

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-80-84>  
 УДК 617.7-007.681; 616-002.2

## Цитокины и факторы роста в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы

В.В. Черных<sup>1</sup>, А.Н. Трунов<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

### РЕФЕРАТ

В обзоре представлены данные современной научной литературы, касающиеся роли различных классов цитокинов и факторов роста в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Информация о значимости в механизмах развития глаукомы биологически активных молекул, участвующих в воспалительных и пролиферативных процессах, является базой для изучения патогенеза патологического процесса и создания новых подходов к лечению.

ных процессах, является базой для изучения патогенеза патологического процесса и создания новых подходов к лечению.

**Ключевые слова:** глаукома, воспаление, цитокины, факторы роста. ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.**

Офтальмохирургия. 2020;3: 80–84.

### ABSTRACT

#### Cytokines and growth factors in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma

V.V. Chernykh<sup>1</sup>, A.N. Trunov<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup>Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

The review presents data from contemporary scientific literature regarding the role of the various classes of cytokines and growth factors in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Information of the role in the mechanisms of glaucoma development of biologically active molecules, involved in the inflammatory

and proliferative processes, is a basis for studying the pathogenesis of the pathological process and creating new approaches to treatment.

**Key words:** glaucoma, inflammation, cytokines, growth factors. ■

**No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.**

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;3: 80–84.

В настоящее время многими исследователями отмечается высокая распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) как в Российской Федерации, так и во всем мире, при этом авторы обращают внимание на прогрессивное нарастание частоты встречаемости глаукоматозного процесса, значимый уровень медико-социальных и экономических потерь для общества во всех регионах мира [1–6].

Анализ данных научных публикаций, посвященных изучению раз-

личных аспектов патогенеза ПОУГ, позволяет сделать заключение, что одним из значимых его факторов являются морфологические изменения в дренажной системе глаза, которые приводят к усилению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ) и повышению внутриглазного давления (ВГД). В результате исследований было установлено, что при глаукоме в трабекулярном аппарате развивается дезорганизация коллагеновых и эластических волокон, происходит пролиферация эндотелиальных клеток шлеммова ка-

нала, что в дальнейшем приводит к облитерации шлеммова и коллекторных каналов. Также было выявлено, что уже на начальной стадии развития заболевания возникают признаки деструктивного процесса, дезорганизация соединительной ткани, наблюдается фибриноидное набухание, а в более поздних стадиях патологического процесса – гиалиноз с потерей архитектоники трабекулярной ткани и ее склерозирование [7–14].



Выявленные в исследованиях изменения можно рассматривать, в том числе, и как проявления деструктивно-воспалительного процесса.

Анализируя данные, представленные в научной литературе, посвященной изучению патогенеза глаукомы, можно констатировать, что одним из значимых и окончательных нерешенных вопросов, связанных с изучением механизмов развития патологического процесса, остается оценка роли в нем деструктивно-воспалительного процесса и связанных с ним нарушений содержания и баланса цитокинов и других биологически активных молекул, являющихся медиаторами межклеточных отношений.

Продуцентами цитокинов в органе зрения человека могут являться определяемые в органе зрения макрофаги и дендритные клетки, а также другие клетки иммунной системы. В ряде исследований показано, что сосудистая оболочка содержит множество типов иммунных клеток, в том числе макрофагов, дендритных и тучных клеток. Макрофаги и другие клетки системы мононуклеарных фагоцитов присутствуют во всех тканях глаза: от роговицы на передней поверхности до сосудистой оболочки и склеры в задних отделах глаза [15–17]. Также к повышению их содержания во внутриглазных средах может привести нарушение целостности гематофтальмического барьера.

Первые исследования, посвященные изучению роли воспалительного процесса и дисбаланса различных биологически активных молекул в патогенезе ПОУГ, начали проводиться в конце XX века и продолжают до настоящего времени. В этих исследованиях биологически активным субстратом для определения содержания биологически активных молекул выбиралась слезная жидкость – атравматично доступный для исследования субстрат, омывающий поверхность глаза, и было показано, что в ней происходит повышение содержания биологически активных молекул, связанных с развитием иммуновоспалительного

процесса (tbc-реактивные продукты, различные классы цитокинов, факторов роста, матричных металлопротеиназ и др.) [18–22].

