

Особенности репаративного процесса после антиглаукомной хирургии

ЮРЬЕВА Т.Н., д.м.н., профессор, врач-офтальмолог, заместитель директора по научной работе¹, профессор кафедры офтальмологии², профессор кафедры глазных болезней³;
<https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

МАЛЫШЕВА Ю.В., к.м.н., врач-офтальмолог¹. <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>

¹ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, 664033, Иркутск, ул. Лермонтова, 337;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, 664079, Российская Федерация, Иркутск, м/р Юбилейный, 100;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

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

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В. Особенности репаративного процесса после антиглаукомной хирургии. *Национальный журнал глаукома*. 2023; 22(4):89-98.

Резюме

Избыточное фиброзирование и рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости, преимущественно на уровне интрасклерального канала и фильтрационной подушки, является существенным недостатком так называемой bleb-зависимой антиглаукомной хирургии. С учетом того, что формообразующим субстратом для новых путей оттока является водянистая влага, равномерно оттекающая через фистулу под герметично ушитую конъюнктиву, немаловажное значение в ответной реакции организма на хирургическую травму должен играть и состав водянистой влаги. Большое количество публикаций достоверно демонстрируют повышение концентрации различных биологически активных молекул во влаге передней камеры больных глаукомой. Это трансформирующий фактор роста β , фактор роста эндотелия сосудов, фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-6, -8 и т.п., концентрации которых при неудачном исходе трабекулэктомии значительно увеличены по сравнению с успешными операциями. Кроме того, установлен дисбаланс различных пулов матричных металлопротеиназ, активация фибробластов, инфильтрация раны нейтрофилами и макрофагами, которые, в свою

очередь, экспрессируют множество провоспалительных цитокинов и факторов роста, способствуя пролонгации воспаления и фиброзу. Важным условием отведения жидкости из зоны фильтрационной подушки является послеоперационная активация конъюнктивального лимфоангиогенеза, подавление которого может быть связано с длительным воспалением либо активным применением цитостатиков. Анализ литературных данных показал, что патофизиологические механизмы послеоперационного заживления и формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомных операций имеют сложный характер. При этом до сих пор остаётся открытым вопрос о влиянии исходных изменений не только тканей глазной поверхности, но и влаги передней камеры и общего состояния пациентов на исход операции.

Цель обзора — представить современные данные о патофизиологических механизмах раневого процесса и особенностях регуляции послеоперационного заживления после антиглаукомной хирургии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хирургия глаукомы, послеоперационное заживление, раневого процесс.

Для контактов:

Юрьева Татьяна Николаевна, e-mail: tnyurieva@mail.ru

LITERATURE REVIEW

Features of the reparative process after antiglaucoma surgery

IUREVA T.N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science¹, Professor at the Academic Department of Ophthalmology², Professor at the Academic Department of Eye Diseases³; <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

MALISHEVA YU.V., Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist¹. <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>

¹Irkutsk Branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", 337 Lermontova St., Irkutsk, Russian Federation, 664033;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 100 Yubileyniy microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049;

³Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstanya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003.

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

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Iureva T.N., Malisheva Yu.V. Features of the reparative process after antiglaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(4):89-98.

Abstract

Excessive fibrosis and scarring of newly created aqueous humor outflow pathways, mainly at the level of the intrascleral canal and filtering bleb, is a significant disadvantage of the so-called bleb-dependent antiglaucoma surgery. Taking into account the fact that aqueous humor, which flows evenly through the non-healing fistula under the hermetically sutured conjunctiva, is the forming substrate for the newly created outflow pathways, its composition also plays an important role in the body's response to surgical trauma. A large number of publications reliably demonstrate an increase in the concentration of various biologically active molecules in the aqueous humor of the anterior chamber of glaucoma patients. These are transforming growth factor β (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins IL-6 and IL-8, etc., which concentration in cases of unsuccessful outcome of trabeculectomy was significantly increased compared to patients who underwent successful surgeries. In addition, it has been established that an imbalance of various matrix metalloproteinase pools, fibroblast activation, wound infiltration by neutrophils and macrophages, which

in turn express a significant amount of pro-inflammatory cytokines and growth factors, contribute to the prolongation of inflammation and fibrosis. An important condition for the removal of aqueous humor from the filtering bleb area is the postoperative activation of conjunctival lymphatic angiogenesis, which suppression may be associated with prolonged inflammation or the active use of cytostatics. This literature review presents the complexities of the pathophysiological mechanisms of postoperative healing and the formation of newly created aqueous humor outflow pathways after antiglaucoma operations. At the same time, the question remains open about the effect of initial changes not only on the tissues of the ocular surface, but also in the aqueous humor of the anterior chamber, as well as the general condition of patients on the outcome of the operation.

The purpose of this review is to present modern literature data on the pathophysiological mechanisms of the wound healing process and the features of postoperative healing regulation after antiglaucoma surgery.

KEYWORDS: glaucoma surgery, postoperative healing, wound process.

Снижение внутриглазного давления (ВГД) является основным методом лечения глаукомы с доказанной эффективностью. Только достижение толерантного уровня ВГД позволяет остановить либо замедлить прогрессирование глаукомной оптической нейропатии и тем самым сохранить зрение и качество жизни пациентов [1]. Многочисленные рандомизированные клинические исследования определили средний уровень давления, равный 12 мм рт.ст., при котором не происходило ухудшения поля зрения в течение 13 лет наблюдения. На основании полученных результатов и выводов пациентам с первичной

открытоугольной глаукомой (ПОУГ) было рекомендовано снижение ВГД до уровня, который представляет собой значение или диапазон значений, при которых скорость прогрессирования будет минимальной [2–5].

В пошаговом алгоритме лечения, общепринятом в России и странах Европы, фармакологическое снижение ВГД является первым шагом, за которым следует лазерная хирургия и затем фистулизирующая хирургия глаукомы. Изменить эту парадигму в обозримом будущем не представляется возможным, что объясняется развитием фармакологической индустрии и модификацией гипотензивных препаратов.

