

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Сердюк Антон Валерійович

УДК 617.7-007.681-018-091.818-07-089.168.1:617.73-007.23:575.174

ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИЧНА ТА ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МАРКЕРІВ
АПОПТОЗУ У РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННІ ГЛАУКОМНОЇ
ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



_____ А. В. Сердюк
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Могілевський Сергій Юрійович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Сердюк А. В. Діагностична та патогенетична роль маркерів апоптозу у розвитку і прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Медицина» (наукова спеціальність «Офтальмологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – оптимізації діагностики та прогнозування розвитку та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) на підставі комплексного вивчення регуляторних внутрішньоклітинних факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду).

Первинна відкритокутова глаукома – одна з головних причин слабкозорості і сліпоти серед дорослого населення. За даними багатьох міжнародних та вітчизняних досліджень поширеність ПВКГ збільшується з віком: в середньому віці (40-45 років) на ПВКГ страждає 0,1% населення, в похилому віці (50-60 років) – 1,5-2%, в старечому віці (75 років і старше) страждає біля 10% населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), глаукома стоїть на другому місці серед захворювань, що призводять до сліпоти, і становить від 0,6% до 33,0%. В Україні поширеність глаукоми у дорослих віком 18 років і старше склала у 2016 році – 452,7, в 2017 році – 458,0 на 100 000 населення відповідно.

Донедавна ПВКГ розглядали тільки як офтальмологічну патологію, основним проявом якої було порушення гідродинаміки, яке призводило до порушень циркуляції внутрішньоочної рідини (ВОТ) та ішемії з розвитком глаукомної оптичної нейропатії.

Відомо, що якщо шанси зберегти зір ураженого глаукомою ока за

допомогою консервативного чи лазерного лікування, чи їх комбінації низки, то спеціалісти переходять до хірургічного. Мета хірургічного втручання полягає насамперед у досягненні цільового ВОР і, як наслідок, – зупинення чи зменшення швидкості прогресування ГОН і стабілізації чи підвищення зорових функцій.

На сьогодні активно поширюється метаболічна теорія розвитку глаукомної нейропатії, фундаментом якої є порушення перекисного окислення і ексайтотоксичність. Також є дані про зниження потенціалу ензиматичної антиоксидантної системи сітківки та зорового нерву при експериментальній глаукомі, що підтверджувалося зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази.

У той же час останні дослідження знаходять все більше підстав для відношення глаукоми до групи захворювань, в основі яких лежать процеси апоптозу, обумовлені експресією проапоптичних генів і білковою перебудовою вмісту клітин. Fas-рецептор, також відомий як APO-1 або кластер диференціювання 95 (CD95) відноситься до сімейства рецептора TNF (TNFRSF6) і являє собою білок, який у людини кодується Fas-геном. Рецептор Fas є рецептором «смерті», який локалізований на поверхні клітин; його активація призводить до запуску запрограмованої загибелі клітини – апоптозу за допомогою збірки сигнального комплексу, що індукує загибель клітини (death-inducing signaling complex – DISC) і подальшої активації каспази-8.

Ліганд CD95-L або FASL є специфічним агоністом для мембранної молекули Fas-рецептора. Це інтегральний білок мембрани, який може виходити в позаклітинне середовище і діяти як розчинний цитокін (фактор росту). Зв'язуючись зі своїм рецептором, CD95-L включає ланцюг передачі сигналу, що призводить до апоптозу. Є дані, які показують, що система CD95-L/CD95 може мати відношення до загибелі нейронів сітківки при глаукомній оптичній нейропатії. Амінокислотна послідовність FasL має

значну гомологію з TNF α .

Таким чином, комплексне вивчення регуляторних внутрішньоклітинних факторів апоптозу при ПВКГ (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду) дозволить з'ясувати нові важливі ланки патогенезу глаукомної оптичної нейропатії та обґрунтувати патогенетичні засоби діагностики та прогнозування її розвитку після хірургічного лікування.

Об'єкт дослідження: первинна відкритокутова глаукома (МКБ-10: H40).

Предмет дослідження: глаукомна оптична нейропатія, фактори апоптозу sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганд у внутрішньоочній рідині.

Методи дослідження: загальноклінічні, офтальмологічні, імуноферментні, статистичні.

Завдання дослідження:

1. Дослідити ефективність різних сучасних методів хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми та особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії у найближчі та віддалені строки спостереження.

