

## Особенности содержания трансформирующих факторов роста – бета 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме

В.В. Черных<sup>1</sup>, В.И. Коненков<sup>2</sup>, Н.Б. Орлов<sup>2</sup>, О.В. Ермакова<sup>1</sup>, Н.С. Ходжаев<sup>4</sup>, А.Н. Трунов<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск;

<sup>3</sup> «ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» СО РАН, Новосибирск;

<sup>4</sup> ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить содержание трансформирующих фактора роста – бета 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

**Материал и методы.** Были обследованы 50 пациентов с верифицированным, на основании офтальмологического обследования, диагнозом развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), которые составили основную группу. Контрольную группу составили 30 пациентов с диагнозом неосложненной катаракты. Концентрацию изоформ трансформирующего фактора роста – бета 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. Во внутриглазной жидкости одновременно определялись 3 изоформы (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3).

**Результаты.** В результате проведенного исследования было установлено достоверное нарастание концентраций во внутриглазной Офтальмохирургия. 2019;2:13–17.

жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы в сравнении с данными исследований внутриглазной жидкости лиц с неосложненной катарактой – TGF-β1 (более чем 3 раза), TGF-β2 (в 1,4 раза) и TGF-β3 (более чем 6 раз). Были выявлены прямые достоверные коррелятивные взаимосвязи между TGF-β1 и TGF-β2 ( $r=0,41$ ,  $p<0,03$ ), между TGF-β1 и TGF-β3 ( $r=0,83$ ,  $p<0,004$ ) и между TGF-β2 и TGF-β3 ( $r=0,35$ ,  $p<0,04$ ).

**Заключение.** Установленное сопряженное нарастание концентраций изучаемых представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста-бета, обладающих противовоспалительной активностью, способностью стимулировать процессы пролиферации, клеточного роста, синтез белков внеклеточного матрикса и др., свидетельствует об их значимости в механизмах развития ПОУГ.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, патогенез, трансформирующие факторы роста, внутриглазная жидкость. ■

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

### ABSTRACT

## Features of the content of transforming growth factors – beta 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) in intraocular fluid in primary open-angle glaucoma

V.V. Chernykh<sup>1</sup>, V.I. Konenkov<sup>2</sup>, N.B. Orlov<sup>2</sup>, O.V. Ermakova<sup>1</sup>, N.S. Khodzhaev<sup>4</sup>, A.N. Trunov<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup>The Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a Branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk;

<sup>3</sup>The Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk;

<sup>4</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

**Purpose.** To study transforming growth factors – beta 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) in intraocular aqueous humor (AH) of patients with the advanced stage of primary open angle glaucoma (POAG).

**Material and methods.** The study included an examination of 56 patients with advanced stage of POAG which comprised the main group. The diagnosis of POAG was confirmed based on ophthalmological

examination. The control group consisted of 30 patients with uncomplicated cataract. TGF- $\beta$  isoforms concentrations were detected by flow fluorimetry using Bio-Plex Pro™ TGF- $\beta$  3-plex Assay and double-beam laser analyzer Bio-Plex 200, Bio-Rad, USA. Three isoforms of TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3) were simultaneously detected in AH.

**Results.** The study revealed a significant increase of TGF- $\beta$  isoforms concentrations in AH of the advanced POAG compared to AH of the group with uncomplicated cataract: TGF- $\beta$ 1 (3.1 times higher), TGF- $\beta$ 2 (1.4 times) and TGF- $\beta$ 3 (6.9 times). The following direct significant correlations were found: between TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 ( $r=0.41$ ,  $p<0.03$ ), between TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 3 ( $r=0.83$ ,  $p<0.004$ ), and between TGF- $\beta$ 2 and TGF- $\beta$ 3 ( $r=0.35$ ,  $p<0.04$ ).

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;2:13–17.

**Conclusion.** We determined a simultaneous increase of concentrations of the studied representatives of super-family transforming growth factors, which have an anti-inflammatory activity, potential to stimulate proliferation, cellular growth, synthesis of proteins of extracellular matrix, etc. These results prove their importance in the POAG pathogenesis.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, pathogenesis, transforming growth factors, intraocular aqueous humor (AH). ■

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

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на большое количество научных публикаций, посвященных изучению патогенеза первичной открытоугольной глаукомы, до настоящего времени многие его аспекты, особенно на клеточно-молекулярном уровне, остаются дискуссионными и требуют углубленного исследования.