В то же время, несмотря на действующий пошаговый алгоритм лечения глаукомы, наиболее известные и цитируемые рандомизированные контролируемые исследования Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) и Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) показали лучшую гипотензивную эффективность хирургического лечения ПОУГ по сравнению с медикаментозными и лазерными методами.

Так, в исследовании CIGTS, в котором сравнивалась эффективность фистулизирующей хирургии глаукомы и медикаментозного лечения в качестве стартовой терапии, было установлено снижение ВГД в среднем до 14–15 мм рт.ст., то есть на 48% от исходного после трабекулэктомии, против 17–18 мм рт.ст. на фоне медикаментозного лечения. Это позволило добиться стабилизации глаукомного процесса в течение 8 лет наблюдения в 79% случаев после хирургического лечения глаукомы и у 75% пациентов, получавших лекарственную терапию.

Исследование эффективности лечения с помощью проведения аргон-лазерной трабекулопластики (АЛТ) с последующей, при необходимости, трабекулэктомией в первом протоколе и первичным проведением трабекулэктомии, с последующей при необходимости АЛТ, и, впоследствии, при снижении эффекта, повторной трабекулэктомией во втором протоколе, также продемонстрировало более значимое снижение ВГД у пациентов с продвинутой стадией глаукомы, пролеченных по 2-му протоколу. Кроме того, совокупная вероятность неэффективности первого вмешательства была выше при использовании 1-го протокола.

На сегодняшний день основным показанием к хирургическому лечению ПОУГ является невозможность достижения толерантного уровня ВГД с помощью других методов лечения. Кроме того, переход к хирургии осуществляется при прогрессировании глаукомной оптической нейропатии на фоне условно нормальных значений ВГД при невозможности осуществления других методов лечения, при несоблюдении врачебных рекомендаций, наличии выраженных побочных эффектов или недоступности соответствующей медикаментозной терапии, а также отсутствии адекватного врачебного контроля за течением глаукомного процесса [6].

Все хирургические антиглаукомные вмешательства можно подразделить на несколько видов: проникающие (трабекулэктомия и ее модификации); непроникающие (непроникающая глубокая склерэктомия [НГСЭ], вискоканалостомия); циклодеструктивные (циклокриодеструкция, циклодиатермия, лазерная трансклеральная циклофотокоагуляция, эндоциклокоагуляция).

Дискутабельным остается вопрос о преимуществах и недостатках операций фистулизирующего (трабекулэктомия и её модификации) либо фильтрующего типов (вискоканалостомия, непроникающая глубокая склерэктомия). Мета-анализ исследований,

сравнивающих трабекулэктомию с непроникающими вмешательствами, показал большее снижение ВГД в среднем на 2–4 мм рт.ст. в раннем послеоперационном периоде после трабекулэктомии по сравнению с НГСЭ [7]. Однако через 6 месяцев достоверных межгрупповых различий по уровню офтальмотонуса выявлено не было. В то же время фильтрующая хирургия была сопряжена с более высоким риском осложнений.

Рекомендации Европейского глаукомного общества в качестве ключевого аргумента в пользу выбора НГСЭ определяют меньшую частоту интра- (экспульсивное кровотечение) и послеоперационных осложнений (гипотония, цилиохориоидальная отслойка, развитие катаракты) в сравнении с трабекулэктомией при их сопоставимой гипотензивной эффективности в отдаленный послеоперационный период. Ослабление гипотензивного эффекта НГСЭ может быть обусловлено снижением фильтрующей способности мембраны, сформированной из трабекулы и прилегающего к ней участка десцеметовой оболочки после удаления глубоких слоев корнеосклеральной ткани [8, 9]. Пролонгация эффективного дренирования внутриглазной влаги из передней камеры в субконъюнктивальное пространство (фильтрационная подушка) может быть обеспечена выполнением YAG-лазерной десцеметогониопунктуры (ЛДГП). На сегодняшний день ЛДГП является единственной процедурой с доказанной клинической эффективностью, которая позволяет устранить ретенцию внутриглазной влаги, возникающую за счет естественного фиброобразования, васкуляризации и «забивания» пигментом трабекуло-десцеметовой мембраны.

При этом на современном этапе ЛДГП рассматривается как обязательный адъювант НГСЭ, обеспечивающий получение так называемого «квалифицированного», то есть максимального, без дополнительной медикаментозной терапии, гипотензивного эффекта операций непроникающего типа.

Несмотря на достаточно широкое применение в лечении пациентов с ПОУГ антиглаукомных операций фильтрующего и фистулизирующего типов, далеко не всегда офтальмохирургам удается достичь длительный и стабильный гипотензивный эффект. Согласно данным, опубликованным Shaarawy T., Mermod A. [10], успех НГСЭ, заключающийся в снижении ВГД до 20 мм рт.ст. и менее, не превышает 46%...70% через год и 34,5% через 4 года после оперативного вмешательства. В работах Егорова В.В. и Поступаева А.В. было показано, что гипотензивный эффект через 10 лет после НГСЭ сохранялся лишь в 17,8% случаев [11–13]. Двухлетние исследования эффективности вискоканалостомии и трабекулэктомии, проведенные Carassa G., с соавт. [14], продемонстрировали следующие результаты: ВГД ниже 16 мм рт.ст. было получено у 57% больных после операции фильтрующего типа и в 72% случаев после трабекулэктомии.

Избыточное фиброзирование и рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости, преимущественно на уровне интрасклерального канала и фильтрационной подушки, является существенным недостатком так называемой bleb-зависимой антиглаукомной хирургии. К факторам риска избыточного рубцевания относятся: молодой возраст, воспалительные заболевания глаза, псевдоэкзофthalmический синдром [15, 16], длительная местная инстилляционная медикаментозная терапия с использованием нескольких препаратов, высокий исходный уровень ВГД, далекозашедшая стадия глаукомы [17–19], перенесённые интраокулярные хирургические операции в сроки менее 3 месяцев до антиглаукомного вмешательства.

Учитывая многообразие системных и местных факторов риска, оказывающих влияние на течение процессов заживления после хирургического лечения глаукомы, важным является изучение патофизиологических механизмов раневого процесса, а также особенностей репаративных процессов после антиглаукомных операций, что может способствовать разработке превентивных и лечебных мероприятий, направленных на ограничение послеоперационного воспаления и избыточного фиброирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости.

