

Корреляционный анализ морфофункциональных и иммунологических параметров у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы

КОТЕЛИН В.И., научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова; orcid.org/0000-0003-4675-9648

ЗУЕВА М.В., д.б.н., профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова; orcid.org/0000-0002-0161-5010

БАЛАЦКАЯ Н.В., к.б.н., начальник отдела иммунологии и вирусологии; orcid.org/0000-0001-8007-6643

ПЕТРОВ С.Ю., д.м.н., начальник отдела глаукомы; orcid.org/0000-0001-6922-0464

ЖУРАВЛЕВА А.Н., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы; orcid.org/0000-0001-8381-2124

ЦАПЕНКО И.В., к.б.н., главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова. orcid.org/0000-0002-0148-8517

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19.

Финансирование: авторы не получили финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Котелин В.И., Зуева М.В., Балацкая Н.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н., Цапенко И.В.

Корреляционный анализ морфофункциональных и иммунологических параметров у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):3-12.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить корреляционные взаимосвязи между данными иммунологических исследований и показателей электроретинографии (ЭРГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Ранее нами было выполнено мультимодальное исследование пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы, включающее электроретинографию, морфометрические и иммунологические исследования. В настоящей работе проведен корреляционный анализ данных иммунологических и морфофункциональных исследований у больных с продвинутыми стадиями ПОУГ. Проанализированы результаты исследований 35 пациентов (35 глаз), в том числе 19 женщин и 16 мужчин, в двух группах: 1 — с развитой (12 больных, 12 глаз), и 2 — далекозашедшей стадией ПОУГ (23 пациента, 23 глаза). Средний возраст исследуемых составил 64,2±6,5 лет. Внутриглазное давление было компенсировано у всех обследуемых. Для вычисления линейной зависимости между непрерывными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В подгруппе с развитой глаукомой выявлены достоверные корреляции «заметной» силы (по шкале Чеддока) между параметрами паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) и фотопического негативного ответа (ФНО) и уровнем VEGF-A в сыворотке крови (СК), EGF в слезной жидкости (СЖ) и внутриглазной жидкости (ВГЖ); и взаимосвязи «высокой» силы — для концентраций EGF и TGF-β2 в ВГЖ. В группе больных с далекозашедшей ПОУГ выявлены корреляции «умеренной» силы для параметров ПЭРГ и ФНО и содержания IL-1RA в СЖ, и «заметная» корреляция экспрессии TGF-β2 в ВГЖ с амплитудой ФНО от изолинии. У пациентов со развитой стадией глаукомы уровни содержания MIP-1β/CCL4 в СЖ, IL-1RA в ВГЖ коррелируют с толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), а концентрации EGF в СЖ и ВГЖ — с толщиной СНВС. В группе с далекозашедшей ПОУГ обнаружены корреляции «умеренной» силы для уровня экспрессии TNF-α, IL-8/CXCL8 в СЖ и толщины СНВС и «заметной» силы — для содержания IP-10/CXCL10, HGF/SF, TGF-β2 в ВГЖ и толщины СНВС и слоя ГКС.

Для контактов:

Котелин Владислав Игоревич, e-mail: vladislavkotelin@ya.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сопоставление результатов электроретинографии, ОКТ и уровня цитокинов разнообразного биологического действия в СК, СЖ и ВГЖ подтверждают клинически значимую информативность параметров ПЭРГ и ФНО и показателей иммунологических исследований как маркеров продвинутых стадий ПОУГ и позволяют выделить EGF в качестве

наиболее перспективного патогенетически ориентированного иммунологического маркера II и III стадии глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электроретинография, оптическая когерентная томография, иммунологические исследования, продвинутые стадии первичной открытоугольной глаукомы, цитокины, нейровоспаление.

ORIGINAL ARTICLE

Correlation analysis of morphofunctional and immunological parameters in patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma

KOTELIN V.I., Researcher at the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov; orcid.org/0000-0003-4675-9648

ZUEVA M.V., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov; orcid.org/0000-0002-0161-5010

BALATSKAYA N.V., Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Immunology and Virology; orcid.org/0000-0001-8007-6643

PETROV S.YU., Dr. Sci. (Med.), Head of the Glaucoma Department; orcid.org/0000-0001-6922-0464

ZHURAVLEVA A.N., Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Glaucoma Department; orcid.org/0000-0001-8381-2124

TSAPENKO I.V., Cand. Sci. (Biol.), Chief Specialist of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov. orcid.org/0000-0002-0148-8517

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Kotelin V.I., Zueva M.V., Balatskaya N.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Correlation analysis of morphofunctional and immunological parameters in patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2022; 21(4):3-12.

Abstract

PURPOSE. To study the correlations between the immunological data and the indicators of electroretinography (ERG) and optical coherence tomography (OCT) in patients with advanced stages of primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS. Previously, we conducted a multimodal study of patients with advanced stages of glaucoma involving ERG, morphometric and immunological studies. In this new study we performed a correlation analysis of the immunological and morphofunctional data of patients with advanced stages of POAG. The study included 35 patients (35 eyes), among them 19 women and 16 men, who were divided into two groups: group 1 — stage II POAG (12 patients, 12 eyes), and group 2 — stage III POAG (23 patients, 23 eyes). The average age of the subjects was 64.2±6.5 years. Intraocular pressure was compensated in all study patients. The Pearson's correlation coefficient was used to calculate the linear relationship between continuous features.

