

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЛАЗ-ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИИ

Лихванцева В.Г., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова¹;
Кузьмин К.А., аспирант¹;
Коростелёва Е.В., аспирант²;
Соломатина М.В., аспирант²;
Буданова С.В., врач-офтальмолог³.

¹ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедра офтальмологии, 119192, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский просп., д. 31, корп. 5;

²ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кафедра глазных и ЛОР болезней, 390024, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;

³ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко», 390005, Российская Федерация, Рязань, ул. Семашко, д. 3.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в структурах глаза методом иммуногистохимического анализа (ИГХ).

МЕТОДЫ. Объектом морфологических исследований стали энуклеированные глаза больных терминальной болящей глаукомой (n=30).

Поиск рецепторов тиреоидных гормонов осуществляли в сетчатке и зрительном нерве, цилиарном теле и его отростках, в трабекулярной ткани, сосудах хориоидеи и зрительного нерва.

Первичным антителом (АТ) служили АТ к рецепторам тиреоидных гормонов THRa1fa monoclonal (фирма «Diagnostic BioSystem», разведение 1:50) и поликлональные кроличьи антитела Anti-Thyroglobulin (фирма «Авсам», разведение 1:100).

ИГХ реакцию оценивали следующим образом:

- *отрицательной* считали реакцию в отсутствие специфического окрашивания клеток или при наличии менее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра;

- *слабо положительной* реакцию считали в случае окрашивания от 10 до 30% (+) клеток;

- *умеренно положительной* считали реакцию в случае экспрессии маркера в 30-75% (++) клеток;

- экспрессию маркера более 75% клеток расценивали как *выраженную реакцию* (+++);

- *интенсивная реакция* — 100% окраска клеток (++++)

РЕЗУЛЬТАТЫ. Интенсивная (4+) положительная ИГХ-окраска зафиксирована в ядрах наружного и внутреннего зернистых слоев сетчатки, в ядрах ганглиозных клеток; слаболожительная окраска (1+) — во внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток. Гранулярная ИГХ-окраска (3+) обнаруживалась в ядрах глиальных элементов зрительного нерва. В хориоидеи окрашивались ядра эндотелиоцитов и ядра 20% клеток стромы сосудистой оболочки. ИГХ-реакция отмечалась в цитоплазме пигментного эпителия сетчатки. Положительная окраска зафиксирована в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток трабекулярного аппарата, а также в ядрах фиброцитов, образующих строму трабекулы.

В цилиарной мышце визуализировалась ядерная окраска 80% гладкомышечных клеток с интенсивностью 3+, а также слабая цитоплазматическая окраска 1+.

В отростках цилиарного тела интенсивно окрашивались (3+) ядра пигментного и беспигментного эпителия, а также ядра эндотелиальных клеток сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенные исследования позволяют подвести морфологические основы под глаз-тиреоидные ассоциации, объяснить возможные механизмы развития дистиреоидной оптической нейропатии и офтальмогипертензии, а также распространенность открытоугольной глаукомы в популяции больных с тиреоидной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуногистохимический анализ, рецепторы тиреоидных гормонов, нейрогуморальная связь.

Для контактов:

Коростелёва Екатерина Викторовна, e-mail: ekaterina---@list.ru

ENGLISH

MORPHOLOGICAL BASICS OF EYE-THYROID ASSOCIATION

LIKHVANTSEVA V.G., Med.Sc.D., Professor¹;

KUZMIN K.A., M.D., Postgraduate¹;

KOROSTELEVA E.V., M.D., Postgraduate²;

SOLOMATINA M.V., M.D., Postgraduate²;

BUDANOVA S.A., M.D., Postgraduate³.

¹The Department of Fundamental medicine of Lomonosov Moscow State University, Ophthalmology Department, 31/5 Lomonosovskii ave., Moscow, Russian Federation, 119192;

²Ryazan State Medical University, The Department of Eye and ENT diseases, 9 Vysokovoltnaya st., Ryazan, Russian Federation, 390026;

³The State Institution of Ryazan Region Hospital of N.A. Semashko, 3 Semashko st., Ryazan, Russian Federation, 390005.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: Search and identification of thyroid hormone receptors in the structures of the eye by means of immunohistochemistry analysis (IHC).

