

## Роль биологически активных молекул влаги передней камеры глаза и слёзной жидкости в реализации гипотензивного эффекта непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ)

Волкова Н.В.<sup>1,2,3</sup>, Малышева Ю.В.<sup>1</sup>, Юрьева Т.Н.<sup>1,2,3</sup>, Колесников С.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия); <sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); <sup>4</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия);

Автор, ответственный за переписку: Малышева Юлия Витальевна, e-mail: mal-julia@bk.ru

### Резюме

**Обоснование.** До настоящего времени до конца не определены факторы, влияющие на течение репаративного процесса после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ). Отсутствуют систематизированные сведения о регуляторной роли цитокинов TGF- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и MMP-9, VEGF A 121 и 165 в механизмах формирования состоятельности вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги.

**Цель:** определить возможные пути влияния биологически активных молекул влаги передней камеры глаза и слёзной жидкости пациентов на гипотензивный эффект непроникающей глубокой склерэктомии.

**Методы.** Проспективное обследование 65 пациентов с открытоугольной глаукомой до и через 12 месяцев после НГСЭ и 22 пациентов без нарушений гидродинамики глаза с определением исходных концентраций биологически активных молекул в слезе и влаге передней камеры. Через 12 месяцев после НГСЭ все пациенты были разделены на три группы в зависимости от гипотензивного эффекта операции согласно разработанным критериям.

**Результаты.** Многофакторный дискриминантный анализ показал наибольшие межгрупповые различия, рассчитанные по квадрату расстояния Махаланобиса, между 3-й группой с отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ и группой контроля ( $R^2 = 8,48$ ,  $p = 0,001$ ). Наиболее информативными признаками, определяющими отличия 4 групп в общей совокупности, рассчитанными по F-критерию Фишера, были MMP-9 ( $F = 14,7$ ,  $p = 0,001$ ) и TGF- $\beta$  ( $F = 7,08$ ,  $p = 0,001$ ) во влаге передней камеры. При попарном сравнении 1-й и 2-й групп максимальный уровень значимости по F-критерию был характерен для уровня ИЛ-6 слезы ( $F = 21,25$ ;  $p = 0,001$ ), с примерно равной степенью информативности – ИЛ-8 слезы ( $F = 7,85$ ,  $p = 0,001$ ) и VEGF слезы ( $F = 7,12$ ,  $p = 0,001$ ), в меньшей степени – TGF влаги ( $F = 4,43$ ,  $p = 0,001$ ) и MMP-9 влаги ( $F = 2,23$ ,  $p = 0,001$ ). Между группами 1–3 максимальные отличия по критерию Фишера наблюдались в содержании ИЛ-8 слезы ( $F = 20,99$ ,  $p = 0,001$ ), TGF влаги ( $F = 8,75$ ,  $p = 0,001$ ) и в меньшей степени – TGF слезы ( $F = 5,83$ ,  $p = 0,001$ ). Дискриминантный анализ 2-й и 3-й групп продемонстрировал наибольшие отличия по VEGF ( $F = 18,75$ ,  $p = 0,001$ ) и ИЛ-8 ( $F = 17,13$ ,  $p = 0,001$ ) слезы и, в меньшей степени, по уровню TGF слезы ( $F = 6,38$ ,  $p = 0,001$ ) и MMP-9 влаги ( $F = 5,1$ ,  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Анализ полученных данных показал определяющую роль дисбаланса провоспалительных цитокинов, сигнальных белков с пролимфоангиогенной активностью и MMP-9 во влаге передней камеры, а также в исходном состоянии слезы в процессах послеоперационного заживления после НГСЭ.

**Ключевые слова:** непроникающая глубокая склерэктомия, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , матриксная металлопротеиназа-9, интерлейкин-6, интерлейкин-8, VEGF, репаративный процесс, ультразвуковая биомикроскопия, состоятельность путей оттока внутриглазной жидкости

**Для цитирования:** Волкова Н.В., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н., Колесников С.И. Роль биологически активных молекул влаги передней камеры глаза и слёзной жидкости в реализации гипотензивного эффекта непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 126-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.14.