Патофизиологические механизмы раневого процесса

Заживление ран представляет собой сложный динамический процесс, необходимый для поддержания гомеостаза в организме. Он обеспечивается биохимическим контролем и передачей биофизических стимулов через взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом (ВКМ) [20]. Возвращение практически к нормальной структуре ткани и функции органа является целью и конечным результатом неосложненного процесса раневого заживления с формированием нежного рубца с минимальным фиброзом при незначительной раневой контракции [1].

Согласно данным фундаментальной патофизиологии заживление раны последовательно проходит через стадию коагуляции, воспаления, синтеза матрикса, ангиогенеза, фиброплазии, эпителизации, контракции и ремоделирования рубца [21]. Три тесно связанных между собой фазы — воспаления, фиброплазии и созревания рубца — выделяют в процессе заживления раны и такие исследователи, как Tobin G.R., Richardson и H.C. Polk с соавт. [22]. Для понимания механизмов формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомной хирургии необходимо осветить базовые аспекты ключевых фаз процессов заживления.

Фаза воспаления

Фазе воспаления предшествует клеточный и сосудистый ответ, инициированный в том числе и хирургической травмой, который обеспечивает очищение раны от девитализированных тканей и инородного материала. То есть, происходит подготовка к процессам заживления и регенерации. Далее запускается процесс воспаления, в котором выделяют два основных компонента. Во-первых, это сосудистая реакция в виде регионарной вазодилатации и повышения проницаемости капилляров, а во-вторых — миграция лейкоцитов в ответ на специфические хемотаксические факторы, генерируемые в ране. Первичный сосудистый ответ на травму начинается с интенсивной вазоконстрикции, развивающейся в течение первых 5–10 минут и обеспечивающей гемостаз. Далее следует активная вазодилатация, сопровождающаяся увеличением проницаемости капилляров, эта фаза становится более выраженной примерно через 20 минут после травмы. Основным химическим медиатором, ответственным за вазодилатацию и сосудистую проницаемость, считают гистамин. Вскоре происходит адгезия тромбоцитов в месте повреждения, инициирующая формирование сгустка для достижения гемостаза. Кроме того, тромбоциты содержат различные вазоактивные субстанции и факторы роста. Это тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибробластический фактор роста (FGF), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор тромбоцитов 4 (PF4), β -тромбоглобулин, серотонин, простаглицлины, брадикинин, простаглицлины, гистамин и тромбоксан [23]. Увеличение сосудистой проницаемости в области травмы лежит в основе притока различных клеточных популяций, включая мононуклеарные лейкоциты и полиморфонуклеарные лейкоциты, которые созревают в раневые макрофаги и позже в лимфоциты. При этом повышение капиллярной проницаемости позволяет сыворотке, богатой протеинами, проникать в интерстициальное пространство.

В то же время дегрануляция тромбоцитов активирует каскад комплемента с формированием C3a и C5a, потенцирует анафилатоксины с высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов.

В первые 24–48 ч после травмы происходит продукция фибронектина, отложение которого в ране создает основу для миграции фибробластов. После того как фаза воспаления идет на убыль, в заживающей ране популяция фибробластов становится доминирующей среди всех клеток.

Наряду с фибробластами в ране определяются полиморфонуклеарные лейкоциты, необходимые для защиты от инфекции, уничтожения бактерий и удаления тканевых девитализированных фрагментов. В борьбе с инфекцией и в процессе очищения раны помогают и активированные нейтрофилы, которые выделяют лизосомные ферменты

и свободные кислородные радикалы, включая нейтральные протеазы, коллагеназы и эластазы [24]. Затем в ране начинают появляться лимфоциты, которые секретируют цитокины, являются митогенами и хемоаттрактантами для фибробластов [25]. Полиморфонуклеарные лейкоциты обнаруживаются в острой ране, имеют относительно короткий период жизни и в дальнейшем замещаются раневыми макрофагами, которые дифференцируются из циркулирующих моноцитов. Доминирующим типом клеток в популяции раневых лейкоцитов являются макрофаги, обеспечивающие регуляцию хемотаксиса фибробластов, пролиферацию и следующий за этим коллагеновый синтез. Ключевое значение в миграции и активации раневых фибробластов имеют производные макрофагов, такие как фактор роста PDGF, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (TNF) и TGF- β .

Фаза пролиферации

В течение первых 2–3 суток в ране появляются фибробласты, которые доминируют среди клеточных популяций. Формируется ранний временный экстрацеллюлярный матрикс, который в значительной степени состоит из гиалуронатов и фибронектина. Он является своеобразным плацдармом, на который мигрируют и к которому фиксируются фибробласты. Источником этих фибробластов являются производные из покоящихся фиброцитов регионарной соединительной ткани и периваскулярного адвентиция. Фибробласты вырабатывают разнообразные субстанции, обеспечивающие раневое заживление, в том числе коллаген и гликозаминогликаны. Миграция фибробластов в область раны завершается постепенным формированием фиброзной ткани. Это момент начала процесса фиброплазии, когда фибробласты начинают создавать основу коллагеновой матрицы, аналогичную нормальной ткани, которая в конечном итоге заменит временную фибриновую матрицу.

К сигнальным молекулам, стимулирующим продукцию коллагена, относят комбинацию факторов роста, но ключевая роль в этом процессе по данным Anita B. Roberts с соавт. принадлежит TGF- β [26].

Именно TGF- β контролирует транскрипцию генов, способствующих синтезу протеогликанов, фибронектина и коллагена [27], тем самым повышая скорость продукции белков ВКМ. В тоже время TGF- β подавляет секрецию ферментов семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которые ответственны за деградацию компонентов ВКМ [28]. Семейство ММП, включающее 20 цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, способно расщеплять практически все компоненты ВКМ соединительных тканей. Они участвуют в регуляции нормальных физиологических процессов, таких как эмбриогенез, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также патологических процессов —

артриты, злокачественный рост и сердечно-сосудистые заболевания [29]. Кроме первоочередной роли ММП в обмене и деградации субстратов ВКМ, общепризнанным является и их участие в активации лейкоцитов, антимикробной защите, процессах миграции клеток и процессинге хемокинов [30].

