

Факторы развития рефрактерной формы первичной открытоугольной глаукомы (часть 1)

Фомин Н.Е., врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии²;

Куроедов А.В., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии², начальник офтальмологического центра¹.

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Б. Оленья, 8А;

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Факторы развития рефрактерной формы первичной открытоугольной глаукомы (часть 1). *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(4):79-88.

Резюме

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — одна из значимых медико-социальных проблем современного общества. Развитие ее рефрактерности усугубляет патологический процесс и приводит к неизбежной слепоте. Несмотря на то, что ПОУГ составляет до 80% среди всех случаев заболеваний глаукомой, проблема формирования ее рефрактерности рассмотрена в различных отечественных и зарубежных источниках недостаточно подробно. В статье представлен обзор основных офтальмологических факторов, которые способствуют изменениям различных структур глазного яблока и ускоряют формирование рефрактерных форм ПОУГ. Так, одной из причин является генетическая предрасположенность к развитию ПОУГ. Стоит отметить, что у 60% пациентов с положительным семейным анамнезом риск развития ПОУГ возрастает в 10 раз (при первой степени родства). Также дополнительными факторами развития рефрактерной формы ПОУГ являются

реактивный синдром и травматизация трабекулы при проведении лазерной хирургии. Важно подчеркнуть, что риск развития и прогрессирования ПОУГ у пациентов с наследственной предрасположенностью значительно выше, при этом назначение ряда лечебных мероприятий может явиться причиной формирования лекарственной резистентности. Генотипирование является перспективным научно-практическим направлением, благодаря которому представляется возможным прогнозировать фармакологический ответ на применение определенного лекарственного средства и индивидуально подбирать подходящую терапию согласно генотипу пациента. Такой подход позволит предотвратить ряд осложнений и сделать прогноз течения заболевания более контролируемым.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, рефрактерность, наследственность, факторы риска, прогрессирование.

LITERATURE REVIEW

Factors in the development of refractory primary open-angle glaucoma (part 1)

FOMIN N.E., Ophthalmologist¹, Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology²;

KUROVEDOV A.V., Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Center¹,
Professor at the Academic Department of Ophthalmology².

¹Mandryka Central Military Clinical Hospital, 8A Bolshaya Olenya St., Moscow, Russian Federation, 107014;

²Pirogov State National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117997.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Fomin N.E., Kuroyedov A.V. Factors in the development of refractory primary open-angle glaucoma (part 1). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2022; 21(4):79-88.

Для контактов:

Фомин Николай Евгеньевич, e-mail: nikolay.fomin2608@yandex.ru

Статья поступила: 16.08.2022

Принята в печать: 01.09.2022

Article received: 16.08.2022

Accepted for printing: 01.09.2022

Abstract

Primary open-angle glaucoma (POAG) is one of the most significant medico-social problems in the modern society. The development of its refractoriness aggravates the pathological process and inevitably leads to blindness. Despite the fact that this form accounts for up to 80% of all glaucoma cases, the problem of POAG refractoriness has not been considered in sufficient detail in either Russian or foreign sources. The article presents an overview of the main ophthalmic factors that contribute to changes in various structures of the eyeball and accelerate the formation of refractory forms of POAG. One of the reasons for that is a genetic predisposition to the development of POAG. It is worth noting that in 60% of patients with a family history of glaucoma, the risk of developing POAG increases by 10 times (among the first-degree relatives).

Additional factors in the development of the refractory form of POAG are the reactive syndrome and during laser surgery. It is important to emphasize that the risk of development and progression of POAG in patients with a hereditary predisposition is much higher, while indicating a number of therapeutic measures may lead to drug resistance. Genotyping is a promising scientific and practical direction of research, allowing prediction of the pharmacological response to a particular drug and individual selection of the appropriate therapy according to the patient's genotype. This approach could help prevent a number of complications and improve the accuracy of disease prognosis.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, risk factors, refractoriness, heredity, progression.

Термин «рефрактерная глаукома» описывает форму заболевания, которая характеризуется тяжелым, прогрессирующим течением вследствие развития устойчивости, что определяет недостаточную эффективность любых, в первую очередь, стандартных методов лечения [1–3]. В литературе проблема формирования рефрактерности первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) все еще систематизирована недостаточно, несмотря на то, что такая форма заболевания преобладает в общей распространенности, составляя более 80% среди всех случаев [4]. При современном подходе к классификации данной патологии принимаются во внимание параметры, характеризующие состояние уровня внутриглазного давления (ВГД), центральных зрительных функций, поля зрения (ПЗ), слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и диска зрительного нерва (ДЗН), что свидетельствует о значимости офтальмологических факторов.

В классификациях, приведенных в актуальных источниках, термин «рефрактерная глаукома» не встречается. Виды глауком, которые, согласно классификации, относятся к рефрактерной форме, рассматриваются как самостоятельные нозологические единицы [5, 6].

Вместе с тем, многофакторность (полиэтилогичность) развития ПОУГ диктует применение комплексного подхода к диагностике, лечению и выбору тактики ведения пациентов. Отсутствие знаний в области этиологии ПОУГ обеспечивает высокую вероятность развития глаукомы с тяжелым течением и устойчивостью к традиционным методам лечения. Актуальность оценки разных факторов, способствующих развитию рефрактерной формы глаукомы, использование комплексного подхода в диагностике, своевременное и персонализированное лечение, обусловленные целесообразностью сохранения зрительных функций, определило проведение дополнительного анализа офтальмологических факторов, влияющих на течение ПОУГ.

Генетическая предрасположенность к развитию ПОУГ

Последнее время в литературе значительно возросло внимание к молекулярно-генетическим основам, участвующим в развитии глаукомы [7–9]. Это определяется тем, что не менее чем у 60% пациентов с положительным семейным анамнезом выявляют 10-кратное повышение риска развития ПОУГ для родственников первой степени родства [4, 10–12]. Наследование ПОУГ может быть связано с повышенным риском развития ПОУГ и риском наследования отдельных компонентов заболевания [13–17].