## The Role of Biologically Active Aqueous Humor Molecules of the Anterior Chamber and Lacrimal Fluid in the Implementation of the Hypotensive Effect of Non-Penetrating Deep Sclerectomy

Volkova N.V.<sup>1,2,3</sup>, Malysheva Ju.V.<sup>1</sup>, Iureva T.N.<sup>1,2,3</sup>, Kolesnikov S.I.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of Health of the Russian Federation (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation); <sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); <sup>3</sup> Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstania str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); <sup>4</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Yulia V. Malysheva, e-mail: mal-julia@bk.ru

### Abstract

To date, the factors affecting the course of the reparative process after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) have not been fully determined. There is no systematic information about the regulatory role of the cytokines TGF- $\beta$ ,

IL-6, IL-8 and MMP-9, VEGF A 121 and 165 in the formation mechanisms of the newly created pathways consistency of intraocular aqueous humor outflow.

**Purpose.** To determine possible ways of impact of biologically active aqueous humor molecules of the anterior chamber and lacrimal fluid on the hypotensive effect of non-penetrating deep sclerectomy.

**Methods.** A prospective study of 65 patients with open-angle glaucoma before and 12 months after NPDS and 22 patients without eye hydrodynamic disorders with the determination of the initial concentrations of biologically active molecules in the lacrimal fluid and aqueous humor of the anterior chamber. Twelve months after NPDS all patients were divided into three groups, depending on the hypotensive effect of the operation, according to the criteria.

**Results.** Multivariate discriminant analysis showed the greatest inter-group differences, calculated by the square of the Mahalanobis distance, between group 3 with no hypotensive effect of NPDS and the control group ( $R^2 = 8.48$ ,  $p = 0.001$ ). The most informative features that determine the differences between the 4 groups in the total population, calculated according to the Fischer F-test, were MMP-9 ( $F = 14.7$ ,  $p = 0.001$ ) and TGF- $\beta$  ( $F = 7.08$ ,  $p = 0.001$ ) in the aqueous humor of the anterior chamber. In pairwise comparison of groups 1 and 2, the maximum level of significance according to the F-criterion was characteristic of the level of tear IL-6 ( $F = 21.25$ ,  $p = 0.001$ ), with approximately equal degree – IL-8 ( $F = 7.85$ ,  $p = 0.001$ ) and VEGF ( $F = 7.12$ ,  $p = 0.001$ ), to a lesser extent TGF of aqueous humor ( $F = 4.43$ ,  $p = 0.001$ ) and MMP-9 ( $F = 2.23$ ,  $p = 0.001$ ). Between groups 1–3, the maximum differences according to the Fisher criterion were observed in the IL-8 ( $F = 20.99$ ,  $p = 0.001$ ), TGF ( $F = 8.75$ ,  $p = 0.001$ ) and to a lesser extent – TGF ( $F = 5.83$ ,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The analysis of the obtained data showed the decisive role of the imbalance of proinflammatory cytokines, signaling proteins with prolymphoangiogenic activity, and MMP-9 in the aqueous humor of the anterior chamber, as well as in the initial state of the lacrimal fluid in the postoperative healing processes after NPDS.

**Key words:** non-penetrating deep sclerectomy, transforming growth factor  $\beta$ , matrix metalloproteinase-9, interleukin 6, interleukin 8, VEGF, reparative process, ultrasound biomicroscopy, consistency of intraocular aqueous humor outflow pathways

**For citation:** Kolesnikov S.I., Malysheva Ju.V., Iureva T.N., Volkova N.V. The Role of Biologically Active Aqueous Humor Molecules of the Anterior Chamber and Lacrimal Fluid in the Implementation of the Hypotensive Effect of Non-Penetrating Deep Sclerectomy. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 126-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.14.

## ОБОСНОВАНИЕ

Непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) на протяжении многих лет является эффективным и малотравматичным хирургическим методом лечения открытоугольной глаукомы. Но, к сожалению, в ряде случаев в различные сроки послеоперационного периода воспалительный процесс в области хирургического вмешательства приобретает патологический характер и приводит к несостоятельности послеоперационных путей оттока, что является одной из основных причин снижения эффективности антиглаукомных операций фильтрующего типа [1, 2].

Согласно литературным данным, субстратом неадекватного репаративного процесса в послеоперационных путях оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) является фиброз внеклеточного матрикса (ВКМ) вследствие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов [2, 3].

Существуют лишь некоторые несистематизированные сведения о роли биологически активных молекул влаги передней камеры глаза и слёзной жидкости в регуляции процессов синтеза и деградации коллагена вновь созданных путей оттока ВГЖ после антиглаукомных операций [4–9].