В фазе фиброплазии повышение концентрации коллагена в ране коррелирует с увеличением прочности раны. Три типа коллагена были обнаружены в ВКМ — фибриллярный (коллаген типа I, II и III), нефибриллярный (коллаген типа IV), и ассоциированные с фибриллами коллагены с прерванными тройными спиралями, или FACIT (коллаген типа VI и VII) [31]. В течение 3 недель после травмы, в том числе и хирургической, постоянно возрастает количество коллагена до так называемого стабильного уровня, когда коллагеновый синтез соответствует коллагеновому лизису. При этом скорость отложения коллагена в матрицу раны саморегулируется путем взаимодействия между коллагеном и биологически активными клетками [32].

Daniel Chester, Ashley Brown (2017) определили важную роль временного ВКМ в ремоделировании раны [33, 34]. Было показано, что его биофизические свойства, такие как рыхлость либо податливость, или же жёсткость с интегрин-специфическим взаимодействием клеток с компонентами ВКМ, влияют на скорость заживления ран. В то же время структура ВКМ и биофизически опосредованные этой структурой процессы регулируют активацию TGF- β , который представляет собой ведущий фактор, отвечающий за фиброгенез.

Как известно, TGF- β образуется в неактивной форме в комплексе с латентным белком (LAP) и латентным TGF- β связывающим белком (LTBP). Комплекс LTBP взаимодействует с белками ВКМ и создает резервуар TGF- β непосредственно в ВКМ, из которого он может высвободиться по мере необходимости. Активация этого фактора происходит после его высвобождения из LAP. Эта диссоциация активируется путем протеолитического расщепления под действием протеаз, в том числе ММП, или за счёт биофизических клеточных взаимодействий. Комплекс LTBP – TGF- β – LAP через LTBP связывается с ВКМ, а через LAP — с интегринами активирующих клеток. Силы клеточного притяжения активирующей клетки формируют конформационные изменения в комплексе TGF- β – LAP, приводя к высвобождению активированной молекулы TGF- β , которая в этом состоянии будет связываться с рецепторами клеток-мишеней. В том случае, если силы тяги, оказываемые активирующей клеткой, не будут достаточны, чтобы вызвать конформационные изменения в комплексе TGF- β – LAP, например, при рыхлом/податливом временном ВКМ, активированный TGF- β не высвобождается. Слишком жёсткий ВКМ, наоборот, может стимулировать чрезмерную активацию TGF- β , способствуя фиброзу [20].

Еще одним механизмом, обеспечивающим процессы заживления, является ангиогенез. Образование новых капилляров сопровождается продвижением фибробластов в рану и обеспечивает метаболические нужды при формировании рубца. Отсутствие либо замедление достаточного ангиогенеза оказывает негативное влияние на миграцию фибробластов и раневое заживление [35].

Наиболее длительной фазой заживления является этап ремоделирования тканей в формирующемся рубце. Он начинается в среднем через 3 недели после травмы, когда устанавливается равновесие между синтезом коллагена и его лизисом. Этот процесс продолжается около 2 лет, в течение которых происходит перестройка коллагеновых фибрилл в более организованные структуры, что обеспечивает увеличение прочности рубца. Длительность процессов ремоделирования в большей степени определяется генетическими особенностями пациента, его возрастом, интенсивностью процессов воспаления.

Немаловажное значение в процессах заживления играет феномен раневой контракции, который в некоторых случаях может принимать беспорядочный характер, способствуя структурной дезорганизации, фиброзу и потере функции. При этом, TGF- β и механические стимулы вызывают трансформацию раневых фибробластов в специализированные клетки — миофибробласты, которые содержат α -гладкомышечный актин [36, 37].

Данный процесс завершается апоптозом раневых фибробластов [38]. Однако в некоторых случаях раневая контракция продолжается и после заживления раны [39].

Регуляция процессов заживления после антиглаукомных операций

До 30% неуспеха антиглаукомной хирургии фильтрующего и фистулизирующего типа обусловлено фиброзом и образованием рубца в области хирургической травмы, что нарушает отток внутриглазной жидкости по вновь созданным путям [40, 41].

Условиями, определяющими формирование функциональной фильтрационной подушки, являются: стабильный приток внутриглазной влаги в субконъюнктивальное пространство, отсутствие наружной фильтрации и равномерное отведение избыточного количества влаги, поступающей под конъюнктиву после фильтрующей хирургии глаукомы [42]. Можно сказать, что формообразующим субстратом для вновь созданных путей оттока является водянистая влага, равномерно оттекающая через незаживающую фистулу под герметично ушитую конъюнктиву. Следовательно, немаловажное значение в ответной реакции организма на хирургическую травму должен играть и состав внутриглазной влаги.

Большое количество публикаций демонстрируют повышение концентрации различных биологически активных молекул во влаге передней камеры больных глаукомой [43–45]. В большинстве исследований было установлено значимое повышение уровня цитокинов и факторов роста, обладающих провоспалительной и фиброгенной активностью. Это TGF- β , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 [46, 47].

Так, в случаях неудачного исхода трабекулэктомии было выявлено увеличение экспрессии TGF- β в 2,7 раз, костного морфогенного белка (BMP) — в 3,19 раз, антигена созревающих В-клеток (BCMA) — в 12,4 раза и колониестимулирующего гранулоцитарного фактора (G-CSF) — практически в 9 раз по сравнению с пациентами с квалифицированным гипотензивным эффектом хирургии [48]. Кроме того, был установлен дисбаланс различных пулов MMP: при избыточном воспалении и рубцевании фильтрационных подушек концентрация MMP-1, MMP-3 и MMP-13 возрастала, а содержание MMP-2, MMP-7, MMP-8 и MMP-10 во влаге передней камеры было значительно снижено.

Еще в 90-х годах прошлого столетия Tripathi RC с коллегами предположили, что изменение состава внутриглазной жидкости, нарастание концентрации активных форм TGF- β может активировать фиброзные реакции, индуцированные локальными фибробластами и вызывать неблагоприятное моделирование фильтрационных подушек [43].