Подобные исследования продолжают до настоящего времени и рассматриваются авторами как важный этап изучения различных офтальмологических заболеваний, в том числе и глаукомы. Так, в работе J. Benitez-Del-Castillo Sánchez и соавт. (2019) было проведено сравнительное исследование цитокинового профиля у пациентов с глаукомой и синдромом «сухого глаза» и показано изменение цитокинового профиля при обоих патологических процессах, а авторы сделали заключение о различных сигнальных путях активации иммуновоспалительного процесса и необходимости продолжения исследований [23].

Необходимо отметить, что ряд исследователей считают определенными цитокинов в слезной жидкости не всегда патогенетически обоснованным, поскольку, с их точки зрения, изменение содержания в слезной жидкости биологически активных субстанций зачастую не отражает процессы, происходящие в органе зрения [24].

Противовесом этим утверждениям являются данные исследований, доказывающих наличие коррелятивных взаимосвязей между содержанием ряда цитокинов и факторов роста в слезной жидкости и ВГЖ либо показывающих одностороннее изменение их содержания в этих биологических субстратах [25, 26].

Естественно, что более точные данные могли быть получены при тестировании концентраций биологически активных субстанций в ВГЖ. Однако инвазивность получения ВГЖ (во время оперативно-го лечения) и малый объем, доступ-

ный для забора, ограничивали возможности исследователей. Только с появлением мультиплексного анализа появилась возможность исследования спектра цитокинов в ВГЖ, достаточного для понимания процессов, происходящих в органе зрения.

В последние годы в научной литературе появились публикации, основанные на использовании современных методов лабораторной диагностики, свидетельствующие о наличии в механизмах развития глаукоматозного процесса нарушений содержания и баланса различных классов цитокинов, факторов роста, матричных металлопротеиназ и других биологически активных молекул, что способно привести к развитию воспаления, нарушения иммунного реагирования, нейродегенерации, повреждению трабекулы и др.

Необходимо отметить, что при анализе научной литературы по изменению содержания цитокинов у пациентов с ПОУГ определяется высокий уровень противоречивости полученных в исследованиях данных.

Так, в научной публикации, представленной J. Chua и соавт. (2012), было показано нарастание концентраций ИЛ-12, ИНФ- $\gamma$  и CXCL9 в ВГЖ пациентов с ПОУГ относительно их значений в контрольной группе. Авторами было сделано заключение о значимости воспаления в патогенезе глаукомы и возможном изменении цитокинового профиля во время развития патологического процесса [27].

В исследовании, опубликованном в журнале *Investigative Ophthalmology & Visual Science* J. Freedman и соавт. (2013), было показано, что при определении содержания провоспалительных цитокинов в ВГЖ пациентов с глаукомой тестировалось незначительное повышение цитокинов различных клас-

#### Для корреспонденции:

Трунов Александр Николаевич, д-р 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

сов, но значимым, по мнению авторов, было только нарастание концентраций трансформирующего фактора роста (TGF)  $\beta 2$  [28].

Однако в 2012 г. в этом же журнале была опубликована статья (Takai Y. и соавт.), в которой было показано не только статистически значимое нарастание концентраций TGF- $\beta 1$ , ИЛ-8 в образцах ВГЖ у пациентов с глаукомой, но и снижение содержания ИЛ-6 [29].

В то же время ряд авторов приводят данные о высоком содержании ИЛ-6 в органе зрения при ПОУГ.

Так, в работе L.A. Engel и соавт. (2014) было показано, что в ВГЖ пациентов с ПОУГ без предшествующей операции были выявлены значительно более высокие уровни ИЛ-6 и CCL2, которые являлись единственно значимым различием с группой контроля [30]. Высокая концентрация ИЛ-6 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ, относительно данных контрольной группы, также была показана в исследовании В.В. Черных и соавт. (2019) [31].

В исследованиях S. Taurope и соавт. (2015) было показано, что в трабекулярной сети при глаукоме макрофаги способны усиленно продуцировать цитокины, обладающие провоспалительными свойствами (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), что приводит к развитию местного воспалительного процесса. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о том, что цитокины способны вызывать ремоделирование межклеточного матрикса и изменять цитоскелет трабекулярной сети [12].

В научной публикации, представленной N. Khalef и соавт. (2017), показано, что уровни ИЛ-8, TGF- $\beta 1$ , ФНО- $\alpha$  были значительно выше у пациентов с ПОУГ по сравнению с данными лиц со старческой катарактой. В то время как уровни ИЛ-6 были значительно снижены у пациентов с глаукомой по сравнению с пациентами группы сравнения [32].