METHODS: Enucleated eyes of the patients with terminal painful glaucoma (n=30) were the object of morphological research.

The search of thyroid hormone receptors was conducted in the retina and optic nerve, ciliary body and its appendixes, trabecular tissue, vessels of choroidea and optic nerve.

Antibodies to thyroid hormone receptor THR α monoclonal («Diagnostic BioSystem» company, dilution 1:50) and rabbit polyclonal antibodies Anti-Thyroglobulin («Abcam» company, dilution 1:100) were used as primary antibodies (AT).

IHC reaction was estimated as follows:

- the absence of specific cell color or the presence of less than 10% of stained cells out of all examined area was considered a *negative reaction*;
- a *mild positive reaction* was considered in case of 10 to 30% staining (+ cells);
- *moderate positive reaction* was in case of the marker expression in 30-75% (++) cells;
- marker expression that exceeded 75% was considered a *pronounced reaction* (+++);
- *intensive reaction* – 100% stained cells (++++).

RESULTS: Intensive (4+) positive IHC was discovered in the nuclei of external and internal granular layers of the retina, in the nuclei of the ganglion cells; mild positive staining (1+) was observed in the internal segments of the photoreceptor cells processes. Granule IHC staining (3+) was revealed in the nuclei of the optic nerve glial elements. In the choroidea endotheliocyte nuclei and nuclei of 20% of stroma cells of vascular membrane were stained. There was a marked IHC reaction in the cytoplasm of pigment epithelium cells.

Positive staining was observed in the cytoplasm and the nuclei of trabecular endothelial cells, as well as in the nuclei of fibrocytes forming trabecular stroma.

Nuclei staining of 80% smooth muscle cells with intensive 3+ and mild cytoplasmic staining 1+ was noted in the ciliary muscle.

Pigment and amelanotic epithelium nuclei as well as the nuclei of vessel endothelium cells were stained intensively (3+) in the ciliary body processes.

CONCLUSION: Conducted investigations help give a morphological base to eye-thyroid association, as well as explain the possible mechanisms of dysthyroid optic neuropathy and ocular hypertension, and open-angle glaucoma prevalence in the population of patients with thyroid dysfunction.

KEYWORDS: immunohistochemistry analysis (IHC), thyroid hormone receptors, neurohumoral link.

Гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в развитии нейронов сетчатки, они ответственны за цветовое зрение, световую и контрастную чувствительность сетчатки [1]. Тиреоидные гормоны регулируют внутренние механизмы контроля пространственной архитектуры всей сетчатки и анатомо-функциональной сохранности отдельных ее слоев [2]. Как показали экспериментальные исследования Gamborino et al. [3], толщина слоя фоторецепторов и ганглиозных

клеток в сетчатке на глазах новорожденных мышей с врожденным неонатальным гипотиреозом достоверно тоньше, а плотность клеток в них ниже аналогичных параметров здоровых новорожденных мышей. Дефицит тиреоидных гормонов у мышей с приобретенным гипотиреозом проявляется на глазах офтальмогипертензией [4]. Это факт стал основанием для рождения научной гипотезы, согласно которой глаукома была провозглашена симптомом нераспознанного гипотиреоза. После-

довала серия исследований с изучением всех анатомических параметров продукции и оттока внутриглазной жидкости, анатомических параметров переднего и заднего отрезков глаза, включая толщину роговицы, объем и угол передней камеры, толщину сетчатки и ее слоев, параметры зрительного нерва. Исследователи пришли к заключению, что вторичная открытоугольная глаукома может быть проявлением гипотиреоза, и что признаки глаукомы могут редуцироваться на фоне заместительной терапии первичного заболевания [5-15]. В противовес им выступили эксперты, заявив о спекуляции научными фактами [16]. Как бы то ни было в реалиях, признание факта роли тиреоидных гормонов в эмбриональном развитии и контроле офтальмотонуса и зрительных функций в постнатальном периоде предполагает, что структуры глаза являются мишенями тиреоидных гормонов, а, следовательно, в них экспрессируются рецепторы тиреоидных гормонов. Несмотря на утверждение, что мишенями тиреоидных гормонов являются все ткани человеческого организма, убедительные морфологические доказательства экспрессии специфических высокоаффинных рецепторов, связывающих трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4), представлены только для клеток печени, почек, мозга, яичек, селезенки и гипофиза [1, 17-20, 27, 28]. В этом аспекте орган зрения практически не изучен.