RESULTS. In the subgroup with stage II POAG significant correlations of moderate strength (according to the Chaddock scale) were found between the parameters of pattern ERG (PERG) and photopic negative response (PhNR) and the level of VEGF-A in the blood serum (BS), EGF in the tear fluid (TF) and aqueous humor (AH); strong correlations —

for the concentrations of EGF and TGF-β2 in the AH. In group 2, moderate correlations between PERG and PhNR parameters and the level of IL-1RA in the TF were found, as well as moderate correlation of TGF-β2 expression in the AH with PhNR amplitude from the baseline. In patients with stage II glaucoma, the levels of MIP-1β/CCL4 in the TF, IL-1RA in the intraocular fluid correlated with the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and retinal ganglion cell layer (GCL), while the EGF in the TF and AH correlated with RNFL thickness. In the group with stage III POAG, correlations of moderate strength were found for the expression level of TNF-α, IL-8/CXCL8 in the TF and RNFL thickness, and strong correlations — for the level of IP-10/CXCL10, HGF/SF, TGF-β2 in AH and the thickness of RNFL and GCL.

CONCLUSION. Comparison of ERG, OCT findings and the level of cytokines of various biological effects in the BS, TF and AH confirmed the high informativeness of PERG and PhNR indicators and immunological data as markers of advanced stages of POAG, and allow EGF to be considered as the most promising pathogenetically oriented immunological marker of II and III stages of glaucoma.

KEYWORDS: electroretinography, optical coherence tomography, immunological studies, advanced stages of primary open-angle glaucoma, cytokines, neuroinflammation.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — прогрессирующее хроническое нейродегенеративное заболевание, которое является основной причиной необратимой слепоты и слабости зрения в мире [1]. Это позволяет рассматривать ее как социально значимое заболевание.

ПОУГ относится к гетерогенной группе заболеваний с многофакторной патофизиологией. Множество факторов, действующих на тела ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), их дендриты и аксоны приводит к развитию глаукомной оптиконейропатии (ГОН) и гибели ГКС [2]. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) и сосудистая дисрегуляция способствуют начальному инсульту, ведущему к нарушению аксоплазматического тока в аксонах ГКС в решетчатой пластинке, изменению микроциркуляции зрительного нерва, изменениям нейроглии и соединительной ткани [3]. Ко вторичным факторам относят эксайтотоксическое повреждение, вызванное избыточным количеством глутамата во внеклеточном пространстве, окислительное повреждение, вызванное перепроизводством оксида азота и других активных форм кислорода, и многие другие факторы. Дисфункция и гибель ГКС, приводящая к необратимой потере зрения, является конечным результатом сложного взаимодействия множества этих факторов, но не каждого из них по отдельности [4].

Полиморфизм симптоматики глаукомы, многофакторность патогенеза, латентное течение ранних стадий приводят к трудностям оценки тяжести глаукомного процесса и прогноза прогрессирования. Поэтому разработка биомаркеров специфических изменений сетчатки, характерных не только для ранних, но и продвинутых стадий ПОУГ, актуальна и имеет особое значение для диагностики, прогноза и эффективной терапии.

До настоящего времени, многие пациенты обращаются к офтальмологу уже на II или III стадии болезни, когда значительная часть нервных волокон безвозвратно потеряна. Современные методы терапии глаукомы, направленные, в первую очередь, на снижение повышенного ВГД, показали высокую эффективность при ГОН, но они не гарантируют остановку прогрессирования ПОУГ и сохранность зрительных функций. Ожидается, что разработка новых фармакологических средств, обладающих нейропротекторным действием, улучшит терапевтические возможности. При этом актуальны исследования, учитывающие множественность факторов, участвующих в патофизиологии повреждения нейронов при глаукоме. Более того, эти факторы важно принимать во внимание также при определении биомаркеров развитой и далекозашедшей стадий для объективной оценки.

Текущие концепции патогенеза ПОУГ включают механическую [5], сосудистую [6], генетическую [7] и другие теории развития заболевания. Получены доказательства участия иммунологических механизмов, неспецифического иммунного ответа и нейровоспаления в развитии и прогрессировании глаукомы [8]. Показано, что одним из ключевых факторов хронического дегенеративно-дистрофического воспаления при ПОУГ является нарушение цитокинового статуса [9]. Большая часть представленных в литературе данных описывает иммунологические аспекты патогенеза ПОУГ на основании ограниченного количества изучаемых параметров и без сопоставления с данными инструментальных и объективных функциональных методов исследований [10].

В работе Слеповой О.С. и соавт. выявлены значимые сдвиги в цитокиновом профиле на местном и системном уровнях у пациентов с подозрением на ПОУГ и начальной глаукомой. Установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между содержанием цитокинов на локальном уровне и специфическими изменениями показателей оптической когерентной томографии (ОКТ) и компьютерной периметрии у пациентов с подозрением на глаукому и с начальной стадией болезни [11]. В нашей недавней работе были определены системные и локальные сдвиги содержания цитокинов различного биологического действия в развитой и далекозашедшей стадии ПОУГ [12].

