Национальный журнал глаукома
2016, Т. 15, № 4, стр. 12-18

Russian journal of glaucoma
2016, Vol. 15, № 4, pp. 12-18

УДК 617.7-007.681:617.77

Изучение структурных особенностей соединительной ткани век у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Светикова Л.А., к.м.н., врач-офтальмолог[1];
Иомдина Е.Н., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики[2];
Игнатьева Н.Ю., д.х.н., доцент кафедры физической химии химического факультета[3];
Серик А.Н., к.м.н, начальник офтальмологического центра[1];
Мигаль С.Ф., заведующий офтальмологическим отделением[1];
Иванченко О.В., врач лабораторной диагностики[1];
Назарова Н.А., врач-офтальмолог[1].

[1] ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» Минобороны России, *143421, Российская Федерация, Московская область, Красногорский район, п. Новый;*

[2] ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, *105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19;*

[3] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», *119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1.*

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей коллагеновых структур тканей придаточного аппарата глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. У 12 пациентов в возрасте от 55 до 87 лет в ходе хирургических вмешательств были взяты 17 образцов различных тканей: 13 образцов кожи век 8 пациентов при блефаропластических операциях, 3 образца хряща 3 пациентов при устранении выворота века, 1 образец склеры у 1 пациента при непроникающей глубокой склерэктомии. У пациентов с ПОУГ II и III стадий взяты 7 образцов тканей и 10 фрагментов — у пациентов без глаукомы.

Для оценки уровня поперечной связанности коллагена определяли термомеханические показатели образцов исследуемых тканей — эндотермический температурный пик (Тд) и энтальпию (ΔНд) процесса денатурации с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (Phoenix DSC 204, «Netzsch», Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медианы ΔНд и Тд образцов кожи век пациентов в возрасте 55-60 лет (медиана — 57 лет) без ПОУГ составляли 7,03 Дж/г сухого веса и 66,60°С соответственно. В то же время у пациентов более старшей возрастной группы — 72-79 лет (медиана — 75 лет) без ПОУГ эти показатели были выше: 9,12 Дж/г сухого веса и 67,25°С. У пациентов с ПОУГ той же возрастной группы (медиана — 74 года) эти показатели были еще выше — 9,33 Дж/г сухого веса и 67,35°С соответственно. Термомеханические показатели хряща век пациентов близкого возраста (71-78 лет) без ПОУГ и с ПОУГ также оказались различными, составляя соответственно 8,26 Дж/г сухого веса и 66,6°С; 10,10 Дж/г сухого веса и 67,1°С соответственно. Представлен клинический пример нарушения метаболизма соединительной ткани век и склеры: пациент К., 72 года, с диагнозом ПОУГ II а правого глаза, ПОУГ III а левого глаза, начальная катаракта обоих глаз. ΔНд и Тд кожи века правого глаза (9,97 Дж/г и 66,3°С) оказались ниже, чем левого (13,1 Дж/г и 66,4°С). ΔНд и Тд склеры левого глаза составили 4,8 Дж/г и 65,9°С. После антиглаукоматозной операции левого глаза зафиксировано избыточное рубцевание вновь созданных путей оттока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявлена отчетливая тенденция к увеличению поперечной связанности коллагена и его содержания в тканях век (кожи и хряща) с возрастом, при этом у пациентов с ПОУГ эти показатели оказались выше, чем у лиц той же возрастной группы без глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, коллаген, старение, поперечные сшивки, соединительная ткань, веки, кожа, рубцевание, фильтрационная подушка.

Для контактов:
Светикова Людмила Александровна, e-mail: lyudmila5@mail.ru

Поступила в печать: 04.04.2016

Received for publication: April 4, 2016

ENGLISH

A study of structural properties of eyelid connective tissue in patients with primary open-angle glaucoma

Svetikova L.A., Ph.D., ophthalmologist[1];
Iomdina E.N., Professor, Med.Sci.D., Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoergonomics[2];
Ignatieva N.Yu., Med.Sci.D., Associate Professor, Chemistry Department[3];
Serik A.N., Ph.D., Head of the Ophthalmology Center[1];
Migal S.F., Head of the Ophthalmology Department[1];
Ivanchenko O.V., Clinical Laboratory Diagnostician[1];
Nazarova N.A., Ophthalmologist[1].