В последнее время активно исследуется феномен «иммунного отклонения, связанного с передней камерой» глаза (ACAID) – периферический иммунологический механизм, заключающийся в ингибировании трансформации Т-клеток в эффекторные, подавлении реакции гиперчувствительности замедленного типа и реакций отторжения аллоплантов в ответ на миграцию антиген-презентирующих клеток из передней камеры в тимус и селезёнку. Исследователи феномена ACAID подчёркивают протолерогенный статус глаза [10].

Поэтому логично предположить, что именно диффузия внутриглазной влаги по раневому каналу и определяет морфогенез вновь созданных путей оттока ВГЖ за счёт содержащихся в ней биологически активных молекул. Цитокины и протеолитические ферменты модифицируют

течение типового раневого процесса, в том числе и длительность его фаз, определяя тем самым состоятельность или несостоятельность послеоперационных путей оттока ВГЖ и, соответственно, эффективность антиглаукомной хирургии в целом.

## ЦЕЛЬ

Оценить роль исходного содержания биологически активных молекул во влаге передней камеры глаза и слёзной жидкости пациентов в зависимости от гипотензивного эффекта НГСЭ.

## МЕТОДЫ

В ходе НИР проведено проспективное обследование 87 пациентов на базе Иркутского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». Из них 65 пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы в возрасте от 50 до 70 лет с суб- и декомпенсированным уровнем внутриглазного давления на максимальном местном гипотензивном медикаментозном режиме. Для повышения валидности полученных результатов в исследование были включены только мужчины. Контрольную группу составили 22 пациента соответствующего пола и возраста, без изменений гидродинамики глаза, которым планировалась факоэмульсификация хрусталика с рефракционной целью.

Критериями исключения было наличие системных, аутоиммунных, ревматоидных заболеваний и сахарного диабета.

Все исследования и манипуляции выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.

Обследование пациентов проводилось с использованием комплекса высокотехнологичных методов диагностики: компьютерной периметрии, исследования офтальмотонуса и вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза на приборе ORA, оптической когерент-

ной томографии центральных отделов сетчатки и диска зрительного нерва, ультразвуковой биомикроскопии.

Для стандартизации результатов исследования концентрации биологически активных молекул во влаге передней камеры и слезе 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.

Слёзную жидкость в количестве 100 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода перед хирургическим лечением. Исследование концентрации TGF- $\beta$ , MMP-9, а также ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF A (121 и 165) в слёзной жидкости проводили методом ИФА с использованием набора human TGF- $\beta$ , human MMP-9 ELISA, ИЛ-6-ИФА-Бест, ИЛ-8-ИФА-Бест и VEGF-ИФА-Бест («Вектор Бест», Новосибирск).

Интраоперационно выполнялся забор камерной влаги в количестве 0,1 мл с помощью инсулинового шприца и иглы диаметром 27 G через парацентез роговицы. В камерной влаге как пациентов клинической группы, так и группы контроля определялись концентрации только TGF- $\beta$  и MMP-9 методом ИФА с использованием набора human TGF- $\beta$  и human MMP-9 ELISA.

Все операции выполнялись одним хирургом и были сопоставимы по степени выраженности хирургической травмы.

Оперативное антиглаукомное вмешательство выполнялось строго по описанной ниже технологии. Перилимбально производили разрез и отсепаровку конъюнктивы с подлежащей теноновой капсулой, длиной 6–7 мм. Формировали поверхностный склеральный лоскут величиной 4,5–5,0 мм на 1/2 толщины склеры, с выходом на область хирургического лимба. Далее выполняли иссечение глубоких слоёв склеры с частичным обнажением поверхности цилиарного тела. В зоне голубого лимба выполняли разметку внутренней фистулы: линейный размер – 3,5 мм, высота – 0,8–0,9 мм. Далее в размеченной зоне иссекали блок корнеосклеральной ткани до обнажения десцеметовой мембраны. Ириспинцетом удаляли наружную стенку шлеммова канала. После получения умеренной фильтрации водянистой влаги поверхностный склеральный лоскут репонировали в склеральное ложе и фиксировали к склере двумя погружными узловыми швами по углам нитью нейлон 10,0. На заключительном этапе над склеральным лоскутом формировали фильтрационную подушку путём одномоментной фиксации теноновой капсулы и конъюнктивы к роговице узловыми погружными корнео-склеро-конъюнктивальными швами нитью нейлон 10,0 [11, 12].