В научной литературе присутствуют данные морфологических и ультраструктурных исследований, свидетельствующие о том, что уже на начальных этапах развития глаукоматозного процесса в тканях органа зрения происходят изменения, в дальнейшем проявляющиеся признаками деструкции, дезорганизации соединительной ткани, фибриноидным набуханием, фиброзом, склерозированием. В ряде исследований было показано, что в структуре стенки шлеммова канала выявляется большое содержание депозитов внеклеточного материала в подэндотелиальном слое, возрастание количества лизосом и набухание митохондрий в эндоте-

лии, а также возрастание плотности межэндотелиальных контактов. Указанные изменения, по мнению авторов, свидетельствуют, что в механизмах развития первичной открытоугольной глаукомы значимую роль играет деструктивно-воспалительный процесс, в инициации которого важное значение отводится изменению содержания и баланса цитокинов – биологически активных медиаторов межклеточных взаимоотношений [1–9].

В современной научной литературе представлены данные исследований о наличии дисбаланса различных классов цитокинов, факторов роста и других биологически активных субстанций при развитии первичной открытоугольной глаукомы и рассматривается их возможная роль в развитии процессов нейродегенерации, повреждения трабекулы и др., однако окончательных выводов и заключений в настоящее время не сделано [1, 6, 8, 10–17].

В последние годы внимание многих исследователей направлено на изучение роли суперсемейства трансформирующих фактора роста  $\beta$  в патогенезе глаукоматозного процесса, что связано с широким спектром биологических эффектов, реализующихся при активации синтеза этой группы цитокинов, обладающих выраженной противовоспалительной активностью и способностью влиять на процессы пролиферации, клеточного роста, дифференцировки, адгезии, синтеза белков внеклеточного матрикса, регуляцию иммунного ответа, апоптоз и др. [18–20].

Применительно к первичной открытоугольной глаукоме исследова-

тели рассматривают изменение содержания представителей семейства TGF- $\beta$  как негативный фактор, реализация которого приводит к активации синтеза белков внеклеточного матрикса и его ремоделированию в трабекулярной сети, что приводит к увеличению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости и повышению внутриглазного давления. Однако во многих исследованиях мало обсуждается взаимосвязь повышения концентраций семейства TGF- $\beta$  с факторами, играющими роль в патогенезе глаукомы (гипоксия, активация процессов свободно-радикального окисления, воспаление) и способными вызвать активацию синтеза этих факторов роста [1, 9, 21–25].

В связи с продолжающейся научной дискуссией о значимости воспалительного процесса в механизмах развития первичной открытоугольной глаукомы и роли в них нарушений цитокиновой регуляции, включая изменения содержания трансформирующих факторов роста, а также их участия в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса и избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций, представляется актуальным проведение дальнейших исследований в этой области.

## ЦЕЛЬ

Изучить содержание трансформирующих фактора роста – бета 1,2,3 (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3) во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

### Для корреспонденции:

Трунов Александр Николаевич, докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, гл. науч. сотрудник лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Orcid ID: 0000-0002-7592-8984

E-mail: trunov1963@yandex.ru

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, тема НИР: «Изучение патогенеза открытоугольной глаукомы на основе оценки дисбаланса цитокинов и факторов роста».

Для решения поставленной цели были обследованы 50 пациентов с верифицированным на основании офтальмологического обследования диагнозом развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), которые составили основную группу.

Диагноз выставлялся на основании стандартного офтальмологического обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления.

В качестве значений сравнения, определяемых в настоящем исследовании показателей внутриглазной жидкости, были использованы данные, полученные при хирургическом лечении 30 пациентов с диагнозом неосложненной катаракты, составивших контрольную группу.

Критериями исключения из исследования являлось наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, а также острых и обострений хронических воспалительных заболеваний любой локализации.

Также из исследования исключались пациенты, принимавшие для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, которые способны активировать местный воспалительный процесс.

У всех пациентов на начальных этапах проведения оперативного лечения были забраны образцы внутриглазной жидкости (75–100 мкл), которые были заморожены и храни-

лись при  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования.

Перед проведением лабораторного анализа по определению цитокинов однократно замороженная внутриглазная жидкость размораживалась до комнатной температуры. Для удаления осадка проводили её центрифугирование при  $4^{\circ}\text{C}$ , 10000 об/мин, 10 минут.

Концентрацию изоформ трансформирующего фактора роста бета определяли с использованием набора Bio-Plex Pro™ TGF- $\beta$  3-plex Assay методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200, Bio-Rad, США. Во внутриглазной жидкости одновременно определялись 3 изоформы (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3).