[1] A.A.Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital, Novy settlement, *Krasnogorsk district, Moscow region, Russian Federation, 143421;*

[2] Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, *14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062;*

[3] M.V. Lomonosov Moscow State University, *1 Leninskie gori St., Moscow, Russian Federation, 119991.*

Conflicts of interest and source of funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To study collagen structures of periorbital tissues of patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS: During the surgeries of 12 patients aged 55-87, 17 samples of various tissues were taken: 13 eyelid skin samples of 8 patients during blepharoplasty, 3 cartilage samples during eyelid eversion surgery, 1 sample of sclera during nonpenetrating deep sclerotomy. In total, 7 samples were obtained from patients with stages II and III of POAG and 10 samples from patients without glaucoma. We measured the endothermic temperature peak (Td) and enthalpy (ΔHd) of denaturation process using differential scanning calorimetry (Phoenix DSC 204, «Netzsch», Germany) to estimate the crosslinking level of the examined tissues.

RESULTS: ΔHd and Td medians of eyelid skin samples of patients aged 55-60 (median — 57 years) without POAG were equal to 7.03 J/g of dry weight and 66.600C, respectively. In contrast, patients of an older age group — 72-79 years (median — 75 years) revealed higher values of this parameter: 9.12 J/g of dry weight and 67.25°C. Moreover, the patients of the same age group (median — 74 years) with POAG showed even higher values of these parameters: 9.33 J/g of dry weight and 67.35°C, respectively. Thermomechanical parameters of eyelid cartilage of same age patients (71-78 years) were different in POAG/No POAG cases: 8.26 J/g of dry weight and 66.6°C, and 10.106 J/g of dry weight and 67,1°C respectively. A clinical case of a metabolic disorder of eyelid connective tissue and sclera is presented: a 72-year old patient K. with stage II POAG in OD and stage III POAG in OS and initial cataract of OU. ΔHd and Td of OD eyelid skin (9.97 J/g of dry weight and 66.3°C) were lower than in OS (13.1 J/g of dry weight and 66.4°C). ΔHd and Td of the OS sclera were 4.8 J/g of dry weight and 65.9°C. After glaucoma surgery in OS, excessive scarring along newly formed outflow paths was noted.

CONCLUSION: A clear age-related rising trend of collagen crosslinking level and collagen content increase in eyelid tissues (skin and cartilage) was revealed. Respective parameters in POAG patients were higher than in patients of the same age group without glaucoma.

KEYWORDS: glaucoma, collagen, aging, crosslinks, connective tissue, eyelids, skin, scarring, filtering bleb.

Как показывают исследования последних лет, состояние соединительнотканной (корнеосклеральной) оболочки глаза играет существенную роль в развитии и прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1-6]. При этом патологические изменения склеры пациентов с ПОУГ не соответствуют, как это предполагалось ранее [7-12], ускоренному процессу старения и не укладываются в рамки естественных геронтологических особенностей этой ткани, поскольку при развитии ПОУГ в склере выявляются специфические структурные нарушения и формируются избыточные сшивки коллагеновых структур ферментативной природы, а не вызванные процессами гликации (как при старении) [13, 14].

Известно, что с возрастом обмен веществ, в том числе и в соединительной ткани, замедляется, растет количество внутри- и межмолекулярных

сшивок коллагеновых структур, сформированных неферментативным путем (гликация), и увеличивается содержание зрелых коллагеновых волокон [15]. Однако в склеральной ткани пациентов с ПОУГ происходит не только избыточное накопление белков и уплотнение внеклеточного матрикса, в том числе за счет увеличения количества сшивок коллагена, сформированных путем гликации, но и, по-видимому, усиливаются процессы ферментативного сшивания за счет активации трансглутаминазы [16], как это происходит в трабекулярной ткани [17]. Кроме того, показано, что в тканях и средах глаз пациентов с ПОУГ нарушен баланс между матричными металлопротеиназами, отвечающими за распад коллагеновых волокон, и их ингибиторами [18-22]. Возможно, такой дисбаланс наблюдается и в глаукомной склере, что приводит к накоплению в ней зрелого коллагена [1, 15].