Цель настоящего исследования — поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в структурах глаза методом иммуногистохимического анализа (ИГХ).

Материалы и методы

Из-за сложностей получения донорских глаз (postmortem) объектом морфологических исследований стали энуклеированные глаза больных терминальной болящей глаукомой (n=30).

Поиск рецепторов тиреоидных гормонов осуществляли в сетчатке и зрительном нерве, цилиарном теле и его отростках, в трабекулярной ткани, сосудах хориоидеи и зрительного нерва.

На первом этапе удаленные глаза подвергались обязательному морфологическому исследованию с целью подтверждения диагноза и уточнения характера патоморфологических изменений. С этой целью блок иссеченных тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 3-х суток. Макроскопический осмотр проводили после фиксации материала. Блоки, содержащие интересные фрагменты ткани глаза, заливались в парафин по традиционной методике. С каждого блока выполняли по 10 срезов толщиной 4-5 мкм, окрашивали их гематоксилин-эозином. Просмотр препаратов и фоторегистрацию осуществляли под микроскопом Orthop с телевизионной приставкой при увеличении $\times 40$, $\times 125$, $\times 200$, $\times 400$.

На втором этапе на парафиновых срезах, предназначенных для стандартного морфологического исследования, проводили ИГХ-анализ. Первичным антителом (АТ) служили АТ к рецепторам тиреоидных гормонов THRa1famonoclonal (фирма «Diagnostic BioSystem», разведение 1:50) и поликлональные кроличьи антитела Anti-Thyroglobulin (фирма «Abcam», разведение 1:100).

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили путем 45-минутного прогревания срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95-99°C цитратном буфере. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15-20 мин и переносили в фосфатный буфер на 5 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 мин в темноте с 3% перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 мин в фосфатном буфере. Для блокирования неспецифического связывания АТ срезы инкубировали 15 мин с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными АТ проводили при 4°C в течение 40 мин. После первичных АТ стекла промывали дважды по 5 мин в фосфатном буфере.

Инкубацию с вторичными АТ [LSAB[®]+kit, DAKO] проводили при комнатной температуре в течение 20 мин, затем срезы промывали дважды по 5 мин. Инкубацию с АТ, меченными стрептавидином [LSAB[®]+kit, DAKO], проводили при комнатной температуре в течение 20 мин, затем срезы промывали 3 раза по 5 мин. Для визуализации ИГХ-реакции использовали DAB+систему [BioGenex]. Реакцию проводили в течение 5-10 мин. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Негативным контролем служила ИГХ-реакция без добавления первичных АТ.

Результаты окрашивания оценивали под увеличением $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ светового микроскопа «Carl Zeiss» № 984557 axiolabE-re (Германия). Для всех маркеров отмечали локализацию ИГХ окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана).

ИГХ-реакцию оценивали следующим образом:

- отрицательной считали реакцию в отсутствие специфического окрашивания клеток или при наличии менее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра;
- слабо положительной реакцией считали в случае окрашивания от 10 до 30% (+) клеток;
- умеренно положительной считали реакцию в случае экспрессии маркера в 30-75% (++) клеток;
- экспрессию маркера в более 75% клеток рассматривали как выраженную реакцию (+++).
- интенсивная реакция — 100% окраска клеток (++++)