В послеоперационном периоде местно назначалась стандартная противовоспалительная терапия: инстилляции моксифлоксацина 0,5 % 4 раза в день в течение 10 дней, дексаметазона 0,1 % по убывающей схеме, начиная с 4 раз в день, и непафенак 0,1 % 3 раза в день в течение 1 месяца. Все дополнительные назначения/манипуляции также были стандартизированы, выполнялись строго по показаниям и фиксировались в индивидуальном протоколе ведения пациента.

Оценка состоятельности фильтрационной подушки проводилась по данным ультразвуковой биомикро-

скопии на основании разработанной классификации. Учитывалась высота фильтрационной подушки, толщина стенок и степень экзогенности её содержимого относительно ультразвуковой плотности склеры [13, 14]. В ходе проведённой исследовательской работы нами были разработаны критерии абсолютной клинической эффективности НГСЭ, которые позволили добиться стабилизации глаукомного процесса у прооперированных пациентов за период наблюдения 12 месяцев.

На основании предложенных критериев и условий достижения клинической эффективности НГСЭ спустя 12 месяцев после операции пациенты были разделены на три группы. Группу контроля составили пациенты с катарактой без нарушения гидродинамики глаза.

Критериями абсолютной эффективности НГСЭ считались:

1. ВГД (IOPg)  $\leq$  16 мм рт. ст.;
2. Фильтрационная подушка  $\geq$  3 балла;
3. Отсутствие дополнительных лечебных манипуляций в послеоперационном периоде.

Согласно данным критериям, через 12 месяцев после антиглаукомной операции все пациенты были разделены на группы: с абсолютной эффективностью НГСЭ, с условной эффективностью и отсутствием эффекта НГСЭ в зависимости от уровня офтальмотонуса, состоятельности фильтрационной подушки и объёма лечебных мероприятий, необходимых для ограничения воспаления во вновь созданных путях оттока ВГЖ.

Так, при соответствии пациентам всем вышеперечисленным критериям спустя 12 месяцев после НГСЭ при использовании только стандартной инстилляционной местной противовоспалительной терапии в раннем послеоперационном периоде пациенты были отнесены к 1-й группе с абсолютным эффектом антиглаукомной операции.

Во 2-ю группу были включены пациенты в случае их соответствия 1-му и 2-му критериям спустя 12 месяцев после НГСЭ, но при условии проведения дополнительных лечебных манипуляций в послеоперационном периоде (субконъюнктивальные инъекции кортикостероидов и антимагнетоболитов, многократный нидлинг фильтрационной подушки).

При несоответствии 1-му или 2-му критерию эффективности НГСЭ пациенты были включены в 3-ю группу.

Таким образом, первую группу составил 21 пациент (средний возраст – 65,4  $\pm$  4,7 года). Вторая группа была сопоставима по возрасту (в среднем – 63,7  $\pm$  4,4 года) и включала 23 пациента. Третью группу составил также 21 пациент (средний возраст – 64,3  $\pm$  3,9 года). Группа контроля (четвертая группа) была представлена пациентами без изменений гидродинамики глаза, планирующих хирургическое лечение начальной катаракты (средний возраст – 62,5  $\pm$  3,7 года).

В связи с большой вариабельностью уровня исследуемых биологически активных молекул во влаге передней камеры глаза и слезе статистическая обработка результатов проводилась с применением методов многофакторного дискриминантного анализа. Достоверными считали полученные показатели с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе с целью определения межгрупповых различий был проведён дискриминантный анализ

всей совокупности данных, включающих концентрации исследуемых факторов во влаге передней камеры и слезе до хирургического лечения пациентов (TGF-β во влаге и слезе, MMP-9 во влаге и слезе, а также ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF А слезы).

Максимальные различия, рассчитанные по квадрату расстояния Махаланобиса, установлены между 3-й группой и группой контроля ( $R^2 = 8,48; p = 0,001$ ). Приблизительно равные – между 1-й и 2-й и 1-й и 3-й группами ( $R^2 = 3,2$  и  $R^2 = 3,77; p = 0,001$ ). И наименьшее различие по совокупности исследуемых признаков было характерно для 1-й группы с абсолютным гипотензивным эффектом НГСЭ и лиц, не имеющих глаукому (4-я группа) ( $R^2 = 1,3, p = 0,04$ ).