2. Вивчити у внутрішньоочній рідині рівень вмісту фактору некрозу пухлин- α (TNF α), його зв'язок зі статтю, віком, стадією ПВКГ, рівнем початкового ВОТ і тривалістю захворювання.

3. Вивчити у внутрішньоочній рідині вміст факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду), їх зв'язок зі статтю, віком, стадією ПВКГ, рівнем початкового ВОТ і тривалістю захворювання.

4. Вивчити роль фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду) у внутрішньоочній рідині в прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування ПВКГ.

5. Встановити межові значення фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду), при яких має місце прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ.

б. На підставі отриманих даних розробити математичну модель прогнозування прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ.

У першому розділі дисертації наведено аналіз сучасної літератури з проблем поширеності, етіології та патогенезу і сучасних методів профілактики, діагностики та лікування ПВКГ. Аналіз наукових робіт за останні роки, показав невирішеність проблеми ефективного лікування захворювання та виявило необхідність пошуку нових ланок патогенезу. Це надало можливість розкрити потенціал вивчення імуноферментних чинників появи та прогресування ГОН на сучасному рівні розвитку науки.

У другому розділі дисертації представлено дизайн, матеріал і методи дослідження. Розділ дає повне представлення про кількість та загальний стан залучених у дослідження хворих, їх розподіл по групах. Під спостереженням знаходилось 150 хворих (150 очей) з ПВКГ I-III стадій. Давність захворювання склала 3-10 років. Чоловіків було 72, жінок – 78. Вік пацієнтів склав 39-69 років. Рівень ВОТ коливався від 15,0 до 34,0 мм рт. ст. і в середньому склав $28,5 \pm 3,0$ мм рт. ст. Першу групу спостереження склали 69 хворих (69 очей), яким була виконана трабекулектомія (ТЕТ) з імплантацією шунта Ex-Press. Другу групу спостереження склали 81 хворий (81 око), яким було виконано двоетапне лікування: 1 етап – непроникаюча глибока склеректомія (НГСЕ); 2 етап – лазерна десцеметогоніопунктура через 2 тижні після 1 етапу. В розділі представлений повний опис методів дослідження та лікування. Підрозділ статистичної обробки отриманих результатів містить різноманітний ряд статистичних показників, методів та засобів обчислення даних, які дозволяють ретельно перевірити і підтвердити статистичну значущість отриманих результатів.

У третьому розділі наведено дані щодо вивчення особливостей прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій в найближчі та віддалені строки спостереження.

Проведені клінічні дослідження встановили, що частота прогресування

ГОН у хворих ПВКГ через 3, 6 місяців, 1 і 2,5 роки після виконання ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press склала 4,35 %, 8,69 % і 12 % відповідно; після НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою – 1,25 %, 9,88 %, 13,6 % відповідно і статистично не відрізнялась. Виконання різних оперативних втручань, як фістулізуючого типу (ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press), так і непроникного типу (НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою) не давало переваг в плані профілактики прогресування ГОН у хворих ПВКГ у віддалені строки спостереження.

Четвертий розділ дисертації присвячено вивченню маркерів апоптозу у внутрішньоочній рідині та їх зв'язок з прогнозуванням глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування у хворих на первинну відкритокутову глаукому. На базі вивчення цих маркерів встановлено нові можливості прогнозування ГОН. В цьому плані для з'ясування зв'язку показників, що було визначено до операції, на прогресію ГОН був проведений регресійний аналіз, в результаті якого було відібрано три показники, які мали достеменний вплив на прогресію глаукомної оптичної нейропатії: пряма залежність виявлена для TNF α , зворотна – для VOT і sFas/Apo-1. При використанні розробленої моделі досягнуто безпомилкове прогнозування наявності прогресії ГОН у пацієнтів в післяопераційному періоді протягом одного року при загальній точності прогнозу 95,4 %.

У п'ятому розділі роботи проведено узагальнюючий аналіз отриманих результатів роботи, їх співставлення із існуючими науковими даними. Доведена наукова та практична цінність отриманих результатів, виявлені шляхи їх подальшого використання у наступних дослідженнях для поліпшення діагностики, профілактики та лікування ПВКГ.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про вплив різних видів оперативних втручань при ПВКГ на прогресування ГОН. Встановлено, що частота прогресування ГОН у хворих ПВКГ через 3, 6 місяців і 1 рік після виконання ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press склала 4,35 %, 8,69 % і 12 % відповідно; після НГСЕ з подальшою лазерною

десцеметогоніопунктурою – 1,25 %, 9,88 %, 13,6 % відповідно і статистично не відрізнялась. Виконання оперативних втручань, як фістулізуючого, так і непроникаючого типу не дало переваг в плані профілактики прогресування ГОН у хворих ПБКГ у віддалені строки спостереження.