Многочисленные факторы, влияющие на развитие глаукомы, должны неизбежно отражаться на результатах разноплановых (инструментальных и лабораторных) диагностических тестов. С другой стороны, знание ассоциаций между показателями разных исследований способствует расширению представлений о факторах патогенеза заболевания, повышению точности и надежности диагностических критериев объема поражения зрительного нерва. Поэтому в современных диагностических исследованиях все чаще применяется мультимодальный подход. Наибольшее внимание исследователей до настоящего времени было сосредоточено на выявлении признаков, характеризующих доклинические изменения у лиц с подозрением на ПОУГ и начальной стадией глаукомы. Так, Кирилловой М.О. и соавт. недавно описаны сочетанные морфофункциональные изменения, специфические для ранних, доклинических изменений сетчатки [13].

Ранее нами были установлены клинически значимые электрофизиологические и морфометрические признаки продвинутых стадий глаукомы, включающие специфические изменения амплитуды и пиковой латентности паттерн-электроретинотомографии (ПЭРТ) и фотопического негативного ответа (ФНО), изменения толщины слоя комплекса ГКС макулярной области, а также показаны их корреляционные взаимосвязи [14, 15].

Учитывая многофакторный патогенез ПОУГ, для повышения объективности информации о различных аспектах поражения ГКС и выбора оптимальной индивидуальной терапевтической стратегии у конкретных пациентов целью данной работы было изучить корреляционные взаимосвязи между данными иммунологических исследований и показателями электроретинографии и ОКТ у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.

Материал и методы

В предыдущих исследованиях нами были выполнены мультимодальные исследования пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы, которые включали ЭРГ с регистрацией транзистентной и стационарной ПЭРГ и ФНО, ОКТ с оценкой толщины комплекса ГКС в макулярной области сетчатки и иммунологические исследования с мультиплексным и иммуноферментным анализом слезной жидкости (СЖ), внутриглазной жидкости (ВГЖ) и сыворотки крови (СК) [12, 14, 15].

В настоящей работе проведен корреляционный анализ полученных ранее данных иммунологических и морфофункциональных исследований.

Общее количество пациентов, результаты комплексного исследования которых были включены в анализ, составило 35 человек (35 глаз), в том числе 19 женщин и 16 мужчин, разделенных на две группы.

Средний возраст исследуемых составил $64,2 \pm 6,5$ лет. В первую группу были включены 12 больных (12 глаз) с развитой стадией ПОУГ (II стадия), во вторую — 23 пациента (23 глаза) с далекозашедшей стадией глаукомы (III стадия). Для исследования взаимосвязей уровня иммуномедиаторов в ВГЖ с показателями электрофизиологических исследований (ЭФИ) и ОКТ в статистический анализ включены данные меньшего количества пациентов: 9 человек (9 глаз) первой группы и 16 пациентов (16 глаз) второй группы.

Критериями включения явились: начальная сенильная катаракта, миопия слабой степени, максимальная корригированная острота зрения от 0,5 и выше. Критерии исключения включали: миопию средней или высокой степени, наличие сопутствующих нарушений зрительной системы и тяжелых соматических заболеваний в анамнезе.

Все обследуемые пациенты находились на местном гипотензивном режиме: фиксированная комбинация бета-блокатора и ингибитора карбоангидразы (тимолол малеат 0,5% и бринзоламид 1% 2 раза в сутки) и латанопрост 0,005% 1 раз в день. ВГД (P_0) было компенсировано у всех обследуемых больных и не превышало верхней границы «давления цели» согласно «Национальному руководству по глаукоме» [16]. У пациентов группы 1 ВГД составило $16,1 \pm 0,8$ мм рт.ст, в группе 2 — $12,1 \pm 0,9$ мм рт.ст.

Статистический анализ данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и программ Statistica v. 13.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS 22 (IBM, США). Для вычисления линейной зависимости между непрерывными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона. Степень показателя тесноты связи между параметрами качественно оценивали по шкале Чеддока (0,1–0,3 — слабая, 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — заметная, 0,7–0,9 — высокая, 0,9–0,99 — весьма высокая). Различия считали значимыми в случае, если уровень значимости для соответствующих критериев составлял $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Корреляции данных ЭФИ и показателей продукции цитокинов различного биологического действия на системном и локальном уровнях

В первой группе пациентов (развитая стадия ПОУГ) корреляционный анализ выявил статистически значимые «заметные» и «высокие» взаимосвязи функциональных параметров и показателей содержания иммуномедиаторов (табл. 1). На II стадии глаукомы амплитуда стационарной ПЭРГ на стимул $0,8^\circ$ обратно коррелировала с уровнем экспрессии VEGF-A ($r = -0,59$, $p < 0,05$) на системном уровне и TGF- $\beta 2$ ($r = -0,71$; $p < 0,05$) в ВГЖ. Эти данные говорят о снижении импульсной активности деполяризующихся на свету ОН-ГКС при повышении продукции данных факторов. В развитой стадии ПОУГ обнаружена обратная корреляция амплитуды стационарной ПЭРГ в ответах на крупный паттерн с угловым размером 16° и уровня фактора роста EGF в ВГЖ ($r = -0,77$, $p < 0,05$).