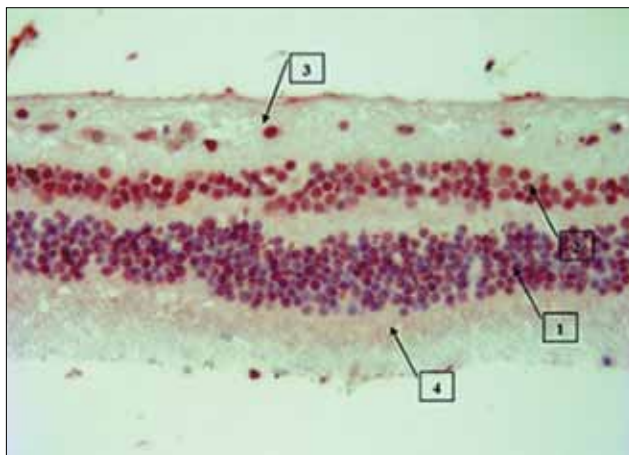


Рис. 1. ИГХ-окраска сетчатки TH Ralfamonomoclonal: 1 — наружный зернистый слой; 2 — внутренний зернистый слой; 3 — слой ганглиозных клеток; 4 — внутренние сегменты отростков фоторецепторных клеток. Ув. $\times 400$

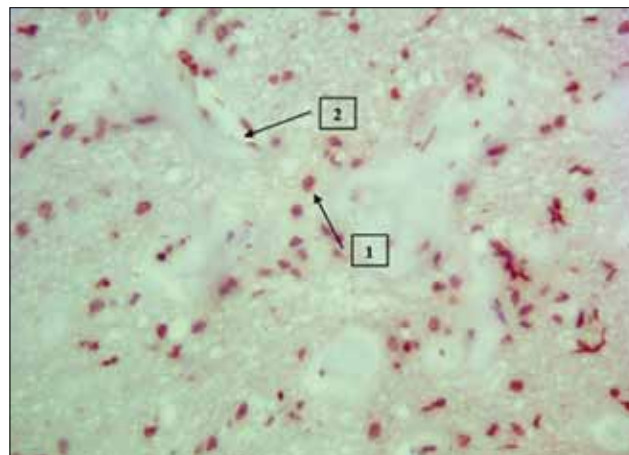


Рис. 2. ИГХ-окраска зрительного нерва TH Ralfamonomoclonal: 1 — ядра глиальных элементов зрительного нерва; 2 — ядра эндотелиоцитов сосудов, питающих нерв. Ув. $\times 400$

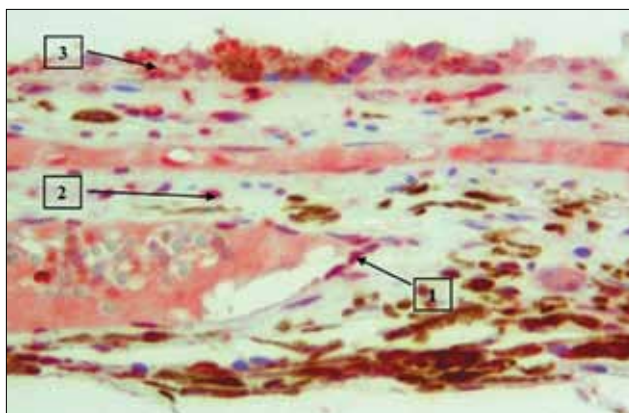


Рис. 3. ИГХ-окраска хориоидеи TH Ralfamonomoclonal: 1 — ядра эндотелиоцитов; 2 — ядра клеток стромы; 3 — пигментный эпителий сетчатки. Ув. $\times 400$

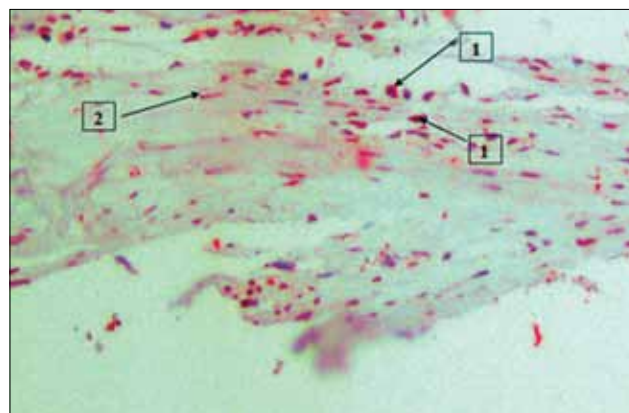


Рис. 4. ИГХ-окраска трабекулярного аппарата TH Ralfamonomoclonal: 1 — ядра эндотелиальных клеток; 2 — фибробластов трабекулы. Ув. $\times 200$

Результаты

С помощью ИГХ исследований было установлено, что различные структуры и ткани глаза экспрессируют рецепторы тиреоидных гормонов.

