

Особенности иммунного реагирования у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с использованием дренажных имплантатов

Э.В. Егорова¹, С.А. Борзенко¹, В.С. Сускова², И.Л. Еременко¹

¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

² ФГБУ «ФНЦО ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить наличие и характер нарушений местного иммунного статуса по исследованию в слезной жидкости относительного соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ПОУГ, оперированных методом МНГСЭ с использованием отечественного гидрогелевого дренажа и дренажной субстанции Healaflow (Anteis, Швейцария) с учетом наличия и выраженности факторов риска осложнений.

Материал и методы. Исследования проведены у 74 пациентов (74 глаза) с первичной открытоугольной глаукомой. Забор СЖ выполняли до и на 1-е и 7-е сутки после операции. Сформированы две основные группы с учетом стадии ПОУГ, каждая основная группа разделена на 2 подгруппы с учетом используемого имплантата. Контролем служили данные, полученные при обследовании 10 практически здоровых добровольцев.

Результаты. Установлено достоверное повышение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов IL1, TNF α , IL6, IL8, IL10, IL1Ra, IL4, INF γ в слезной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Заключение. В ходе настоящего исследования отмечена активация иммунной системы, которая проявляется увеличением количества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. По характеру их количественных показателей и их взаимодействию можно говорить о регулируемом процессе активации иммунной системы с положительной корреляцией в сторону противовоспалительных цитокинов в благоприятной группе, а также о дисрегуляции, которая зафиксирована в агрессивной группе уже в дооперационном периоде. При изучении данных послеоперационного периода следует отметить, что количественные показатели IL1 β , IL6, IL4, IL10 во всех группах не имели статистически достоверной разницы, что может свидетельствовать о малой инвазии и низкой травматичности хирургического вмешательства. Однако активация регуляторного звена в агрессивной группе по-прежнему превышала показатели благоприятной группы.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, цитокины, имплантаты. ■

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

Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 13-18.

Для корреспонденции:

Егорова Элеонора Валентиновна, докт. мед. наук, профессор;

Борзенко Сергей Анатольевич, докт. мед. наук, зав. центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем;

Еременко Ирина Леонидовна, аспирант

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

Тел.: (499) 488-8406, 488-8444, 488-8558

Сускова Виктория Сергеевна, докт. мед. наук, профессор, врач-иммунолог высшей категории

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России

Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1

ABSTRACT

Features of the immune response in patients with primary open-angle glaucoma using drainage implantsE.V. Egorova¹, S.A. Borzenok¹, V.S. Suskova², I.L. Eremenko¹¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;² The Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Purpose. To assess the presence and nature of local immune status disturbances in the research of relative ratio of pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokines in the lachrymal fluid of primary open-angle glaucoma (POAG) patients, operated using the method of microinvasive non-penetrating deep sclerectomy with the Russian-made hydrogel implant and Healaflo substance drainage (Anteis, Switzerland), taking into account the presence and manifestation of risk factors for complications.

Material and methods. The study included 74 patients (74 eyes) with primary open angle glaucoma. The lachrymal fluid sampling was undertaken before and on the 1st and 7th day following the operation. The above patients were divided into two main groups based on the initial condition and surgical treatment forecast. The data, obtained during the examination of 10 healthy volunteers served as the control.

Results. The research found a significant increase in the concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory IL1,

TNF α , IL6, IL8, IL10, IL1Ra, IL4, INF γ cytokines in the lachrymal fluid of primary open angle glaucoma patients.

Conclusion. The research showed an activation of immune system manifested by an increased quantity of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. The nature of their quantitative indices and interaction thereof suggests a controlled process of immune system activation with positive correlation towards anti-inflammatory cytokines in the favorable group and a deregulation in the aggressive group as early as at the preoperative stage. It should be noted that the study of the postoperative stage data showed statistically significant IL1 β , IL6, IL4, IL10 quantitative indicators in both groups that may be indicative of small invasion and low traumatism of surgical intervention. However, the regulatory component activation in the aggressive group remained above the indicators of the favorable group.

Key words: open angle glaucoma, cytokines, implants. ■

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

Ophthalmosurgery. – 2015. – No. 3. – P. 13-18.