Наиболее информативными из всех исследуемых признаков, определяющими отличия всех 4 групп, рассчитанными по F-критерию Фишера, были MMP-9 ( $F = 14,7; p = 0,001$ ) и TGF-β ( $F = 7,08; p = 0,001$ ) во влаге передней камеры, что подтверждает предположение об определяющей роли внутриглазной жидкости в морфогенезе вновь созданных путей оттока и гипотензивной эффективности антиглаукомной операции в целом.

На следующем этапе с целью выявления молекулярных механизмов, определяющих клиническую эффективность НГСЭ, был проведён попарный дискриминантный анализ исходного содержания биологически активных молекул в слезе и влаге передней камеры в группах 1–2, 1–3 и 2–3.

Максимальные отличия по критерию Фишера в группах с абсолютной и условной эффективностью НГСЭ наблюдались в составе слёзной жидкости, а именно в содержании ИЛ-6 ( $F = 21,25; p = 0,001$ ), далее с сопоставимой степенью информативности – ИЛ-8 слезы ( $F = 7,85; p = 0,001$ ) и VEGF слезы ( $F = 7,12; p = 0,001$ ), в меньшей степени – TGF влаги ( $F = 4,43; p = 0,001$ ) и MMP-9 влаги ( $F = 2,23; p = 0,001$ ).

Значимость содержания биологически активных молекул слезы в определении межгрупповых отличий может свидетельствовать об исходном наличии как острого, так и хронического воспаления глазной поверхности у пациентов 2-й группы, что в свою очередь объясняет различную степень выраженности воспалительной реакции глаза в раннем послеоперационном периоде и объём лечебных мероприятий, необходимых для достижения гипотензивного эффекта НГСЭ. Напротив, межгрупповые различия содержания TGF-β и MMP-9 во влаге передней камеры в этих двух группах оказались минимальны.

При попарном сравнении 1-й и 3-й групп наиболее информативным показателем по F-критерию был ИЛ-8 в слёзной жидкости ( $F = 20,99; p = 0,001$ ), также значимыми явились показатели TGF влаги ( $F = 8,75; p = 0,001$ ) и, в меньшей степени, TGF слезы ( $F = 5,83; p = 0,001$ ), что свидетельствовало о различной степени выраженности исходной реактивности биологических жидкостей глаза в группах сравнения.

Дискриминантный многофакторный анализ, включающий исходные концентрации биологически активных молекул у пациентов 2-й и 3-й групп, продемонстрировал наибольшие отличия по VEGF ( $F = 18,75; p = 0,001$ ) и ИЛ-8 ( $F = 17,13; p = 0,001$ ) слезы и, несколько в меньшей степени, по уровню TGF слезы ( $F = 6,38; p = 0,001$ ) и MMP-9 влаги ( $F = 5,1; p = 0,001$ ). Включение в процессы заживления молекул, обладающих провоспалительной, ангиолимфоцитарной и фиброгенной активностью, свидетельствует о более сложной регуляции послеоперационного раневого процесса у пациентов с условной эффективностью и неадекватным рубцеванием вновь созданных путей оттока внутриглазной влаги после НГСЭ.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Заживление ран – сложный динамический и строго регулируемый биологический процесс, необходимый для поддержания гомеостаза в организме. Заживление ран завершается восстановлением структурной целостности повреждённой ткани и является результатом специфических взаимодействий между клетками, цитокинами и компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ). [15]. После альтерации происходят четыре последовательные и частично перекрывающиеся друг друга фазы каскада заживления ран: гемостатическая, воспалительная, фаза пролиферации и ремоделирования. Компоненты ВКМ играют значительную роль на каждой стадии процесса заживления ран, начиная с образования временного матрикса, который действует как каркас для стимулирования клеточных взаимодействий. На стадии пролиферации, которая начинается спустя 2–3 дня после травмы, фибробласты привлекаются в рану с помощью факторов роста фибробластов, продуцируемых макрофагами. Затем ключевые функции фибробластов регулируются TGF-β, секретлируемым тромбоцитами, макрофагами и лимфоцитами. TGF-β отвечает за увеличение транскрипции генов, способствующих синтезу коллагена, протеогликанов и фибронектина, тем самым увеличивая скорость продукции компонентов ВКМ. Одновременно, TGF-β подавляет секрецию ферментов семейства MMP, которые ответственны за деградацию ВКМ. В фазу фи-