В частности, интенсивная (4+) положительная ИГХ-окраска зафиксирована в ядрах наружного (1) и внутреннего зернистых (2) слоев сетчатки, в ядрах ганглиозных клеток (3); слабopоложительная окраска (1+) — во внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток (4) (рис. 1).

Гранулярная ИГХ-окраска (3+) обнаруживалась в ядрах глиальных элементов зрительного нерва (рис. 2).

В хориоиде, примыкающей к сетчатке, окрашивались ядра эндотелиоцитов (1) и ядра 20% клеток стромы (2) сосудистой оболочки (рис. 3).

Интенсивная (3+) ИГХ-реакция отмечалась в цитоплазме пигментного эпителия сетчатки (3).

Заметим, наряду с эндотелием сосудов хориоидеи, экспрессировали TH R ядра эндотелиоцитов в стенке сосудов, питающих нерв (рис. 2).

Особый научный интерес представляли результаты ИГХ-анализа трабекулярного аппарата, цилиарного тела и его отростков. Отмечалась положительная окраска цитоплазмы и ядер эндотелиальных клеток (1) трабекулярного аппарата, а также ядра фиброцитов, образующих строму трабекулы (2) (рис. 4).

В цилиарной мышце (рис. 5) визуализировалась ядерная окраска 80% гладкомышечных клеток с интенсивностью 3+ (1), а также слабая цитоплазматическая окраска 1+ (2).

В отростках цилиарного тела (рис. 6) интенсивно окрашивались (3+) ядра пигментного и беспигментного эпителия (1), а также ядра эндотелиальных клеток сосудов.

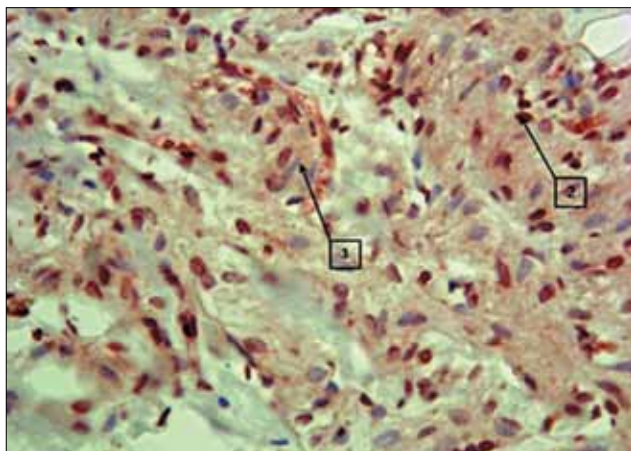


Рис. 5. ИГХ-окраска цилиарной мышцы THRa1famo- monoclonal: 1 — ядра гладкомышечных клеток; 2 — цитоплазматическая окраска гладкомышечных клеток. Ув. $\times 400$

Представляет научный интерес тот факт, что среди всех структур и тканей глаза только отростки цилиарного тела прореагировали с антителами к Anti-Thyroglobulin. Положительная ИГХ-окраска с интенсивностью 2+ визуализировалась в цитоплазматических гранулах беспигментного эпителия цилиарных отростков. Окрашенный зернистый материал преимущественно локализовался около базального полюса эпителиоцитов.

Обсуждение

При обращении к справочной литературе нам не удалось найти сведений о том, что глаз является гормон-чувствительным органом или органом-мишенью. Как известно, характерным признаком органа-мишени является его способность считывать информацию, закодированную в гормоне, с помощью рецепторов. Следовательно, именно обнаружение рецепторов тиреоидных гормонов в этих орбитальных структурах определяет их статус органа-мишени.

Проведенный нами ИГХ-анализ позволил идентифицировать структуры глаза и клетки, метаболический гомеостаз которых зависит от уровня тиреоидных гормонов, с одной стороны, и уровня экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов, с другой стороны.