Установлена прямая взаимосвязь между удлинением пиковой латентности компонента N95 в ПЭРГ на стимул $0,8^\circ$, отражающей функциональную сохранность аксонов и дендритов ГКС, и повышением продукции EGF в СК ($r = 0,65$, $p < 0,05$).

Уменьшение амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии, на вспышку $1,5 \text{ кд} \times \text{сек}/\text{м}^2$ коррелировало со снижением концентрации EGF в СЖ ($r = -0,61$; $p < 0,05$), что позволяет предположить зависимость между функциональной сохранностью импульсных нейронов внутренней сетчатки (ГКС и амакриновых клеток) и уровнем содержания EGF в слезе.

У больных с развитой ПОУГ найдена также обратная взаимосвязь уровня EGF в ВГЖ и амплитуды ФНО, рассчитанной от пика b-волны, на вспышку $3,0 \text{ кд} \times \text{сек}/\text{м}^2$ ($r = -0,68$, $p < 0,05$).

Во второй группе пациентов (далекозашедшая стадия ПОУГ) установлены достоверные «умеренные» и «заметные» корреляции параметров ЭФИ и иммунологических исследований. Выявлена прямая взаимосвязь между увеличением пиковой латентности компонента N95 транзистентной ПЭРГ

Таблица 1. Корреляционный анализ параметров ЭФИ (ПЭРГ и ФНО) и уровня содержания цитокинов в СК, СЖ, ВГЖ пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.

Table 1. Correlation analysis of ERG parameters (PERG and PhNR) and the level of cytokines in the blood serum, tear fluid of patients with advanced stages of POAG.

Среда Biological liquid	Цитокин Cytokine	Параметры ЭРГ / Parameters of ERG				
		Амплитуда стационарной ПЭРГ The amplitude of steady-state PERG		L, N95	ФНО-z PhNR-z	ФНО-b PhNR-b
		0,8°	16°	0,8°	1,5 кд×сек/м ²	3,0 кд×сек/м ²
СК Blood serum	VEGF-A	r=-0,59* II стадия ПОУГ stage II POAG	-	-	-	-
	IL-1RA	-	-	r=0,42* III стадия ПОУГ stage III POAG	-	r=-0,48* III стадия ПОУГ stage III POAG
СЖ Tear fluid	EGF	-	-	r=0,65* II стадия ПОУГ stage II POAG	r=-0,61* II стадия ПОУГ stage II POAG	-
	EGF	-	r=-0,77* II стадия ПОУГ stage II POAG	-	-	r=-0,68* II стадия ПОУГ stage II POAG
ВГЖ Aqueous humor	TGF-β2	r=-0,71* II стадия ПОУГ stage II POAG	-	-	r=-0,52* III стадия ПОУГ stage III POAG	-

Примечание: *p<0,05; r — коэффициент корреляции Пирсона; L — пиковая латентность N95 компонента транзистентной ПЭРГ; ФНО-z — амплитуда ФНО от изолинии; ФНО-b — амплитуда ФНО от пика b-волны.

Note: *p<0,05; r — the Pearson correlation coefficient; L — the peak latency of the N95 component of the transient PERG; PhNR-z — the PhNR amplitude from the baseline; PhNR-b — the PhNR amplitude from the b-wave peak.

на стимул углового размера 0,8° и нарастанием содержания IL-1RA в СЖ (r=0,42, p<0,05). Также у пациентов этой группы выявлена обратная корреляционная взаимосвязь амплитуды ФНО от изолинии в ЭРГ на вспышку 1,5 кд×сек/м² с уровнем содержания TGF-β2 в ВГЖ (r=-0,52, p<0,05). Показано, что повышение уровня рецепторного антагониста IL-1β — IL-1RA в СЖ коррелирует с уменьшением амплитуды ФНО, рассчитанной от пика b-волны, в ЭРГ на вспышку максимальной силы (3,0 кд×сек/м²) по протоколу ISCEV.

Таким образом, для развитой стадии глаукомы обнаружены достоверные корреляции «заметной» силы по шкале Чеддока для содержания VEGF-A в СК, EGF в СЖ и ВГЖ; и корреляции «высокой» силы — для содержания EGF и TGF-β2 в ВГЖ с изменением амплитудных и временных параметров ПЭРГ и ФНО. У пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ установлены корреляции «умеренной» силы для ЭФИ-параметров и содержания IL-1RA в СЖ, и «заметная» корреляция уровня экспрессии TGF-β2 в ВГЖ с амплитудой ФНО от изолинии.

Корреляции показателей ОКТ и уровней продукции цитокинов различного биологического действия в СК, ВГЖ и СЖ

В первой группе больных с развитой ПОУГ обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи между толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в височном секторе параfoвеа и уровнем продукции цитокинов MIP-1β/CCL4 (r=-0,60; p<0,05) в СЖ и EGF (r=-0,76; p<0,05) в ВГЖ (табл. 2). Результаты корреляционного анализа говорят, что при нарастании концентрации EGF в СЖ толщина СНВС в височном секторе перифофеа уменьшается (r=-0,73; p<0,05). Также установлена отрицательная взаимосвязь толщины слоя ГКС в верхнем секторе параfoвеа и уровня экспрессии IL-1RA в ВГЖ (r=-0,76; p<0,05).