Еще одним из основных провоспалительных факторов является TNF- α , концентрация которого, по данным Sawada и др., у пациентов с глаукомой в передней камере выше, чем у здоровых людей [45–47].

В исследованиях Kawai M, Inoue T [49], приводятся данные о том, что повышение уровня макрофагального хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), происходящего из эпителиальных клеток хрусталика, также влияет на реакцию заживления ран при фильтрующей хирургии глаукомы, индуцируя инфильтрацию макрофагов и повышение концентрации провоспалительных и фиброзных факторов роста.

Повреждение (суб)конъюнктивальной ткани в результате хирургического вмешательства, помимо увеличения концентрации регуляторных белков, активирует местные фибробласты, вызывает инфильтрацию раны провоспалительными нейтрофилами и макрофагами. Они, в свою очередь, экспрессируют значительное количество провоспалительных цитокинов и факторов роста, способствуя пролонгации воспаления и фиброзу [50]. Важный вклад в фиброз тканей вносит и моноцитарно-макрофагальная инфильтрация раны [51–54].

По мнению многих авторов, ключевая роль в рубцовой трансформации фильтрационной подушки принадлежит миофибробластам, которые стимулируют избыточную продукцию фибронектина и коллагена, являющихся белками ВКМ [55–57].

Антагонистами фиброгенеза при этом являются ММП, снижение активности которых нарушает деградацию компонентов ВКМ [41].

Раннему рубцеванию фильтрационных подушек может способствовать и субклиническое воспаление конъюнктивы, формирующееся на фоне длительного местного применения антиглаукомных препаратов. Причем данные о субстрате, вызывающем и поддерживающем воспаление, разноречивы. Так, Rodrigues ML, Felipe CDP с соавт. указали на то, что аналоги простагландинов могут вызывать воспаление путем усиления экспрессии генов провоспалительных цитокинов, даже если они стабильно снижают внутриглазное давление [58, 59].

В эксперименте, проведенном Hong с соавт. были получены результаты, свидетельствующие о негативном влиянии на ткани глаза не действующего вещества капель, а консерванта — бензалкония хлорида (БАХ). После инстилляций БАХ-содержащих глазных капель лимфоидная ткань, ассоциированная с конъюнктивой, была в короткий временной промежуток инфильтрирована воспалительными клетками, отмечена циркуляция этих клеток и внутри лимфатических сосудов.

Как было сказано выше, одним из условий длительного сохранения функциональной активности фильтрационных подушек является равномерное отведение избыточного количества влаги, поступающей под конъюнктиву через сформированную фистулу не только кровеносными, но и лимфатическими сосудами. Подтверждением этого являются результаты экспериментов с использованием внутрикамерного введения трипанового синего. По данным Khoo YJ, Abdullah AAN, Yu DY с соавт., фильтрационные подушки, имеющие четкий лимфатический отток, коррелировали с лучшими результатами снижения ВГД [60, 61]. В обсуждении полученных результатов авторы предположили, что интраоперационное применение цитостатиков и, в частности, митомицина С с целью ограничения рубцевания тканей в зоне хирургического вмешательства может ингибировать рост отводящих лимфатических сосудов и потенциально оказывать негативное влияние на исход операции. В работах Bouhenni RA и соавт. было также установлено, что при обработке тканей глаза митомицином С в фильтрационных подушках происходит снижение плотности лимфатических и кровеносных сосудов [62].

Роль лимфатического оттока в формировании гипотензивного эффекта НГСЭ была показана и в нашей работе. Было проведено иммуногистохимическое исследование тканей функциональных и рубцово измененных фильтрационных подушек на экспрессию подопланина. Первую группу составили пациенты с квалифицированным гипотензивным эффектом, который заключался в достижении ВГД, не превышающем 16 мм рт.ст. без дополнительной гипотензивной терапии через 12 месяцев после операции,

во вторую группу включены пациенты с рубцовыми изменениями путей оттока, несмотря на проводимую терапию. В каждом исследуемом образце конъюнктивы и субконъюнктивальной ткани пациентов первой группы визуализировалось от 5 до 7 лимфатических сосудов с различными вариантами экспрессии подопланина. В данной группе был зафиксирован и пиковый подъём концентрации пролимфоангиогенного цитокина VEGF-A 121 и 165 в слезной жидкости через 1,5–2 месяца после операции. В отличие от этого, в образцах ткани нефункциональных, рубцово изменённых фильтрационных подушек определялись лишь единичные клетки с экспрессией подопланина либо отдельные сфероподобные образования, в стенках которых были локализованы ядра и большое количество подопланина, возможно представляющие собой редуцированные лимфатические сосуды. Сосуды, имеющие характеристики лимфатической системы, ни в одном случае выявлены не были. Полученные результаты позволили предположить, что своевременное ограничение процессов воспаления и активация конъюнктивального лимфоангиогенеза, обусловленная биологическим эффектом VEGF-A 121 и 165, способствуют трансформации рыхлого временного ВКМ в гипоцеллюлярную субконъюнктивальную ткань с развитой сетью лимфатических сосудов, составляющую субстрат функциональной фильтрационной подушки.

Следующее исследование было посвящено топографической оценке лимфатических сосудов. Yifan Wu, Young Jin Seong, Kin Li и соавт. установили, что лимбальные и конъюнктивальные лимфатические сосуды формируются с плотностью примерно в 3–4 раза выше на носовой стороне по сравнению с височной стороной [63]. В связи с этим назальное или верхне-назальное размещение фильтрационной подушки может улучшить результаты антиглаукомных операций за счет повышения оттока внутриглазной жидкости.

Заключение

Исходя из представленных материалов, можно сказать, что глазным лимфатическим сосудам может принадлежать важная роль в дренировании жидкости при антиглаукомных операциях с образованием конъюнктивальных фильтрационных подушек и, как следствие, в снижении ВГД [64, 65].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что патофизиологические механизмы послеоперационного заживления и формирования вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомных операций имеют сложный характер. При этом до сих пор остаётся открытым вопрос о влиянии исходных изменений не только тканей глазной поверхности, но и влаги передней камеры и общего состояния пациентов на исход операции.

