено на компенсацию последствий развития воспалительного процесса, но способно привести к ремоделированию поврежденной трабекулярной сети с увеличением сопротивления оттоку ВГЖ и повышению внутриглазного давления. Выявленные высокие концентрации ИЛ-7 в ВГЖ пациентов с ПОУГ позволяют предположить участие этого аутокринного медиатора активации роста лимфатических структур в патогенезе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kymes S.M., Plotzke M.R., Li J.Z., Nichol M.B., Wu J., Fain J. The increased cost of medical services for people diagnosed with primary open-angle glaucoma: a decision analytic approach. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (1): 74–81. DOI: 10.1167/iovs.09-5147.

2. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (ч. 1) *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011; (3): 97–100. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS and Georgia. Results of a multicentre open retrospective study (Part 1). *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2011; (3): 97–100 (in Russ.)].
3. 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 visual impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990–2010. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2377–2384. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.025.
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
5. 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; 6 (11): e012732. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012732.
6. 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; 180 (6): 2386–2403. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.02.030.
7. Sihota R., Goyal A., Kaur J., Gupta V., Nag T.C. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma. *Indian J. Ophthalmol.* 2012; 60 (3): 183–188. DOI: 10.4103/0301-4738.95868.
8. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 98–105. [Erichiev V.P., Egorov E.A. Pathogenesis of primary open-angle glaucoma *Vestnik ophthalmology*. 2014; 130 (6): 98–105 (in Russ.)].
9. 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; 7 (4): 578. DOI: 10.4172/2155-9570.1000578.
10. Carreon T., van der Merwe E., Fellman R.L., Johnstone M., Bhattacharya S.K. Aqueous outflow – A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 57: 108–133. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.004.
11. 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; 53 (11): 868–873. DOI: 10.3760/cm.a.j.issn.0412-4081.2017.11.014.
12. Wang K., Read A.T., Sulchek T., Ethier C.R. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp. Eye. Res.* 2017; 158: 3–12. DOI: 10.1016/j.exer.2016.07.011.
13. Huang P., Zhang S.S., Zhang C. Erratum: The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy. *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* 2009; 2 (3): 98–103. DOI: 10.1007/s12177-009-9026-6.
14. 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; 45 (3): 260–265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.03.015.
15. 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; 51 (11): 5718–5723. DOI: 10.1167/iovs.10-5679.
16. 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; 11 (2): 1384–1390. DOI: 10.3892/mmr.2014.2772.
17. 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*. 2016; 17 (2): 107–111. [Trunov A.N., Bgatova N.P., Eremina A.V., Druzhinin I.B., Pozhidaeva A.A., Trunova L.A., Chernykh V.V. New approaches to assessing the severity of inflammatory disorders in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Allergology and Immunology*. 2016; 17 (2): 107–111 (in Russ.)].
18. Lee N.Y., Park H.Y., Park C.K., Ahn M.D. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metallo-proteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal tension glaucoma. *Current Eye Research*. 2012; 37 (12): 1121–1126.
19. Zhang Y., Yang Q., Guo F., Chen X., Xie L. Link between neurodegeneration and trabecular meshwork injury in glaucomatous patients. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 223. DOI: 10.1186/s12886-017-0623-z.
20. 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.* 2017; 16: 1–12. DOI: 10.1080/09273948.2017.1327605.
21. 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; 10 (6): 925–930. DOI: 10.18240/ijo.2017.06.15.
22. 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, pseudoexfolia-