Дренажные устройства и внутриглазные имплантаты все чаще становятся неотъемлемой составляющей современных микроинвазивных вмешательств при глаукоме. Их растущая популярность обусловлена стремлением достигнуть стойкого гипотензивного эффекта в особо проблемных случаях глаукомы [1, 2, 4, 15, 17, 18].

В то же время воспалительно-деструктивные процессы, сопровождающие прогрессирование глаукомы, могут служить индуктором местных и системных иммунных нарушений. Появление и увеличение концентрации цитокинов активизирует фибропластический процесс в структурах дренажной системы, созданной операцией, стимулируя пролиферативные реакции с последующим рубцеванием [3].

В условиях малой травматичности хирургических вмешательств при глаукоме не всегда представляется возможным по клинической симптоматике провести оценку как самой операции, так и исполь-

зуемых дренажных устройств, поэтому оценка характера и динамики цитокинового статуса была положена в основу настоящего исследования.

Изучение роли дисбаланса провоспалительных, противовоспалительных и регуляторных цитокинов может иметь прогностическую ценность в оценке влияния на хирургическое вмешательство и используемый имплантат в прогнозе пролиферативных реакций в послеоперационном периоде [5-8, 10, 12].

ЦЕЛЬ

Оценить наличие и характер нарушений местного иммунного статуса по исследованию в слезной жидкости относительного соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ПОУГ, оперированных методом МНГСЭ с использованием отечественного гидрогелевого дренажа (ЭТП «МНТК «Микрохирур-

гия глаза» им. акад. С.Н. Федорова») и дренажной субстанции Healaflo (Anteis, Швейцария) с учетом наличия и выраженности факторов риска осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 74 пациентов (74 глаза) с первичной открытоугольной глаукомой, находившихся на стационарном лечении в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России с 2010 по 2013 гг. в отделении хирургии глаукомы.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунодиагностики и иммунокоррекции ФГБУ «ФНЦО ТИО им. акад. В.И. Шумакова».

Забор СЖ выполняли до и на 1-е и 7-е сутки после операции. Слеза забиралась в количестве 100 мкл автоматической пипеткой из нижнего конъюнктивального свода в сухую герметичную пробирку.

Многолетний опыт по анализу результатов хирургического лечения глаукомы позволил выявить ситуации, наиболее неблагоприятные для течения послеоперационного периода, определенные как факторы повышенного риска возможных осложнений. К ним отнесены молодой возраст, далеко зашедшая стадия глаукомы, наличие в прошлом хирургических вмешательств, псевдоэкссфолиативный синдром [3].

Поэтому сформированы две основные группы с учетом исходного состояния и прогноза хирургического лечения (рис.). Основными критериями отбора пациентов по группам являлась стадия первичной открытоугольной глаукомы и наличие псевдоэкссфолиативного синдрома.

В I группу отобраны пациенты с начальной и развитой стадиями глаукомы, группа обозначена как «благоприятная» по прогнозу риска избыточных пролиферативных реакций. Во II группу вошли пациенты с далеко зашедшей стадией глаукомы и псевдоэкссфолиативным синдромом II и III стадии. Группа обозначена как «агрессивная» в плане возможной повышенной активности избыточных пролиферативных реакций в послеоперационном периоде в созданных путях оттока внутриглазной жидкости. Каждая основная группа разделена на две подгруппы в зависимости от используемого имплантата в ходе операции (рис.).

Обе группы были сопоставимы по возрасту, который составил в среднем 67±5 лет. Среди обследованных были 41 женщина и 33 мужчины.

Иммунологические исследования локального цитокинового статуса у больных с первичной открытоугольной глаукомой включали оценку уровня цитокинов иммунной системы с преимущественным провоспалительным (IL1, TNFα, IL6, IL8) и противовоспалительным (IL10, IL1Ra), а также уровней регуляторных цитокинов (IL4, INFγ). Контролем служили данные, полученные при обследовании 10 практически здоровых добровольцев.

