

Воспаление и фильтрующая хирургия глаукомы. Часть 1: факторы риска неудачи операции

Абудаийк Бахаа А.М., врач-офтальмолог, аспирант кафедры оториноларингологии и офтальмологии¹; <https://orcid.org/0009-0009-8238-4741>

Николаенко В.П., д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии¹, заместитель главного врача по офтальмологии². <https://orcid.org/0000-0002-6393-1289>

¹ФГБОУ ВО СПбГУ, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

²СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5.

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

Для цитирования: Абудаийк Бахаа А.М., Николаенко В.П. Воспаление и фильтрующая хирургия глаукомы. Часть 1: факторы риска неудачи операции. *Национальный журнал глаукома*. 2025; 24(4):59-69.

Резюме

Внутриглазное давление (ВГД) является единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, что делает его снижение основной целью терапии глаукомы. Несмотря на инновации в медикаментозном и лазерном лечении, хирургия фильтрующего типа остается ключевым, а часто единственным методом контроля ВГД. Однако у пациентов с длительным анамнезом глаукомы наблюдается комплекс патологических изменений глазной поверхности с преобладанием воспалительного компонента, развивающихся вследствие многолетнего использования местных, особенно консервантных, гипотензивных препаратов. Эти изменения характеризуются активацией медиаторов воспаления и клеточной инфильтрацией покровных тканей глаза, что существенно влияет на процессы послеоперационной репарации

и в конечном итоге определяет исход хирургического вмешательства. Глубокое понимание патофизиологических механизмов этих изменений создает основу для разработки эффективных профилактических и лечебных мер, направленных на улучшение долгосрочных результатов хирургии. Настоящий обзор представляет анализ современных данных о воздействии гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности. Особое внимание уделено дифференцированной оценке влияния активных веществ и консервантов глазных капель, роли предшествующих офтальмохирургических вмешательств, а также провоспалительному эффекту выполненной фильтрующей операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, трабекулэктомия, фильтрующая хирургия, заболевания глазной поверхности, воспаление, гипотензивная терапия, консерванты, провоспалительные факторы.

Для контактов:

Абудаийк Бахаа А.М., e-mail: baha.jin@yandex.ru;

Николаенко В.П., e-mail: dr.nikolaenko@mail.ru

LITERATURE REVIEW

Inflammation and glaucoma filtration surgery.

Part 1: risk factors for surgical failure

ABUDAYYAK BAHAA A.M., ophthalmologist, postgraduate student at the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology¹; <https://orcid.org/0009-0009-8238-4741>

NIKOLAENKO V.P., Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology¹, Deputy Chief Doctor for Ophthalmology². <https://orcid.org/0000-0002-6393-1289>

¹Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034;

²City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5 Uchebnyy Ln., Saint Petersburg, Russian Federation, 194354.

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

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Abudayyak Bahaa A.M., Nikolaenko V.P. Inflammation and glaucoma filtration surgery.

Part 1: risk factors for surgical failure. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2025; 24(4):59-69.

Abstract

Intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor for the development and progression of glaucomatous optic neuropathy, making its reduction the primary goal of glaucoma therapy. Despite advances in medical and laser treatment, filtering surgery remains a key (and often the only) method of IOP control. However, in patients with a long history of glaucoma, chronic exposure to topical hypotensive medications, particularly preservative-containing formulations, induces a spectrum of pathological ocular surface alterations characterized predominantly by inflammation. These pathological changes are characterized by the activation of inflammatory mediators and cellular infiltration of the ocular surface tissues, which significantly impairs postoperative wound healing and ultimately

determines surgical outcomes. A comprehensive understanding of the pathophysiological mechanisms underlying these changes provides the foundation for developing targeted preventive and therapeutic strategies aimed at improving long-term surgical success. This review evaluates current evidence regarding the consequences of long-term hypotensive therapy on the ocular surface, with particular emphasis on differential assessment of the effects of active ingredients and preservatives in eye drops, the impact of previous ophthalmic surgeries, and the pro-inflammatory effects associated with recent glaucoma filtration surgery.

KEYWORDS: glaucoma, trabeculectomy, filtration surgery, ocular surface disease, inflammation, antihypertensive medications, preservatives, pro-inflammatory factors.

Вероятно, одним из ключевых факторов, влияющих на исход фильтрующей хирургии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), является изменение глазной поверхности (ГП), которое происходит в ответ на длительное применение местных гипотензивных препаратов, причем свой вклад вносят как активные субстанции, так и консерванты, входящие в состав большинства глазных капель.

Здоровье ГП зависит от множества взаимосвязанных структур, включающих веки, тарзальные железы, слезопroduцирующий и слезоотводящий аппарат, эпителий и нервы роговой оболочки и конъюнктивы. Дисфункция любого из них приводит к изменению состава и стабильности слезной пленки, нарушению местных иммунных процессов и активации провоспалительных цитокинов. Топические

гипотензивные препараты повреждают эту систему, вызывая дисфункцию мейбомиевых желез (ДМЖ), снижение плотности бокаловидных клеток (БК), плоскоклеточную метаплазию конъюнктивального эпителия, сверхэкспрессию HLA-DR, а также дисбаланс между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИММП) [1]. Совокупность этих патологических изменений инициирует субклинический воспалительный процесс.

Заболевания глазной поверхности (ЗГП) представляют собой широкий спектр патологических состояний, таких как конъюнктивиты, блефариты, токсико-аллергические реакции, поверхностный точечный кератит и синдром сухого глаза (ССГ) [1]. У 49%...78% пациентов с глаукомой, получающих местную гипотензивную терапию, были выявлены признаки ЗГП [2, 3, 4].

1. Провоспалительные эффекты местной гипотензивной терапии

C. Baudouin и соавторы (2008) обнаружили значительное повышение экспрессии рецепторов хемокинов CCR4 (связан с Th2-путем) и CCR5 (ассоциирован с Th1-путем) в конъюнктивальном эпителии на фоне длительной (более 1 года) гипотензивной терапии [5]. Цитокины Th1-типа индуцируют провоспалительные реакции, направленные на элиминацию внутриклеточных патогенов, однако эти же цитокины играют роль и в поддержании аутоиммунных процессов, а их избыточная продукция приводит к хроническому воспалению. Цитокины Th2-типа стимулируют синтез IgE и эозинофильные реакции, играющие ключевую роль в развитии атопии [6]. Это свидетельствует о том, что, помимо воспаления, в развитии ЗПГ определенную роль играет и аллергический компонент.

Механизмы, посредством которых офтальмологические гипотензивные препараты вызывают подобные изменения, изучены недостаточно [7]. Предполагается, что они связаны с прямым цитотоксическим действием консервантов и нефизиологическими свойствами лекарственных средств (низкий pH, аномальная осмолярность и фотосенсибилизирующий эффект, провоцирующие воспаление), а также с опосредованным влиянием на микрофлору конъюнктивы и слезопродукцию [8].

В офтальмологии основными местными гипотензивными препаратами являются аналоги простагландинов (АПГ), бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА) и альфа-адреномиметики (АМ).