Как видно из представленных данных, структуры периферического отдела зрительного анализатора, включая сетчатку и зрительный нерв, оказались мишенями тиреоидных гормонов. Интенсивная THR-экспрессия в наружном и внутреннем зернистых слоях сетчатки, ганглиозных клетках и внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток объясняет возможные механизмы развития дистиреоидной оптической нейропатии при

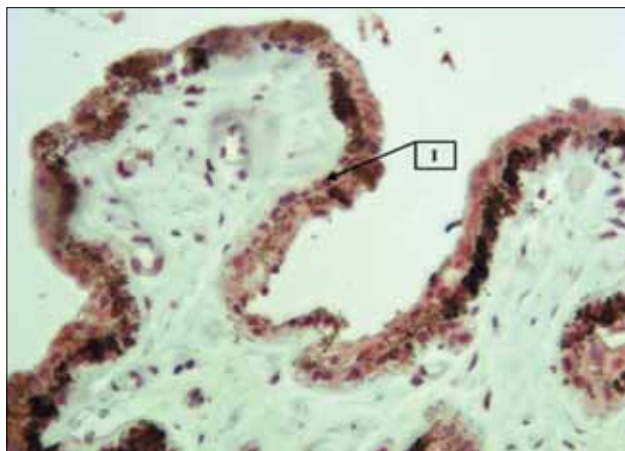


Рис. 6. ИГХ-окраска отростков цилиарного тела THRa1famo- monoclonal: 1 — ядра пигментного и беспигментного эпителия. Ув. $\times 400$

заболеваниях щитовидной железы, проявляющихся гипотиреозом и/или тиреотоксикозом, в отсутствие компрессионной эндокринной офтальмопатии.

В отсутствие тиреоидных гормонов и/или при селективном дефиците Т4 или при избытке связывающих их антител возможным механизмом может быть полимеризация актина в нейронах сетчатки, индуцирующая гибель нейронов и/или нарушение нормальной архитектоники сетчатки. Установлено, что одним из негеномных эффектов тиреоидных гормонов является контроль количества актина (белок, отвечающий за сохранность цитоскелета) в астроцитах и нейронах без воздействия на экспрессию генов [4, 21-23]. Но могут быть задействованы и более глубокие и разносторонние механизмы.

Экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках стенки сосудов хориоидеи и зрительного нерва свидетельствует о том, что, наряду с прямым влиянием тиреоидных гормонов на сетчатку и зрительный нерв, возможно опосредованное влияние за счет развивающихся гемодинамических нарушений, вызванных дисфункциями щитовидной железы. Известно, что тиреоидные гормоны влияют на гемодинамику, увеличивая объем циркулирующей крови, регулируя сосудистый тонус и сосудистую сопротивляемость, а также сердечный выброс. В зависимости от избытка или недостатка гормонов кровотоков в различных компартментах человеческого организма может усиливаться или ослабевать, приводя к ишемии и гипоксии органов. Как показывают наши морфологические данные, в этом аспекте орган зрения не является исключением из общего правила. Многочисленные работы подтверждают электрофизиологическими методами факт развития оптической нейропатии в отсутствие признаков эндокринной офтальмопатии у больных первичным

гипотиреозом и тиреотоксикозом [24, 25]. Наряду с этим доказана прямая корреляционная связь между тяжестью зрительных дисфункций и уровнем гемодинамических нарушений кровотока в магистральных сосудах глаза и орбиты.

В совокупности представленные результаты подтверждают единство нейрогуморальной регуляции. Под термином «нейрогуморальная» регуляция, мы понимаем сложный физиологический процесс с момента передачи фотона света на первый нейрон зрительного анализатора до получения изображения предмета.