Цитокиновые параметры оценивали иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

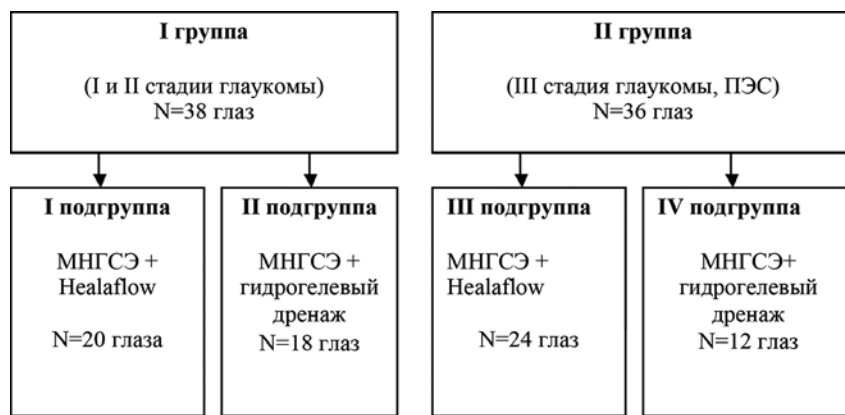


Рис. Распределение пациентов по группам

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в таблицах в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляцию показателей вычисляли по методу Спирмена. До-

стоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено тестирование относительных соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости до и после МНГСЭ с использованием двух видов имплантатов.

Таблица 1

Локальный цитокиновый статус пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в предоперационном периоде				
Цитокин (пг/мл)	I группа Благоприятная группа до операции $M \pm m$ (N=38) (1)	II группа Агрессивная группа до операции $M \pm m$ (N=36) (2)	Контроль (N=10) (κ)	Достоверность
Провоспалительные цитокины				
IL 1β	39,71±13,83	54,56±15,14	18,2±3,55	$P_{κ/1} < 0,05$ $P_{1/2} < 0,01$
TNFα	45,58±7,07	54,90±13,48	33,5±2,08	$P_{κ/1} < 0,05$ $P_{1/2} < 0,01$
IL 6	25,89±3,93	17,89±3,50	9,6±1,52	$P_{κ/1} < 0,05$ $P_{1/2} < 0,01$
Противовоспалительные цитокины				
IL 10	46,33±6,78	36,00±5,27	24,2±2,48	$P_{κ/1} < 0,05$ $P_{1/2} < 0,01$
IL1Ra	438,49±193,31	510,32±237,89	260±32,48	$P_{κ/1} < 0,05$
Хемоаттрактант				
IL 8	68,66±9,41	42,96±5,13	32±2,41	$P_{κ/1} < 0,05$ $P_{1/2} < 0,01$
Регуляторные цитокины				
IL 4	19,25±5,38	39,48±24,84	14,9±2,70	$P_{κ/1} < 0,05$ $P_{1/2} < 0,01$
INFγ	36,61±7,68	121,58±55,72	40±0,47	$P_{κ/1} < 0,05$ $P_{1/2} < 0,01$

Таблица 2

Особенности местного цитокинового статуса после МНГСЭ с имплантацией гидрогелевого имплантата					
Цитокин	I группа Благоприятная группа M+m (N=38)		II группа Агрессивная группа M+m (N=36)		Достоверность
	до операции (1)	после операции (2)	до операции (3)	после операции (4)	
Провоспалительные цитокины					
IL1β	33,7±19,90	40,09±4,73	58,2±18,9	42,7±3,76	
TNFα	48,9±12,95	79,4±20,5	59,8±12,67	58,4±15,59	P _{1/2} <0,05
IL6	21,4±2,55	27,6±26,78	16,5±4,52	17,41±1,71	
Противовоспалительные цитокины					
IL10	41,2±2,01	32,8±7,97	36,5±5,37	30,6±4,84	
IL1Ra	479±303,4	545,7±200,32	528,8±173,11	537±332,1	
Хемоаттрактанты					
IL8	67,6±14,9	77,1±7,38	42,3±2,16	75,5±8,5	P _{3/4} <0,01
Регуляторные цитокины					
IL4	16,95±1,28	59,8±91,64	39,6±23,65	34,8±38,43	
INFγ	40,8±14,86	123,5±24,42	108,3±34,37	149,5±18,0	P _{1/2} <0,01 P _{3/4} <0,01