Для определения наследственных форм ПОУГ на самых ранних этапах использовался анализ генетического сцепления. Применение данного подхода способствовало идентификации многих локусов генов, ассоциированных с ПОУГ — MYOC/TIGR (GLC1A, 1q24.3-q25.2), отвечающего за синтез белка миоцилина; OPTN (GLC1E, 10p14-p15), детерминирующего образование оптиневрина, WDR36 (GLC1G, 5q22.1) и NTF4 (GLC1O, 19q13.33), кодирующего белок нейротрофин-4. Мутации MYOC/TIGR (1q24.3-q25.2) и OPTN (10p14-p15) наследуются по аутосомно-доминантному типу и принадлежат к группе моногенных заболеваний. При этом вероятность развития данной патологии у носителей таких полиморфизмов находится в интервале от 60 до 100%. Наследование той или иной мутации MYOC/TIGR определяет период проявления и особенности клинической картины заболевания: например, мутация p.Q368X характеризует более поздний период манифестации глаукомы и доброкачественное клиническое течение по сравнению с p.Y437H, p.I477N и p.P370L, которые характерны для развития ювенильных форм ПОУГ, сопровождающихся агрессивным течением [18, 19].

Среди наиболее частых полиморфизмов MYOC/TIGR описана нонсенс-мутация Gln368X (определяет около 40% случаев MYOC/TIGR-ассоциированной

ПОУГ), которая обеспечивает укорочение молекулы миоцилина в результате потери «ольфактомедин-подобного домена». Мутантный белок становится нерастворимым, вследствие чего происходит его накопление в эндоплазматическом ретикулуме клеток трабекулярной сети, что способствует их апоптозу [19, 20]. Исследования, проведенные в Санкт-Петербурге, также выявили, что наиболее часто при ПОУГ встречается мутация Gln368X в гене MYOC [21]. Экспрессия гена MYOC/TIGR осуществляется во всех структурах глазного яблока, таких как трабекулярная сеть, цилиарное тело, склера, сосудистая оболочка, роговица, сетчатка, шлеммов канал и постламинарные аксоны зрительного нерва [22].

Миоцилин играет роль в регуляции оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) из трабекулярной сети. Кроме того, он принимает участие в процессе формирования внеклеточного вещества соединительной ткани. Наличие мутантного миоцилина приводит к нарушению нормального функционирования митохондриальной сети клеток, делая ее структуры чувствительными к оксидативному стрессу. К нарушениям процессов энергетического обмена особенно чувствительны ганглиозные клетки сетчатки и астроциты решетчатой пластинки. Исследования, проведенные S. Monemi et al. (2005) показали, что сочетание мутаций в двух генах — MYOC и CYP1B1 в гетерозиготном состоянии — приводит к возникновению глаукомы с более злокачественным течением и ранним манифестированием [23].

Ген OPTN экспрессируется в таких тканях глаза, как цилиарное тело, трабекулярная сеть, сетчатка, зрительный нерв, а также выявляется в ВГЖ. Белок оптиневрин обеспечивает межмолекулярное взаимодействие посредством осуществления передачи сигнала в клетках. Кроме того, он относится к фактору транскрипции, что важно при регуляции апоптоза [24]. Характерными мутациями для гена OPTN являются: p.E50K, c.691_692insAG, p.R545Q, p.M98K, p.H26D, p.H468R, p.A336G, p.A377T, p.T202R, p.E322K. Их наличие приводит к ускорению апоптоза ганглиозных клеток сетчатки [23, 24]. В 2002 году Rezaie T. et al. при исследовании 54 семей с аутосомно-доминантным типом наследования ПОУГ выявили полиморфизмы гена OPTN, ответственные за возникновение заболевания. По данным авторов, наиболее часто у пациентов с глаукомой выявляется замена глутамина на лизин в 50-м положении (Glu50Lys) из-за замены гуанина на аденин в 458-й позиции (458G>A) в четвертом экзоне OPTN, она была обнаружена у 13,5% больных [25].

Мутации в гене WDR36 на длинном плече 5 хромосомы (GLC1G, 5q22.1) встречаются значительно реже и вносят вклад в развитие ПОУГ примерно в 5–6,9% случаев. По современным представлениям,

WDR36 является геном-модификатором для других генетических детерминант, способствующих развитию глаукомы. Ген NTF4, расположенный на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.3), определяет синтез белка нейротрофина-4. Мутации в нем были выявлены у 1,7% пациентов с «классической» ПОУГ и глаукомой низкого давления. У 20–50% пациентов вклад в развитие ПОУГ вносят мутации в гене цитохрома P-450 CYP1B1, который находится на коротком плече 2-й хромосомы в локусе 2p22.2. Продукт этого гена принимает участие в обмене стероидных гормонов, ретинола, ретиналя и экспрессируется почти во всех тканях организма, в том числе и в тканях глаза. В отчете, предоставленном зарубежными исследователями, пациенты с ПОУГ и вариациями последовательности WDR36 были связаны с более тяжелым фенотипом заболевания по сравнению с теми, у которых их не было [26].

В настоящее время отмечается увеличение количества исследований с использованием генетических технологий и технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК для дальнейшего исследования и диагностики глаукомы [16, 17, 27–32]. Так, например, при изучении распределения генотипов и ассоциации полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) гена TP53 с ПОУГ на примере 172 пациентов с ПОУГ I-IV стадий и разным уровнем внутриглазного давления (ВГД) исследователями было установлено, что среди гомозиготных генотипов преобладал генотип Pro72Pro, который встречался в 1,9 раза чаще, чем в контроле. Полиморфизм Pro72Arg был ассоциирован с развитием ПОУГ ($\chi^2=9,49$; $p=0,009$). Риск развития ПОУГ у носителей генотипа Pro72Pro был более чем в 2 раза выше (отношение шансов 2,17; доверительный интервал 1,02–4,61) по сравнению с контролем [33]. Данные, полученные Lin H.J. et al. (2014), также показали значительные различия в распределении полиморфизма — 460 T/C VEGF-A между контрольной группой и пациентами с ПОУГ. Гомозиготы отсутствовали в контрольной группе, поэтому данный генотип может являться генетическим маркером ПОУГ [34].

Идентификация генов, связанных с заболеванием, может предоставить полезную информацию как для пациентов, так и для врачей, позволяя разработать генетические скрининговые тесты, которые могут помочь специалистам оценить риск возникновения заболевания, а также провести различие между клинически схожими расстройствами. Таким образом, риск развития ПОУГ у пациентов с наследственной предрасположенностью значительно повышен, что объясняет более частую регистрацию патологии у данной категории граждан и не всегда возможное достижение успеха с назначением лечебных мероприятий, что может явиться причиной формирования лекарственной устойчивости в последующем.