В то же время A. Pantalon и соавт. (2019) указывают на роль воспалительного компонента в патогенезе ПОУГ, основываясь на выявлен-

ных в ВГЖ пациентов с глаукомой до оперативного лечения, относительно группы контроля, только высоких уровней ФНО- $\alpha$ , которые считают наиболее значимым провоспалительным фактором [33]. Однако во многих исследованиях изменений содержания этого острофазового цитокина у пациентов с ПОУГ выявлено не было [31, 34].

В исследовании T. Kokubun и соавт. (2018) было показано, что при ПОУГ в ВГЖ значимо снижены концентрации ИЛ-10, ИЛ-12 и GM-CSF и повышены концентрации ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного протеина-1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), а также выявлена взаимосвязь между уровнями ИЛ-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$  и ВГД [34].

В то же время в работе В.В. Черных и соавт. (2019) было установлено, что в механизмах развития ПОУГ определяются статистически значимо более высокие концентрации в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, MIP-1 $\beta$ ). Полученные данные позволяют авторам сделать заключение о развитии местного воспалительного процесса в механизмах развития ПОУГ [31].

На наш взгляд, наименьшие противоречия при анализе содержания цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, в ВГЖ пациентов с ПОУГ возникают для ИЛ-8, хемоаттрактанта, обладающего провоспалительными свойствами, который синтезируется рядом иммунокомпетентных клеток и активирует миграцию клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии местного деструктивно-воспалительного процесса. Его повышенные концентрации при изучаемом патологическом процессе описываются во многих публикациях.

В исследовании J.C. Ten Berge и соавт. (2019) было показано наличие высоких концентраций ИЛ-8 в ВГЖ пациентов с рядом офтальмологических заболеваний, в том числе с глаукомой, при этом самые высокие

уровни ИЛ-8 при глаукоме определялись у пациентов, перенесших ранее хирургическое лечение. Авторы делают заключение, что повышенные уровни воспалительных цитокинов в ВГЖ пациентов с первоначально «вроде» невоспалительными заболеваниями глаз показывают, что воспаление участвует в их патогенезе [34].

Подобное повышение ИЛ-8 было отмечено и в других исследованиях [31, 32, 34, 36].

В то же время установленное в исследовании T. Kokubun и соавт. (2018) [34] снижение в ВГЖ обследованных пациентов с ПОУГ концентраций ИЛ-12 не нашло подтверждения в ряде исследований, в которых было определено статистически значимое повышение концентраций этого провоспалительного цитокина в ВГЖ пациентов с глаукомой [27, 31].

Несмотря на то что наибольший интерес у исследователей вызывает изучение у пациентов с ПОУГ изменений содержания цитокинов, обладающих провоспалительной активностью, в работах были получены данные о вовлеченности в механизмы развития глаукомы и цитокинов, обладающих другими свойствами.

Так, в исследовании I. Chono и соавт. (2018) было показано наличие статистически значимо более высоких концентраций ИЛ-4, цитокина, повышение концентраций которого приводит к активации иммунного реагирования по Т-хелпер-2-опосредованному пути, участвующего в развитии аутоиммунного воспаления, а также в механизмах развития пролиферативных процессов и антителообразования в ВГЖ пациентов с ПОУГ [36]. Однако полученные данные входят в противоречие с результатами других исследований, где было показано снижение его концентраций в ВГЖ при развитой стадии ПОУГ [31]. В свете известных свойств ИЛ-4 представляется также возможным связывать установленные в исследованиях изменения его концентраций со способностью участвовать в процессах фиброобразования [37].

Важным и значимым для понимания механизмов развития глаукоматозного процесса представляется установленное в ряде исследований статистически значимое снижение концентраций в ВГЖ пациентов с ПОУГ ИЛ-10, цитокина, обладающего противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами, а также способного регулировать синтез ряда факторов роста, а также угнетать продукцию провоспалительных цитокинов [31, 34].

В ряде исследований показано нарушение продукции и баланса цитокинов, отвечающих за развитие Т-хелпер-1- и Т-хелпер-2-опосредованного иммунного реагирования при глаукоме, что дает возможность их авторам сделать предположение о том, что дисбаланс цитокинов Т-хелпер-1/Т-хелпер-2 при глаукоме может привести к развитию глаукоматозной оптической нейропатии [38, 39].