Таблица 3

Особенности местного цитокинового статуса после МНГСЭ с имплантацией Healaflow					
Цитокин	I группа Благоприятная группа M+m (N=38)		II группа Агрессивная группа M+m (N=36)		Достоверность
	до операции (1)	после операции (2)	до операции (3)	после операции (4)	
Провоспалительные цитокины					
IL1β	40,9±13,55	41,8±6,22	53,2±15,10	44,2±6,37	
TNFα	44,3±4,62	68,7±14,3	47,8±12,3	70,5±16,38	P _{1/2} <0,05
IL6	28,4±12,38	43,9±17,35	18,7±1,51	20,5±5,45	
Противовоспалительные цитокины					
IL10	48,8±6,90	43±7,74	37,7±4,52	48,6±23,0	
IL1Ra	445,3±155,36	309,2±150,95	474,4±307,61	284,8±92	
Хемоаттрактанты					
IL8	66,9±5,29	61,9±8,51	44,6±8,5	59,0±12,7	P _{3/4} <0,01
Регуляторные цитокины					
IL4	20,9±6,21	23,73±13,14	36,5±20,72	20,9±5,84	
INFγ	35,3±4,49	45,3±12,08	103,4±48,39	57,9±34,70	P _{1/2} <0,01 P _{3/4} <0,01

Выявлены достоверные различия в исходном локальном цитокиновом статусе в исследуемых группах по прогнозу течения послеоперационного периода (табл. 1).

Концентрация провоспалительного IL1β – основного медиатора воспалительного ответа – составила 39,7±13,8 и была достоверно

(p<0,05) больше, чем их концентрация в контроле – 18,2±3,5.

Концентрация провоспалительного TNFα составила 45,5±7,1 и была достоверно (p<0,05) больше, чем их концентрация в контроле – 33±2,08 (p<0,05).

Концентрация противовоспалительного IL1RA – рецепторно-

го антагониста IL1β – составила 438,49±193,31 против 260±32,5 в контроле (p<0,05).

Концентрация противовоспалительного IL 10 составила 46,33±6,78 и в два раза превысила контрольные значения – 24,2±2,48.

Концентрация хемокина IL8 составила 68,1±11, превысив почти вдвое концентрацию в контроле – 32±2,4 (p<0,05).

При оценке состояния иммунной реактивности пациентов 2 группы концентрации были достоверно (p<0,01) выше по сравнению с 1 группой (IL1β, 54,5±15,1 и TNFα 54,9±13,5 при 39,7±13,8 и 45,6±7,1 в 1 группе соответственно). Концентрация противовоспалительного IL1RA также превышала показатели 1 группы – 510,3±237,9 против 438,5±193,3.

У пациентов с агрессивным течением ПОУГ (2 группа) концентрация регуляторного INFγ – основного медиатора Th1 иммунного ответа – превышала в 3 раза показатели 1-й группы, соответственно 121,6±55,7 против 36,±7,7. Также отмечалось повышение в 2,5 раза IL4 – основного медиатора дифференцировки В-лимфоцитов, концентрация которого составила 39,5±24,8 против 19,3±5,4 в 1 группе, а также достоверно отличалась (p<0,05) от концентрации в контроле (табл. 1).

Послеоперационный анализ иммунного статуса был изучен с учетом клинического течения после МНГСЭ, а также в зависимости от применяемого имплантата.

Сравнительный анализ локального цитокинового статуса после операции выявил незначительные изменения цитокинов провоспалительного и противовоспалительного ряда в обеих группах по уровню концентрации IL1β, TNFα, IL6, а также IL10 и IL1Ra в сравнении с дооперационными показателями. Однако достоверное увеличение регуляторных цитокинов в «агрессивной» группе проявило себя и в послеоперационном периоде. Концентрация INFγ составила 77,32 пг/мл в «благоприятной» группе против 109,20 пг/мл (p<0,05) в агрессивной группе.

Динамические изменения цитокинов с учетом применяемого имплантата особенно наглядны в группе с гидрогелевым импланта-

том (табл. 2, 3). У пациентов «благоприятной» группы особо стоит отметить превышение концентрации TNF α почти в 2 раза ($p < 0,05$) в группах с применением гидрогелевого имплантата. Динамика изменений концентрации INF γ превышала в 3 раза ($p < 0,01$) в группе с гидрогелевым имплантатом. В «агрессивной» группе статистически достоверными ($p < 0,01$) оказались изменения INF γ и IL8. В группе МНГСЭ с имплантацией Healafloflow произошло снижение концентрации регуляторного INF γ – основного медиатора Th1 клеточного звена на 38,37 пг/мл, в то время как в группе после МНГСЭ с гидрогелевым имплантатом выявилось повышение INF γ на 38,57 пг/мл. Значение цитокина IL8 возросло на 12,93 пг/мл в группе с Healafloflow и на 33,57 пг/мл в группе с имплантацией гидрогелевого дренажа (табл. 2, 3).