Обнаружение нами рецепторов тиреоидных гормонов в трабекулярном аппарате объясняет возможные механизмы затруднения легкости оттока внутриглазной жидкости и ставит их в зависимость от уровня тиреоидных гормонов. Полученные нами результаты созвучны данным исследований, проведенных в Калифорнийском университете методами ПЦР и ИГХ, где авторы обнаружили экспрессию рецепторов TR α 1, TR α 2 и TR β 1 в клетках трабекулярной сети при их культивировании *in vitro*. Исследователи обнаружили, что концентрация в культуральной среде трийодтиронина (Т3) коррелирует с концентрацией гиалуроновой кислоты. Добавление Т3 снижает уровень гиалуроновой кислоты на 32-43%. Авторы пришли к заключению, что трабекулярный аппарат глаза *in vivo* может также экспрессировать рецепторы тиреоидных гормонов и отвечать на тиреоидные гормоны модуляцией продукции гиалуроновой кислоты [26]. Описанный ими механизм дополняет наши данные и углубляет понимание роли тиреоидных гормонов в регуляции офтальмотонуса.

Выраженная ИГХ-экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов в пигментном и беспигментном эпителии цилиарных отростков свидетельствует о том, что секреция внутриглазной жидкости также зависит от присутствия рецепторов и тиреоидных гормонов в клетках. Более того, позитивная ИГХ-окраска в цитоплазматических гранулах базального полюса беспигментного эпителия цилиарных отростков подтверждает факт накопления тиреоидных гормонов в этих структурах цилиарного тела.

Вывод

Таким образом, результаты проведенных исследований имеют важное научно-практическое значение для клиницистов — офтальмологов, эндокринологов, а также морфологов. Проведенные исследования впервые позволяют подвести морфологические основы под глаз-тиреоидные ассоциации, объяснить возможные механизмы развития дистиреоидной оптической нейропатии и офтальмогипертензии, а также распространенность открытоугольной глаукомы в популяции больных с тиреоидной патологией.

Литература /References

1. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. М: МГУ 1983; 256. [Tkachuk V.A. Vvedenie v molekulyarnuyu endokrinologiyu [Introduction to molecular endocrinology]. Moscow, MSU, 1983. 256 p. (in Russ.).]
2. Pinazo-Durán M.D., Iborra F.J., Pons S., Sevilla-Romero E., Gallego-Pinazo R., Muñoz A. Postnatal thyroid hormone supplementation rescues developmental abnormalities induced by congenital-neonatal hypothyroidism in the rat retina. *Ophthalmic Res* 2005; 37:225–234.
3. Gamborino M.J., Sevilla-Romero E., Muñoz A., Hernández Yago J., Renau-Piqueras J., Pinazo-Durán. Role of thyroid hormone in craniofacial and eye development using a rat model. *Ophthalmic Res* 2001; 33:283–291.
4. Wartofsky L. Diseases of the thyroid. Appleton-Lange; 1998; 2035.
5. Smith K.D., Tevaarwerk G.J., Alen L.H. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1992; 27:341–344.
6. Smith K.D., Arthurs B.P., Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100:1580–1584.
7. Munoz-Negrete F.J., Rebodella G., Almodovar F., Diaz B., Varela C. Hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2000; 214:347–349.
8. Girkin C.A., McGwin G.Jr., McNeal S.F., Lee P.P., Owsley C. Hypothyroidism and the development of open-angle glaucoma in a male population. *Ophthalmology* 2004; 111:1649–1652.
9. Karadimas P., Bouzas E.A., Topouzis F., Koutras D.A., Mastarakos G. Hypothyroidism and glaucoma. A study of 100 hypothyroid patients. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:126–128.
10. Smith K.D., Tevaarwerk G.J., Alen L.H. Reversal of poorly controlled glaucoma on diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Can J Ophthalmol* 1992; 27:345–47.
11. Centanni M., Cesareo R., Verallo O. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:595–598.
12. Bahçeci U.A., Özdek Ş., Pehlivanlı Z., Yetkin İ., Önoğlu M. Changes in intraocular pressure and corneal and retinal nerve fiber layer thicknesses in hypothyroidism. *Eur J Ophthalmol* 2012; 3:556–561.
13. Gillow J.T., Shah P., O'Neill E.C. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association? *Eye* 1997; 11(1):113–114.
14. Tahat A.A., al-Khawaldeh A.M. Hypothyroidism and open-angle glaucoma: an accidental or an essential coexistence. *East Mediterr Health J* 2000; 6:299–303.
15. Cartwright M.J., Grajewski A.L., Friesberg M.L. Immune-related disease and normal-tension glaucoma: a case-control study. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:500–502.
16. Ozturk B.T., Kerimoglu H., Dikbas O., Pekel H., Gonen M.S. Ocular changes in primary hypothyroidism. *BMC Res Notes* 2009; 2:266–267.
17. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. М: Мир 1985; 64. [Vitsleb E. Funktsii sosudistoi sistemy. [Vascular system Functions]. Moscow, World, 1985. 64 p. (in Russ.).]
18. Провоторов В.М. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология. *Российский медицинский журнал* 2002; 5:30–33. [Provotorov V.M. Thyroid hormones and pathology non thyroid. *Russian Medical Journal* 2002; 5:30–33. (In Russ.).]
19. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. *Российский медицинский журнал* 2005; 13(28):1927–1932. [Petunina N.A. Specifics of thyroid disease therapy in patients with cardiac disease. *Russian Medical Journal* 2005; 13(28):1927–1932. (In Russ.).]