Для оценки уровня сшитости коллагеновых волокон и содержания фибриллярного коллагена в настоящее время используют метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). ДСК позволяет определить температуру и теплоту конформационного перехода «спираль-клубок» данного белка. Термомеханическая стабильность коллагена, характеризующаяся показателем температуры денатурации (Тд), существенно зависит от посттрансляционной модификации макромолекул коллагена, от упаковки макромолекул в фибриллы, волокна и пучки, а также от взаимодействия коллагена с другими матриксными макромолекулами, которое осуществляется путем формирования внутри- и межмолекулярных поперечных сшивок. Термически индуцированные трансформации коллагена, включающие, в том числе, распад сшивок, отражают общее исходное состояние коллагеновой структуры [23-26]. У пациентов с ПОУГ повышена Тд и энтальпия (теплота) денатурации (ΔH_m) склеры, что свидетельствует о ее повышенной сшитости и накоплении в ней коллагена [1]. Эти показатели увеличиваются по мере прогрессирования процесса, при этом даже на I стадии глаукомы показатели выше, чем у пациентов того же возраста без глаукомы [14].

Возможно, при ПОУГ изменяется состояние коллагена не только склеры, но и других соединительнотканных структур организма, как это отмечается, например, при миопии [27]. Установлено, что при прогрессировании миопии уменьшается биомеханическая стабильность корнеосклеральной оболочки, а также нарушается обмен веществ в соединительной ткани организма в целом. У детей и подростков с миопией чаще выявляются биомеханические нарушения опорно-двигательного аппарата (плоскостопие, сколиоз, гастроптоз, гипермобильность суставов и другие) [28]. При этом в другой соединительнотканной оболочке миопического глаза — теноновой капсуле — так же, как и в склере, уменьшается количество сшивок коллагена, снижается диаметр коллагеновых фибрилл, что свидетельствует об общем нарушении стабильности соединительнотканных структур миопического глаза [29].

В недавней работе приводятся данные о том, что в теноновой капсуле пациентов с ПОУГ наблюдаются качественно те же структурно-механические изменения, что и в склеральной оболочке глаукомного глаза [30]. О возможном наличии соединительнотканных нарушений в организме пациентов с ПОУГ свидетельствует совместное исследование тайваньских и японских ученых, которое показало, что у пациентов с пролапсом митрального клапана, вызванным дезорганизацией соединительной ткани, чаще развивается ПОУГ [31].

В то же время сведений о том, вовлекается ли соединительная ткань придаточного аппарата глаза больных с ПОУГ в патологический процесс, характерный для соединительнотканных структур глаукомного глаза, в доступной литературе мы не нашли.

Цель настоящей работы — изучение особенностей состояния коллагеновых структур придаточного аппарата глаза у пациентов с ПОУГ.

Материалы и методы

У 12 пациентов, проходивших лечение в офтальмологическом центре 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского, в ходе хирургических вмешательств были взяты 17 образцов различных тканей: 13 образцов кожи века 8 пациентов при блефаропластических операциях, 3 образца хряща 3 пациентов в ходе хирургического устранения выворота века, 1 образец склеры у 1 пациента на этапе выполнения непроникающей глубокой склерэктомии. Возраст пациентов составил от 55 до 87 лет (медиана 71 год). При этом 7 образцов тканей взяты у пациентов с ПОУГ II и III стадий и 10 — у пациентов без глаукомы.

Всем пациентам выполнялось стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, биомикроскопия, рефрактометрия, офтальмоскопия, пневмотонометрия, гониоскопия, периметрия). После антиглаукоматозной операции формирование вновь созданных путей оттока отслеживали с помощью тонометрии, оптической когерентной томографии (ОСТ) переднего отрезка на томографе RTVue-100 («Optovue», США) и фоторегистрации фильтрационной подушки.

Для оценки уровня поперечной связанности коллагена оценивали термомеханические показатели исследуемых образцов ткани с помощью современного высокотехнологичного метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на аппарате Phoenix DSC 204 («Netzsch», Германия). Определяли термодинамические параметры денатурации коллагена образцов склеры, кожи и хряща век: эндотермический температурный пик — Тд (°С) и энтальпию — ΔНд (Дж/г сухого веса).