1.1. АПГ

Изучение латанопроста, травопроста и биматопроста продемонстрировало отсутствие прямой стимуляции ими воспалительных процессов в конъюнктиве. Их цитотоксичность в значительной степени определялась концентрацией бензалкония хлорида (БХ) [12, 13], причем АПГ частично смягчали его эффект [13]. АПГ с БХ вызывают дозозависимое повышение экспрессии интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -6, -8, ММП и ТИММП в слезной жидкости и конъюнктиве, в отличие от препаратов с поликватерниумом (Polyquad®) и бесконсервантных форм [9–11].

Лишь в одном исследовании сообщается, что бесконсервантный латанопрост снижал выработку слезной жидкости, вызывал потерю БК, повышал экспрессию ММП-3 и -9 в роговице, а также индуцировал провоспалительные изменения иммунного профиля конъюнктивы (стимулировал выработку фактора некроза опухоли (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-17A, интерферона гамма (ИФН- γ) и увеличивал количество CD4+, но снижал концентрацию ИЛ-13) [14].

Распространенность ДМЖ была выше среди пациентов на монотерапии АПГ относительно групп, получавших иные гипотензивные препараты (92% против 58%) [15]. Аномалии краёв век и воспаление конъюнктивы, связанные с ДМЖ, чаще наблюдались у пациентов, получавших АПГ и БАБ [16]. Латанопрост, даже бесконсервантный, вызвал воспаление и нарушение дифференцировки эпителиальных клеток МЖ *in vitro* за счёт сверхэкспрессии ИЛ-1 β , -6, ФНО- α , ММП-9 и других цитокинов [17]. Фиксированная комбинация простагландин/тимолол оказалась менее токсичной для МЖ и БК, чем нефиксированная, а бесконсервантный биматопрост/тимолол показал наименьшее негативное воздействие [18]. Кроме того, бесконсервантные и Polyquad-содержащие АПГ обладали лучшим профилем безопасности в отношении клеток МЖ, чем БХ-содержащие [19].

Потеря БК наблюдалась при длительном применении АПГ с БХ и гораздо быстрее возникала при изолированном воздействии консерванта [20, 21]. *In vitro* травопрост с БХ вызывал гибель БК через 2 часа, тогда как с Polyquad® не влиял на их жизнеспособность [22]. Примечательно, что при использовании бесконсервантного тафлупроста L. Mastropasqua и соавт. (2013) зафиксировали увеличение плотности БК через 6 месяцев терапии [23]. Эти данные свидетельствуют, что повреждающее действие обусловлено именно БХ, а не АПГ, которые, напротив, демонстрируют цитопротективные свойства, существенно замедляя БХ-индуцированную гибель клеток [13].

1.2. БАБ

К возможным побочным эффектам БАБ относятся периокулярный контактный дерматит, наблюдаемый у 13% пациентов [24], а также рубцующий конъюнктивит (псевдопемфигиоид), который может осложнять приём любых гипотензивных препаратов, однако чаще наблюдается при применении БАБ [25] в связи с воспалительными и иммунологическими процессами, приводящими к дефициту лимбальных стволовых клеток и субконъюнктивальному фиброзу [26].

БАБ вызывают дозозависимую атрофию и гибель эпителиальных клеток МЖ *in vitro* [27], снижают время разрыва слезной пленки, что указывает на повышенную испаряемость, связанную с ДМЖ [28]. Одним из потенциальных механизмов, лежащих в основе наблюдаемых эффектов, является блокада β_3 -адренорецепторов, недавно обнаруженных в МЖ мышей [29].

Применение БАБ также сопровождается значительным снижением плотности БК [21, 30, 31] и выраженной плоскоклеточной метаплазией эпителия конъюнктивы [21]. Эти изменения наблюдаются даже при использовании бесконсервантных форм [21] и усиливаются в присутствии БХ [31].

Кроме того, в образцах конъюнктивы отмечается увеличение количества коллагеновых волокон и аморфного материала, а также повышенная экспрессия CD68 — маркера макрофагов, что свидетельствует о воспалительной инфильтрации [9].

1.3. ИКА

В литературе описано развитие периокулярного контактного дерматита у 14 пациентов после 20,4 недель использования дорзоламида, содержащего БХ. Симптомы полностью исчезли у 57% наблюдавшихся после отмены препарата [32]. Дорзоламид также вызвал эктропион в 7 из 13 случаев, который после прекращения приема и короткого курса стероидов претерпел обратное развитие у большинства пациентов [33]. Гиперемия при применении дорзоламида встречается у 7%...21% пациентов, бринзоламида — лишь у 3% благодаря его физиологическому рН [1].

Индекс окислительного стресса в слезной жидкости оказался существенно выше при использовании ИКА и тимолола, содержащих БХ, по сравнению с их бесконсервантными формами [34]. Это свидетельствует о роли БХ в развитии данного эффекта, а не активных веществ.

1.4. АМ

Побочные эффекты АМ в основном проявляются фолликулярным конъюнктивитом и гиперемией [35]. Аллергия на бримонидин в срок от двух недель до трёх лет возникает у 25% пациентов [35, 36]. Сравнение 0,15% и 0,2% бримонидина (содержащих Purite®) показало, что частота аллергического конъюнктивита составила 9,2% и 14,6%, соответственно, что указывает на очевидный дозозависимый эффект активного вещества в развитии этих реакций [36], и подтверждает целесообразность назначения бримонидина с концентрацией 0,1%, значительно снижающей риск развития побочных эффектов, свойственных данной молекуле, при полном сохранении гипотензивной активности [36, 37].

Бримонидин-ассоциированный увеит преимущественно развивается у пациентов старше 75 лет после его многолетнего использования [38].

1.5. М-холиномиметики (мХМ)

Пилокарпин *in vitro* вызывает атрофию и гибель эпителиальных клеток МЖ человека даже в концентрациях ниже клинически используемых [27]. Цитологические изменения через год применения выявили более выраженное воспаление у пациентов, получавших пилокарпин и бримонидин, по сравнению с тимололом и латанопростом [30].

В доступной литературе отсутствует четкое определение безопасной продолжительности гипотензивной терапии. Кроме того, из-за ограниченной распространённости бесконсервантных форм

большинство исследований, посвящённых роли местной терапии в развитии ЗПГ, проводились с применением препаратов, содержащих консерванты, что затрудняет дифференцированную оценку влияния активного вещества от воздействия консерванта.

D.C. Broadway и соавторы (1994) продемонстрировали, что монотерапия БАБ не оказывала значимого влияния на исходы СТЭ. Однако при двухкомпонентной терапии (БАБ+мХМ) вероятность успеха снижалась до 72%, а при трехкомпонентной (БАБ+мХМ+АМ) — до 45%. При этом продолжительность применения данных препаратов более 3 лет ассоциировалась со снижением вероятности успеха во всех исследуемых группах [42].

Европейское глаукомное общество определило длительную многокомпонентную местную терапию как фактор риска неудачи СТЭ [43]. Ретроспективный анализ 330 случаев СТЭ установил, что двух-трехкомпонентное местное гипотензивное лечение уменьшает вероятность успеха [44]. Кроме того, такая терапия была признана фактором риска и при непроникающей глубокой склерэктомии [39].