Генетические мутации, связанные с восприимчивостью лекарственных средств

Прогресс в области фармакогенетики и фармакогеномики обеспечивает понимание роли лекарственных препаратов, назначаемых местно или системно, в развитии определенных заболеваний. Так, например, длительные инстиляции или системный прием глюкокортикостероидов способствуют повышению уровня ВГД и увеличению риска развития и прогрессирования глаукомы.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что фармакокинетические и фармакодинамические процессы, влияющие на восприимчивость к лекарственным средствам (ЛС), также определяются мутациями в генах (явлениями генетического полиморфизма). Кроме того, ими могут определяться различия фармакологического ответа организма на ЛС. В литературе представлены работы, посвященные данной проблеме, среди наиболее частых — исследования по влиянию полиморфизма гена CYP2D6 при назначении β -адреноблокаторов (БАБ) [36, 37], влияние полиморфизмов генов β 1- и β 2-адренорецепторов [38, 39], генов, кодирующих F2 α -рецептор, отвечающий за индивидуальную чувствительность к аналогам простагландинов [40].

В нерандомизированном клиническом исследовании было проведено испытание влияния неселективного БАБ (тимолола) на здоровых волонтерах, которые получали препарат на протяжении 6 недель. Было установлено, что лица, гомозиготные по кодону Arg389, достоверно имеют более высокий изначальный уровень ВГД и более восприимчивы к тимололу, что проявлялось стабильным понижением уровня офтальмотонуса. У гомозигот Ser49 при применении тимолола проявлялась брадикардия, низкое систолическое давление и высокое диастолическое давление, в отличие от индивидов с Gly49 [41]. Yang Y. et al. (2009) продемонстрировали, что полиморфизм rs16947 гена CYP2D6 определяет чувствительность к другому БАБ (тимололу) [42]. В ходе исследования авторами было установлено, что пациенты генотипа CC по аллелю гена CYP2D6 (быстрые метаболитаторы) имеют достоверно более низкую вероятность развития тимолол-индуцированной брадикардии в сравнении с группой больных, имеющих генотип TT. В ряде работ были изучены полиморфизмы адренорецепторов β 1 и β 2, которые ответственны за индивидуальные особенности восприимчивости пациентов к проводимому лечению [43–46]. В частности, в исследовании McCarty C.A et al. (2008) при анализе данных 210 пациентов было выявлено, что у больных, гомозиготных по Gln27, снижение уровня ВГД было более выраженным (на 20% и более) [46].

Особое внимание в литературных данных уделяется изучению эффективности аналогов простагландинов, являющихся ЛС «первой линии» при лечении ПОУГ. Рядом исследователей был подтверждена корреляция между полиморфизмом rs1293097 и уровнем снижения ВГД [47, 48]. Позже Camras C.B. et al. (2003) уточнили, что частота такой невосприимчивости равна 18%. Работа Sakurai M. et al. (2007), посвященная эффективности применения латанопроста у 100 волонтеров, позволила прояснить факт того, что существует корреляция между полиморфизмом rs1293097 и степенью снижения уровня ВГД. Автор также отметил ассоциацию полиморфного маркера rs3753380 с более низкой чувствительностью к латанопросту [49].

Результаты генотипирования предполагают прогнозирование индивидуального фармакологического ответа на определенное ЛС и персонализированный подбор терапии (например, индивидуальная доза, кратность и время введения, путь введения, своевременность замены ЛС) [50, 51]. Такой «индивидуальный» подход к терапии согласно генотипу пациента, представляет перспективное новое научно-практическое направление, более детальное изучение которого позволит предупредить развитие различных осложнений и лекарственной устойчивости.

Хирургические факторы риска развития рефрактерной формы ПОУГ

Вероятность возникновения реактивного синдрома, травматизации трабекулы при лазерной хирургии выступают дополнительными факторами развития рефрактерной формы ПОУГ. В частности, лазерные антиглаукомные операции могут выступать в качестве фактора, влияющего на развитие рефрактерной формы ПОУГ вследствие того, что процесс рубцевания стимулируется и поддерживается серией событий, происходящих до, во время и после такого вида вмешательства [52, 53]. Хирургические вмешательства в той или иной степени усугубляют исходные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что оказывает негативное влияние на репаративные процессы в зоне операции. Это проявляется увеличением катаболической фазы заживления (отек, воспаление, фибробластная реакция, рубцевание) над анаболической фазой (репарация, восстановление поврежденной ткани) [54, 55]. Хирургическая травма сопровождается гипоксическими изменениями в тканях и развитием ацидоза. Это приводит к увеличению кислородных радикалов, биогенных аминов (например, гистамина), полипептидов (брадикинина) и белков (лизосомных ферментов-плазминов).

Ряд цитокинов (ИЛ-1, трансформирующий ростовой фактор [ТФР] β 1, фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли, макрофагальный

ингибирующий фактор) высвобождается в очаге поражения, запуская каскад цитокиновых реакций [56]. Это может способствовать возникновению реактивного синдрома, характеризующегося повышением уровня ВГД в первые часы после лазерного вмешательства и развитием воспалительного процесса в дальнейшем [57, 58]. Реактивный синдром, по данным ряда исследователей, относится к одному из наиболее часто встречающихся осложнений, наряду с развитием макулярного отека и геморрагическими осложнениями [58, 59].

Все вышеуказанные процессы являются основой для поддержания хронического воспалительного компонента, сопровождающегося альтерацией, экссудацией и пролиферацией. Это усугубляет течение послеоперационного периода, приводит к развитию «порочного круга» и рубцеванию в зоне оперативного вмешательства.

Использование лазерных технологий эффективно для улучшения оттока ВГЖ, однако, активация процессов воспаления, характерная для послеоперационного периода, способствует развитию фиброобразования и рубцевания трабекулярной ткани, что еще более усугубляет ситуацию [57-59]. Так, работы некоторых исследователей свидетельствуют о повышении уровня офтальмотонуса после селективной лазерной трабекулопластики. Например, в работе SooHoo J.R. et al. (2015) при гистологическом исследовании трабекулярной сети, выполненном при помощи сканирующей электронной микроскопии и трансмиссионной микроскопии, проведенной после селективной лазерной трабекулопластики, были выявлены разрушенные трабекулярные сетчатые клетки с частично деформированными внеклеточными пигментными гранулами, несмотря на отсутствие некроза в зоне коагулятов и повреждения окружающих структур. В связи с этим повторное проведение данной процедуры может привести к выраженному нарушению анатомической структуры и индуцированному препятствию оттока ВГЖ [60-63].