Таблица 1

Медианы ΔНд (Дж/г сухого веса) и Тд (°С) образцов кожи век и хряща у пациентов различного возраста с ПОУГ и без ПОУГ

Вид ткани	Средний возраст (медиана), лет	ΔНд	Тд
Кожа пациентов без ПОУГ	57	7,03	66,6
Кожа пациентов без ПОУГ	75	9,12	67,25
Кожа пациентов с ПОУГ	74	9,33	67,35
Хрящ пациентов без ПОУГ	71	8,26	66,6
Хрящ пациентов с ПОУГ	78	10,10	67,1

Результаты

В *табл. 1* представлены результаты определения ΔНд и Тд образцов исследованных тканей.

Как показывают данные, приведенные в *табл. 1*, ΔНд и Тд кожи века у пациентов в возрасте 55-60 лет (медиана — 57 лет) ниже, чем у пациентов 72-79 лет (медиана — 75 лет), что свидетельствует о возрастном увеличении уровня поперечной связанности и накоплении коллагена в этой структуре придаточного аппарата глаза. У пациентов с ПОУГ той же возрастной группы (медиана — 74 года) данные показатели кожи века выше, чем у здоровых пациентов.

Термомеханические показатели хряща век пациентов близкого возраста (71-78 лет) без ПОУГ и с ПОУГ также оказались различными *(см. табл. 1)*: аналогично коже века, коллаген хряща века глаз с ПОУГ характеризуется более высоким уровнем поперечной связанности.

Наличие связи уровня поперечной связанности коллагена кожи век и склеры глаукомного глаза иллюстрирует следующий клинический пример.

У пациента К., 72 года, с диагнозом: ПОУГ II а правого глаза, ПОУГ III а левого глаза, начальная катаракта обоих глаз, — были взяты образцы кожи век правого и левого глаза при выполнении блефаропластики. ΔНд и Тд кожи века правого и левого глаза составили 9,97 Дж/г и 66,3°С, 13,1 Дж/г и 66,4°С соответственно, при этом показатель ΔНд кожи века левого глаза (с более продвинутой, чем на правом глазу, стадией ПОУГ) оказался существенно выше возрастной нормы *(см. табл. 1)*.

Через 6 месяцев пациенту на левом глазу была выполнена непроникающая глубокая склерэктомия в связи с нестабильным течением глаукомы на максимальном гипотензивном режиме. Показатели