Проведенный более тонкий корреляционный анализ между дооперационным и послеоперационным периодами выявил достоверно положительные и отрицательные взаимосвязи между регуляторными, про- и противовоспалительными цитокинами, подтверждающими наличие цитокиновой сети и отражающими функциональное состояние отдельных звеньев иммунной системы (табл. 4, 5).

Так, «благоприятная» группа характеризовалась наличием корреляционных связей, которые свидетельствуют о подавлении воспалительной IL10/IL8 ($r = -0,53$) и регуляторной активности IL10/INF γ ($r = -0,75$).

Изучение корреляционных связей в «агрессивной» группе подтвердило включение гуморального звена иммунитета с увеличением IL10/IL4; INF γ /IL4 ($r = 0,58$) и преобладанием провоспалительного IL1 β /IL10 ($r = -0,59$), что отражает готовность к развитию повышенной воспалительной реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительно-деструктивные процессы при глаукоме являются одними из патогенетически детерминированных метаболических и сосудистых реакций патологического процесса.

Таблица 4

Корреляционные связи в благоприятной группе					
	IL1Ra	IL4	IL10	INF γ	IL8
IL6	$r = -0,65$	$r = -0,63$	$r = 0,65$		
IL10				$r = -0,75$	$r = -0,53$

Таблица 5

Корреляционные связи в агрессивной группе				
	IL1Ra	IL6	IL10	IL4
IL1 β	$r = 0,59$	$r = -0,53$	$r = -0,59$	
IL10				$r = 0,58$
INF γ				$r = 0,58$

Цитокиновый статус при исследовании слезной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой за последние годы рекомендовал себя как высокоинформативный маркер активности воспалительно-деструктивных процессов при глаукоме [3-5, 6, 8, 10]. Повышение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов свидетельствует об активации иммунного статуса [3, 11]. Особое значение придается нарушению корреляционных связей между различными группами цитокинов, в особенности между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами. Дисбаланс цитокинов расценивается как дисрегуляция иммунного ответа и может быть причиной иммунологического стресса, клинической манифестацией которого может быть неадекватная реакция на хирургическое вмешательство, включая активный пролиферативный процесс в дренажной системе, сформированной непроникающей операцией МНГСЭ, снижающий гипотензивный эффект хирургического вмешательства.

Доказано, что глаукоматозный процесс сопровождается нарушением местного иммунного статуса, при этом значение имеет не только факт повышения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов выше нормальным значений, но и корреляционные взаимодействия между различными группами цитокинов в пред- и послеоперационном периодах [3, 4, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 19].

В ходе настоящего исследования отмечена активация иммунной си-

стемы, которая проявляется увеличением количества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. По характеру их количественных показателей и их взаимодействию можно говорить о регулируемом процессе активации иммунной системы с положительной корреляцией в сторону противовоспалительных цитокинов в «благоприятной» группе, а также о дисрегуляции, которая зафиксирована в «агрессивной» группе уже в дооперационном периоде.

«Благоприятная» группа характеризовалась увеличением провоспалительных цитокинов (IL1 β , TNF α , IL8), в то же время наличие противовоспалительных (IL1Ra, IL10) свидетельствует об активной регуляции ответной реакции глаза по Th1 адаптивному типу иммунного ответа и может говорить о прогнозировании неосложненного течения послеоперационного периода.

Анализируя полученные результаты в исследовании «агрессивной» группы, представляется возможным сделать заключение, что на этапе далеко зашедшей стадии заболевания активация иммунной системы выходит за рамки местных особенностей иммунного реагирования и проходит на фоне активации гуморального звена иммунной системы, и нами условно принята как группа прогностически неблагоприятного течения послеоперационного периода. Повышение концентраций провоспалительных цитокинов (IL1 β , TNF α , IL8) и активация регуляторного звена (INF γ – основных медиаторов Th1 (клеточного) и IL4-Th2 (гуморального) иммунитета) была достовер-

но более выражена в «агрессивной» группе, нежели в основной группе с оптимальными условиями для проведения операции.