Результаты импрессионной цитологии продемонстрировали более выраженные изменения у пациентов, получавших гипотензивную терапию более 6 месяцев, по сравнению с контрольной группой. При этом у пациентов на монотерапии (тимолол, латанопрост или дорзоламид) данные изменения оказались существенно слабее, чем у тех, кто получал комбинированное лечение (тимолол+латанопрост или тимолол+дорзоламид) [41]. Все препараты содержали БХ.

На фоне длительной (более 1 года) местной терапии в конъюнктиве наблюдается повышенное содержание воспалительных клеток и биомаркеров. Особенно это выражено у пациентов, получавших комбинированное лечение [4, 39]. Продолжительность такой терапии свыше 3 лет приводит к значительному увеличению количества субэпителиальных фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток, играющих ключевую роль в процессе заживления ран и являющихся важным источником провоспалительных, фиброгенных и ангиогенных цитокинов [6, 39].

Исследования показывают, что продолжительность гипотензивной терапии и количество используемых препаратов находятся в прямой корреляции с распространённостью и степенью выраженности клинических признаков ЗПГ [3, 40].

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что длительное (в течение 3 лет и более) применение любого гипотензивного препарата приводит к развитию субклинических воспалительных изменений в конъюнктиве, а при наличии БХ — уже через 1 год.

2. Провоспалительные эффекты консервантов

На состояние ГП негативно влияют не столько препараты, сколько консерванты, входящие в их состав.

Некоторые вспомогательные компоненты, присутствующие в гипотензивных препаратах, такие как БХ, помимо бактерицидного действия, способствуют лучшему проникновению активных веществ в роговицу [45].

БХ — это четвертичное аммониевое соединение, хорошо растворимое в воде и обладающее поверхностно-активными свойствами. Такие консерванты разрушают мембраны клеток, вызывая их гибель. БХ обычно используется в концентрациях от 0,004% до 0,02% [46]. Он выводится медленно и может сохраняться в тканях глаза до 7 суток [45].

Установлено, что БХ снижает выживаемость клеток роговицы, конъюнктивы, трабекулярной сети (ТС) и эпителия цилиарного тела, а также замедляет заживление ран роговицы. Более того, БХ способствует инфильтрации лимфоцитами эпителия и стромы конъюнктивы, повышает уровень маркеров воспаления, а также усиливает пролиферацию макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов в конъюнктиве и теноновой капсуле [47–50].

Помимо этого, БХ даже в низкой концентрации существенно уменьшает популяцию БК [48–50]. Это имеет особое значение, учитывая очевидную связь между дооперационным количеством БК и успехом СТЭ [51]. Предполагается, что эти клетки играют ключевую роль в трансконъюнктивальном оттоке водянистой влаги (ВВ) после СТЭ [52].

Конфокальная микроскопия *in vivo* выявила уменьшение количества суббазальных нервов роговицы у пациентов с глаукомой, получавших БХ-содержащие препараты [53]. Это, в свою очередь, приводит к гипостезии роговицы с последующим рефлекторным нарушением продукции водянистого слоя слезной пленки и развитием ССГ.

Таким образом, БХ вызывает дозо- и экспозиционно-зависимое цитотоксическое воздействие на клеточные структуры глаза, что, вероятно, связано с развитием хронического оксидативного стресса, индуцирующего воспаление и активацию сигнальных путей, ведущих к апоптозу. Данные механизмы лежат в основе развития токсико-аллергических и воспалительных изменений конъюнктивы [49].

Это позволяет заключить, что хирургическое лечение глаукомы в таких глазах сопровождается непредсказуемым ранозаживлением, провоцирующим рубцевание в зоне вмешательства [61, 62]. Как следствие, терапия БХ-содержащими препаратами рассматривается как один из факторов риска неудачи СТЭ [42, 44, 63–66]. Кроме того, обнаружена связь между воздействием консервантов и частотой вынужденного перехода к хирургической нормализации офтальмотонуса [67].

Современные офтальмологические консерванты демонстрируют различные механизмы действия, существенно снижающие их негативное влияние на ткани ГП. Purite® — стабилизированный оксихлорокомплекс, который в конъюнктивальной полости распадается на элементы, схожие с компонентами слезной жидкости, что минимизирует его токсичность. Polyquad® (полидрония хлорид) — крупная молекула четвертичного аммония, разрушает мембраны бактерий, но благодаря большому размеру (в 27 раз больше БХ) она не проникает в эпителий роговицы, что снижает ее повреждающее действие. SofZia® — ионный буферный консервант на основе бората, пропиленгликоля, сорбита и хлорида цинка. Он высвобождает перекись водорода, а при распаде образует нетоксичные компоненты [56].

Согласно некоторым данным, патологические изменения ГП, индуцированные БХ, могут претерпеть регресс при прекращении его воздействия [54, 55]. Polyquad®, Purite® и особенно SofZia® оказались менее токсичны для ГП, чем БХ [2, 57, 58]. Замена БХ на Polyquad® или SofZia® привела к значительному увеличению доли выживших клеток конъюнктивы и роговицы *in vitro* [59].

Более того, ряд исследований показал, что бесконсервантные и использующие альтернативные молекулы офтальмологические растворы столь же эффективны, как и БХ-содержащие, несмотря на лучшее проникновение последних в ткани, обеспечиваемое детергентной активностью бензалкония [60].

3. Предшествующие офтальмохирургические вмешательства

Глаза, перенесшие факоэмульсификацию катаракты (ФЭК) через склеральный разрез, имели большую вероятность неудачи СТЭ [68, 69] по сравнению с ФЭК через роговичный доступ [70–72]. Экстракция катаракты через протяженный лимбальный разрез приводит к образованию обширных рубцов в верхней части конъюнктивы, где выполняется СТЭ [73]. Ретроспективный анализ 330 случаев СТЭ установил, что подобные вмешательства являются значимыми факторами риска неудачного исхода [44]. Эти данные согласуются с результатами более ранних исследований — 1980-х и 1990-х годов [74–76].

В целом, пациенты с предшествующими операциями на глазном яблоке демонстрируют более низкие показатели успеха СТЭ [44, 68, 69, 77]. Ткани их глазной поверхности содержат больше фибробластов, макрофагов и лимфоцитов [77].

В результате предшествующей гипотензивно-му вмешательству операционной травмы в экстрацеллюлярном матриксе накапливаются биологически активные вещества (БАВ), такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста

β (TGF- β) [78], стимулирующие процессы ангиогенеза и фиброгенеза [79]. Эти факторы высвобождаются под действием локальной ферментативной активности или механического воздействия, возникающих в результате повторной хирургической травмы [62].

Таким образом, предшествующие операции оказывают долгосрочное влияние на клеточный и молекулярный состав тканей глаза, потенцируя их реакцию на последующие хирургические травмы и повышая риск субконъюнктивального фиброза [62].

4. Провоспалительный эффект СТЭ

СТЭ закономерно сопровождается нарушением целостности кровеносных сосудов. Из поврежденных капилляров быстро выделяется целый ряд мощных провоспалительных и профиброгенных факторов, накапливающихся в зоне операции [79, 80, 81].