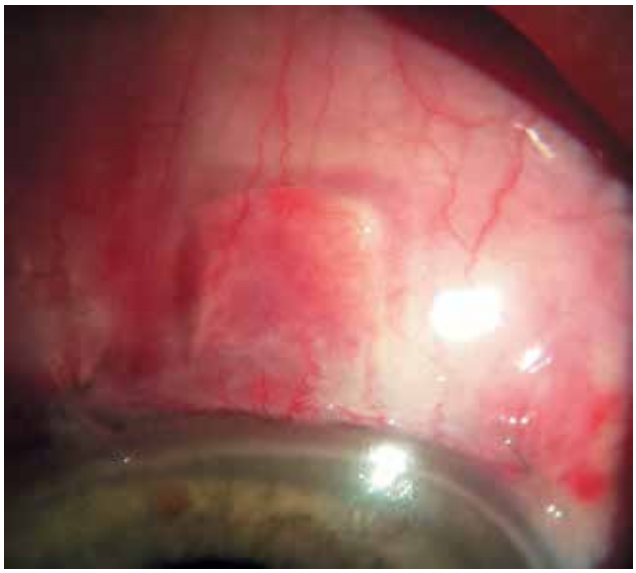

Рис. 1. Фильтрационная подушка в день операции

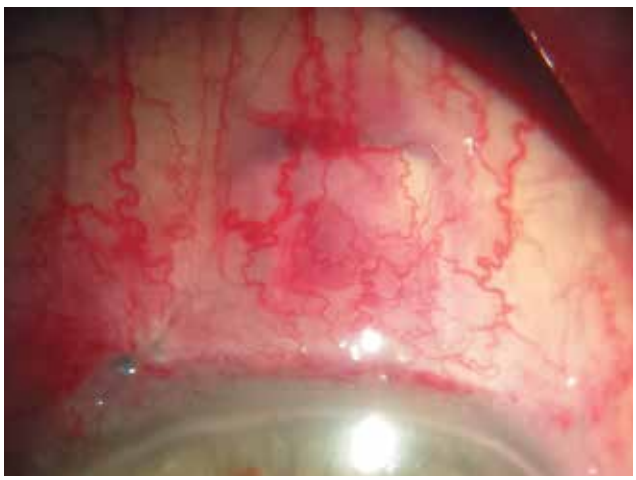

Рис. 2. Фильтрационная подушка на 5-й день после операции

ΔНд и Тд склеры составили 4,8 Дж/г и 65,9°С, что несколько выше, чем средний показатель Тд, соответствующий этой стадии ПОУГ (Тд =64,2±2,0°С) [1].

Вид фильтрационной подушки в день операции представлен на *рис. 1*.

В дальнейшем отмечена тенденция к рубцеванию, уплощение подушки, расширение сосудов на 5-й день после операции *(рис. 2)*. ВГД на оперированном глазу составило 18 мм рт.ст.

Пациенту выполнен массаж фильтрационной подушки. ВГД снизилось до 15 мм рт.ст. Затем массаж фильтрационной подушки выполнялся на профилактических осмотрах пациента (примерно 1 раз в 5 дней). ВГД выше 19 мм рт.ст. зафиксировано не было. На контрольном осмотре через 1 месяц ВГД 22 мм рт.ст. Фильтрационная подушка представлена на фото *(рис. 3)* и ОСТ-сканограмме *(рис. 4)*.

Рис. 3. Фильтрационная подушка через 1 месяц после операции

По результатам ОСТ полости в субконъюнктивальном пространстве практически отсутствуют, при этом в интрасклеральном пространстве определяется зона уменьшенной оптической плотности, что может свидетельствовать о развитии склероконъюнктивального сращения. В связи с этим пациенту выполнен нидлинг фильтрационной подушки с 0,4% раствором дексаметазона 0,2 мл. ВГД нормализовано. Через 1,5 месяца после операции на ОСТ определяются полости в субконъюнктивальном и интрасклеральном пространстве *(рис. 5)*. ВГД составило 18 мм рт.ст. без гипотензивного режима.

В течение всего срока наблюдения пациента (1,5 года) ВГД не поднималось выше 18 мм рт.ст. без гипотензивного режима, зрительные функции стабильны. На *рис. 6* и *7* представлены фото фильтрационной подушки через 12 и 18 месяцев соответственно.

Обсуждение

В ходе исследования мы выявили, что с возрастом показатели Тд и ΔHm тканей придаточного аппарата глаза (кожи и хряща век) закономерно увеличиваются, что соответствует естественному для процесса старения накоплению коллагена и росту количества сшивок коллагеновых структур соединительной ткани. В то же время обнаруженное увеличение показателей Тд и ΔHm у пациентов с ПОУГ по сравнению с соответствующими показателями пациентов той же возрастной группы без ПОУГ может свидетельствовать о специфических изменениях соединительной ткани придаточного аппарата глаза, по-видимому, аналогичных изменениям склеры глаукомных глаз.

Сравнение термомеханических показателей кожи века правого и левого глаза пациента К. наталкивает на мысль о возможной зависимости структуры соединительной ткани придаточного аппарата глаза от стадии глаукомы. На правом