20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М: ГЭОТАР-медиа 2007; 432. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. Endokrinologiya [Endocrinology]. Moscow, GEOTAR-media, 2007. 432 p. (in Russ.)].
21. Cheng H., Perkins E.S. Thyroid disease and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1967; 51:547–553.
22. McLenachan J., Davies D.M. Glaucoma and the thyroid. *Br J Ophthalmol* 1965; 49:441–448.
23. Becker B., Holker A.E., Ballin N. Thyroid function and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966; 61:997–999.
24. Киселева Т.Н., Пантелеева О.Г., Шамшинова А.М. Кровоток в сосудах глаза и орбиты у больных эндокринной офтальмопатией. *Вестник офтальмологии* 2007; 1:33–36. [Kiseleva T.N., Panteleeva O.G., Shamshinova A.M. Blood flow in the vessels of the eye and orbit in patients with endocrine ophthalmopathy. *Vestn Oftalmol* 2007; 1:33–36. (In Russ.)].
25. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. *Международный эндокринологический журнал* 2010; 3(27):35–45. [Panteleeva O.G. The modern concept of the development mechanism of the visual functions defect in patients with endocrine ophthalmopathy. *International Endocrinology Journal* 2010; 3(27):35–45. (In Russ.)].
26. Duncan K.G., Jumper M.D., Ribeiro R.C., Bailey K.R. Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237(3):231–240.
27. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:3–10. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A. et al. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:3–10. (In Russ.)].
28. Кугоева Е.Э., Подгорная Н.Н., Шерстнева Л.В., Петров С.Ю., Черкашина А.В. Изучение гемодинамики глаза и общесоматического статуса больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(4):26–28. [Kugoeva E.E., Podgornaya N.N., Shersneva L.V., Petrov S.Yu., Cherkashina A.V. The study of eye hemodynamics and somatic status in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(4):26–28. (In Russ.)].

Поступила 13.04.2014



ЧТОБЫ ВАШИ ГЛАЗА СЯЛИ ЗДОРОВЬЕМ!

ОКОМИСТИН®

современный эффективный препарат в офтальмологии

ОКОМИСТИН® капли глазные

ПОКАЗАНИЯ

- Инфекционно-воспалительные заболевания глаза (конъюнктивиты, блефариты, кератиты, кератouveиты)
- Травмы глаза
- Ожоги глаза (термические и химические)
- Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в пред- и послеоперационном периоде

СВОЙСТВА

- Действующее вещество препарата - бензилдиметил [3 - (миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат
- Активен в отношении бактерий, грибов, вирусов и простейших
- Оказывает противовоспалительное действие и ускоряет регенерацию
- Стимулирует местные защитные реакции
- Не всасывается через слизистые оболочки глаз, слезных путей и носа.
- Не содержит консервантов



"ИНФАМЕД"

Производитель -
Компания "ИНФАМЕД"

Тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23

e-mail: infamed@infamed.ru

www.okomistin.ru

Перед применением проконсультируйтесь со специалистом
 Регистрационный номер ЛРС-00486/09-190609