Для обработки данных применялось программное обеспечение (Bio-Plex manager Software version 4.1). Концентрация цитокинов выражалась в пг/мл. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблицы и графиков. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 производства Stat Soft Inc (США). Использование критерия Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса 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 критерия Манна-Уитни. Корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где:  $M$  – средняя,  $m$  – ошибка средней. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ( $p < 0,05$ ).

Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья гражд-

дан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014 г.) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015 г.). У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение операции, забор внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенных исследований были получены данные, представленные в графиках.

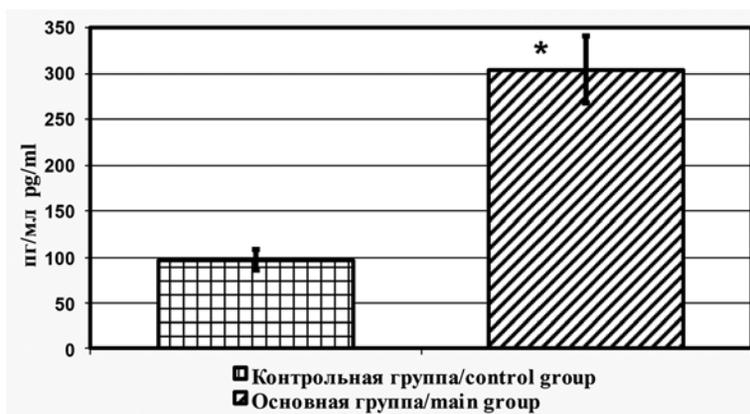
При определении содержания и статистической обработке полученных данных было показано, что концентрация TGF- $\beta$ 1 во внутриглазной жидкости пациентов контрольной группы была статистически значимо более низкой, чем в исследуемой биологической жидкости у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ полученных данных показал, что концентрация трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией ПОУГ более чем в 3 раза выше значения показателя у пациентов контрольной группы. Графически данные представлены на *рис. 1*.

При определении содержания и статистической обработке полученных данных было показано, что концентрация TGF- $\beta$ 2 во внутриглазной жидкости пациентов контрольной группы была статистически значимо более низкой, чем в исследуемой биологической жидкости у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ полученных данных показал, что концентрация трансформирующего фактора роста- $\beta$ 2 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией ПОУГ была в 1,4 раза выше значения показателя у пациентов контрольной группы. Графически данные представлены на *рис. 2*.

При определении содержания и статистической обработке полученных данных было показано, что концентрация TGF- $\beta$ 3 во внутриглазной жидкости пациентов контрольной

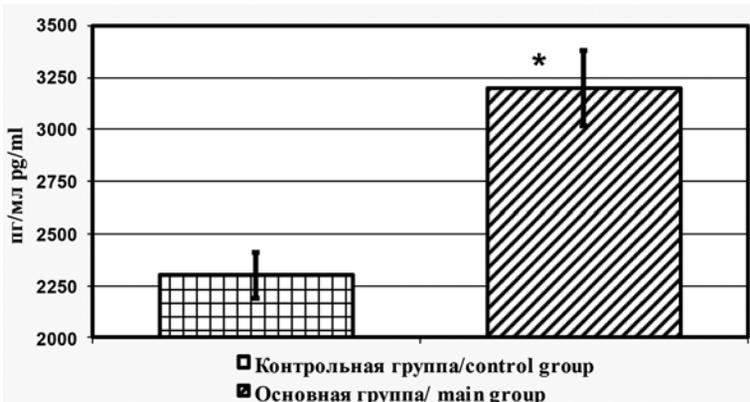


**Рис. 1.** Концентрация TGF-β1 во внутриглазной жидкости основной группы пациентов в сравнении с группой контроля

\* достоверно отличается от значений показателя в контрольной группе

**Fig. 1.** The concentration of TGF-β1 in the intraocular aqueous humor of the main group of patients in comparison with the control group

\* significantly differs from the values of the indicator in the control group



**Рис. 2.** Концентрация TGF-β2 во внутриглазной жидкости основной группы пациентов в сравнении с группой контроля

\* достоверно отличается от значений показателя в контрольной группе

**Fig. 2.** The concentration of TGF-β2 in the intraocular aqueous humor of the main group of patients in comparison with the control group

\* significantly differs from the values of the indicator in the control group

группы была статистически значимо более низкой, чем в исследуемой биологической жидкости у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ полученных данных показал, что концентрация трансформирующего фактора роста-β3 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией ПОУГ была более чем в 6 раз выше значения показателя у пациентов контрольной группы и достоверно от него отличалась. Графически данные представлены на рис. 3.