Предполагается, что кроме патологии трабекулярной сети и решетчатой мембраны для развития глаукомного процесса имеет значение изменение эластичности и упругости фиброзной капсулы глаза. Это возникает вследствие патологического ускорения естественных геронтологических процессов в результате изменения обмена коллагена — основного структурного белка склеры. В рамках механической теории патогенеза ПОУГ упоминается роль соединительной ткани в возникновении и развитии заболевания. При ПОУГ нарушается образование компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, протеогликанов, молекул клеточной адгезии), а именно, повышается жесткость и снижаются эластические свойства роговицы и склеры глаза [64, 65].

Согласно данным Coudrillier V. et al. (2015), ПОУГ оказывает выраженное влияние на структуру коллагеновых волокон склеры, встроенных в богатую протеогликанами матрицу. При анализе состояния 22 человеческих склер от 11 доноров, не болеющих глаукомой (9 глаз) и от 7 доноров (13 глаз) с диагнозом «глаукома» были выявлены повышение жесткости матрикса и волокон, а также появление меридиональных деформаций, что было расценено исследователями как результат ремоделирования тканей [66].

Регуляция экстрацеллюлярного матрикса происходит при помощи протеолитических ферментов, в частности, матричных металлопротеиназ (ММП) и сериновых протеиназ, а также специфических ингибиторов их активности — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMs) [65, 66]. Главной причиной патологического ремоделирования считается избыточный синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), активация которых происходит под влиянием цитокинов, в частности, ТФР- β 2 [65].

В исследовании Соколова В.А. и соавт. (2013) при анализе результатов биохимического исследования слезной жидкости 68 пациентов (средний возраст — 62,7 года) с различными стадиями ПОУГ было отмечено повышение среднего уровня ММП-9 в 2,6 раза по сравнению с группой контроля (12 человек без ПОУГ) от 129,0 до 158,4 нг/мл и 63,1 нг/мл, соответственно. Кроме того, авторами была отмечена тенденция, свидетельствующая об увеличении концентрации ММП-9 при утяжелении стадии заболевания [67]. Рукиной Д.А. с соавт. (2011) было выявлено значительное повышение концентрации ММП-9 (в 7 раз по сравнению с контролем) в слезной жидкости больных с ПОУГ. Авторами также показано нарушение у данной группы пациентов локального статуса цитокинов (высокие концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6, низкие ТФР- β 1 и ТФР- β 3). Показана сопряженность дефицита локальной продукции ТФР- β 1 и высоких концентраций ММП-9 с тяжестью проявлений глаукомного процесса [68].

Органоспецифическое системное поражение соединительной ткани глаза при ПОУГ в виде глаукомной склеропатии имеет аутоиммунологическую природу с вовлечением в патологический процесс как всей толщи корneosклеральной оболочки, так и ее трабекулярных интраструктур. В соединительной ткани склеры при ПОУГ определяются взаимосвязи между обменными нарушениями и дезорганизацией, что отличает эти процессы от изменений инволюционного характера. Согласно выполненным иммуногистохимическим исследованиям склеральных образцов, были установлены отличительные особенности характера накопления коллагена I, III типов и фибронектина при ПОУГ [66]. В исследовании Журавлевой А.Н. (2009) при анализе образцов склеры 65 человек (33 женщин

и 32 мужчин, имеющих вторую и третью стадии ПОУГ на одном или обоих глазах) были верифицированы места активной экспрессии коллагена I, III типов, фибронектина, гликозаминогликанов в склеральной ткани глаукомных глаз. Они соответствовали слоям, где были наиболее выражены структурные изменения соединительной ткани, что, по мнению автора, подтверждало наличие взаимосвязи между процессом дезорганизации и метаболическими нарушениями в склере при ПОУГ [69].

Клинические проявления структурных изменений фиброзной оболочки глаза при ПОУГ обычно связывают с изменением ригидности глаза, причем ее повышение в клинике неоднократно подтверждалось совершенно различными методами исследований [70]. Дезорганизованность соединительнотканной основы склеры постоянно отмечают офтальмохирурги, выполняя антиглаукомные операции. Известно, что в терминальных стадиях заболевания нередко отмечаются выраженные дегенеративные изменения роговицы, вплоть до глаукомной кератопатии. Так, например, в работе Алексеева И.Б. и соавт. (2016) при изучении данных офтальмологических методов исследования 252 пациентов (501 глаз) в возрасте от 40 до 71 года с диагнозом ПОУГ были выявлены характерные структурные изменения практически во всех слоях роговицы. Впервые при изучении ПОУГ прижизненно авторами были установлены дистрофические изменения в структурах фиброзной капсулы глаза на клеточном уровне и отмечена корреляция обнаруженных структурных патологических изменений в фиброзной капсуле глаукомного глаза со стадией заболевания [71]. В работе Аветисова С.Э. с соавт. (2012) были обобщены результаты обследования 800 пациентов (1076 глаз: I ст. — 288, II ст. — 414, III ст. — 374) с компенсированной ПОУГ, в возрасте от 45 до 75 лет, получавших медикаментозное лечение. Исследование было посвящено изучению биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза и ВГД с помощью динамической двунаправленной аппланации роговицы, измеренной при помощи прибора Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США). Авторами было отмечено, что у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы отмечается выраженное достоверное ($p < 0,05$) снижение всех показателей: фактора резистентности в среднем на 1,4 мм рт.ст., корнеального гистерезиса — на 0,7 мм рт.ст., времени достижения первой аппланации — на 0,37 мс [72].

Одним из выраженных осложнений оперативного вмешательства по поводу глаукомы является развитие послеоперационного конъюнктивального фиброза — появление фибрина в области послеоперационной фистулы. Фибрин в полости глаза

стимулирует образование фибробластоподобных клеток. Это может приводить к формированию фибриновых «пробок» в зоне оперативного вмешательства (как со стороны передней камеры глаза, так и в зоне сформированной фистулы с последующими анатомическими изменениями в глазу, приводящими к подъему уровня ВГД и сводящему на нет эффект проведенных антиглаукоматозных операций [73–76]. Исследователями предлагается достаточное количество способов (как хирургических, так и медикаментозных) для уменьшения возможности развития рубцового препятствия в области вновь созданных путей оттока, одним из которых является использование постоянных или биодеградирующих дренажей.