Разноречивыми представляются данные научных исследований, полученные при изучении содержания ИЛ-2, одного из ключевых цитокинов, участвующих в процессах противоопухолевого иммунитета, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, в активации цитолитической активности НК-клеток и др., в ВГЖ пациентов с ПОУГ, в которых показано что концентрации ИЛ-2 могут статистически значимо не изменяться, а также повышаться и понижаться относительно данных, полученных в группе контроля [31, 36, 40].

Не до конца понятным фактом, установленным в исследовании [30], было выявленное статистически значимое повышение в ВГЖ пациентов с ПОУГ ИЛ-7. Данный цитокин является возможным аутокринным медиатором роста лимфатических структур в организме [41–43]. Аналогичным исследованием, в котором рассматривается изменение концентраций ИЛ-7 при глаукоме и где показано повышение его концентраций в ВГЖ пациентов при неоваскулярной форме глаукомы (патологического процесса, в основе которого лежат другие механизмы) относительно данных, получен-

ных при ПОУГ, была публикация Т. Kokubun и соавт. (2018) [34]. Учитывая данные научных исследований последних лет о наличии структурных элементов лимфатической системы в органе зрения [44–46], роль этой биологически активной молекулы при ПОУГ требует дальнейшего углубленного изучения.

Наименьшие противоречия в научной литературе возникают при оценке роли в патогенезе ПОУГ суперсемейства трансформирующих факторов роста- $\beta$ . Известно, что представители данного суперсемейства обладают выраженной противовоспалительной активностью и способностью влиять на процессы пролиферации, клеточного роста, дифференцировки, адгезии, синтеза белков внеклеточного матрикса, регуляции иммунного ответа, апоптоза и др. [47, 48].

Повышение продукции цитокинов, составляющих суперсемейство TGF- $\beta$ , рассматривается исследователями как отрицательный патогенетический момент, реализация которого на фоне развития деструктивно-воспалительного процесса способна привести к нарастанию продукции белков внеклеточного матрикса, ремоделированию трабекулярной сети с увеличением сопротивления оттоку ВГЖ пациентов и повышению ВГД. В ряде исследований обсуждается вопрос взаимосвязи между повышением содержания концентраций TGF- $\beta$  с факторами, играющими роль в патогенезе глаукомы (гипоксия, активация процессов свободнорадикального окисления, воспаление) и способными влиять на их синтез [49–55]. Однако взаимосвязь между повышением содержания TGF- $\beta$  с цитокинами, играющими роль в патогенезе глаукомы, изучена недостаточно.

Заключая обзор, можно констатировать, что в настоящее время в научной литературе представлены данные, свидетельствующие о роли воспаления, нарушении иммунного реагирования, дисбалансе различных классов цитокинов, факторов роста и других биологически активных субстанций при глаукоматозном процессе, однако однозначных