Проведенный корреляционный анализ содержания изучаемых био-

логически активных веществ во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией ПОУГ позволил выявить следующие закономерности. Были выявлены прямые достоверные коррелятивные взаимосвязи между TGF-β1 и TGF-β2 ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,03$ ), между TGF-β1 и TGF-β3 ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,004$ ) и между TGF-β2 и TGF-β3 ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,04$ ).

Установленные в исследовании корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями свидетельствуют о сопряженности нарастания концентраций представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста – бета в ме-

ханизмах развития глаукоматозного процесса.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии нарушений цитокиновой регуляции в механизмах развития ПОУГ. Установлено, что в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы определяется достоверное нарастание во внутриглазной жидкости концентраций представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста – бета, цитокинов, обладающих рядом свойств, таких как противовоспалительная активность, способность активировать процессы пролиферации, клеточного роста, синтез белков внеклеточного матрикса и др. [18-20].

Указанное подтверждает результаты немногочисленных исследований последних лет, в которых рассматривается роль этого класса факторов роста в патогенезе ПОУГ, однако основной акцент в этих научных публикациях делается на изменения содержания TGF-β2 [1, 9, 22, 23, 25].

В то же время в настоящем исследовании установлено одностороннее, взаимосвязанное нарастание концентраций во внутриглазной жидкости TGF-β1 (более чем в 3 раза), TGF-β2 (в 1,4 раза) и TGF-β3 (более чем в 6 раз). Указанное в совокупности с результатами собственных исследований и данными научной литературы [1, 2, 6, 8, 14], свидетельствующими об изменении содержания и баланса биологически активных веществ, обладающих противовоспалительными свойствами в средах глаза, позволяет предполагать развитие локального воспаления в патогенезе ПОУГ, которое сопровождается активацией сигнальных путей, направленных на повышение синтеза трансформирующих факторов роста. Данные процессы можно рассматривать как направленные на компенсацию последствий развития местного деструктивно-воспалительного процесса, однако они могут приводить к избыточной активации синтеза белков внеклеточного матрикса и его ремоделированию в трабекулярной сети, что увеличивает сопротивление оттоку внутриглазной жидкости и способствует внутриглазного давления и играет значимую роль в патогенезе ПОУГ.

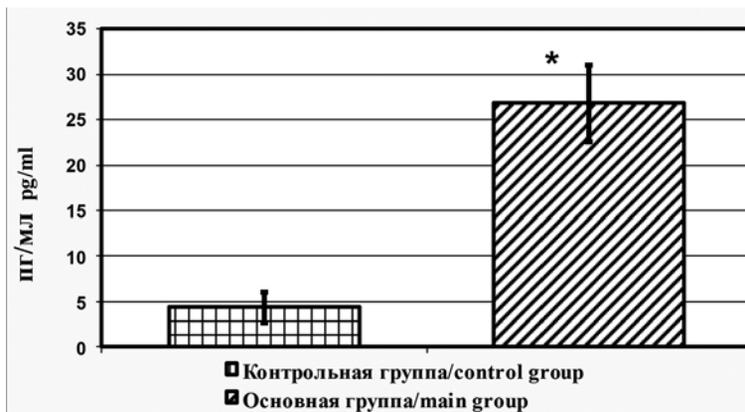
Представляется интересным для дискуссии выявленный в исследовании факт о том, что если рассматривать увеличение концентраций изучаемых факторов роста в абсолютных значениях, то наибольшее повышение концентраций установлено для TGF- $\beta$ 2, в то же время при исходно низких значениях в контрольной группе концентрации TGF- $\beta$ 3 при ПОУГ повышаются более чем в 6 раз, что позволяет сделать заключение о необходимости углубленного изучения роли этого цитокина в механизмах развития патологического процесса.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установленное сопряженное нарастание концентраций изучаемых представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста-бета, обладающих противовоспалительной активностью, способностью стимулировать процессы пролиферации, клеточного роста, синтез белков внеклеточного матрикса и др., свидетельствует об их значимости в механизмах развития ПОУГ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Трунов А.Н., Бгатова Н.П., Еремина А.В. и др. 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. i dr. Novye podkhody k otsenke vyrazhennosti vospalitel'nykh narushenii v patogeneze pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy. Allergologiya i immunologiya. 2016;17(2): 107-111 (In Russ.).]
2. Черных В.В., Бгатова Н.П., Ермакова О.В. и др. Местный воспалительный процесс 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., Ermakova O.V. et al. Mestnyi vospalitel'nyi protsess kak vozmozhnoe proyavlenie narusheni-ny uevoлимфатического оттока vnutriglaznoi zhidkosti pri glaukome. Chast' 2. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2018;17(2): 3-11 (In Russ.).]
3. Carreon T., van der Merwe E., Fellman R.L. et al. Aqueous outflow – A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. Prog. Retin. Eye Res. 2017;57: 108-133. Available from: doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.004.
4. 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. Available from: doi.org/10.4172/2155-9570.1000578.
5. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A. et al. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. Am. J. Pathol. 2012;180(6): 2386-2403. Available from: doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.030.