У больных с III стадией ПОУГ обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между толщиной СНВС в височном секторе параfoвеа и содержанием цитокинов IL-8/CXCL8 в СЖ, IP-10/CXCL10 и HGF/SF в ВГЖ. В этой же группе пациентов с далекозашедшей ПОУГ установлены обратные

Таблица 2. Корреляционный анализ данных ОКТ и уровня содержания цитокинов в СК, СЖ, ВГЖ пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.

Table 2. Correlation analysis of OCT data and the level of cytokines in the blood serum, tear fluid, aqueous humor of patients with advanced stages of POAG.

II стадия ПОУГ / stage II POAG		Параметры ОКТ / OCT parameters		
Среда Biological liquid	Цитокин Cytokine	Толщина СНВС в височном секторе парафовеа RNFL thickness in the temporal sector of the parafovea	Толщина СНВС в височном секторе перифовеа RNFL thickness in the temporal sector of the perifovea	Толщина слоя ГКС в верхнем секторе парафовеа GCL thickness in the superior sector of the parafovea
СЖ Tear fluid	MIP-1 β /CCL4	r=-0,60*	-	-
	EGF	-	r=-0,73*	-
ВГЖ Aqueous humor	IL-1RA	-	-	r=-0,69*
	EGF	r=-0,76*	-	-
III стадия ПОУГ / stage III POAG		Параметры ОКТ / OCT parameters		
Среда Biological liquid	Цитокин Cytokine	Толщина СНВС в височном секторе парафовеа RNFL thickness in the temporal sector of the parafovea	Толщина СНВС в височном секторе перифовеа RNFL thickness in the temporal sector of the perifovea	Толщина слоя ГКС в верхнем секторе парафовеа GCL thickness in the superior sector of the parafovea
СЖ Tear fluid	TNF- α	-	r=-0,42*	-
	IL-8/CXCL8	r=-0,48*	-	-
ВГЖ Aqueous humor	IP-10/CXCL10	r=-0,57*	-	-
	HGF/SF	r=-0,54*	-	-
	TGF- β 2	-	-	r=-0,63*

Примечание: * – $p < 0,05$; r – коэффициент корреляции Пирсона; СК – сыворотка крови; СЖ – слезная жидкость; ВГЖ – внутриглазная жидкость; СНВС – слой нервных волокон сетчатки; ГКС – ганглиозные клетки сетчатки.

Note: * – $p < 0.05$; «r» – the Pearson correlation coefficient; RNFL – retinal nerve fiber layer; GCL – retinal ganglion cells layer.

корреляции для TNF- α в СЖ ($r = -0,42$; $p < 0,05$) и TGF- β 2 в ВГЖ ($r = -0,63$; $p < 0,05$) с толщиной СНВС в нижнем секторе перифовеа и слоя ГКС в носовом секторе перифовеа, соответственно (табл. 2).

Необходимо отметить, что нами не было обнаружено ассоциаций изучаемых показателей на системном уровне.

Таким образом, корреляционный анализ данных мультимодальных исследований выявил статистически значимые корреляционные взаимосвязи «заметной» силы в группе пациентов со II стадией глаукомы между уровнями содержания MIP-1 β /CCL4 в СЖ, IL-1RA в ВГЖ и толщиной СНВС и ГКС, а также корреляции «высокой» силы для концентрации EGF в СЖ и ВГЖ и толщины СНВС. У больных с III стадией ПОУГ обнаружены корреляции

«умеренной» силы для уровня экспрессии TNF- α , IL-8/CXCL8 в СЖ и толщины СНВС; «заметной» силы для содержания IP-10/CXCL10, HGF/SF, TGF- β 2 в ВГЖ и толщины СНВС и ГКС.

В литературе представлено большое количество публикаций, подтверждающих роль иммуномедиаторов в прогрессировании ПОУГ [10, 17, 18], однако, результаты этих исследований основаны преимущественно на сравнительном анализе показателей продукции изучаемых иммуномедиаторов. При этом комплексные инструментальные и лабораторные исследования, включающие изучение отдельных иммунологических, функциональных и морфометрических признаков ГОН и, тем более, с применением корреляционного анализа в литературе представлены единичными работами.

В результате нашего исследования установлены корреляционные взаимосвязи, позволяющие говорить о роли хемокинов (IL-8/CXCL8 и IP-10/CXCL10) в патогенезе ПОУГ далекозашедшей стадии. Хемоаттрактантные протеины являются специализированными иммуномедиаторами, отвечающими за миграцию и рекрутинг лейкоцитов в очаг воспаления [19]. Работы зарубежных авторов, показавшие инфильтрацию лейкоцитами оболочек зрительного нерва при иммуногистохимических исследованиях кадаверных глаз человека в терминальной стадии глаукомы [20], косвенно подтверждают патогенетическую роль хемокинов в развитии ГОН.

Роль хемокинов в развитии и прогрессировании глаукомы в настоящее время является предметом активных обсуждений. Ранее нами был проведен сравнительный анализ целого ряда хемоаттрактантных протеинов во II и III стадии ПОУГ [12]. Было показано, что в продвинутых стадиях ПОУГ патологический процесс ассоциируется с нарушением продукции хемокинов GRO- α /CXCL1, IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5, Eotaxin/CCL11 преимущественно на локальном уровне [12].