заключений еще не сделано, а научные дискуссии продолжаются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров Е.А., Алексеев В.Н. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Yegorov YeA, Alekseyev VN. Patogenez i lecheniye pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy. Moskva: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)]
2. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Хуснитдинов И.И., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Динамика эпидемиологических показателей глаукомы в Республике Башкортостан за период 2010–2016 гг. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;4: 163–167. [Bikbov MM, Babushkin A, Khusnitdinov II, Murova LKH, Matyukhina EN. Dynamics of epidemiological indicators of glaucoma in the Republic of Bashkortostan for the period of 2010–2016. RMJ. Clinical ophthalmology. 2018;4: 163–167. (In Russ.)] doi:10.21689/2311-7729-2018-18-4-163-167
3. Юрьева Т.Н., Гришук А.С., Савилов Е.Д., Михалевич И.М., Микова О.И., Новолодский А.И. Основные характеристики заболеваемости глаукомой в Иркутской области и их связь с организационно-методическими мероприятиями офтальмологической. Национальный журнал глаукома. 2014;13(3): 36–42. [Yurieva TN, Grishchuk AS, Savilov ED, Mikhalevich IM, Mikova OI, Novolodskiy AI. Main characteristics of incidence of glaucoma in the Irkutsk region and their relationship with organizational and methodological activities of ophthalmologic service. National Journal glaucoma. 2014;13(3): 36–42. (In Russ.)]
4. Bourne RR, Taylor HR, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Pesudovs K, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Jonas JB. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990–2010: A Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(10): e0162229. doi:10.1371/journal.pone.0162229
5. Tham YC, Li X, Wong TY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121: 2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
6. Muratov S, Podbielski DW, Jack SM Preference-based disease-specific health-related quality of life instrument for glaucoma: a mixed methods study protocol. BMJ Open. 2016;8(6): e012732. doi:10.1136/bmjopen-2016-012732
7. Кулешова О.Н., Лазарева А.К., Айдагулова С.В., Диковская М.А., Ермакова О.В., Дулидова В.В., Глок М.А. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэкзофтальмической глаукомой. Бюллетень СО РАМН. 2014;34(3): 56–60. [Kuleshova ON, Lazareva AK, Aidagulova SV, Dikovskaya MA, Ermakova OV, Dulidova VV, Glock MA. Structural features of connective tissue of the sclera in re-operated patients with primary open-angle pseudoexfoliation glaucoma. Bulletin SB RAMS. 2014;34(3): 56–60. (In Russ.)]
8. Трунов А.Н., Бгатовая Н.П., Еремина А.В., Друзинин И.Б., Пожидаева А.А., Трунова Л.А., Черных В.В. Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Аллергология и иммунология. 2016;17(2): 107–111. [Trunov AN, Bgatovaya NP, Eremina AV, Druzhinin IB, Pozhidaeva AA, Trunova LA, Chernykh VV. New approaches to assessing the severity of inflammatory disorders in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Allergology and immunology. 2016;17(2): 107–111. (In Russ.)]
9. Черных В.В., Бгатовая Н.П., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Трунов А.Н. Местный воспалительный процесс как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Часть 2. Национальный журнал глаукома. 2018;17(2): 3–11. [Chernykh VV, Bgatovaya NP, Orlov NB, Ermakova OV, Trunov AN. Local inflammatory process as a possible manifestation of intraocular fluid uveolymphatic outflow defects in glaucoma. Part 2. National Journal glaucoma. 2018;17(2): 3–11. (In Russ.)] doi:10.25700/NJG.2018.02.01
10. Tektas OY, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. Exp Eye Res. 2009;88(4): 769–775. doi:10.1016/j.exer.2008.11.025