Одним из основных направлений медикаментозной интра- и послеоперационной коррекции избыточного рубцевания является применение глюкокортикостероидов («золотого стандарта» в лечении воспаления), действующих на уровне блокады фосфолипазы и предотвращение развитие всего воспалительного каскада в сочетании с применением группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

Egbert P. (1993) провел рандомизированное проспективное исследование с участием африканских пациентов после неудачного исхода хирургического лечения глаукомы. После однократных интраоперационных аппликаций 5-фторурацила частота успешных исходов была отмечена в 83% случаях, в то время как в контрольной группе она не превышала 39% при сроке наблюдения около 9 месяцев [77].

Заключение

Рефрактерная форма ПОУГ является социально значимым многофакторным заболеванием, на развитие и течение которой оказывают влияние ряд морфофункциональных изменений непосредственно в глазном яблоке. К ним относят перенесенные ранее оперативные вмешательства по поводу ПОУГ и наследственные факторы, генетическую предрасположенность к развитию ПОУГ, изменения локальных метаболических процессов в зоне ранее проведенных оперативных вмешательств. Тщательное изучение выполнение комплексного обследования, своевременная корректировка терапии в раннем послеоперационном периоде обеспечат возможность проведения персонализированного подхода к каждому пациенту. Расширение научных представлений о ключевых факторах риска развития и прогрессирования глаукомы будет способствовать в дальнейшем разработке точных индивидуальных стратегий профилактики и лечения данного заболевания.

Литература

1. Елисева Н.В. Оценка клинических проявлений первичной открытоугольной глаукомы. *Современные тенденции развития науки и технологий* 2017; 1(3):28-30.
2. Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2019; 18(1):95-104. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051208>
3. Загидуллина А.Ш. О фенотипах первичной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015; 10 (2): 162-165.
4. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P. et al. Primary open-angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med* 2020; 9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>
5. Posarelli C., Toro M.D., Rejdak R. et al. Safety and efficacy of second ahmed valve implant in refractory glaucoma. *J Clin Med* 2020; 9:2039. <https://doi.org/10.3390/jcm9072039>
6. Iraha S., Takihara Y., Urahashi Y. et al. Factors associated with the surgical outcomes of Baerveldt glaucoma implant for open-angle glaucoma, an age-related eye disease. *Sci Rep* 2022; 12:1359. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04570-4>
7. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2019; 12(3):95-100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100>
8. Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Марахонов А.В. и др. Полиморфизмы генов, связанных с ремоделированием соединительной ткани как маркеры доклинической диагностики первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с наследственной предрасположенностью. *Медицинская генетика* 2021; 20(5):26-33. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.05.26-33>
9. Журавлева А.Н., Сатыбалдыев А.М., Зинченко Р.А. и др. Анализ ассоциаций недифференцированной дисплазии соединительной ткани с развитием первичной открытоугольной глаукомы. Клинико-генетические аспекты. *Вестник офтальмологии* 2021; 137(6):74-80. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113706174>
10. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002>
11. Dismuke W.M., Challa P., Navarro I. et al. Human aqueous humor exosomes. *Exp Eye* 2015; (132): 73-77. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.01.019>
12. Heo J.M., Ordureau A., Paulo J.A. et al. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy. *Mol Cell* 2015; 60: 7-20. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.016>
13. Gu X., Reagan A.M., McClellan M.E. et al: Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56:84-106. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005>
14. Chen Y., Hughes G., Chen X. et al. Genetic variants associated with different risks for high tension glaucoma and normal tension glaucoma in a Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:2595-2600. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16269>
15. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma risk alleles in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2016; 123:2527-2536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036>
16. Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A. et al. NEIGHBORHOOD Consortium: New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet* 2017; 26:438-453. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw399>
17. Khawaja A.P., Viswanathan A.C. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma? *Eye (Lond)* 2018; 32:877-883. <https://doi.org/10.1038/s41433-017-0011-1>
18. Joe M.K., Lieberman R.L., Nakaya N. et al. Myocilin Regulates Metalloprotease 2 Activity Through Interaction With TIMP3. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58:5308-5318. <https://doi.org/https://doi.org/10.1167/iovs.16-20336>

References

1. Eliseeva NV Assessment of clinical manifestations of primary open-angle glaucoma. *Sovremennye trendy razvitiya nauki i tekhnologii*. 2017; 1(3):28-30
2. Antonov A.A., Agadzhanian T.M., Vitkov A.A. Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2019; 18(1):95-104. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051208>
3. Zagidullina A.Sh. About the phenotypes of primary glaucoma. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2015; 10(2):162-165.
4. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P. et al. Primary open-angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med* 2020; 9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>
5. Posarelli C., Toro M.D., Rejdak R. et al. Safety and efficacy of second ahmed valve implant in refractory glaucoma. *J Clin Med* 2020; 9:2039. <https://doi.org/10.3390/jcm9072039>
6. Iraha S., Takihara Y., Urahashi Y. et al. Factors associated with the surgical outcomes of Baerveldt glaucoma implant for open-angle glaucoma, an age-related eye disease. *Sci Rep* 2022; 12:1359. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04570-4>
7. Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in solving the problem of glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2019; 12(3):95-100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100>
8. Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Marakhonov A.V. Polymorphisms of genes associated with connective tissue remodeling as markers of preclinical diagnosis of primary open-angle glaucoma in patients with hereditary predisposition. *Medical genetics* 2021; 20(5):26-33. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.05.26-33>
9. Zhuravleva A.N., Satybaldyev A.M., Zinchenko R.A. Analysis of associations of undifferentiated connective tissue dysplasia with the development of primary open-angle glaucoma. Clinical and genetic aspects. *Vestnik oftalmologii* 2021; 137(6):74-80. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113706174>
10. Liu Y., Allingham R.R. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017; 160:62-84. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.05.002>
11. Dismuke W.M., Challa P., Navarro I. et al. Human aqueous humor exosomes. *Exp Eye* 2015; (132): 73-77. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.01.019>
12. Heo J.M., Ordureau A., Paulo J.A. et al. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy. *Mol Cell* 2015; 60: 7-20. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.016>
13. Gu X., Reagan A.M., McClellan M.E. et al: Caveolins and caveolae in ocular physiology and pathophysiology. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56:84-106. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.005>
14. Chen Y., Hughes G., Chen X. et al. Genetic variants associated with different risks for high tension glaucoma and normal tension glaucoma in a Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:2595-2600. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16269>
15. Scheetz T.E., Faga B., Ortega L. et al. Glaucoma risk alleles in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2016; 123:2527-2536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.036>
16. Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A. et al. NEIGHBORHOOD Consortium: New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet* 2017; 26:438-453. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw399>
17. Khawaja A.P., Viswanathan A.C. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma? *Eye (Lond)* 2018; 32:877-883. <https://doi.org/10.1038/s41433-017-0011-1>
18. Joe M.K., Lieberman R.L., Nakaya N. et al. Myocilin Regulates Metalloprotease 2 Activity Through Interaction With TIMP3. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; 58:5308-5318. <https://doi.org/https://doi.org/10.1167/iovs.16-20336>