В настоящем исследовании впервые определены корреляции их содержания на локальном и системном уровне с параметрами ПЭРГ, ФНО и результатами ОКТ исследований сетчатки в продвинутых стадиях ПОУГ.

Известно, что антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) связывается с рецепторами IL-1, но не вызывает внутриклеточного ответа. Антагонист рецептора IL-1 ингибирует эффект IL-1, блокируя его взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности [21]. В нашей работе уровень содержания рецепторного антагониста IL-1RA на локальном уровне (в СЖ и ВГЖ) в продвинутых стадиях ПОУГ высоко коррелировал с толщиной слоя ГКС, амплитудно-временными параметрами ПЭРГ и ФНО. Это предполагает, что противовоспалительный IL-1RA участвует в патогенезе глаукомы и экспрессируется в ответ на патологическое повышение содержания провоспалительных иммуномедиаторов.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) представляет собой воспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами/моноцитами, и отвечает за широкий спектр сигнальных реакций внутри клеток, приводящих к их некрозу или апоптозу.

Ранее в экспериментальных исследованиях *in vivo* было установлено, что триггером к активации TNF- α является компрессионный стресс из-за повышенного ВГД. Показано, что сигнальный каскад TNF- α запускает процесс гибели ГКС в глазах с офтальмогипертензией. При глаукоме TNF- α секретируется глиальными клетками и может вызывать гибель ГКС через рецептор-опосредованный каскад каспаз, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию [22, 23].

Взаимосвязь между уровнем экспрессии TNF- α в СЖ у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ и толщиной СНВС (учитывая выявленное ранее увеличение содержания этого цитокина в СЖ и ВГЖ у больных глаукомой [12] относительно контрольной группы) позволяет предположить роль TNF- α в развитии ГОН.

Показано, что IL-8/CXCL8 отвечает за патологическую активацию эндотелия сосудистой стенки, является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, а также усиливает экспрессию апоптогических генов, что негативно влияет на жизнеспособность ГКС [24]. Обнаруженные нами корреляции уровня содержания в СЖ данного хемокина с толщиной СНВС свидетельствует о локальном нарушении хемокиновой регуляции у пациентов с III стадией глаукомы. Вероятно, посредством межклеточной коммуникации IL-8/CXCL8 способствует нарушению целостности гематоофтальмического барьера, что опосредует гибель ГКС.

Выявленные в нашем исследовании обратные корреляции между повышенным содержанием хемокина IP-10/CXCL10 в ВГЖ и толщиной СНВС у больных с III стадией ПОУГ могут свидетельствовать о вовлеченности этого иммуномедиатора в патологический процесс при глаукоме. Это предположение поддерживают результаты экспериментальной работы На У. и соавт. [25], в которой установлено достоверное увеличение концентрации IP-10/CXCL10 при ишемии сетчатки, индуцированной повышением ВГД. В этой же работе было показано, что после интравитреального введения IP-10 происходила активация рекрутинга лейкоцитов, что вызывало апоптоз ГКС.

MIP-1 β /CCL4 представляет собой гомеостатический хемоаттрактантный протеин, способный рекрутировать CD4+ лимфоциты, В-клетки, эозинофилы и дендритные клетки. В литературе нет данных, описывающих роль MIP-1 β /CCL4 в прогрессировании глаукомы. Мы впервые выявили корреляционную взаимосвязь толщины СНВС и продукции MIP-1 β /CCL4 в СЖ больных ПОУГ, что косвенно подтверждает нарушение регуляции миграции естественных киллеров и моноцитов на локальном уровне в продвинутых стадиях ПОУГ.

Эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецепторы в организме человека играют роль в нормальной клеточной пролиферации, морфогенезе, восстановлении и заживлении. EGF — сильный митоген, который продуцируется клетками трабекулярного аппарата [26]. На сегодняшний день EGF при ПОУГ не изучен. Нами получены новые данные, свидетельствующие о его вовлеченности в патологические изменения при ГОН. Впервые установлены корреляционные взаимосвязи «высокой» силы между амплитудой стационарной ПЭРГ, толщиной СНВС на ОКТ и уровнем содержания EGF в СЖ и ВГЖ у пациентов в развитой стадии ПОУГ.

Отметим, что в нашем предыдущем исследовании [12] были показаны статистически значимые сдвиги уровней продукции эпидермального фактора роста в СЖ, ВГЖ и СК относительно контроля. Это говорит о вероятной связи уровня экспрессии EGF с дистрофическими процессами, возникающими в трабекулярном аппарате. Мы предполагаем, что EGF способствует развитию специфических (отличающихся от возрастных) дегенеративно-деструктивных процессов в трабекулярном аппарате глаза при ПОУГ, которые связаны с избыточным фиброобразованием и, как следствие, склерозированием трабекулярного аппарата, приводящим к повышению уровня ВГД и развитию ГОН. Кроме того, учитывая достоверные изменения содержания этого цитокина на локальном и системном уровнях у пациентов с глаукомой [12], выявленные в настоящем исследовании корреляции продукции EGF с параметрами морфофункциональных исследований позволяют предполагать ключевую роль данного иммуномедиатора в развитии ГОН и рассматривать EGF в качестве потенциального биомаркера прогрессирования ПОУГ. Однако дальнейшие проверка и валидация этого маркера нуждаются в проведении масштабных мультицентровых исследований.