После фильтрующей хирургии передняя камера дренируется в субконъюнктивальное пространство. Поскольку ВВ пациентов с глаукомой содержит повышенные уровни TGF- β [82], VEGF [83], тромбоцитарного фактора роста, ИЛ-6, -8, -9 и -12, сыровоточного амилоида А [82, 84, 85], ФНО- α [86], ИФН- γ [85] и ингибитора активатора плазминогена-1 [87], она способствует воспалению и развитию субконъюнктивального фиброза [62]. Помимо этого, если образцы ВВ, взятые до фильтрующего вмешательства, подавляли рост фибробластов, то послеоперационные пробы способствовали их дифференцировке. Эти изменения сохранялись в течение двух месяцев после СТЭ [88].

Известно, что клетки ТС обладают высокой фагоцитарной активностью, обеспечивая клиренс ВВ от чужеродных частиц, включая клеточный детрит, белковые молекулы (в том числе упомянутые выше ростовые факторы), пигментные гранулы и бактерии [89, 91]. Кроме того, в ТС пациентов с ПОУГ выявляется комплекс патологических изменений, свидетельствующих о наличии воспалительного процесса в ее структурах (трабекулит), таких как гиперэкспрессия нескольких генов, связанных с воспалением и реакцией острой фазы [90], повышенный синтез различных цитокинов и профиброгенных факторов роста [91, 92], а также инфильтрация активированными воспалительными клетками [93]. Возможно, что нарушение дренажной функции ТС, послужившее основанием для выполнения СТЭ, и после нее поддерживает в ВВ высокие концентрации БАВ, потенцирующих развитие воспаления и фиброзных изменений в зоне вмешательства.

В экспериментах *in vivo* установлено, что воспалительный процесс, возникший вследствие травмы в одном глазу, может спровоцировать аналогичную реакцию на втором глазу, вероятно, нейрогенным путем [89]. Сообщалось, что у пациентов, которые перенесли двустороннюю СТЭ, вторая операция

сопровождалась повышенным риском инкапсуляции ФП [94]. В раннем послеоперационном периоде внутриглазное давление и степень васкуляризации ФП в контрлатеральных глазах (перенесших СТЭ во вторую очередь) были выше, чем в глазах, прооперированных в первую очередь [95].

Кроме того, 5% повидон-йод *in vivo* снижал плотность БК и экспрессию ими основного муцина MUC5AC, а также вызывал гистопатологические изменения в конъюнктиве и роговице [96]. Швы конъюнктивы и склеры тоже провоцируют воспалительную реакцию, которая может сохраняться на протяжении всего периода их присутствия. Клинические исследования показывают, что раннее их удаление повышает вероятность успеха СТЭ [97].

Заключение

Пациентов с глаукомой отличают повышенные уровни провоспалительных цитокинов и факторов роста, а также клеточная инфильтрация тканей глазной поверхности, обусловленные многолетним использованием местных, особенно консервантных гипотензивных препаратов.

На втором месте стоит провоспалительный эффект самого хирургического вмешательства, приводящий к увеличению числа провоспалительных клеток, а также цитокинов и факторов роста в патологически измененной конъюнктиве. Безусловно, характер воспалительного ответа (его интенсивность, продолжительность и локализация) оказывает существенное влияние на состояние покровных тканей глазного яблока и, соответственно, на успех СТЭ.

В связи с этим офтальмологи постоянно совершенствуют методы подготовки глазной поверхности к хирургическому вмешательству, направленные на восстановление гомеостаза конъюнктивальной ткани и уменьшение воспалительной активности. Параллельно совершенствуются хирургические методики для минимизации провоспалительных последствий операционной травмы.

Особое значение в современной практике приобретает фармакологическая модуляция процесса заживления ран. Применение антипролиферативных агентов, несмотря на их доказанную результативность и популярность за рубежом, сталкивается с существенными ограничениями, связанными с риском серьезных осложнений, нормативными барьерами и экономическими факторами. Центральное место в послеоперационном ведении занимают противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные), эффективность которых подтверждена практикой и многочисленными клиническими исследованиями. Оптимальный выбор препарата, сроки его применения, дозировки и способы введения остаются предметом научных исследований.

Литература

1. Ruiz-Lozano RE, Azar NS, Mousa HM, et al. Ocular surface disease: a known yet overlooked side effect of topical glaucoma therapy. *Front Toxicol* 2023; 5:1067942. <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1067942>
2. Zhang X, Vadootker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. *Eye Contact Lens* 2019; 45(1):11-18. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000544>
3. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol Published online June 11, 2012*. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000181>
4. Антонова АВ, Николаенко ВП, Бржеский ВВ, Вукс АЯ. Изменения глазной поверхности после гипотензивных операций. *Офтальмологические ведомости* 2023; 16(1):47-58. <https://doi.org/10.17816/OV321181>
5. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008; 115(1):109-115. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.036>
6. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ* 2000; 321(7258):424. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.424>
7. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(11):1437-1445. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090230051020>
8. Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность больных глаукомой. Часть 1. Влияние лекарственного вещества гипотензивных препаратов на глазную поверхность. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2020; 20(2):79-84. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-79-84>
9. Terai N, Schlötzer-Schrehardt U, Lampel J, et al. Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the human conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(2):219-224. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.140186>
10. Mohammed I, Kulkarni B, Faraj LA, Abbas A et al. Profiling ocular surface responses to preserved and non-preserved topical glaucoma medications: A 2-year randomized evaluation study. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(7):973-982. <https://doi.org/10.1111/ceo.13814>
11. Lee HJ, Jun RM, Cho MS, Choi KR. Comparison of the ocular surface changes following the use of two different prostaglandin F2a analogues containing benzalkonium chloride or polyquad in rabbit eyes. *Cutan Ocul Toxicol* 2015; 34(3):195-202. <https://doi.org/10.3109/15569527.2014.944650>
12. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, Pauly A, et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(7):2444-2450. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1331>
13. Liang H, Baudouin C, Daull P, Garrigue JS, et al. In Vitro Corneal and Conjunctival Wound-Healing Assays as a Tool for Antiglaucoma Prostaglandin Formulation Characterization. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022; 27(5):147. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2705147>
14. Yang Y, Huang C, Lin X, et al. 0.005% Preservative-Free Latanoprost Induces Dry Eye-Like Ocular Surface Damage via Promotion of Inflammation in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(8):3375-3384. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24013>
15. Mocan MC, Uzunosmanoglu E, Kocabeyoglu S, Karakaya J, et al. The Association of Chronic Topical Prostaglandin Analog Use With Meibomian Gland Dysfunction. *J Glaucoma* 2016; 25(9):770-774. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000495>
16. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(8):1181-1185. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-1943-6>
17. Jiang XY, Yang PS, Xiao O, et al. Effects of PPAR- γ and RXR- α on mouse meibomian gland epithelial cells during inflammation induced by latanoprost. *Exp Eye Res* 2022; 224:109251. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109251>