19. Kaplan N. Single-cell RNA transcriptome helps define the limbal/corneal epithelial stem/early transit amplifying cells and how autophagy affects this population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(10):3570-3583. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-27656>
20. Ho L.T.Y. Role of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis in glaucoma, aqueous humor drainage and fibrogenic activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(1):165560. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165560>
21. Рахманов В.В. Мутации и полиморфизмы генов миоцилина и оптеинурина как генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Генетика* 2005; 41(11):1567-1574.
22. Sears N.C., Boese E.A., Miller M.A. et al. Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2019; 186:107702. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.97>
23. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 725-733.
24. Abu-Amero K., Kondkar A.A., Chalam K.V. An updated review on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16:28886-28911. <https://doi.org/10.3390/ijms161226135>.
25. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295:1077-1079. <https://doi.org/10.1126/science.1066901>
26. Hauser M.A., Allingham R.R., Linkroum K., et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6):2542-2546.
27. Reis L.M. Whole exome sequencing identifies multiple diagnoses in congenital glaucoma with systemic anomalies. *Clin Genet* 2016; 90(4):378-382. <https://doi.org/10.1111/cge.12816>.
28. Shiga Y. Genetic analysis of Japanese primary open-angle glaucoma patients and clinical characterization of risk alleles near CDKN2B-AS1, SIX6 and GAS7. *PLoS One* 2017; 12:e0186678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186678>.
29. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res* 2019; 188:107795. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107795>.
30. Osborne N.N., Nunez-Alvarez C., Joglar B. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharm* 2016; 787:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.032>.
31. Bailey J.N., Loomis S.J., Kang J.H., et al. ANZTRAG Consortium: Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 2016; 48(2):189-194. <https://doi.org/10.1038/ng.3482>
32. O'Gorman L., Cree A.J., Ward D. et al. Comprehensive sequencing of the myocilin gene in a selected cohort of severe primary open-angle glaucoma patients. *Sci Rep* 2019; 9:3100. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38760-y>
33. Денисюк Л.И. Распределение генотипов и аллелей полиморфного локуса PRO72ARG (RS1042522) гена TP53 при первичной открытоугольной глаукоме и ассоциация с развитием заболевания. *Международный научно-исследовательский журнал* 2017; 1-1(5):111-113.
34. Lin H.J., Chen W.L, Chen T.H. et al. Vascular endothelial growth factor -460 C/T BstUI gene polymorphism is associated with primary open-angle glaucoma. *J Bio Medicine* 2014; 4:20-23.
35. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. М: Геотар-Медиа 2015.
36. Chan S.W., Chu T.T.W., Ho C.S. et al. Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Frontiers in Medicine* 2021; 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.683498>
37. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Туркина К.И. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2020; 1:26-34. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-26-34>.
38. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium protective Gly49 variant of the beta 1 adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down regulation. *J Biol Chem* 2002; 277:30429-35. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200681200>
19. Kaplan N. Single-cell RNA transcriptome helps define the limbal/corneal epithelial stem/early transit amplifying cells and how autophagy affects this population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(10):3570-3583. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-27656>
20. Ho L.T.Y. Role of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis in glaucoma, aqueous humor drainage and fibrogenic activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(1):165560. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165560>
21. Rakhmanov V.V. Mutations and polymorphisms of myocilin and optineurin genes as genetic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. *Genetics* 2005; 41(11):1567-1574
22. Sears N.C., Boese E.A., Miller M.A. et al. Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2019; 186:107702. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.97>
23. Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 725-733.
24. Abu-Amero K., Kondkar A.A., Chalam K.V. An updated review on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16:28886-28911. <https://doi.org/10.3390/ijms161226135>.
25. Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295:1077-1079. <https://doi.org/10.1126/science.1066901>
26. Hauser M.A., Allingham R.R., Linkroum K., et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6):2542-2546.
27. Reis L.M. Whole exome sequencing identifies multiple diagnoses in congenital glaucoma with systemic anomalies. *Clin Genet* 2016; 90(4):378-382. <https://doi.org/10.1111/cge.12816>.
28. Shiga Y. Genetic analysis of Japanese primary open-angle glaucoma patients and clinical characterization of risk alleles near CDKN2B-AS1, SIX6 and GAS7. *PLoS One* 2017; 12:e0186678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186678>.
29. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res* 2019; 188:107795. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107795>.
30. Osborne N.N., Nunez-Alvarez C., Joglar B. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharm* 2016; 787:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.032>.
31. Bailey J.N., Loomis S.J., Kang J.H., et al. ANZTRAG Consortium: Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 2016; 48(2):189-194. <https://doi.org/10.1038/ng.3482>
32. O'Gorman L., Cree A.J., Ward D. et al. Comprehensive sequencing of the myocilin gene in a selected cohort of severe primary open-angle glaucoma patients. *Sci Rep* 2019; 9:3100. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38760-y>
33. Denisjuk L.I. Distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus PRO72ARG (RS1042522) of the TP53 gene in primary open-angle glaucoma and association with the development of the disease. *Mezhdunarodniy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2017; 1-1(5): 111-113.
34. Lin H.J., Chen W.L, Chen T.H. et al. Vascular endothelial growth factor -460 C/T BstUI gene polymorphism is associated with primary open-angle glaucoma. *J Bio Medicine* 2014; 4:20-23.
35. Kukes V.G., Sychev D.A. Klinicheskaya oftalmologiya [Clinical Pharmacology]; Moscow, Geotar-Media Publ., 2015.
36. Chan S.W., Chu T.T.W., Ho C.S. et al. Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Frontiers in Medicine* 2021; 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.683498>
37. Moshetova L.K., Soshina M.M., Turkina K.I. Applied pharmacogenetics for personalizing the management of patients with glaucoma. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2020; 1:26-34. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-26-34>.
38. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium protective Gly49 variant of the beta 1 adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down regulation. *J Biol Chem* 2002; 277:30429-35. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200681200>