Вперше у хворих на ПБКГ визначена діагностична значущість вмісту у внутрішньоочній рідині факторів апоптозу (TNF α , FasL, sAPO-1/Fas). Згідно до стадії ПБКГ вміст у ВОР TNF α та FasL збільшувався, а sFas/Apo-1 – зменшувався ($p < 0,001$). Найбільший абсолютний приріст у ВОР був відмічений для TNF α . Після оперативного лікування ПБКГ за наявності прогресії ГОН вміст у внутрішньоочній рідині TNF α і FasL був вищим, тоді як вміст sFas/Apo-1 – меншим ($p < 0,001$). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/Apo-1 (у 2,5 рази), меншою для TNF α (у 1,7 рази) і FasL (у 1,6 рази).

Вперше, на підставі багатофакторного регресійного аналізу, встановлено, що прогресію ГОН протягом року після оперативних втручань визначають вміст у ВОР TNF α і sFas/Apo-1, а також ВОТ через три місяці після операції. На підставі цих показників розрахована модель прогнозу прогресії ГОН (AUC=0,978 \pm 0,170; 95% ВІ 0,945-1,000; $p < 0,001$). Точність моделі склала 95,4%.

Однофакторний логістичний регресійний аналіз довів вплив вмісту у ВОР TNF α , FasL і sFas/Apo-1 на наявність або відсутність прогресії ГОН в післяопераційному періоді. Знаки β -коефіцієнтів вказували на пряму залежність ймовірності прогнозу від вмісту у ВОР до операції TNF α і FasL і зворотну – від вмісту sFas/Apo-1. Чутливість розрахованих моделей щодо прогресії ГОН склала 100,0%.

Практична значимість отриманих результатів. Розроблений і впроваджений в практику метод прогнозування прогресування ГОН після хірургічного лікування ПБКГ.

Розраховані межові критичні значення вмісту у ВОР маркерів апоптозу, при яких прогнозується прогресія ГОН протягом року після

оперативних втручань: TNF α – більше 3,04 пг/мл; FasL – більше 42,67 пг/мл, sFas/Apo-1 – менше 0,45 нг/мл.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, які відповідають вимогам п. 11 Постанови Кабінету міністрів України № 167 від 06.03.2019 р. «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», в тому числі 2 роботи – статті в журналах, які відповідають «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 робота – стаття у закордонному виданні Євросоюзу, з напрямку, з якого підготовлена дисертація. 6 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, глаукомна оптична нейропатія, діагностика, хірургічне лікування, фактори апоптозу.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Сердюк АВ, Могілевський СЮ. Прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4, 2(154):195-9.

2. Могілевський СЮ, Сердюк АВ, Зяблицев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):29-34.

3. Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557.

5. Serdiuk A. The effect of different types anti-glaucoma operations on the progression of glaucoma optic neuropathy: 1 year follow-up. Materials of the XXIII-th Internat. scient. and pract. conf. Theoretical and practical foundations of social process management; 2020 June 29-30; San Francisco, USA; 2020, p. 93.

6. Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Нові можливості прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після антиглаукоматозних операцій. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання офтальмології; 2020 Вер 23-24; Телеміст Одеса-Тернопіль; 2020, с.106-8.

7. Mogilevskyy S, Serdiuk A. Markers of apoptosis in intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. II scientific and practical conference «Development of scientific and practical approaches in the era of

globalization»; 2020 Sep 28-30; Boston, USA; 2020, с. 133-135.

8. Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 59-62.

9. Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Маркери апоптозу у Внутрішньоочній рідині у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 62-4.

ABSTRACT

Serdiuk A. V. Diagnostic and pathogenetic role of apoptosis markers in the development and progression of glaucoma optic neuropathy after surgical treatment of primary open - angle glaucoma. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health" by specialty 222 "Medicine" (scientific specialty "Ophthalmology"). – Shupyk National University of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the solution of the urgent task of modern ophthalmology - optimization of diagnostics and forecasting of development and progression of glaucoma optic neuropathy after surgical treatment of primary open - angle glaucoma (POAG) on the basis of complex studying of regulatory intracellular factors of apoptosis (sAPO-1 / Fas (sCD95), sFas ligand).