References

1. Ruiz-Lozano RE, Azar NS, Mousa HM, et al. Ocular surface disease: a known yet overlooked side effect of topical glaucoma therapy. *Front Toxicol* 2023; 5:1067942. <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1067942>
2. Zhang X, Vadootker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. *Eye Contact Lens* 2019; 45(1):11-18. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000544>
3. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol Published online June 11, 2012*. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000181>
4. Antonova AV, Nikolaenko VP, Brzheshkiy VV, Vuks AJ. Changes in the ocular surface after hypotensive surgery. *Ophthalmology Reports* 2023; 16(1):47-58. <https://doi.org/10.17816/OV321181>
5. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008; 115(1):109-115. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.036>
6. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ* 2000; 321(7258):424. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.424>
7. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(11):1437-1445. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090230051020>
8. Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheshkiy V.V. IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 1. The effects of drug substances of glaucoma medications on the ocular surface. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology* 2020; 20(2):79-84. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-79-84>
9. Terai N, Schlötzer-Schrehardt U, Lampel J, et al. Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the human conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(2):219-224. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.140186>
10. Mohammed I, Kulkarni B, Faraj LA, Abbas A et al. Profiling ocular surface responses to preserved and non-preserved topical glaucoma medications: A 2-year randomized evaluation study. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(7):973-982. <https://doi.org/10.1111/ceo.13814>
11. Lee HJ, Jun RM, Cho MS, Choi KR. Comparison of the ocular surface changes following the use of two different prostaglandin F2a analogues containing benzalkonium chloride or polyquad in rabbit eyes. *Cutan Ocul Toxicol* 2015; 34(3):195-202. <https://doi.org/10.3109/15569527.2014.944650>
12. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, Pauly A, et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(7):2444-2450. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1331>
13. Liang H, Baudouin C, Daull P, Garrigue JS, et al. In Vitro Corneal and Conjunctival Wound-Healing Assays as a Tool for Antiglaucoma Prostaglandin Formulation Characterization. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022; 27(5):147. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2705147>
14. Yang Y, Huang C, Lin X, et al. 0.005% Preservative-Free Latanoprost Induces Dry Eye-Like Ocular Surface Damage via Promotion of Inflammation in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(8):3375-3384. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24013>
15. Mocan MC, Uzunosmanoglu E, Kocabeyoglu S, Karakaya J, et al. The Association of Chronic Topical Prostaglandin Analog Use With Meibomian Gland Dysfunction. *J Glaucoma* 2016; 25(9):770-774. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000495>
16. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(8):1181-1185. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-1943-6>
17. Jiang XY, Yang PS, Xiao O, et al. Effects of PPAR- γ and RXR- α on mouse meibomian gland epithelial cells during inflammation induced by latanoprost. *Exp Eye Res* 2022; 224:109251. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109251>

18. Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, et al. Meibomian Gland Features and Conjunctival Goblet Cell Density in Glaucomatous Patients Controlled With Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations: A Case Control, Cross-sectional Study. *J Glaucoma* 2018; 27(4):364-370. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000899>
19. Rath A, Eichhorn M, Träger K, Paulsen F, et al. In vitro effects of benzalkonium chloride and prostaglandins on human meibomian gland epithelial cells. *Ann Anat* 2019; 222:129-138. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.12.003>
20. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(5):1360-1368. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1067>
21. Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, et al. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study. *J Ophthalmol* 2014; 2014:460483. <https://doi.org/10.1155/2014/460483>
22. Hedengran A, Freiberg JC, Hansen PM, et al. Generic benzalkonium chloride-preserved travoprost eye drops are not identical to the branded polyquaternium-1-preserved travoprost eye drop: Effect on cultured human conjunctival goblet cells and their physicochemical properties. *Acta Ophthalmol* 2022; 100(7):819-827. <https://doi.org/10.1111/aos.15163>
23. Mastropasqua L, Agnifili L, Fasanella V, et al. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(5):e397-e405. <https://doi.org/10.1111/aos.12131>
24. Jappe U, Uter W, Menezes de Pádua CA, Herbst RA, et al. Allergic contact dermatitis due to beta-blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. *Acta Derm Venereol* 2006; 86(6):509-514. <https://doi.org/10.2340/00015555-0162>
25. Singh S, Donthineni PR, Shanbhag SS, et al. Drug induced cicatrizing conjunctivitis: A case series with review of etiopathogenesis, diagnosis and management. *Ocul Surf* 2022; 24:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2022.02.004>
26. Vazirani J, Donthineni PR, Goel S, et al. Chronic cicatrizing conjunctivitis: A review of the differential diagnosis and an algorithmic approach to management. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(11):2349-2355. https://doi.org/10.4103/ijjo.IJO_604_20
27. Zhang Y, Kam WR, Liu Y, Chen X, et al. Influence of Pilocarpine and Timolol on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea* 2017; 36(6):719-724. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001181>
28. Arici MK, Arici DS, Topalkara A, Güler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28(2):113-117. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2000.00237.x>
29. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4):1938-1978. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997c>
30. Kamath AP, Satyanarayana S, Rodrigues F. Ocular Surface Changes in Primary Open Angle Glaucoma with Long Term Topical Anti Glaucoma Medication. *Med J Armed Forces India* 2007; 63(4):341-345. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80011-6](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80011-6)
31. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):e133-e140. <https://doi.org/10.1111/aos.12261>
32. Delaney YM, Salmon JF, Mossa F, Gee B, et al. Periorbital dermatitis as a side effect of topical dorzolamide. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(4):378-380. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.378>
33. Hegde V, Robinson R, Dean F, Mulvihill HA, et al. Drug-induced ectropion: what is best practice? *Ophthalmology* 2007; 114(2):362-366. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.09.032>
34. Sedlak L, Świerczyńska M, Borymska W, Zych M, et al. Impact of dorzolamide, benzalkonium-preserved dorzolamide and benzalkonium-preserved brinzolamide on selected biomarkers of oxidative stress in the tear film. *BMC Ophthalmol* 2021; 21(1):319. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02079-y>
35. Li G, Akpek EK, Ahmad S. Glaucoma and Ocular Surface Disease: More than Meets the Eye. *Clin Ophthalmol* 2022; 16:3641-3649. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S388886>
36. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11(2):119-126. <https://doi.org/10.1097/00061198-200204000-00007>
18. Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, et al. Meibomian Gland Features and Conjunctival Goblet Cell Density in Glaucomatous Patients Controlled With Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations: A Case Control, Cross-sectional Study. *J Glaucoma* 2018; 27(4):364-370. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000899>
19. Rath A, Eichhorn M, Träger K, Paulsen F, et al. In vitro effects of benzalkonium chloride and prostaglandins on human meibomian gland epithelial cells. *Ann Anat* 2019; 222:129-138. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.12.003>
20. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(5):1360-1368. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1067>
21. Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, et al. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study. *J Ophthalmol* 2014; 2014:460483. <https://doi.org/10.1155/2014/460483>
22. Hedengran A, Freiberg JC, Hansen PM, et al. Generic benzalkonium chloride-preserved travoprost eye drops are not identical to the branded polyquaternium-1-preserved travoprost eye drop: Effect on cultured human conjunctival goblet cells and their physicochemical properties. *Acta Ophthalmol* 2022; 100(7):819-827. <https://doi.org/10.1111/aos.15163>
23. Mastropasqua L, Agnifili L, Fasanella V, et al. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(5):e397-e405. <https://doi.org/10.1111/aos.12131>
24. Jappe U, Uter W, Menezes de Pádua CA, Herbst RA, et al. Allergic contact dermatitis due to beta-blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. *Acta Derm Venereol* 2006; 86(6):509-514. <https://doi.org/10.2340/00015555-0162>
25. Singh S, Donthineni PR, Shanbhag SS, et al. Drug induced cicatrizing conjunctivitis: A case series with review of etiopathogenesis, diagnosis and management. *Ocul Surf* 2022; 24:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2022.02.004>
26. Vazirani J, Donthineni PR, Goel S, et al. Chronic cicatrizing conjunctivitis: A review of the differential diagnosis and an algorithmic approach to management. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(11):2349-2355. https://doi.org/10.4103/ijjo.IJO_604_20
27. Zhang Y, Kam WR, Liu Y, Chen X, et al. Influence of Pilocarpine and Timolol on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea* 2017; 36(6):719-724. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001181>
28. Arici MK, Arici DS, Topalkara A, Güler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28(2):113-117. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2000.00237.x>
29. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4):1938-1978. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997c>
30. Kamath AP, Satyanarayana S, Rodrigues F. Ocular Surface Changes in Primary Open Angle Glaucoma with Long Term Topical Anti Glaucoma Medication. *Med J Armed Forces India* 2007; 63(4):341-345. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80011-6](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80011-6)
31. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):e133-e140. <https://doi.org/10.1111/aos.12261>
32. Delaney YM, Salmon JF, Mossa F, Gee B, et al. Periorbital dermatitis as a side effect of topical dorzolamide. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(4):378-380. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.378>
33. Hegde V, Robinson R, Dean F, Mulvihill HA, et al. Drug-induced ectropion: what is best practice? *Ophthalmology* 2007; 114(2):362-366. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.09.032>
34. Sedlak L, Świerczyńska M, Borymska W, Zych M, et al. Impact of dorzolamide, benzalkonium-preserved dorzolamide and benzalkonium-preserved brinzolamide on selected biomarkers of oxidative stress in the tear film. *BMC Ophthalmol* 2021; 21(1):319. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02079-y>
35. Li G, Akpek EK, Ahmad S. Glaucoma and Ocular Surface Disease: More than Meets the Eye. *Clin Ophthalmol* 2022; 16:3641-3649. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S388886>
36. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11(2):119-126. <https://doi.org/10.1097/00061198-200204000-00007>