39. McLaren N., Reed D.M., Musch D.C. et al. Evaluation of the beta-2 adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(1):105-111. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.1.105>
40. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003; 12(6):466-469. <https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004>
41. Nieminen T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4>
42. Yang, Y., Wu, K., Yuan, H. et al. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25:163-171. <https://doi.org/10.1089/jop.2008.0028>
43. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium – protective Gly49 variant of the beta 1 – adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down – regulation. *J BiolChem* 2002; 277:30429-30435. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200681200>
44. Nieminen T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4>
45. Liggett S.B. Pharmacogenomics of beta – 1 and beta – 2 adrenergic receptors. *Pharmacology* 2000; 61:167-173. <https://doi.org/10.1159/000028397>
46. McCarty C.A., Burmester J.K., Mukesh B.N. et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single nucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(7):959-963. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.7.959>
47. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12(6):466-469. <https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004>
48. Scherer W.J. A retrospective review of non – responders to latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18(3):287-291. <https://doi.org/10.1089/108076802760116205>
49. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.025>
50. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Сычев Д.А., Туркина К.И. Фармакогенетика тимолола. *Вестник офтальмологии* 2019; 135(3):137-143. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031137>
51. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Сычев Д.А., Туркина К.И. и др. Полипрагматизм в офтальмологической практике. *Врач* 2018; 29(7):40-43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-08>
52. Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Хирургия рефрактерной глаукомы – показания, осложнения, исходы. *Медицина* 2016; 21(1):204-207.
53. Захарова Е.К., Поскачина Т.Р. Результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015; 10(2):33-35.
54. Garg A., Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye* 2018; 32(5):863-876. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.273>
55. Preda M.A., Popa G., Karancsi O.L. et al. Effectiveness of subconjunctival bevacizumab associated with a laser-based procedure in the treatment of neovascular glaucoma. *Farmacia* 2018; 66(4):621-626. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.4.10>
56. Фролов М.А., Кумар В., Шепелова И. Е. Сравнительный анализ результатов гипотензивной операции с введением металлического дренажа в угол передней камеры и стандартной синустрабекулектomie в хирургическом лечении рефрактерной 134 глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 1:52-60. <https://doi.org/10.14341/DM2003414-16>
57. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Schlereth S.L. et al. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10):6440-6442. <https://doi.org/10.1167/iov.14-15638>
39. McLaren N., Reed D.M., Musch D.C. et al. Evaluation of the beta-2 adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(1):105-111. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.1.105>
40. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003; 12(6):466-469. <https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004>
41. Nieminen T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4>
42. Yang, Y., Wu, K., Yuan, H. et al. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25:163-171. <https://doi.org/10.1089/jop.2008.0028>
43. Levin M.C., Marullo S., Muntaner O. et al. The myocardium – protective Gly49 variant of the beta 1 – adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down – regulation. *J BiolChem* 2002; 277:30429-30435. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200681200>
44. Nieminen T., Uusitalo H., Maenpaa J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4>
45. Liggett S.B. Pharmacogenomics of beta – 1 and beta – 2 adrenergic receptors. *Pharmacology* 2000; 61:167-173. <https://doi.org/10.1159/000028397>
46. McCarty C.A., Burmester J.K., Mukesh B.N. et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single nucleotide polymorphism. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(7):959-963. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.7.959>
47. Camras C.B., Hedman K., US Latanoprost Study Group. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12(6):466-469. <https://doi.org/10.1097/00061198-200312000-00004>
48. Scherer W.J. A retrospective review of non – responders to latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18(3):287-291. <https://doi.org/10.1089/108076802760116205>
49. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.025>
50. Moshetova L.K., Soshina M.M., Sychev D.A., Turkina K.I. Pharmacogenetics of timolol. *Vestnik oftal'mologii* 2019; 135(3):137-143. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031137>
51. Moshetova L.K., Soshina M.M., Sychev D.A., Turkina K.I. et al. Polypharmacy in ophthalmic practice. *Vrach* 2018; 29(7):40-43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-08>
52. Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. Refractory glaucoma surgery – indications, complications, outcomes. *Medicine* 2016; 21(1):204-207.
53. Zakharova E.K., Poskachina T.R. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma. *Meditinskii vestnik Bashkortostana* 2015; 10(2):33-35.
54. Garg A., Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye* 2018; 32(5):863-876. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.273>
55. Preda M.A., Popa G., Karancsi O.L. et al. Effectiveness of subconjunctival bevacizumab associated with a laser-based procedure in the treatment of neovascular glaucoma. *Farmacia* 2018; 66(4):621-626. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.4.10>
56. Frolov M.A., Kumar V., Shepelova I.E. Comparative analysis of the results of hypotensive surgery with the introduction of a metal drainage into the corner of the anterior chamber and standard sinustrabeculectomy in the surgical treatment of refractory glaucoma 134. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 1:52-60. <https://doi.org/10.14341/DM2003414-16>
57. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Schlereth S.L. et al. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10):6440-6442. <https://doi.org/10.1167/iov.14-15638>

58. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Trost A. et al. Distribution of galanin receptors in the human eye. *Exp Eye Res* 2015; 138:42-51. <https://doi.org/10.1016/2015.06.024>.
59. Rodgers C.D., Lukowski Z.L., Min J. et al. Modulating Ocular Scarring in Glaucoma Filtration Surgery Using the Epigenetic Adjunct Suberoylanilide Hydroxamic Acid. *J Curr Glaucoma Pract* 2019; 13(1):37-41. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1246>
60. Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N. et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(1):36-50. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.06.006>
61. Harasymowycz P.J., Papamatheakis D.G., Latina M. et al. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6):1110-1113. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.11.038>
62. Zhang L., Weizer J.S., Musch D.C. Perioperative medications for preventing temporarily increased intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2):CD010746. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010746.pub2>
63. SooHoo J.R., Seibold L.K., Ammar D.A., Kahook M.Y. «Ultrastructural changes in human trabecular meshwork tissue after laser trabeculoplasty». *Journal of Ophthalmology* 2015; 2015: 5. <https://doi.org/10.1155/2015/476138>
64. Gupta S., Chaurasia A.K., Chawla R. Long-term outcomes of glaucoma drainage devices for glaucoma post-vitreoretinal surgery with silicone oil insertion: a prospective evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(12):2449-2454. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3469-9>
65. Kim J.W. Effect of Nitric Oxide on the Expression of Matrix Metalloproteinase and Its Association with Migration of Cultured Trabecular Meshwork Cells. *Korean J Ophthalmol* 2016;30(1):66-75. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.1.66>
66. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., et al. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera. *PLoS ONE* 2015; 10(7):e0131396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131396>
67. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матриксная металлопротеиназа-9 как биомаркер первичной открытоугольной глаукомы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2013; 4.
68. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е. В. и др. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2011; 12(4):162-165.
69. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе. Глаукома: теории, тенденции, технологии. *HRT-клуб России.* 2009; 195-200.
70. Журавлева А.Н., Нероев В.В., Теплинская Л.Е. и др. Изучение тканевого и плазменного фибронектина при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология* 2009; 3:15-19.
71. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В. и др. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):13-24.
72. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Петров С.Ю. и др. Особенности биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2012; 4:7-11.
73. Кремкова Е.В., Новодерезкин В.В., Рабаданова М.Г. Лазерная коррекция фибринозного синдрома после проведения антиглаукоматозных операций. *Новости глаукомы* 2018; 1(45):60-64.
74. Хуснитдинов И.И., Бабушкин А.Э. Эффективность хирургического лечения глаукомы с применением различных видов дренажа «Глаутекс». *Офтальмология* 2019; 16(1S):91-95. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-91-95>
75. Гупало О.Д., Слонимский С.Ю., Кулик А.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов повторных антиглаукомных операций. *Глаукома* 2011; 1: 19-22.
76. Brinkmann M.P., Michels S., Brinkmann C. et al. Epiretinal membrane surgery outcome in eyes with abnormalities of the central bouquet. *Int J Retin Vitre* 2021; 7(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00279-0>
77. Egbert P.R., Williams A.S., Singh K. et al. A prospective trial of intraoperative fluorouracil during trabeculectomy in a black population. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(5):612-616.
58. Schroed F., Kaser-Eichberger A., Trost A. et al. Distribution of galanin receptors in the human eye. *Exp Eye Res* 2015; 138:42-51. <https://doi.org/10.1016/2015.06.024>.
59. Rodgers C.D., Lukowski Z.L., Min J. et al. Modulating Ocular Scarring in Glaucoma Filtration Surgery Using the Epigenetic Adjunct Suberoylanilide Hydroxamic Acid. *J Curr Glaucoma Pract* 2019; 13(1):37-41. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1246>
60. Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N. et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(1):36-50. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.06.006>
61. Harasymowycz P.J., Papamatheakis D.G., Latina M. et al. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6):1110-1113. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.11.038>
62. Zhang L., Weizer J.S., Musch D.C. Perioperative medications for preventing temporarily increased intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2):CD010746. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010746.pub2>
63. SooHoo J.R., Seibold L.K., Ammar D.A., Kahook M.Y. «Ultrastructural changes in human trabecular meshwork tissue after laser trabeculoplasty». *Journal of Ophthalmology* 2015; 2015: 5. <https://doi.org/10.1155/2015/476138>
64. Gupta S., Chaurasia A.K., Chawla R. Long-term outcomes of glaucoma drainage devices for glaucoma post-vitreoretinal surgery with silicone oil insertion: a prospective evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(12):2449-2454. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3469-9>
65. Kim J.W. Effect of Nitric Oxide on the Expression of Matrix Metalloproteinase and Its Association with Migration of Cultured Trabecular Meshwork Cells. *Korean J Ophthalmol* 2016;30(1):66-75. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.1.66>
66. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., et al. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera. *PLoS ONE* 2015; 10(7):e0131396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131396>
67. Sokolov V.A., Levanova O.N., Nikiforov A.A. Matrix metalloproteinase-9 as a biomarker of primary open-angle glaucoma. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni Pavlova* 2013; 4.
68. Rukina D.A., Dogadova L.P., Markelova E.V. et al. Immunological aspects of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(4):162-165.
69. Zhuravleva A.N. The scleral component in the glaucomatous process. *Glaucoma: theories, trends, technologies. HRT-club of Russia* 2009; 195-200.
70. Zhuravleva AN, Neroev VV, Teplinskaya LE, et al. Study of tissue and plasma fibronectin in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology in Russia* 2009; 3:15-19.
71. Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1):13-24.
72. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., et al. Features of biomechanical properties of the fibrous membrane of the eye in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaukoma* 2012; 4:7-11.
73. Kremkova E.V., Novoderezhkin V.V., Rabadanova M.G. Laser correction of fibrinous syndrome after conducting antiglaucomatous operations. *Glaucoma news* 2018; 1(45):60-64.
74. Khusnitdinov I. I., Babushkin A. E. Comparison of the Effectiveness of Antiglaucomatous Surgeries with Various GlauTex Drainage Models. *Ophthalmology in Russia* 2019; 16(1S):91-95. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-91-95>
75. Gupalo O.D., Slonimsky S.Yu., Kulik A.V. Comparative analysis of remote results of repeated antiglaucoma operations. *Glaukoma* 2011; 1:19-22.
76. Brinkmann M.P., Michels S., Brinkmann C. et al. Epiretinal membrane surgery outcome in eyes with abnormalities of the central bouquet. *Int J Retin Vitre* 2021; 7(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00279-0>
77. Egbert P.R., Williams A.S., Singh K. et al. A prospective trial of intraoperative fluorouracil during trabeculectomy in a black population. *Am J Ophthalmol* 1993; 116(5):612-616.