Литература

1. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны. *Медицинские новости* 2003; 6:3-10.
2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2012; 2(8):57-69.
3. Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2003; 3:119-122.
4. Алексеев И.Б., Сошина М.М., Бельская К.И. и др. Оценка гипотензивной эффективности антиглаукомной хирургии: ретроспективный анализ. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2020; 20(1):8-14.
5. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические основы старения. Санкт-Петербург: Наука 2003; 468.
6. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. М: ГЭОТАР-Медиа 2019; 384.
7. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2021; 11(1):13762. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92971-w>.
8. Козлова Т.В., Котляр К.Е. Теоретические аспекты послеоперационного оттока водянистой влаги при проведении некоторых антиглаукоматозных операций. *Биомеханика глаза: Сборник трудов*. М: 2002; 87-91.
9. Белова Л.В., Балашевич Л.И., Сомов Е. Е. и др. Непосредственные и отдаленные результаты операции непроницающего типа у больных с открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2003; 4:30-34.
10. Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2005; 19(3):298-302. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701469>
11. Егоров А.В., Городничий В.В., Петров С.Ю. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ Клиническая офтальмология* 2017; 1:25-34
12. Stefan C, Batras M, Iliescu Daniela A, Timaru Cristina M, De Simone A, Hosseini-Ramhormozi J. Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3):194-201.
13. Тахчиди Х.П., Иванов Д.И., Бардсоров Д.Б. Отдаленные результаты микроинвазивной непроницающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия* 2003; 3:14-18.
14. Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscocanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma: a 2-year randomized, controlled trial. *Ophthalmology* 2003; 110(5):882-887. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00081-2).
15. Konstas AG, Jay JL, Marshall GE, Lee WR. Prevalence, diagnostic features, and response to trabeculectomy in exfoliation glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(5):619-627. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31596-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31596-4).
16. Holló G, Katsanos A, Konstas AG. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:907-919. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S77570>.
17. Патент РФ No 2083191. Способ активации зоны фильтрации после антиглаукоматозной операции. Еричев В.П., Алексанкин В.Ф.; Заявл. 18.11.1992; Опубл. 10.07.1997. Бюл. 1997. 2
18. Ehrnrooth P, Lehto I, Puska P, Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(3):267-271. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2002.800307.x>.
19. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(4):429-440.
20. Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.004>.
21. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3):637-650. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70572-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70572-7).
22. Tobin GR. Wound repair: biologic foundations and clinical considerations. In: Richardson J.D., Polk H.C., Flint L.M. (eds). *Trauma: Clinical Care and Pathophysiology*. Chicago, IL.: Yearbook Medical Publishers, 1987:213-261.

References

1. Abakaeв Yu.K. Biology of acute and chronic wound healing. *Medical News* 2003; 6:3-10.
2. Avdееv R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Risk factors, pathogenic factors of development and progression according to the results of a multicenter study of the Russian Glaucoma Society. *Biomedical problems of vital activity* 2012; 2(8):57-69.
3. Alekseev V.N., Malevannaya O.A. On the quality of dispensary observation in primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2003; 3:119-122.
4. Alekseev I.B., Soshina M.M., Belskaya K.I. et al. Evaluation of the hypotensive efficacy of antiglaucoma surgery: a retrospective analysis. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2020; 20(1):8-14.
5. Anisimov V.N. Molecular and physiological foundations of aging. Saint Petersburg, Nauka Publ., 2003. 468 p.
6. National Guidelines for Glaucoma Practitioners. Ed. 4th, revised. eds. Egorov E.A., Erichev V.P. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 384 p.
7. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2021; 11(1):13762. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92971-w>.
8. Kozlova T.V., Kotlyar K.E. Theoretical aspects of postoperative outflow of watery moisture during some anti-glaucomatous operations. *Biomechanics of the eye: collection of articles*. Moscow, 2002. pp. 87-91.
9. Belova L.V., Balashevich L.I., Somov E. E., etc. Immediate and long-term results of non-penetrating surgery in patients with open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2003; 4:30-34.
10. Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2005; 19(3):298-302. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701469>
11. Egorov A.V., Gorodnichy V.V., Petrov S.Yu., etc. Early and long-term results of surgical treatment of glaucoma (results of a multicenter study of CIS countries). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2017; 1:25-34.
12. Stefan C, Batras M, Iliescu Daniela A, Timaru Cristina M, De Simone A, Hosseini-Ramhormozi J. Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(3):194-201.
13. Takhchidi H.P., Ivanov D.I., Bardorov D.B. Long-term results of microinvasive non-penetrating deep sclerectomy. *Ophthalmosurgery* 2003; 3:14-18.
14. Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscocanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma: a 2-year randomized, controlled trial. *Ophthalmology* 2003; 110(5):882-887. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00081-2).
15. Konstas AG, Jay JL, Marshall GE, Lee WR. Prevalence, diagnostic features, and response to trabeculectomy in exfoliation glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(5):619-627. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31596-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31596-4).
16. Holló G, Katsanos A, Konstas AG. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:907-919. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S77570>.
17. RF Patent No. 2083191. Method of activation of the filtration zone after antiglaucoma surgery Erichev V.P., Aleksankin V.F.; Application 18.11.1992; Publ. 10.07.1997 Byul. 1997. p. 2
18. Ehrnrooth P, Lehto I, Puska P, Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(3):267-271. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2002.800307.x>.
19. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(4):429-440.
20. Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.004>.
21. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3):637-650. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70572-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70572-7).
22. Tobin GR. Wound repair: biologic foundations and clinical considerations. In: Richardson J.D., Polk H.C., Flint L.M. (eds). *Trauma: Clinical Care and Pathophysiology*. Chicago, IL.: Yearbook Medical Publishers, 1987:213-261.