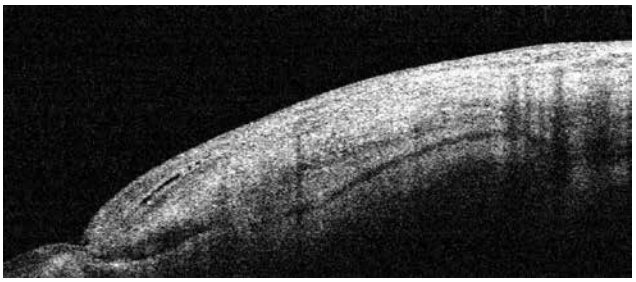

Рис. 4. ОСТ-сканограмма фильтрационной подушки через 1 месяц после операции

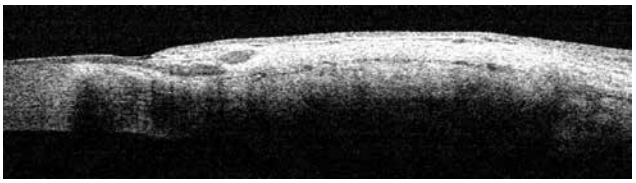

Рис. 5. ОСТ-сканограмма фильтрационной подушки через 1,5 месяца после операции

Рис. 6. Фильтрационная подушка через 12 месяцев после операции

глазу пациента, где имеется II стадия ПОУГ, ΔHд и Тд (9,97 Дж/г и 66,3°С) ниже, чем на левом глазу (13,1 Дж/г и 66,4°С), но судить о взаимосвязи тяжести глаукомного процесса и состояния коллагена тканей придаточного аппарата глаза на основании сравнения двух глаз одного и того же пациента, безусловно, неправомочно.

На примере того же пациента можно также сопоставить имеющееся увеличение поперечной связанности и уровня коллагена склеры (что свидетельствует о наличии дисбаланса между синтезом и распадом этого белка) с процессом формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукоматозной операции. Тд образца склеры левого глаза этого пациента составила 65,9°С при среднем значении Тд для III стадии глаукомы, равном 64,2±2,0°С, полученном нами в более ранних исследованиях [1]. Это может свидетельствовать о выраженном нарушении метаболизма соединительнотканной оболочки у данного пациента, в частности, о преобладании

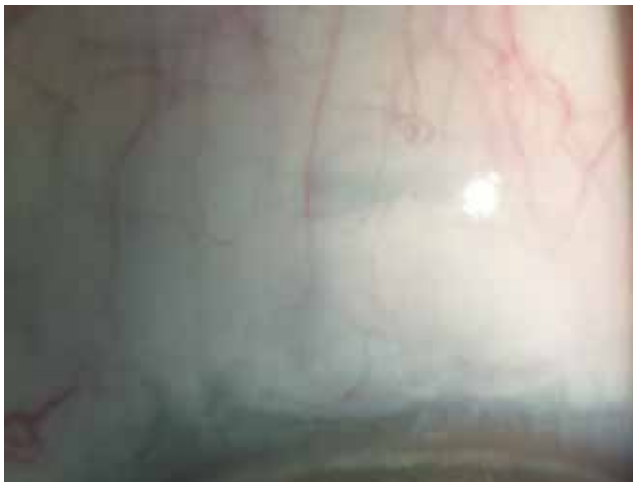

Рис. 7. Фильтрационная подушка через 18 месяцев после операции

процессов синтеза коллагена над его распадом. Данное утверждение опосредованно подтверждается течением послеоперационного периода после антиглаукоматозной операции: развитием избыточного рубцевания, нарушением функционирования вновь созданных путей оттока и необходимостью применения дополнительной терапии (нидлинга) для стабилизации состояния и повышения эффективности хирургического лечения.

На сегодняшний день выполнена первая часть ДСК-исследования тканей придаточного аппарата глаза и склеры, которая позволила выявить определенные закономерные тенденции. Очевидно, данные исследования целесообразно продолжить для получения достоверных корреляционных зависимостей термомеханических показателей тканей век от наличия и степени тяжести глаукомного поражения.

Заключение

В работе выявлена отчетливая тенденция к увеличению поперечной связанности коллагена и его количества в тканях век (кожи и хряща) с возрастом, при этом у пациентов с ПОУГ эти показатели оказались выше, чем у лиц той же возрастной группы без глаукомы. Подобные изменения были выявлены нами ранее в склере у пациентов разного возраста с ПОУГ. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о возможном соответствии у пациентов с ПОУГ изменений структуры и свойств соединительной ткани в оболочках глаза и его придаточного аппарата.