- tion glaucoma and cataract. *Electron Physician*. 2017; 9 (2): 3833–3837. DOI: 10.19082/3833.
23. Черных В.В., Бгатовая Н.П., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Трунов А.Н. Местный воспалительный процесс при глаукоме как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме (ч.2). *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17 (2): 3–11. [Chernykh V.V., Bgatova N.P., Orlov N.B., Ermakova O.V., Trunov A.N. Local inflammatory process as a possible manifestation of intraocular fluid uveolymphatic outflow defects in glaucoma. Part 2. *National Journal of Glaucoma*. 2018; 17 (2): 3–11 (in Russ.)]. DOI: 10.25700/NJG.2018.02.01.
24. Ohira S., Inoue T., Shobayashi K., Iwao K., Fukushima M., Tanihara H. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015; 56 (6): 3541–3548. DOI: 10.1167/iov.14-15918.
25. Zahir-Jouzani F., Atyabi F., Mojtavani N. Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases. *Pathophysiology*. 2017; 24 (3): 123–131. DOI: 10.1016/j.pathophys.2017.05.005.
26. 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; 52 (5): 791–799. DOI: 10.1007/s00417-014-2607-5.
27. Peng H., Sarwar Z., Yang X.P., Peterson E.L., Xu J., Janic B., Rhaleb N., Carretero O.A., Rhaleb N.E. Pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac remodeling and dysfunction. *Hypertension*. 2015; 66 (3): 582–589. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05627.
28. 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; 10 (3): e0122184. DOI: 10.1371/journal.pone.0122184.
29. Черных В.В., Дружинин И.Б., Еремина А.В., Ходжаев Н.С., Коненков В.И., Бородин Ю.И., Бгатовая Н.П., Пожидаева А.А., Трунов А.Н. Роль лимфатической системы в увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости. *Офтальмохирургия*. 2015; (2): 74–79. [Chernykh V.V., Druzhinin I.B., Eremina A.V., Khodzhaev N.S., Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Bgatova N.P., Pozhidaeva A.A., Trunov A.N. The role of the lymphatic system in the uveoscleral outflow of the intraocular fluid. *Ophthalmic Surgery*. 2015; (2): 74–79 (in Russ.)].
30. Kim M., Johnston M.G., Gupta N., Moore S., Yssel Y.H. A model to measure lymphatic drainage from the eye. *Exp. Eye Res*. 2011; 93 (5): 586–591. DOI: 10.1016/j.exer.2011.07.006.
31. Schroedl F., Kaser-Eichberger A., Schlereth S.L., Bock F., Regenfuss B., Reitsamer H.A., Luttj G.A., Maruyama K., Chen L., Lütjen-Drecoll E., Dana R., Kerjaschki D., Alitalo K., De Stefano M.E., Junghans B.M., Heindl L.M., Cursiefen C. Consensus Statement on the Immunohistochemical Detection of Ocular Lymphatic Vessels. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014; 55 (10): 6440–6442. DOI: 10.1167/iov.14-15638.
32. 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; 122 (13): 2271–2281. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478073.
33. Ikushima H., Miyazono K. Biology of transforming growth factor- β signaling. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2011; 12 (12): 2099–2107. DOI: 10.2174/138920111798808419.
34. Poniatowski Ł., Wojdasiewicz P., Gasik R., Szukiewicz D. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm*. 2015; 137823. DOI: 10.1155/2015/137823.
35. Wordinger R.J., Sharma T., Clark A.F. The role of TGF- β 2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2014; 30 (2–3): 154–162. DOI: 10.1089/jop.2013.0220.
36. Murphy-Ullrich J.E., Downs J.C. The Thrombospondin1-TGF- β Pathway and Glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2015; 31 (7): 371–375. DOI: 10.1089/jop.2015.0016.

Вклад авторов

Черных В.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи. Коненков В.И. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Ермакова О.В. – подбор и офтальмологическое обследование пациентов, проведение оперативного лечения и забор биоматериала для исследования, анализ и интерпретация данных. Орлов Н.Б. – проведение определения цитокинов во внутриглазной жидкости, статистическая обработка данных.

Authors contribution

Chernykh V.V. – development of concept and design, verification of critical intellectual content, writing the text of the article. Konenkov V.I. – concept and design development, testing of critical intellectual content. Ermakova O.V. – selection and ophthalmologic examination of patients, surgical treatment and collection of biomaterial for research, analysis and interpretation of data. Orlov N.B. – determination of cytokines in the intraocular fluid, statistical data processing. Obukhova O.O. – data analysis and interpretation, statistical data processing. Eremina A.V. – ophthalmologic examination

Еремина А.В. – офтальмологическое обследование пациентов, анализ и интерпретация данных. Обухова О.О. – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных. Трунов А.Н. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи.

of patients, data analysis and interpretation. Trunov A.N. – substantiation of the manuscript, verification of critical intellectual content, writing the text of the article.

Сведения об авторах

Черных Валерий Вячеславович, д-р мед. наук, профессор, директор Новосибирского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ», г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-7623-3359.

Коненков Владимир Иосифович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. лабораторией клинической иммуногенетики, НИИКЭЛ – филиал ФИЦ «ИЦИГ СО РАН», г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-7385-6270.

Ермакова Ольга Викторовна, врач-офтальмолог, Новосибирский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ», г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-0427-1564.

Орлов Николай Борисович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммуногенетики, НИИКЭЛ – филиал ФИЦ «ИЦИГ СО РАН», г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-3437-7151.

Обухова Ольга Олеговна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории иммунологии, ФИЦ ФТМ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-9834-1799.

Еремина Алена Викторовна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, Новосибирский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ», г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-6913-0925.

Трунов Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе Новосибирского филиала ФМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ»; гл. науч. сотрудник, лаборатория иммунологии, ФИЦ ФТМ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-7592-8984.

(✉) **Трунов Александр Николаевич**, e-mail: trunov1963@yandex.ru.

Поступила в редакцию 10.10.2018

Подписана в печать 17.12.2018

Authors information

Chernykh Valeriy V., DM, Professor, Director of Novosibirsk Branch of the Academician S.N. Fyodorov Federal State Institution NMRC «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7623-3359.

Konenkov Vladimir I., DM, Professor, Academician of RAS, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics, RICEL – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7385-6270.

Orlov Nikolai B., DM, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, RICEL – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3437-7151.

Ermakova Olga V., Ophthalmologist, Novosibirsk Branch of the Academician S.N. Fyodorov Federal State Institution NMRC «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0427-1564.

Obukhova Olga O., DM, Head of the Laboratory of Immunology, FIZ FTM SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9834-1799.

Eremina Alena V., PhD, Researcher, Novosibirsk Branch of the Academician S.N. Fyodorov Federal State Institution NMRC «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6913-0925.

Trunov Aleksandr N., DM, Professor, Deputy Director for Science, Novosibirsk Branch of the Academician S.N. Fyodorov Federal State Institution NMRC «Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery» Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Laboratory of Immunology, FIZ FTM SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7592-8984.

(✉) **Trunov Aleksandr N.**, e-mail: trunov1963@yandex.ru.

Received 10.10.2018

Accepted 17.12.2018