11. Shihota R, Goyal A, Kaur J, Gupta V, Nag TC. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(3): 183–188. doi:10.4103/0301-4738.95868
12. Taurone S, Ripandelli G, Pacella E, Bianchi E, Plateroti AM, De Vito S, Plateroti P, Grippaudo FR, Cavallotti C, Artico M. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines. *Mol Med Rep*. 2015;11(2): 1384–1390. doi:10.3892/mmr.2014.2772
13. Song MM, Lei Y, Wu JH, Sun XH. The progress of studies on aqueous humor dynamics abnormality induced by trabecular meshwork and Schlemm canal endothelial cell senescence and its relation with glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2017;53(11):868–873. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.11.014
14. Wang K, Read AT, Sulchek T, Ethier CR. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017;158: 3–12. doi:10.1016/j.exer.2016.07.011
15. Chinnery HR, McMenamin PG, Dando SJ. Macrophage physiology in the eye. *Pflugers Arch*. 2017;469(3–4): 501–515. doi:10.1007/s00424-017-1947-5
16. Reyes NJ, O'Koren EG, Saban DR. New insights into mononuclear phagocyte biology from the visual system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(5): 322–332. doi:10.1038/nri.2017.13
17. McMenamin PG, Saban DR, Dando SJ. Immune cells in the retina and choroid: Two different tissue environments that require different defenses and surveillance. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.12.002
18. Черных В.В. Влияние комплексной консервативной терапии на иммунобиохимические показатели в слезной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2005;4(4): 20–24. [Chernykh VV. Influence of complex conservative therapy on immune-biochemical parameters in the tear fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2005;4(4): 20–24. (In Russ.)]
19. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина 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. [Ericher VP, Gankovskaya LV, Kovalchuk LV, Gankovskaya OA, Dugina AE. Changes in some immunological parameters of lacrimal fluid in excess scarring after antiglaucoma surgery in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2010;126(3): 25–29. (In Russ.)]
20. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матриксные металлопротеиназы-2 и -9 в слезной жидкости у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2013;12(4): 21–29. [Sokolov VA, Levanova ON, Nikiforov AA. Matrix metalloproteinases – 2 and – 9 in the lacrimal fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2013;12(4): 21–29. (In Russ.)]
21. Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В., Малеева Е.В. Локальная цитокиновая регуляция на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;4: 46–48. [Khokhlova AS, Kirienco AV, Filina NV, Makeleva EV. Local cytokine regulation at different stages of primary open-angle glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2014;4: 46–48.]
22. Черендиченко Л.П., Барычева Л.Ю., Берновская А.А. Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(2): 82–85. [Cherendichenko LP, Barycheva LYu, Bernovskaya AA. Determination of proinflammatory cytokines in early diagnosis of primary openangle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;6(2): 82–85. (In Russ.)]
23. Benitez-Del-Castillo J, Cantu-Dibildox J, Sanz-González SM, Zanón-Moreno V, Pinazo-Duran MD. Cytokine expression in tears of patients with glaucoma or dry eye disease: A prospective, observational cohort study. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(4): 437–443. doi:10.1177/1120672118795399
24. Csász É, Deák E, Tóth N, Traverso CE, Csutak A, Tózsér J. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humor reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019; 9(5): 1020–1028. doi:10.1002/2211-5463.12637
25. Черных В.В., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Еремина А.В., Трунов А.Н. Особенности содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях при первичной открытоугольной глаукоме. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(5): 5–10. [Chernykh VV, Ermakova OV, Orlov NB, Obukhova OO, Gorbenko OM, Shvayuk AP, Eremina AV, Trunov AN. Features of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal and intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(5): 5–10. (In Russ.)] doi:10.15372/SSMJ20180501
26. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И. Соотношения нейротрофических факторов в слезной жидкости и влаги передней камеры у больных с возрастной катарактой. *Офтальмохирургия*. 2017;1: 16–20. [Shpak AA, Guecht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI. The ratio of neurotrophic factors in the lacrimal fluid and aqueous humor in patients with age-related cataract. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;1: 16–20. (In Russ.)] doi:10.25276/0235-4160-2017-1-16-20
27. Chua J, Vania M, Cheung C M, Ang M, Chee SP, Yang H, Li J, Wong TT. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis*. 2012;18: 431–438.
28. Freedman J, Iserovich P. Pro-inflammatory cytokines in glaucomatous aqueous and encysted Molteno implant blebs and their relationship to pressure. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7): 4851–4855. doi:10.1167/iov.13-12274
29. Takai Y, Tanino M, Obira A. Multiple 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/iov.11-8434
30. Engel LA, Muehrer PS, Fauser S, Hueber A. The effect of previous surgery and topical eye drops for primary open-angle glaucoma on cytokine expression in aqueous humor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;52(5): 791–799. doi:10.1007/s00417-014-2607-5
31. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста в внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1): 257–265. [Chernykh VV, Konenkov VI, Ermakova OV, Orlov NB, Obukhova OO, Eremina AV, Trunov AN. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1): 257–265. (In Russ.)] doi:10.20538/1682-0363-2019-1-257-265.
32. Khalef N, Labib H, Helmy H, El Hamid MA, Moemen I, Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract. *Electron Physician*. 2017;9(2): 3833–3837. doi:10.19082/3833
33. Pantaloni A, Obadà O, Constantinescu D, Feraru C, Chiselită D. Inflammatory model in patients with primary open angle glaucoma and diabetes. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(5): 795–801. doi:10.18240/ijo.2019.05.15
34. Kokubun T, Tsuda S, Kunikata H, Yasuda M, Himori N, Kunimatsu-Sanuki S, Maruyama K, Nakazawa T. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;16: 1–12. doi:10.1080/09273948.2017.1327605
35. Ten Berge JC, Fazil Z, Van Den Born I, Wolfs RCW, Schreurs MWJ, Dik WA, Rothova A. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(2): 185–192. doi:10.1111/aos.13899
36. Chono I, Miyazaki D, Miyake H, Komatsu N, Ehara F, Nagase D, Kawamoto Y, Shimizu Y, Ideta R, Inoue Y. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. *Sci Rep*. 2018;8: 14533. doi:10.1038/s41598-018-32725-3
37. Peng H, Sarwar Z, Yang XP, Peterson EL, Xu J, Janic B, Rhaleb N, Carretero OA, Rhaleb NE. Profibrotic Role for Interleukin-4 in Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Hypertension*. 2015;66(3): 582–589. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05627
38. Huang P, Zhang SS, Zhang C. Erratum: The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2009;2(3): 98–103. doi:10.1007/s12177-009-9034-6
39. Wong M, Huang P, Li W, Li Y, Zhang SS, Zhang C. T-helper1/T-helper2 cytokine imbalance in the iris of patients with glaucoma. *PLoS One*. 2015;10(3): e0122184. doi:10.1371/journal.pone.0122184
40. Tong Y, Zhou YL, Zheng Y, Biswal M, Zhao PQ, Wang ZY. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(6): 925–930. doi:10.18240/ijo.2017.06.15
41. Huang HY, Luther SA. Expression and function of interleukin-7 in secondary and tertiary lymphoid organs. *Seminars in Immunology*. 2012;24(3): 175–189. doi:10.1016/j.smim.2012.02
42. Vonarbourg C, Diefenbach A. Multifaceted roles of interleukin-7 signaling for the development and function of innate lymphoid cells. *Seminars in Immunology*. 2012;24(3): 165–174. doi:10.1016/j.smim.2012.03.002
43. Iolyeva M, Aebischer D, Proulx ST, Willrodt AH, Ecoiffier T, Häner S, Bouchaud G, Krieg C, Onder L, Ludewig B, Santambrogio L, Boyman O, Chen L, Finke D, Halin C. Interleukin-7 is produced by afferent lymphatic vessels and supports lymphatic drainage. *Blood*. 2013;122(13): 2271–2281. doi:10.1182/blood-2013-01-478073
44. Черных В.В., Братова Н.П. Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости. Часть 1. Национальный журнал глаукома. 2018;17(1): 3–13. [Chernykh VV, Bgatova NP. Lymphatic structures of the eye and uveolymphatic (metabolic) pathway of intraocular fluid outflow. Part 1. doi:10.25700/NJG.2018.01.01
45. Yücel YH, Johnston MG, Ly T, Patel M, Drake B, Gümüş E, Fraenkl S, Moore S, Tobbia D, Armstrong D, Horvath E, Gupta N. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel «uveolymphatic» outflow pathway. *Exp Eye Res*. 2009;89(5): 809–810. doi:10.1016/j.exer.2009.08.01019
46. Kim M, Johnston MG, Gupta N, Moore S, Yücel YH. A model to measure lymphatic drainage from the eye. *Exp Eye Res*. 2011;93(5): 586–591. doi:10.1016/j.exer.2011.07.006
47. Ikushima H, Miyazono K. Biology of transforming growth factor-β signaling. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2011;12(12): 2099–2107. doi:10.2174/138920111798808419
48. Poniatowski L, 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. doi:10.1155/2015/137823
49. Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Ходжаев Н.С., Трунов А.Н. Особенности содержания трансформирующих факторов роста-бета 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия*. 2019;2: 13–17. [Chernykh VV, Konenkov VI, Orlov NB, Ermakova OV, Khodzhaev NS, Trunov AN. 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. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;2: 13–17. (In Russ.)] doi:10.25276/0235-4160-2019-2-13-17
50. Junglas B, Kuespert S, Selem AA, Struller T, Ullmann S, Bösl M, Bosserhoff A, Köstler J, Wagner R, Tamm ER, Fuchschofer R. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am J Pathol*. 2012;180(6): 2386–2403. doi:10.1016/j.ajpath.2012.02.030
51. Wordinger RJ, Sharma T, Clark A. The role of TGF-β2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(2-3): 154–162. doi:10.1089/jop.2013.0220
52. Agarwal P, Daher AM, Agarwal R. Aqueous humor TGF-β2 levels in patients with open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Mol Vis*. 2015;21: 612–620.
53. Braunger BM, Fuchschofer R, Tamm ER. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;95: 173–181. doi:10.1016/j.ejpb.2015.04.029
54. Murphy-Ullrich JE, Downs JC. The Thrombospondin1-TGF-β Pathway and Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(7): 371–375. doi:10.1089/jop.2015.0016
55. Gajda-Derylo B, Stahnke T, Struckmann S, Warsaw G, Birke K, Birke MT, Hohberger B, Rejzda R, Fuellen G, Jünemann AG. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following trabeculectomy. *Biosci Rep*. 2019;39: 5. doi:10.1042/BSR20181894

Поступила 10.04.2020