HGF/SF — секреторный белок фибробластов, который вовлечен в процессы клеточной миграции во время эмбриогенеза, участвует в процессах репарации тканей, является сильным митогеном [27]. Выявленные корреляции толщины СНВС с уровнем экспрессии данного цитокина на локальном уровне у больных с III стадией глаукомы указывают на возможную компенсаторную реакцию в ответ на стресс-воздействие: при этом HGF/SF, по всей видимости, продуцируется как гомеостатический фактор, играющий регенеративную роль.

По данным экспериментальных исследований цитокин VEGF-A принимает участие в механизмах нейропротекции и препятствует гибели ГКС, вызванной стресс-реакцией в ответ на ишемию, повышение уровня ВГД [28, 29]. Также установлена роль VEGF-A в миграции, нейрогенезе и способности нейронов к выживанию [30]. Нами показана взаимосвязь концентрации VEGF-A в СК и амплитудой стационарной ПЭРГ у больных с развитой ПОУГ, что косвенно указывает на гомеостатическую, компенсаторную роль данного трофического фактора при стресс-воздействии.

Известно, что трансформирующий фактор роста-бета2 (TGF- β 2) приводит к повышенному синтезу молекул внеклеточного матрикса в различных тканях и угнетает секрецию матриксных металло-

протеиназ [31–33], этот митоген является широко исследуемым цитокином и синтезируется практически во всех клетках организма. Нами установлена корреляция между концентрацией TGF- β 2 в ВГЖ и данных морфофункциональных исследований, что может свидетельствовать о роли иммуномедиатора в глаукомном процессе. Синтезируемый клетками трабекулярного аппарата TGF- β 2 в избыточном количестве способен приводить к накоплению элементов экстрацеллюлярного матрикса в пути оттока ВГЖ. Имеются данные о том, что TGF- β 2 увеличивает ригидность трабекулярного переплета, способствуя повышению офтальмотонуса [32].

Заключение

Таким образом, мультимодальный подход, включающий сопоставление данных объективных функциональных, морфометрических и иммунологических исследователей, а также корреляционный анализ параметров электроретинографии и ОКТ и показателей системной и локальной продукции IL-1RA, TNF- α , хемокинов (IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MIP-1 β /CCL4) и факторов роста (EGF, HGF/SF, VEGF-A, TGF- β 2) подтвердили роль амплитудно-временных параметров ПЭРГ и ФНО как объективных маркеров продвинутых стадий ПОУГ и позволили рассматривать указанные иммуномедиаторы как ключевые клинически значимые признаки развитой и далекозашедшей стадий глаукомы.

Наиболее сильные корреляции выявлены для уровня продукции EGF на локальном уровне (в СЖ и ВГЖ) и амплитуды стационарной ПЭРГ на стимул 16° ($r=-0,77$; $p<0,05$) и между концентрацией EGF в ВГЖ и толщиной СНВС в макуле ($r=-0,76$; $p<0,05$).

Учитывая ранее показанное повышенное содержание цитокина EGF у больных в развитой и далекозашедшей стадиях заболевания во всех изучаемых биологических жидкостях [12], перспективно дальнейшее изучение данного иммуномедиатора на большем клиническом материале как патогенетически ориентированного маркера глаукомного процесса.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Зуева М.В., Петров С.Ю., Балацкая Н.В.

Сбор и обработка материала: Котелин В.И., Цапенко И.В., Балацкая Н.В.

Статистическая обработка: Котелин В.И.

Написание статьи: Котелин В.И., Зуева М.В.

Редактирование: Зуева М.В., Балацкая Н.В., Журавлева А.Н., Котелин В.И.

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley, H. A. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11):2081-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
2. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):70-85.
3. Agarwal R., Gupta S.K., Agarwal P., Saxena R. et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(4):257-266. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.53049>
4. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med* 2003;49(1):90-95. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.917>
5. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Назаренко Л.А., Игнатиева Н.Ю., Баграташвили В.Н. Влияние биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы глаза на гидродинамику внутриглазной жидкости. *Биомедицина* 2012; 1(3):25-30.
6. Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. et al. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8(3):212-219.
7. Wiggs J.L., Pasquale L.R. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* 2017; 26(R1):R21-R27. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx184>
8. Wei X., Cho K.S., Thee E.F., Jager M.J. et al. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res* 2019; 97(1):70-76. <https://doi.org/10.1002/jnr.24256>
9. Vidal-Villegas B., Burgos-Blasco B., Santiago Alvarez J.L., Espino-Paisan L. et al. Proinflammatory cytokine profile differences between primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmic Res* 2022; 65(1):111-120. <https://doi.org/10.1159/000519816>
10. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M. et al. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(8):1177-1188. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1327605>
11. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):3-12. <https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004>
12. Балацкая Н. В., Петров С. Ю., Котелин В. И., Куликова И.Г. Локальная и системная продукция 47 цитокинов у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Современные проблемы науки и образования* 2021; 3. <https://doi.org/10.17513/spno.30906>
13. Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(2):14-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>
14. Котелин В.И., Зуева М.В., Цапенко И.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(3):19-24. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>
15. Котелин В.И., Петров С.Ю., Журавлева А.И., Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональные корреляции у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология* 2021; 18(2):266-275. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275>
16. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2014; 824.
17. Burgos-Blasco B., Vidal-Villegas B., Saenz-Frances F., Morales-Fernandez L. et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6):e768-e772. <https://doi.org/10.1111/aos.14374>
18. Park D.Y., Kim M., Cha S.C. Cytokine and Growth Factor Analysis in Exfoliation Syndrome and Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(15):6. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.15.6>