Наше внимание было обращено на повышение провоспалительной активности в 3 раза и трактуется по ряду параметров как группа риска, предрасположенная к преобладанию пролиферативных реакций в структурах сформированной дренажной зоны после хирургического лечения глаукомы.

При изучении данных послеоперационного периода следует отметить, что количественные показатели IL1 β , IL6, IL4, IL10 во всех группах не имели статистически достоверной разницы, что может свидетельствовать о малой инвазии и низкой травматичности хирургического вмешательства. Однако активация регуляторного звена в «агрессивной» группе по-прежнему превышала показатели «благоприятной» группы.

Особо стоит отметить динамические изменения провоспалительных цитокинов TNF α , хемокина IL8 и INF γ , которые явились результатом активации иммунитета в ответ на оперативное вмешательство и дополнительную антигенную нагрузку различных имплантатов.

Выявленные коррелятивные взаимосвязи свидетельствуют о сопряженности иммунного дисбаланса и предрасположенности к активности пролиферативного процесса в структурах сформированной дренажной системы.

ВЫВОДЫ

1. Исследование местного иммунного статуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой выявило повышение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов по сравнению с показателями здоровых лиц, независимо от давности заболева-

ния и стадии глаукоматозного процесса.

2. Повышение концентрации цитокинов было достоверно ($p < 0,01$) больше в прогностически неблагоприятной группе по возможности возникновения осложнений в послеоперационном периоде: концентрация INF γ регулятора Th1 иммунного ответа в 3 раза превышала показатели группы «благоприятного» прогноза.

3. Корреляционная зависимость провоспалительных и противовоспалительных цитокинов отражает неустойчивость их баланса в исследуемых группах и была более резко выражена у пациентов неблагоприятного прогноза при имплантации гидрогелевого дренажа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. Хирургическое лечение глаукомы с использованием биологических имплантатов на основе костного коллагена Ксенопласт // Глаукома: теории, тенденции, технологии: Сб. науч. тр. – М., 2009. – С. 46-55.
2. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Е.В. Хирургия глаукомы XXI. – М.: Апрель, 2012. – 97 с.
3. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестн. офтальмологии. – 2010. – № 3. – С. 25-29.
4. Захидов А.Б. Комбинированное хирургическое лечение первичной открытоугольной глаукомы с локальной иммунокоррекцией репаративных процессов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 20 с.
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Караллов А.В. Клиническая иммунология. – М.: Гэтар-Медиа, 2008. – 432 с.
6. Кетлинский С.А., Симбиццев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Гэтар-Медиа, 2011. – 640 с.

8. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 24-29.

9. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В. и др. Иммунологические аспекты первичной открытоугольной глаукомы // РМЖ. Офтальмология. – 2011. – № 4. – С. 162-165.

10. Фрейдлин И.С. Иммунная система и противовирусный иммунитет // Вопросы общей вирусологии / Под ред. О.И. Киселева – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2007. – С. 65-129.

11. Черных В.В., Ходжаев Е.Х., Тахчиди Е.Х. и др. Особенности патогенеза начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы, значимость иммунновоспалительного процесса // Офтальмохирургия. – 2011. – № 2. – С. 50-53.

12. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

13. Balaiya S., Edwards J, Tillis T. et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma // Clin. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 5. – P. 553-556.

14. Cbua J., Vania M., Cbeung C.M.G. et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes // Mol. Vis. – 2012. – Vol. 18. – P. 431-438.

15. Fuchsbofer R., Tamm E.R. The role of TGF- β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 347. – P. 279-290.

16. Marchini G., Marraffa M., Brunelli C. et al. Ultrasound biomicroscopy and intraocular-pressure-lowering mechanisms of deep sclerectomy with reticulated hyaluronic acid implant // J. Cataract Refract. Surg. – 2001. – Vol. 27. – P. 507-517.

17. Mermoud A. Deep sclerectomy // World Glaucoma Congress. – Vienna, 2005. – P. 108.

18. Roy S., Thi H., Mermoud A. Cross-linked sodium hyaluronate implant in deep sclerectomy for the surgical treatment of glaucoma // Eur. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 22. – P. 70-76.

19. Scglötzer-Schrehardt U., Zenkel M., Kuchle M. et al. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome // Exp. Eye Res. – 2001. – Vol. 73. – P. 765-780.

Поступила 26.12.2014