37. Bhatti A, Singh G. Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: A 6-week randomized trial. *Oman J Ophthalmol* 2018; 11(2):140-143. https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_98_2016
38. Hopf S, Mercieca K, Pfeiffer N, Prokosch-Willing V. Brimonidine-associated uveitis — a descriptive case series. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1):489. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01762-w>
39. Helin M, Rönkkö S, Puustjärvi T, Teräsvirta M, et al. Conjunctival inflammatory cells and their predictive role for deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20(3):172-178. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181d9ccb0>
40. Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, Vajpayee RB, et al. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40(7):675-681. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02781.x>
41. Hong S, Lee CS, Seo KY, Seong GJ, et al. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):185-186. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.02.056>
42. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(11):1446-1454. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090230060021>
43. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(Suppl 1):1-169. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines>
44. Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, et al. twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology* 2012; 119(4):694-702. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.043>
45. Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011; 28(4):267-282. <https://doi.org/10.2165/11588830-000000000-00000>
46. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019; 13:1409-1425. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S211611>
47. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, et al. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)* 2022; 36(2):361-368. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01668-x>
48. Hedengran A, Freiberg J, May Hansen P, et al. Comparing the effect of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and preservative-free prostaglandin analogue eye drops on cultured human conjunctival goblet cells. *J Optom* 2024; 17(1):100481. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2023.100481>
49. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, et al. Preservatives in eye-drops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(4):312-334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
50. Nagstrup AH. The use of benzalkonium chloride in topical glaucoma treatment: An investigation of the efficacy and safety of benzalkonium chloride-preserved intraocular pressure-lowering eye drops and their effect on conjunctival goblet cells. *Acta Ophthalmol* 2023; 101 Suppl 278:3-21. <https://doi.org/10.1111/aos.15808>
51. Agnifili L, Fasanella V, Mastropasqua R, et al. In Vivo Goblet Cell Density as a Potential Indicator of Glaucoma Filtration Surgery Outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(7):2928-2935. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19257>
52. Amar N, Labbé A, Hamard P, Dupas B, et al. Filtering blebs and aqueous pathway an immunocytological and in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2008; 115(7):1154-1161.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.024>
53. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(4):725-735.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.10.019>
54. Aihara M, Oshima H, Araie M; EXTraKT study group. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface — a multicentre randomized single-masked study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(1):e7-e14. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02565.x>
55. Aihara M, Ikeda Y, Mizoue S, et al. Effect of Switching to Travoprost Preserved With SofZia in Glaucoma Patients With Chronic Superficial Punctate Keratitis While Receiving BAK-preserved Latanoprost. *J Glaucoma* 2016; 25(6):e610-e614. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000265>
37. Bhatti A, Singh G. Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: A 6-week randomized trial. *Oman J Ophthalmol* 2018; 11(2):140-143. https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_98_2016
38. Hopf S, Mercieca K, Pfeiffer N, Prokosch-Willing V. Brimonidine-associated uveitis — a descriptive case series. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1):489. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01762-w>
39. Helin M, Rönkkö S, Puustjärvi T, Teräsvirta M, et al. Conjunctival inflammatory cells and their predictive role for deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20(3):172-178. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181d9ccb0>
40. Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, Vajpayee RB, et al. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40(7):675-681. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02781.x>
41. Hong S, Lee CS, Seo KY, Seong GJ, et al. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):185-186. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.02.056>
42. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(11):1446-1454. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090230060021>
43. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(Suppl 1):1-169. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines>
44. Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, et al. twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology* 2012; 119(4):694-702. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.043>
45. Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011; 28(4):267-282. <https://doi.org/10.2165/11588830-000000000-00000>
46. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019; 13:1409-1425. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S211611>
47. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, et al. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)* 2022; 36(2):361-368. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01668-x>
48. Hedengran A, Freiberg J, May Hansen P, et al. Comparing the effect of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and preservative-free prostaglandin analogue eye drops on cultured human conjunctival goblet cells. *J Optom* 2024; 17(1):100481. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2023.100481>
49. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, et al. Preservatives in eye-drops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(4):312-334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
50. Nagstrup AH. The use of benzalkonium chloride in topical glaucoma treatment: An investigation of the efficacy and safety of benzalkonium chloride-preserved intraocular pressure-lowering eye drops and their effect on conjunctival goblet cells. *Acta Ophthalmol* 2023; 101 Suppl 278:3-21. <https://doi.org/10.1111/aos.15808>
51. Agnifili L, Fasanella V, Mastropasqua R, et al. In Vivo Goblet Cell Density as a Potential Indicator of Glaucoma Filtration Surgery Outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(7):2928-2935. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19257>
52. Amar N, Labbé A, Hamard P, Dupas B, et al. Filtering blebs and aqueous pathway an immunocytological and in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2008; 115(7):1154-1161.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.024>
53. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(4):725-735.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.10.019>
54. Aihara M, Oshima H, Araie M; EXTraKT study group. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface — a multicentre randomized single-masked study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(1):e7-e14. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02565.x>
55. Aihara M, Ikeda Y, Mizoue S, et al. Effect of Switching to Travoprost Preserved With SofZia in Glaucoma Patients With Chronic Superficial Punctate Keratitis While Receiving BAK-preserved Latanoprost. *J Glaucoma* 2016; 25(6):e610-e614. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000265>