Результаты многомерного дискриминантного анализа пациентов трёх клинических групп и группы контроля

Results of multivariate discriminant analysis of patients of three clinical groups and a control group

Группа	Квадрат расстояний Махаланобиса				p			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Группа 1		3,2	3,77	1,3		0,001	0,001	0,04
Группа 2	3,2		4,84	3,9	0,001		0,001	0,001
Группа 3	3,77	4,84		8,48	0,001	0,001		0,001
Группа 4	1,3	3,9	8,48		0,04	0,001	0,001	



броплазии (примерно через 5 дней после травмы) фибробласты начинают производить основу коллагенового матрикса, который со временем должен будет заменить временный (фибриновый) субстрат.

Однако при формировании путей оттока ВГЖ после антиглаукомных операций фильтрующего типа положительный гипотензивный эффект достигается в случаях формирования ацеллюлярных субконъюнктивальных структур с неорганизованным расположением коллагеновых волокон [16]. То есть функциональная фильтрационная подушка формируется в случаях, когда заживление раны не соответствует типовому патофизиологическому процессу и идёт по сценарию формирования неполноценных фаз пролиферации и фиброплазии.

Существует ряд исследований, согласно которым влага передней камеры глаза, истекающая по вновь созданным в ходе антиглаукомной операции путям оттока ВГЖ, участвует в регуляции местного и системного воспалительного ответа на хирургическую травму, подавляя пролиферацию фибробластов, тем самым ограничивая стадию пролиферации и фиброплазии [16, 17]. Возможно, это является одним из проявлений феномена иммунного отклонения, связанного с передней камерой [10].

Таким образом, было предположено, что в области хирургического антиглаукомного вмешательства, под влиянием факторов, входящих в состав влаги передней камеры глаза, происходит нарушение трансформации временного внеклеточного матрикса в коллагеновый, что и лежит в основе формирования функциональной фильтрационной подушки.

Результаты проведённого нами исследования демонстрируют принципиальные отличия дооперационного состава влаги передней камеры глаза исследуемых групп. Так, в отличие от клинических групп, в группе контроля уровень TGF- $\beta$  во влаге передней камеры и слезе был ниже чувствительности метода его определения.

У пациентов 1-й и 2-й группы отличия по составу исследуемых биологически активных молекул во влаге передней камеры были минимальны. Наиболее значимые различия наблюдались в содержании цитокинов и эндопептидов слезной жидкости, что может быть обусловлено развитием токсико-аллергических реакций в ответ на длительное использование местной медикаментозной гипотензивной терапии.

Различия гипотензивного эффекта НГСЭ у пациентов 1-й и 3-й групп с максимальной значимостью интерпретировались показателями ИЛ-8 слезной жидкости, TGF- $\beta$  влаги и, в меньшей степени, TGF- $\beta$  слезы, что подтверждает роль профиброгенного эффекта TGF- $\beta$  в избыточном рубцевании и несостоятельности путей оттока ВГЖ после НГСЭ.

Наиболее информативными критериями, определяющими различия между 2-й и 3-й группой, были показатели VEGF A и ИЛ-8 слезы, а также TGF- $\beta$  слезы и MMP-9 влаги передней камеры. Обращает на себя внимание высокий уровень значимости показателя VEGF A слезы. Возможно, именно данный сигнальный белок оказывает влияние на характер клинического течения послеоперационного периода, определяя степень состоятельности путей оттока ВГЖ по прошествии 12 месяцев после НГСЭ. Действительно, во 2-й группе, где с помощью комплекса лечебных мероприятий в раннем послеоперационном периоде

удалось модифицировать течение неадекватного репаративного процесса и достигнуть гипотензивной эффективности хирургического вмешательства, наблюдался исходно повышенный уровень VEGF A слезы, практически в 2 раза превышающий значения 3-й группы. Известно, что VEGF A регулирует процессы лимфоангиогенеза [18, 19], которые, согласно исследованиям A.S. Huang et al. (2018), лежат в основе формирования фильтрационной подушки, являющейся матриксом, аккумулирующим оттекающую из передней камеры глаза внутриглазную влагу по каналу, созданному в ходе фильтрующей антиглаукомной операции [20].