Литература / References

1. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Данилов Н.А., Арутюнян Л.Л., Киселева О.А., Назаренко Л.А. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2011; 6:10-14. [Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Danilov N.A., Arutunyan L.L., Kiseleva O.A., Nazarenko L.A. Biochemical, structural and biomechanical features of human scleral matrix in primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2011; 6:10-14. (In Russ.)].
2. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — все или ничего. *Глаукома* 2009; 2:40-52. [Strakhov V.V., Alekseev V.V. The pathophysiology of a primary glaucoma — «all or nothing». *Glaucoma* 2009; 2:40-52. (In Russ.)].
3. Светикова Л.А., Иомдина Е.Н., Киселева О.А. Биомеханические и биохимические особенности корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 2:105-110. [Svetikova L.A., Iomdina E.N., Kiseleva O.A. Biomechanical and biochemical parameters of the corneoscleral capsule of patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2013; 2:105-110. (In Russ.)].
4. Quigley H.A., Cone F.E. Development of diagnostic and treatment strategies for glaucoma through understanding and modification of scleral and lamina cribrosa connective tissue. *Cell Tissue Res* 2013; 353(2):231–244. doi: 10.1007/s00441-013-1603-0.
5. Jones H.J., Girard M.J., White N., Fautsch M.P., Morgan J.E., Ethier C.R., Albon J. Quantitative analysis of three-dimensional fibrillar collagen microstructure within the normal, aged and glaucomatous human optic nerve head. *J R Soc Interface* 2015; 12(106). doi: 10.1098/rsif.2015.0066.
6. Tamm E.R., Braunger B.M., Fuchshofer R. Intraocular pressure and the mechanisms involved in resistance of the aqueous humor flow in the trabecular meshwork outflow pathways. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 301-14. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.007.
7. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995; 256 с. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995: 256 p. (In Russ.)].
8. Затулина Н.И., Панормова Н.В., Сеннова Л.Г. Концепция патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. В кн.: VII Съезд офтальмологов России. М., 2000; 1:131. [Zatulina N. I., Panormova N.V., Sennova L.G. The conception of primary open-angle glaucoma. In: Proc. of VII All-Russian ophthalmological congress. Moscow; 2000; 1:131. (In Russ.)].
9. Затулина Н.И. Сравнительное морфологическое изучение дренажной системы глаза при физиологическом старении и первичной глаукоме. В кн.: Морфологические основы клинической и экспериментальной офтальмологии. Москва; 1978: 17-18. [Zatulina N.I. Comparative study of the eye drainage system in physiological aging and in primary glaucoma. In: Morphological basis of clinical and experimental ophthalmology. Moscow; 1978: 17-18. (In Russ.)].
10. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Старение оболочек глаза — возможное ключевое звено в патогенезе открытоугольной глаукомы. В кн.: VII съезд офтальмологов России. Москва; 2000; 1:193. [Svetlova O.V., Koshitz I.N. Aging of eye coats — possible cue chain in the pathogenesis of primary open angle glaucoma. In: Proc. of VII All-Russian ophthalmological congress. Moscow; 2000; 1:131. (In Russ.)].
11. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Котляр К.Е. и др. Биомеханический анализ традиционных и современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2005; 1:41-62. [Koshitz I.N., Svetlova O.V., Kotliar K.E. et al. Biomechanical analysis of traditional and contemporary conceptions on pathogenesis of the primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2005; 1:41-62. (In Russ.)].
12. Симановский А.И. Сравнительный анализ изменения биомеханических свойств склеры в процессе естественного старения и при развитии глаукоматозной патологии. *Глаукома* 2005; 4:13-19. [Simanovsky A.I. Comparative analysis of the changing of sclera biomechanical properties in the process of natural aging and in glaucoma development. *Glaucoma* 2005; 4:13-19. (In Russ.)].
13. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообщение). *Российский офтальмологический журнал* 2015; 8(1):50-56. [Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Arutunyan L.L., et al. A study of collagen and elastin structures of the sclera in glaucoma using

nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology, a preliminary report. *Russian Ophthalmological J* 2015; 8(1):50-56. (In Russ.)].
14. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Сравнительное изучение возрастных особенностей уровня поперечной связанности коллагена склеры пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2016; 9(1):20-28. [Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Ignatieva N.Yu. A comparative study of age-related level of sclera collagen crosslinking in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2016; 9(1):20-28. (In Russ.)].
15. Fratzl P. Collagen. Structure and Mechanics. Potsdam, Springer, 2008: 506 p.
16. Данилов Н.А., Игнатьева Н.Ю., Иомдина Е.Н. и др. Исследование склеры глаукомных глаз с помощью физико-химического анализа. *Биофизика* 2011; 56(3):520-526. [Danilov N.A., Ignatieva N. Yu., Iomdina E.N., et al. Sclera of the glaucomatous eye: physicochemical analysis. *Biophysics* 2011; 56(3):520-526. (In Russ.)].
17. Welge-Lussen U., May C.A. Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-betal and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(8):2229-2238.
18. Agapova O.A., Ricard C.S., Salvador-Silva M., Hernandez M.R. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia* 2001; 33(3):205-216.
19. Ashworth Briggs E.L., Toh T., Eri R., Hewitt A.W., Cook A.L. TIMP1, TIMP2, and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open-angle glaucoma patients. *Mol Vis* 2015; 21:1162-1172.
20. Avila G.G., Ginebra M., Hayakawa T. et al. Collagen metabolism in human aqueous humor from primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1319-1323.
21. Rönkkö S., Rekonen P., Kaarniranta K. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:697-704.
22. Schlötzer-Schrehardt U., Lommatzsch J., Kuchle M., Konstas A.G., Naumann G.O. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1117-1125.
23. Flandin F., Buffevant C., Herbage D. A differential scanning calorimetry analysis of the age-related changes in the thermal stability of rat skin collagen. *Biochim Biophys Acta* 1984; 791:205-211.
24. Kronick P., Maleef B., Carroll R. The location of collagens with differential thermostabilities in fibrils of bovine reticular dermis. *Connect Tissue Res* 1988; 18:123-134.
25. Le Lous M., Flandin F., Herbage D., Allain J.C. Influence of collagen denaturation on the chemorheological properties of skin, assessed by differential scanning calorimetry and hydrothermal isometric tension measurement. *Biochim Biophys Acta* 1982; 717(2):295-300.
26. Игнатьева Н.Ю., Данилов Н.А., Лунин В.В. и др. Изменение термодинамических характеристик денатурации коллагена тканей глаз в результате неферментативной гликации. *Вестник Московского университета. Химия* 2007; 48(2):75-79. [Ignatieva N.Yu., Danilov N.A., Lunin V.V. et al. The change of thermodynamic parameters of collagen denaturation of eye tissues due non-enzymatic glycation. *Moscow University Chemistry Bulletin* 2007; 48:75-79. (In Russ.)].
27. Аветисов С.Э. Близорукость. М., Медицина; 2002; 744 с. [Avetisov S.E. Blizorukost [Myopia]. Moscow, Meditsina Publ., 2002: 744 p. (In Russ.)].
28. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А. и др. Биомеханические показатели корнеосклеральной оболочки глаза и состояние соединительнотканной системы у детей и подростков с различными формами прогрессирующей миопии. *Российская педиатрическая офтальмология* 2013; 1:18-23. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosyan G.A. et al. Biomechanical characteristics of the corneoscleral tunic and the state of the connective tissue system in the children and adolescents presenting with various forms of progressive myopia. *Russian Pediatric Ophthalmology* 2013; 1:18-23. (In Russ.)].
29. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П.. Игнатьева Н.Ю. и др. Фундаментальные исследования биохимических и ультраструктурных механизмов патогенеза прогрессирующей миопии. *Российский офтальмологический журнал* 2008, 3:7-12. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Ignatieva N.Yu. et al. Fundamental studies of biochemical and ultrastructural mechanisms of progressive myopia pathogenesis. *Russian Ophthalmological J* 2008; 3:7-12. (In Russ.)].
30. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Структурно-биомеханические свойства теноновой капсулы глаз пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома: теории, тенденции, технологии. В кн.: Сборник научных статей XIII международного конгресса. М., 2015; с. 101-103. [Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Ignatieva N.Yu. Structural and biomechanical properties of Tenon capsule of the in primary open-angle glaucoma. In: Proc. of the XIII international congress "Glaucoma: theory, tendencies, technologies". Moscow; 2015: 101-103]. (In Russ.)].
31. Chiang S.J., Daimon M., Wang L.H., Hung M.J., Chang N.C., Lin H.C. Association between mitral valve prolapse and open-angle glaucoma. *Heart* 2015; 101(8):609-615. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306198.

Поступила: 04.04.2016