56. Andole S, Senthil S. Ocular Surface Disease and Anti-Glaucoma Medications: Various features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Semin Ophthalmol*. 2023; 38(2):158-166. <https://doi.org/10.1080/08820538.2022.2094714>
57. Anwar Z, Welik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Current Opinion in Ophthalmology* 2013; 24(2):136-143. <https://doi.org/10.1097/icu.0b013e32835c8aba>
58. Kahook MY. Travoprost Z ophthalmic solution with sofZia: clinical safety and efficacy. *Expert Rev Ophthalmol [Internet]* 2007; 2(3):363-368. <http://dx.doi.org/10.1586/17469899.2.3.363>
59. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010; 27(11):837-845. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0070-1>
60. Uusitalo H, Kaarniranta K, Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)* 2008; 242:7-13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01380.x>
61. Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Селезнев А.В., et al. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2019; 18(4):96-107. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
62. 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>
63. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma* 2013; 22(9):730-735. <https://doi.org/10.1097/JG.0b013e31825af67d>
64. Agarwal HC, Sharma TK, Sihota R, Gulati V. Cumulative effect of risk factors on short-term surgical success of mitomycin augmented trabeculectomy. *J Postgrad Med* 2002; 48(2):92-96.
65. Lee S, Park DY, Huh MG, Cha SC. Influence of preoperative glaucoma medication on long-term outcomes of trabeculectomy. *Sci Rep*. 2024; 14(1):28341. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79637-z>
66. Wong JKW, Leung TK, Lai JS, Chan JC. Evaluation of Adverse Effects of Topical Glaucoma Medications on Trabeculectomy Outcomes Using the Glaucoma Medications Intensity Index. *Ophthalmol Ther* 2022; 11(1):387-401. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00447-x>
67. Chamard C, Larrieu S, Baudouin C, Bron A, Villain M, Daïen V. Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008-2016. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(7):e876-e881. <https://doi.org/10.1111/aos.14410>
68. Takihara Y, Inatani M, Ogata-Iwao M, et al. Trabeculectomy for open-angle glaucoma in phakic eyes vs in pseudophakic eyes after phacoemulsification: a prospective clinical cohort study. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(1):69-76. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5605>
69. Takihara Y, Inatani M, Seto T, et al. Trabeculectomy with mitomycin for open-angle glaucoma in phakic vs pseudophakic eyes after phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(2):152-157. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.348>
70. Mathew RG, Parvizi S, Murdoch IE. Success of trabeculectomy surgery in relation to cataract surgery: 5-year outcomes. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(10):1395-1400. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312972>
71. Torres-Costa S, Melo AB, Estrela-Silva S, Falcão-Reis F, et al. Effect of Prior Phacoemulsification Surgery in Trabeculectomy Surgery Outcomes. *Clin Ophthalmol* 2022; 16:357-367. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S348364>
72. Supawavej C, Nouri-Mahdavi K, Law SK, Caprioli J. Comparison of results of initial trabeculectomy with mitomycin C after prior clear-corneal phacoemulsification to outcomes in phakic eyes. *J Glaucoma* 2013; 22(1):52-59. <https://doi.org/10.1097/JG.0b013e31821e8607>
73. McMillan BD, Gross RL. Trabeculectomy first in pseudophakic eyes requiring surgery for medically-uncontrolled glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(1):104-108. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.05.004>
74. Lamping KA, Belkin JK. 5-Fluorouracil and mitomycin C in pseudophakic patients. *Ophthalmology* 1995; 102(1):70-75. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)31051-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)31051-2)
75. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study, The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(4):349-366. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70431-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70431-3)
56. Andole S, Senthil S. Ocular Surface Disease and Anti-Glaucoma Medications: Various features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Semin Ophthalmol*. 2023; 38(2):158-166. <https://doi.org/10.1080/08820538.2022.2094714>
57. Anwar Z, Welik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Current Opinion in Ophthalmology* 2013; 24(2):136-143. <https://doi.org/10.1097/icu.0b013e32835c8aba>
58. Kahook MY. Travoprost Z ophthalmic solution with sofZia: clinical safety and efficacy. *Expert Rev Ophthalmol [Internet]* 2007; 2(3):363-368. <http://dx.doi.org/10.1586/17469899.2.3.363>
59. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010; 27(11):837-845. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0070-1>
60. Uusitalo H, Kaarniranta K, Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)* 2008; 242:7-13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01380.x>
61. Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., Seleznev A.V., et al. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma* 2019; 18(4):96-107. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
62. 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>
63. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma* 2013; 22(9):730-735. <https://doi.org/10.1097/JG.0b013e31825af67d>
64. Agarwal HC, Sharma TK, Sihota R, Gulati V. Cumulative effect of risk factors on short-term surgical success of mitomycin augmented trabeculectomy. *J Postgrad Med* 2002; 48(2):92-96.
65. Lee S, Park DY, Huh MG, Cha SC. Influence of preoperative glaucoma medication on long-term outcomes of trabeculectomy. *Sci Rep*. 2024; 14(1):28341. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79637-z>
66. Wong JKW, Leung TK, Lai JS, Chan JC. Evaluation of Adverse Effects of Topical Glaucoma Medications on Trabeculectomy Outcomes Using the Glaucoma Medications Intensity Index. *Ophthalmol Ther* 2022; 11(1):387-401. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00447-x>
67. Chamard C, Larrieu S, Baudouin C, Bron A, Villain M, Daïen V. Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008-2016. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(7):e876-e881. <https://doi.org/10.1111/aos.14410>
68. Takihara Y, Inatani M, Ogata-Iwao M, et al. Trabeculectomy for open-angle glaucoma in phakic eyes vs in pseudophakic eyes after phacoemulsification: a prospective clinical cohort study. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(1):69-76. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5605>
69. Takihara Y, Inatani M, Seto T, et al. Trabeculectomy with mitomycin for open-angle glaucoma in phakic vs pseudophakic eyes after phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(2):152-157. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.348>
70. Mathew RG, Parvizi S, Murdoch IE. Success of trabeculectomy surgery in relation to cataract surgery: 5-year outcomes. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(10):1395-1400. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312972>
71. Torres-Costa S, Melo AB, Estrela-Silva S, Falcão-Reis F, et al. Effect of Prior Phacoemulsification Surgery in Trabeculectomy Surgery Outcomes. *Clin Ophthalmol* 2022; 16:357-367. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S348364>
72. Supawavej C, Nouri-Mahdavi K, Law SK, Caprioli J. Comparison of results of initial trabeculectomy with mitomycin C after prior clear-corneal phacoemulsification to outcomes in phakic eyes. *J Glaucoma* 2013; 22(1):52-59. <https://doi.org/10.1097/JG.0b013e31821e8607>
73. McMillan BD, Gross RL. Trabeculectomy first in pseudophakic eyes requiring surgery for medically-uncontrolled glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(1):104-108. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.05.004>
74. Lamping KA, Belkin JK. 5-Fluorouracil and mitomycin C in pseudophakic patients. *Ophthalmology* 1995; 102(1):70-75. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)31051-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)31051-2)
75. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study, The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(4):349-366. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70431-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70431-3)