С учётом полученных результатов можно предположить, что механизмы послеоперационного заживления у пациентов 2-й и 3-й группы регулируются комплексом факторов, определяющих степень воспалительной и пролиферативной активности, а также участием биологически активных молекул в лимфоангиогенезе и деградации внеклеточного матрикса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведённого исследования позволил установить определяющую роль исходного состава влаги передней камеры, а также слезы, а именно выявленного дисбаланса в содержании провоспалительных цитокинов, сигнальных белков с пролимфоангиогенной активностью и MMP-9 в процессах послеоперационного заживления после НГСЭ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Курышева Н.И., Марных С.А., Борзинок С.А., Бочкарев М.В., Долгина Е.Н., Кизеев М.В. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование). *Вестник офтальмологии*. 2005; 121(6): 21-25.
2. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышев В.В. Ретроспективный анализ факторов риска развития рубцовых изменений путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных операций. Сообщение 1. *Глаукома*. 2010; 3: 35-40.
3. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Неадекватная репаративная регенерация в фистулизирующей хирургии глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2014; 3: 60-66.
4. Chang MR, Cheng Q, Lee DA. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1998; 14(1): 75-95. doi: 10.1089/jop.1998.14.75
5. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2000; 45(1): 49-68. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00135-1
6. 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.
7. Reynolds AC, Skuta GL. Clinical perspectives on glaucoma filtering surgery. Antiproliferative agents. *Ophthalmol Clin North Am*. 2000; 13(3): 501-515. doi: 10.1016/s0896-1549(05)70210-8
8. Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lütjen-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 Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239(3): 199-207. doi: 10.1007/s004170000252
9. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, Kruse FE, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol*. 2010; 176(6): 2868-2879. doi: 10.2353/ajpath.2010.090914

10. Cone RE, Pais R. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): An acute response to ocular insult protects from future immune-mediated damage? *Ophthalmol Eye Dis.* 2009; 1: 33-40. doi: 10.4137/oed.s2858
11. Фёдоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т. Непроницающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия.* 1989; 3-4: 52-55.
12. Goldsmith JA, Ahmed IK, Crandall AS. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005; 18(3): 443-460. doi: 10.1016/j.ohc.2005.05.008
13. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Щуко А.Г., Малышев В.В. Классификация путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующих антиглаукоматозных операций. *Глаукома.* 2008; 3: 16-20.
14. Чекмарева Л.Т., Юрьева Т.Н., Волкова Н.В. Типичная локализация блоков в путях оттока методом ультразвуковой биомикроскопии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2000; 4: 20-22.
15. Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol.* 2017; 60-61: 124-140. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.004
16. Lama PJ, Fecthner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48(3): 314-346. doi: 10.1016/s0039-6257(03)00038-9
17. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(1): 241-247. doi: 10.1167/iovs.11-8434
18. Yücel YH, Johnston MG, Ly T, Patel M, Drake B, Gümüş E, et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: A novel "uveolymphatic" outflow pathway. *Exp Eye Res.* 2009; 89(5): 810-819. doi: 10.1016/j.exer.2009.08.010
19. Akiyama G, Saraswathy S, Bogarin T, Pan X, Barron E, Wong TT, et al. Functional, structural, and molecular identification of lymphatic outflow from subconjunctival blebs. *Exp Eye Res.* 2020; 196: 108049. doi: 10.1016/j.exer.2020.108049.
20. Huang AS, Penteado RC, Saha SK, Do JL, Ngai Ph, Hu Zh, et al. Fluorescein aqueous angiography in live normal human eyes. *J Glaucoma.* 2018; 27(11): 957-964. doi: 10.1097/IJG.0000000000001042
- after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2000; 45(1): 49-68. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00135-1
6. Titov VN. The significance of macrophages in the onset of inflammation; the effects of interleukin-1, interleukin-6 and the activity of hypothalamo-hypophysis system (a survey). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2003; 12: 3-10. (In Russ.)
7. Reynolds AC, Skuta GL. Clinical perspectives on glaucoma filtering surgery. Antiproliferative agents. *Ophthalmol Clin North Am.* 2000; 13(3): 501-515. doi: 10.1016/s0896-1549(05)70210-8
8. Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lütjen-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 Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001; 239(3): 199-207. doi: 10.1007/s004170000252
9. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, Kruse FE, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol.* 2010; 176(6): 2868-2879. doi: 10.2353/ajpath.2010.090914
10. Cone RE, Pais R. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): An acute response to ocular insult protects from future immune-mediated damage? *Ophthalmol Eye Dis.* 2009; 1: 33-40. doi: 10.4137/oed.s2858
11. Fyodorov SN, Kozlov VI, Timoshkina NT. Non-penetrating deep sclerectomy for open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 1989; 3-4: 52-55. (In Russ.)
12. Goldsmith JA, Ahmed IK, Crandall AS. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005; 18(3): 443-460. doi: 10.1016/j.ohc.2005.05.008
13. Volkova NV, Iureva TN, Shchuko AG, Malyshev VV. Classification of intraocular fluid outflow pathways after fistulizing antiglaucomatous operations. *National Journal glaucoma.* 2008; 3: 16-20. (In Russ.)
14. Chekmareva LT, Iureva TN, Volkova NV. Topical localization of blocks in the outflow path by ultrasound biomicroscopy. *Bulletin ESSC RAMS.* 2000; 4: 20-22. (In Russ.)
15. Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol.* 2017; 60-61: 124-140. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.004
16. Lama PJ, Fecthner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48(3): 314-346. doi: 10.1016/s0039-6257(03)00038-9
17. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(1): 241-247. doi: 10.1167/iovs.11-8434
18. Yücel YH, Johnston MG, Ly T, Patel M, Drake B, Gümüş E, et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: A novel "uveolymphatic" outflow pathway. *Exp Eye Res.* 2009; 89(5): 810-819. doi: 10.1016/j.exer.2009.08.010
19. Akiyama G, Saraswathy S, Bogarin T, Pan X, Barron E, Wong TT, et al. Functional, structural, and molecular identification of lymphatic outflow from subconjunctival blebs. *Exp Eye Res.* 2020; 196: 108049. doi: 10.1016/j.exer.2020.108049
20. Huang AS, Penteado RC, Saha SK, Do JL, Ngai Ph, Hu Zh, et al. Fluorescein aqueous angiography in live normal human eyes. *J Glaucoma.* 2018; 27(11): 957-964. doi: 10.1097/IJG.0000000000001042