**Рис. 3.** Концентрация TGF- $\beta$ 3 во внутриглазной жидкости основной группы пациентов в сравнении с группой контроля

\* достоверно отличается от значений показателя в контрольной группе

**Fig. 3.** The concentration of TGF- $\beta$ 3 in the intraocular aqueous humor of the main group of patients in comparison with the control group

\* significantly differs from the values of the indicator in the control group

6. Lee N.Y., Park H.Y., Park C.K., Ahn M.D. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma. J. Ophthalmology. 2016;2016. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2016/2678017.
7. 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.
8. Taurone S., Ripandelli G., Pacella E. et al. 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. Available from: doi.org/10.3892/mmr.2014.2772.
9. Wang K., Read A.T., Sulchek T., Ethier C.R. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. Exp. Eye Res. 2017;158: 3-12. Available from: doi.org/10.1016/j.exer.2016.07.011.
10. Черных В.В., Швазюк А.П., Горбенко О.М. и др. Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы. Аллергология и иммунология. 2006;7(1): 28-31. [Chernykh V.V., Shvayuk A.P., Gorbenko O.M. et al. Osobennosti patogeneza-na nachal'noi i razvitoi stadii pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy. Allergologiya i immunologiya. 2006;7(1): 28-31. (In Russ.).]
11. Chua J., Vania M., Cheung C.M. et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. Mol. Vis. 2012;18: 431-438.
12. Duvesh R., Puthuran G., Srinivasan K. et al. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor from the patients with chronic primary angle closure glaucoma. Curr. Eye Res. 2017;42(12): 1608-1613. Available from: doi.org/10.1080/02713683.2017.1362003.
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. Available from: doi.org/10.1007/s12177-009-9034-6.
14. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H. et al. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. Ocul. Immunol. Inflamm. 2017;16: 1. Available from: doi.org/10.1080/09273948.2017.1327605.
15. Tong Y., Zhou Y.L., Zheng Y. et al. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma. Int. J. Ophthalmol. 2017;10(6): 925-930. Available from: doi.org/10.18240/ijo.2017.06.15.
16. 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.

17. Yu A.L., Birke K., Moriniere J., Welge-Lussen U. TGF-beta 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010;51(11): 5718-5723. Available from: doi.org/10.1167/iovs.10-5679.
18. Ikushima H., Miyazono K. Biology of transforming growth factor- $\beta$  signaling. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2011;12(12): 2099-2107. Available from: doi.org/10.2174/138920111798808419.
19. Kajdaniuk D., Marek B., Borgiel-Marek H., Koskudta B. Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) in physiology and pathology. Endokrynol. Pol. 2013;64(5): 384-396. Available from: doi.org/10.5603/ep.2013.0022.
20. 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;2015: 137823. Available from: doi.org/10.1155/2015/137823.
21. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дутина А.Е. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2010;126(3): 25-29. [Erichov V.P., Gankovskaya L.V., Koval'chuk L.V., Gankovskaya O.A., Dugina A.E. Izmenenie nekotorykh immunologicheskikh pokazatelei slезnoi zhidkosti pri izbytochnom rubtsevanii после antiglaukomatoznykh operatsii u pacientov s pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy. Vestnik oftalmologii. 2010;126(3): 25-29. (In Russ.).]
22. Braunger B.M., Fuchshofer R., Tamm E.R. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. Eur. J. Pharm Biopharm. 2015;95: 173-181. Available from: doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.04.029.
23. Murphy-Ullrich J.E., Downs J.C. The Thrombospondin1-TGF- $\beta$  Pathway and Glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2015;31(7): 371-375. Available from: doi.org/10.1089/jop.2015.0016.
24. Prendes M., Harris A., Wirostko B.M. et al. The role of transforming growth factor  $\beta$  in glaucoma and the therapeutic implications. Br. J. Ophthalmol. 2013;97: 680-686. Available from: doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301132.
25. Wordinger R.J., Sharma T., Clark A.F. The role of TGF- $\beta$ 2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2014;30(2-3): 154-162. Available from: doi.org/10.1089/jop.2013.0220.

Поступила 25.07.2018 г.