76. Gross RL, Feldman RM, Spaeth GL, et al. Surgical therapy of chronic glaucoma in aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology* 1988; 95(9): 1195-1201.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)33027-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33027-7)
77. Broadway DC, Grierson I, Hitchings RA. Local effects of previous conjunctival incisional surgery and the subsequent outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(6):805-818.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00045-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00045-2)
78. Saika S, Yamanaka O, Baba Y, et al. Accumulation of latent transforming growth factor-beta binding protein-1 and TGF beta 1 in extracellular matrix of filtering bleb and of cultured human subconjunctival fibroblasts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(3):234-241.
<https://doi.org/10.1007/s004170100275>
79. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020; 10(9):200223.
<https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
80. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, et al. Wound healing. *J Chin Med Assoc* 2018; 81(2):94-101.
<https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
81. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012; 57(6):530-550.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.01.008>
82. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1):241-247.
<https://doi.org/10.1167/iovs.11-8434>
83. Lopilly Park HY, Kim JH, Ahn MD, Park CK. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(6):685-689.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.2799>
84. Freedman J, Iserovich P. Pro-inflammatory cytokines in glaucomatous aqueous and encysted Molteno implant blebs and their relationship to pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(7):4851-4855.
<https://doi.org/10.1167/iovs.13-12274>
85. Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis* 2012; 18:431-438.
86. Balaiya S, Edwards J, Tillis T, Khetpal V, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:553-556.
<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S19453>
87. Dan J, Belyea D, Gertner G, Leshem I, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in the aqueous humor of patients with and without glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(2):220-224.
<https://doi.org/10.1001/archophth.123.2.220>
88. Radius RL, Herschler J, Clafflin A, Fiorentino G. Aqueous humor changes after experimental filtering surgery. *Am J Ophthalmol* 1980; 89(2):250-254.
[https://doi.org/10.1016/0002-9394\(80\)90119-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(80)90119-1)
89. Yu DY, Morgan WH, Sun X, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28(5):303-328.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.06.004>
90. Liton PB, Luna C, Challa P, Epstein DL, et al. Genome-wide expression profile of human trabecular meshwork cultured cells, nonglaucomatous and primary open angle glaucoma tissue. *Mol Vis* 2006; 12:774-790.
91. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2021; 83:100916.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100916>
92. Micera A, Quaranta L, Esposito G, et al. Differential Protein Expression Profiles in Glaucomatous Trabecular Meshwork: An Evaluation Study on a Small Primary Open Angle Glaucoma Population. *Adv Ther* 2016; 33(2):252-267.
<https://doi.org/10.1007/s12325-016-0285-x>
93. Taurone S, Ripandelli G, Pacella E, et al. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines. *Mol Med Rep* 2015; 11(2):1384-1390.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2772>
94. Mietz H, Jacobi PC, Welsandt G, Krieglstein GK. Trabeculectomies in fellow eyes have an increased risk of tenon's capsule cysts. *Ophthalmology* 2002; 109(5):992-997.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01014-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01014-x)
95. Jung Y, Park HY, Lee NY, Yoo YS, et al. Difference in Outcomes between First-Operated vs. Fellow-Operated Eyes in Patients Undergoing Bilateral Trabeculectomies. *PLoS One* 2015; 10(8):e0136869.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136869>
96. Kim S, Ahn Y, Lee Y, Kim H. Toxicity of Povidone-iodine to the ocular surface of rabbits. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1):359.
<https://doi.org/10.1186/s12886-020-01615-6>
97. Klink T, Rauch N, Klink J, Grehn F. Influence of conjunctival suture removal on the outcome of trabeculectomy. *Ophthalmologica* 2009; 223(2):116-123.
<https://doi.org/10.1159/000181150>
76. Gross RL, Feldman RM, Spaeth GL, et al. Surgical therapy of chronic glaucoma in aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology* 1988; 95(9): 1195-1201.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)33027-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33027-7)
77. Broadway DC, Grierson I, Hitchings RA. Local effects of previous conjunctival incisional surgery and the subsequent outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(6):805-818.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00045-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00045-2)
78. Saika S, Yamanaka O, Baba Y, et al. Accumulation of latent transforming growth factor-beta binding protein-1 and TGF beta 1 in extracellular matrix of filtering bleb and of cultured human subconjunctival fibroblasts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(3):234-241.
<https://doi.org/10.1007/s004170100275>
79. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020; 10(9):200223.
<https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
80. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, et al. Wound healing. *J Chin Med Assoc* 2018; 81(2):94-101.
<https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
81. Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery. *Surv Ophthalmol* 2012; 57(6):530-550.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.01.008>
82. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1):241-247.
<https://doi.org/10.1167/iovs.11-8434>
83. Lopilly Park HY, Kim JH, Ahn MD, Park CK. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(6):685-689.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.2799>
84. Freedman J, Iserovich P. Pro-inflammatory cytokines in glaucomatous aqueous and encysted Molteno implant blebs and their relationship to pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(7):4851-4855.
<https://doi.org/10.1167/iovs.13-12274>
85. Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis* 2012; 18:431-438.
86. Balaiya S, Edwards J, Tillis T, Khetpal V, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:553-556.
<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S19453>
87. Dan J, Belyea D, Gertner G, Leshem I, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in the aqueous humor of patients with and without glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(2):220-224.
<https://doi.org/10.1001/archophth.123.2.220>
88. Radius RL, Herschler J, Clafflin A, Fiorentino G. Aqueous humor changes after experimental filtering surgery. *Am J Ophthalmol* 1980; 89(2):250-254.
[https://doi.org/10.1016/0002-9394\(80\)90119-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(80)90119-1)
89. Yu DY, Morgan WH, Sun X, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28(5):303-328.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.06.004>
90. Liton PB, Luna C, Challa P, Epstein DL, et al. Genome-wide expression profile of human trabecular meshwork cultured cells, nonglaucomatous and primary open angle glaucoma tissue. *Mol Vis* 2006; 12:774-790.
91. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2021; 83:100916.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100916>
92. Micera A, Quaranta L, Esposito G, et al. Differential Protein Expression Profiles in Glaucomatous Trabecular Meshwork: An Evaluation Study on a Small Primary Open Angle Glaucoma Population. *Adv Ther* 2016; 33(2):252-267.
<https://doi.org/10.1007/s12325-016-0285-x>
93. Taurone S, Ripandelli G, Pacella E, et al. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines. *Mol Med Rep* 2015; 11(2):1384-1390.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2772>
94. Mietz H, Jacobi PC, Welsandt G, Krieglstein GK. Trabeculectomies in fellow eyes have an increased risk of tenon's capsule cysts. *Ophthalmology* 2002; 109(5):992-997.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01014-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01014-x)
95. Jung Y, Park HY, Lee NY, Yoo YS, et al. Difference in Outcomes between First-Operated vs. Fellow-Operated Eyes in Patients Undergoing Bilateral Trabeculectomies. *PLoS One* 2015; 10(8):e0136869.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136869>
96. Kim S, Ahn Y, Lee Y, Kim H. Toxicity of Povidone-iodine to the ocular surface of rabbits. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1):359.
<https://doi.org/10.1186/s12886-020-01615-6>
97. Klink T, Rauch N, Klink J, Grehn F. Influence of conjunctival suture removal on the outcome of trabeculectomy. *Ophthalmologica* 2009; 223(2):116-123.
<https://doi.org/10.1159/000181150>