## REFERENCES

1. Kuryshva HI, Marnykh SA, Borzinok SA, Bochkarev MV, Dolgina EN, Kizeev MV. Use of physiological reparation regulators in glaucoma surgery: A clinical immunological study. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2005; 121(6): 21-25. (In Russ.)
2. Volkova NV, Shchuko AG, Malyshev VV. Retrospective analysis of risk factors of intraocular fluid outflow pathways scar development after fistulizing antiglaucomatous surgery. Report 1. *National Journal Glaucoma.* 2010; 3: 35-40. (In Russ.)
3. Volkova NV, Shchuko AG, Malysheva UV, Iureva TN. Inadequate reparative regeneration in fistulizing glaucoma surgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2014; 3: 60-66. (In Russ.)
4. Chang MR, Cheng Q, Lee DA. Basic science and clinical aspects of wound healing in glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1998; 14(1): 75-95. doi: 10.1089/jop.1998.14.75
5. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing

## Сведения об авторах

**Колесников Сергей Иванович** – доктор медицинских наук, академик РАН, заместитель главного учёного секретаря президиума РАН, советник РАН, профессор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

**Мальшева Юлия Витальевна** – врач-офтальмолог второй категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mal-julia@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>

**Юрьева Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

**Волкова Наталья Васильевна** – кандидат медицинских наук, заведующая научно-образовательным отделом, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; доцент кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; доцент кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vnv-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5170-2462>

#### Information about the authors

**Sergei I. Kolesnikov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief of Scientific Secretary of the Presidium of the Russian Academy of Sciences, Counselor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

**Yulia V. Malysheva** – Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mal-julia@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>

**Tatiana N. Iureva** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

**Natalia V. Volkova** – Cand. Sc. (Med.), Head of Scientific and Educational Department, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: vnv-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5170-2462>

Статья поступила: 01.02.2021. Статья принята: 07.04.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.  
Received: 01.02.2021. Accepted: 07.04.2021. Published: 15.06.2021.