23. Martin P, Hopkinson-Woolley J, McCluskey J. Growth factors and cutaneous wound repair. *Prog Growth Factor Res* 1992; 4(1):25-44. [https://doi.org/10.1016/0955-2235\(92\)90003-z](https://doi.org/10.1016/0955-2235(92)90003-z).
24. Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3):575-86. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70569-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70569-7).
25. Cooper DM, Yu EZ, Hennessey P, Ko F, Robson MC. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. *Ann Surg* 1994; 219(6): 688-691. <https://doi.org/10.1097/0000658-199406000-00012>.
26. Furness PN. Extracellular matrix and the kidney. *J Clin Pathol* 1996; 49(5):355-359. <https://doi.org/10.1136/jcp.49.5.355>.
27. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 1992; 41(3):557-559. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.81>.
28. Hall MC, Young DA, Waters JG, et al. The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor-beta 1. *J Biol Chem* 2003; 278(12):10304-10313. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212334200>.
29. Park HY, Kim JH, Park CK. VEGF induces TGF-beta1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery. *Am J Pathol* 2013; 182(6):2147-2154. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.009>.
30. Gill SE, Parks WC. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(6-7):1334-1347. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.10.024>.
31. Shaw LM, Olsen BR. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci* 1991; 16(5):191-194. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(91\)90074-6](https://doi.org/10.1016/0968-0004(91)90074-6).
32. Schultz G, Rotatori DS, Clark W. EGF and TGF-alpha in wound healing and repair. *J Cell Biochem* 1991; 45(4):346-352. <https://doi.org/10.1002/jcb.240450407>.
33. Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.004>.
34. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor-beta1: Tale of a strained relationship. *Matrix Biol* 2015; 47:54-65. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.006>.
35. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276(5309):75-81. <https://doi.org/10.1126/science.276.5309.75>.
36. Chithra P, Sajithlal G, Chandrakasan G. Influence of Aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Mol Cell Biochem* 1998; 181:71-76. <https://doi.org/10.1023/A:1006813510959>.
37. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122(1):103-111. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.1.103>.
38. Desmoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 1995; 146(1):56-66.
39. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020; 10(9):200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>.
40. Khaw PT, Chiang M, Shah P, Sii F, Lockwood A, Khalili A. Enhanced trabeculectomy: the Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol* 2012; 50:1-28. <https://doi.org/10.1159/000334776>.
41. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol* 2015; 15 Suppl 1 (Suppl 1):157. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0134-8>.
42. Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, Morgan L, Hoop J, WuDunn D. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. *Ophthalmology* 2009; 116(2):185-190. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.08.009>.
43. Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res* 1994; 59(6):723-727. <https://doi.org/10.1006/exer.1994.1158>.
44. Hu DN, Ritch R, Liebmann J, Liu Y, Cheng B, Hu MS. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2002; 11(5):406-410. <https://doi.org/10.1097/00061198-200210000-00006>.
23. Martin P, Hopkinson-Woolley J, McCluskey J. Growth factors and cutaneous wound repair. *Prog Growth Factor Res* 1992; 4(1):25-44. [https://doi.org/10.1016/0955-2235\(92\)90003-z](https://doi.org/10.1016/0955-2235(92)90003-z).
24. Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3):575-86. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70569-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70569-7).
25. Cooper DM, Yu EZ, Hennessey P, Ko F, Robson MC. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. *Ann Surg* 1994; 219(6): 688-691. <https://doi.org/10.1097/0000658-199406000-00012>.
26. Furness PN. Extracellular matrix and the kidney. *J Clin Pathol* 1996; 49(5):355-359. <https://doi.org/10.1136/jcp.49.5.355>.
27. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 1992; 41(3):557-559. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.81>.
28. Hall MC, Young DA, Waters JG, et al. The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor-beta 1. *J Biol Chem* 2003; 278(12):10304-10313. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212334200>.
29. Park HY, Kim JH, Park CK. VEGF induces TGF-beta1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery. *Am J Pathol* 2013; 182(6):2147-2154. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.009>.
30. Gill SE, Parks WC. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(6-7):1334-1347. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.10.024>.
31. Shaw LM, Olsen BR. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci* 1991; 16(5):191-194. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(91\)90074-6](https://doi.org/10.1016/0968-0004(91)90074-6).
32. Schultz G, Rotatori DS, Clark W. EGF and TGF-alpha in wound healing and repair. *J Cell Biochem* 1991; 45(4):346-352. <https://doi.org/10.1002/jcb.240450407>.
33. Chester D, Brown AC. The role of biophysical properties of provisional matrix proteins in wound repair. *Matrix Biol* 2017; 60-61:124-140. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.004>.
34. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor-beta1: Tale of a strained relationship. *Matrix Biol* 2015; 47:54-65. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.006>.
35. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276(5309):75-81. <https://doi.org/10.1126/science.276.5309.75>.
36. Chithra P, Sajithlal G, Chandrakasan G. Influence of Aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Mol Cell Biochem* 1998; 181:71-76. <https://doi.org/10.1023/A:1006813510959>.
37. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122(1):103-111. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.1.103>.
38. Desmoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 1995; 146(1):56-66.
39. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020; 10(9):200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>.
40. Khaw PT, Chiang M, Shah P, Sii F, Lockwood A, Khalili A. Enhanced trabeculectomy: the Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol* 2012; 50:1-28. <https://doi.org/10.1159/000334776>.
41. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol* 2015; 15 Suppl 1 (Suppl 1):157. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0134-8>.
42. Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, Morgan L, Hoop J, WuDunn D. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery. *Ophthalmology* 2009; 116(2):185-190. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.08.009>.
43. Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res* 1994; 59(6):723-727. <https://doi.org/10.1006/exer.1994.1158>.
44. Hu DN, Ritch R, Liebmann J, Liu Y, Cheng B, Hu MS. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2002; 11(5):406-410. <https://doi.org/10.1097/00061198-200210000-00006>.

45. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(2):903-906. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4247>.
46. Kuchtey J, Rezaei KA, Jaru-Ampornpan P, Sternberg P Jr, Kuchtey RW. Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6441-6447. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5216>.
47. Chen KH, Wu CC, Roy S, Lee SM, Liu JH. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(11):2627-2632.
48. Gajda-Derylo B, Stahnke T, Struckmann S, Warsaw G, et al. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following trabeculectomy. *Biosci Rep* 2019; 39(5):BSR20181894. <https://doi.org/10.1042/BSR20181894>.
49. Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Shobayashi K, et al. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(13): 7951-60. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10231>.
50. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994; 8(2):133-146. <https://doi.org/10.1101/gad.8.2.133>.
51. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 1975; 78(1):71-100.
52. Kelly M, Kolb M, Bonniaud P, Gaudie J. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis. *Curr Pharm Des* 2003; 9(1):39-49. <https://doi.org/10.2174/1381612033392341>.
53. Zhang K, Phan SH. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Biol Signals* 1996; 5(4):232-239. <https://doi.org/10.1159/000109195>.
54. Gaudie J, Jordana M, Cox G. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Thorax* 1993; 48(9):931-935. <https://doi.org/10.1136/thx.48.9.931>.
55. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200(4):500-503. <https://doi.org/10.1002/path.1427>.
56. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 2012; 18(7):1028-1040. <https://doi.org/10.1038/nm.2807>.
57. Schlunck G, Meyer-ter-Vehn T, Klink T, Grehn F. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Exp Eye Res* 2016; 142:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.03.021>.
58. Rodrigues Mde L, Felipe Crosta DP, Soares CP, Deghaide NH, et al. Immunohistochemical expression of HLA-DR in the conjunctiva of patients under topical prostaglandin analogs treatment. *J Glaucoma* 2009; 18(3):197-200. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31818153f4>.
59. Furtado JM, Paula JS, Soares EG, Dhegaide NH, Rocha EM, Donadi E, Rodrigues Mde L. Conjunctival inflammation in patients under topical glaucoma treatment with indication to surgery. *Acta Cir Bras* 2012; 27(10):732-735. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502012001000011>.
60. Khoo YJ, Abdullah AAH, Yu DY, Morgan WH. Use of trypan blue to assess lymphatic function following trabeculectomy. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47(7):892-897. <https://doi.org/10.1111/ceo.13534>.
61. Singh D. Conjunctival lymphatic system. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29(4):632-3. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(03\)00161-5](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(03)00161-5).
62. Bouhenni RA, Al Jadaan I, Rassavong H, et al. Lymphatic and Blood Vessel Density in Human Conjunctiva After Glaucoma Filtration Surgery. *J Glaucoma* 2016; 25(1):e35-8. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000199>.
63. Wu Y, Seong YJ, Li K, Choi D, et al. Organogenesis and distribution of the ocular lymphatic vessels in the anterior eye. *JCI Insight* 2020; 5(13):e135121. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135121>.
64. Collin HB. Endothelial cell lined lymphatics in the vascularized rabbit cornea. *Invest Ophthalmol* 1966; 5(4):337-354.
65. Freeman LE, Trout HF. Lymph drainage of the conjunctiva: topographic anatomic study in calves. *Am J Vet Res* 1985; 46(9):1967-1970.
45. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(2):903-906. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4247>.
46. Kuchtey J, Rezaei KA, Jaru-Ampornpan P, Sternberg P Jr, Kuchtey RW. Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6441-6447. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5216>.
47. Chen KH, Wu CC, Roy S, Lee SM, Liu JH. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(11):2627-2632.
48. Gajda-Derylo B, Stahnke T, Struckmann S, Warsaw G, et al. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following trabeculectomy. *Biosci Rep* 2019; 39(5):BSR20181894. <https://doi.org/10.1042/BSR20181894>.
49. Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Shobayashi K, et al. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(13): 7951-60. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10231>.
50. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994; 8(2):133-146. <https://doi.org/10.1101/gad.8.2.133>.
51. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 1975; 78(1):71-100.
52. Kelly M, Kolb M, Bonniaud P, Gaudie J. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis. *Curr Pharm Des* 2003; 9(1):39-49. <https://doi.org/10.2174/1381612033392341>.
53. Zhang K, Phan SH. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Biol Signals* 1996; 5(4):232-239. <https://doi.org/10.1159/000109195>.
54. Gaudie J, Jordana M, Cox G. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Thorax* 1993; 48(9):931-935. <https://doi.org/10.1136/thx.48.9.931>.
55. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200(4):500-503. <https://doi.org/10.1002/path.1427>.
56. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 2012; 18(7):1028-1040. <https://doi.org/10.1038/nm.2807>.
57. Schlunck G, Meyer-ter-Vehn T, Klink T, Grehn F. Conjunctival fibrosis following filtering glaucoma surgery. *Exp Eye Res* 2016; 142:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.03.021>.
58. Rodrigues Mde L, Felipe Crosta DP, Soares CP, Deghaide NH, et al. Immunohistochemical expression of HLA-DR in the conjunctiva of patients under topical prostaglandin analogs treatment. *J Glaucoma* 2009; 18(3):197-200. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31818153f4>.
59. Furtado JM, Paula JS, Soares EG, Dhegaide NH, Rocha EM, Donadi E, Rodrigues Mde L. Conjunctival inflammation in patients under topical glaucoma treatment with indication to surgery. *Acta Cir Bras* 2012; 27(10):732-735. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502012001000011>.
60. Khoo YJ, Abdullah AAH, Yu DY, Morgan WH. Use of trypan blue to assess lymphatic function following trabeculectomy. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47(7):892-897. <https://doi.org/10.1111/ceo.13534>.
61. Singh D. Conjunctival lymphatic system. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29(4):632-3. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(03\)00161-5](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(03)00161-5).
62. Bouhenni RA, Al Jadaan I, Rassavong H, et al. Lymphatic and Blood Vessel Density in Human Conjunctiva After Glaucoma Filtration Surgery. *J Glaucoma* 2016; 25(1):e35-8. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000199>.
63. Wu Y, Seong YJ, Li K, Choi D, et al. Organogenesis and distribution of the ocular lymphatic vessels in the anterior eye. *JCI Insight* 2020; 5(13):e135121. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135121>.
64. Collin HB. Endothelial cell lined lymphatics in the vascularized rabbit cornea. *Invest Ophthalmol* 1966; 5(4):337-354.
65. Freeman LE, Trout HF. Lymph drainage of the conjunctiva: topographic anatomic study in calves. *Am J Vet Res* 1985; 46(9):1967-1970.