References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley, H. A. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11):2081-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
2. Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1):70-85.
3. Agarwal R., Gupta S.K., Agarwal P., Saxena R. et al. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(4):257-266. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.53049>
4. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med* 2003;49(1):90-95. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.917>
5. Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Nazarenko L.A., Ignatieva N.Yu., Bagratashvili V.N. The impact of biomechanical properties of the corneoscleral shell on eye hydrodynamics (an experimental study). *Journal Biomed* 2012; 1(3):25-30.
6. Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. et al. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999; 8(3):212-219.
7. Wiggs J.L., Pasquale L.R. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* 2017; 26(R1):R21-R27. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx184>
8. Wei X., Cho K.S., Thee E.F., Jager M.J. et al. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res* 2019; 97(1):70-76. <https://doi.org/10.1002/jnr.24256>
9. Vidal-Villegas B., Burgos-Blasco B., Santiago Alvarez J.L., Espino-Paisan L. et al. Proinflammatory cytokine profile differences between primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmic Res* 2022; 65(1):111-120. <https://doi.org/10.1159/000519816>
10. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M. et al. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(8):1177-1188. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1327605>
11. Slepova O.S., Arapiev M.U., Lovpache D.N., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Specifics of local and systemic cytokine profile in healthy people of different ages and patients with early stage of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1):3-12. <https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004>
12. Balatskaya N.V., Petrov S.Yu., Kotelin V.I., Kulikova I.G. Local and systemic production of 47 cytokines in patients with advanced open-angle glaucoma. *Modern Problems of Science and Education. Surgery* 2021; 3. <https://doi.org/10.17513/spno.30906>
13. Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and functional correlations in the pre-perimetric and the initial stages of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Ophthalmological Journal* 2021; 14(2):14-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>
14. Kotelin V.I., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Ophthalmological Journal* 2021; 14(3):19-24. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>
15. Kotelin V.I., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and Functional Correlations in Patients with Advanced Stages of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia* 2021; 18(2):266-275. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275>
16. Egorov E.A. Glaucoma. Nacional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014. 824 p.
17. Burgos-Blasco B., Vidal-Villegas B., Saenz-Frances F., Morales-Fernandez L. et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6):e768-e772. <https://doi.org/10.1111/aos.14374>
18. Park D.Y., Kim M., Cha S.C. Cytokine and Growth Factor Analysis in Exfoliation Syndrome and Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(15):6. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.15.6>

19. Ebnetter A., Casson R. J., Wood J. P., Chidlow G. Microglial activation in the visual pathway in experimental glaucoma: spatiotemporal characterization and correlation with axonal injury. *Investigative ophthalmology & visual science* 2020; 51(12):6448-6460. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5284>
20. Margeta M.A., Lad E.M., Proia A.D. CD163+ macrophages infiltrate axon bundles of postmortem optic nerves with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(12):449-2456. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4081-y>
21. Jacques C., Gosset M., Berenbaum F., Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm* 2006; 74:371-403. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74016-X](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74016-X)
22. Tezel G., Wax M.B. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci* 2000; 20(23):8693-8700. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08693.2000>
23. Tezel G., Yang X. Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11):4049-4059. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0490>
24. Wang J.J., Williams W., Wang B., Wei J. et al. Cytotoxic effect of interleukin-8 in retinal ganglion cells and its possible mechanisms. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(8):1277-1283. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.08.05>
25. Ha Y., Liu H., Xu Z., Yokota H. et al. Endoplasmic reticulum stress-regulated CXCR3 pathway mediates inflammation and neuronal injury in acute glaucoma. *Cell Death Dis* 2015; 6:e1900. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.281>
26. He X., Li M. The expression of EGF mRNA and EGF receptors in human trabecular meshwork cells in vitro. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1997; 33(6):406-409.
27. Weidner K.M., Hartmann G., Naldini L., Comoglio P.M. Molecular characteristics of HGF-SF and its role in cell motility and invasion. *EXS* 1993; 65:311-328.
28. Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S., Dahlmann-Noor A. et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol* 2013; 182(4):1379-1390. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.032>
29. Nishijima K., Ng Y.S., Zhong L., Bradley J. et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007; 171(1):53-67. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.032>
30. Mackenzie F., Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development* 2012; 139(8):1371-1380. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061237>
31. Fuchshofer R. The pathogenic role of transforming growth factor-beta2 in glaucomatous damage to the optic nerve head. *Exp Eye Res* 2011; 93(2):165-169. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.07.014>
32. Prendes M.A., Harris A., Wirostko B.M., Gerber A.L. et al. The role of transforming growth factor beta in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(6):680-686. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301132>
33. Wordinger R.J., Sharma T., Clark A.F. The role of TGF-beta2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30(2-3):154-162. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0220>