Primary open-angle glaucoma (POAG) is one of the main causes of low vision and blindness in the adult population. According to many international and domestic studies, the prevalence of POAG increases with age: in the middle age (40-45 years) 0.1% of the population suffers from POAG, in the elderly (50-60 years) - 1.5-2%, in the elderly age (75 years and older) affects about 10% of the population. According to the World Health Organization (WHO), glaucoma is the second most common cause of blindness, ranging from 0.6% to 33.0%. In Ukraine, the prevalence of glaucoma in adults aged 18 and older in 2016 was 452.7, in 2017 - 458.0 per 100,000 population, respectively.

Until recently, POAG was considered only as an ophthalmic pathology, the main manifestation of which was a violation of hydrodynamics, which led to disorders of circulation of intraocular fluid (IOF) and ischemia with the development of glaucoma optical neuropathy.

It is known that if the chances of preserving the vision of a glaucoma-affected eye with conservative or laser treatment, or a combination of a number, specialists go to surgery. The purpose of surgery is primarily to achieve the target IOP and, as

a consequence, to stop or reduce the rate of progression of GON and stabilize or increase visual function.

Today, the metabolic theory of the development of glaucoma neuropathy is actively spreading, the foundation of which is the violation of peroxidation and excitotoxicity. There is also evidence of a decrease in the potential of the enzymatic antioxidant system of the retina and optic nerve in experimental glaucoma, which was confirmed by a decrease in the activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase.

At the same time, recent studies are finding more and more grounds for classifying glaucoma as a group of diseases based on apoptosis processes caused by the expression of proapoptotic genes and protein rearrangement of cell contents. The Fas receptor, also known as APO-1 or differentiation cluster 95 (CD95), belongs to the TNF receptor family (TNFRSF6) and is a protein that is encoded by the Fas gene in humans. The Fas receptor is a "death" receptor that is localized on the cell surface; its activation leads to the start of programmed cell death (apoptosis) by assembling a signal complex that induces cell death (death-inducing signaling complex - DISC) and subsequent activation of caspase-8.

The CD95-L or FASL ligand is a specific agonist for the Fas receptor membrane molecule. It is an integral membrane protein that can enter the extracellular environment and act as a soluble cytokine (growth factor). By binding to its receptor, CD95-L activates a signal transduction chain that leads to apoptosis. There is evidence to suggest that the CD95-L / CD95 system may be involved in the death of retinal neurons in optic glaucoma neuropathy. The amino acid sequence of FasL has significant homology with TNF α .

Thus, a comprehensive study of regulatory intracellular factors of apoptosis in POAG (sAPO-1 / Fas (sCD95), sFas-ligand) will elucidate new important links in the pathogenesis of glaucoma optic neuropathy and substantiate the pathogenetic means of diagnosis and prediction of its development after surgery.

Object of research: primary open-angle glaucoma (ICD-10: H40).

Subject of research: glaucoma optic neuropathy, apoptosis factors sAPO-1 /

Fas (sCD95), sFas-ligand in intraocular fluid. Research methods: general clinical, ophthalmological, enzyme-linked immunosorbent assay, statistical.

Objectives of the study:

1. To investigate the effectiveness of various methods of surgical treatment of primary open-angle glaucoma and the features of the progression of glaucoma optic neuropathy in the near and long term.
2. Examine the level of tumor necrosis factor- α (TNF α) in the intraocular fluid, its relationship to gender, age, stage of POAG, the level of initial IOP and the duration of the disease.
3. To study the content of apoptosis factors (sAPO-1 / Fas (sCD95), sFas-ligand) in the intraocular fluid, their relationship with sex, age, stage of POAG, the level of initial IOP and the duration of the disease.
4. To study the role of tumor necrosis factor- α (TNF α) and apoptosis factors (sAPO-1 / Fas (sCD95), sFas-ligand) in intraocular fluid in the progression of glaucoma optic neuropathy after surgical treatment of POAG.
5. Establish cut-off values for tumor necrosis factor- α (TNF α) and apoptosis factors (sAPO-1 / Fas (sCD95), sFas-ligand) at which GON progression occurs after surgical treatment of POAG.
6. Based on the obtained data, develop a mathematical model for predicting the progression of GON after surgical treatment of POAG.

The first section of the dissertation presents an analysis of modern literature on the problems of prevalence, etiology and pathogenesis and modern methods of prevention, diagnosis and treatment of POAG. Analysis of scientific work in recent years has shown the unresolved problem of effective treatment of the disease and revealed the need to find new links in the pathogenesis. This provided an opportunity to reveal the potential for studying enzyme-linked immunosorbent assays for the emergence and progression of GON at the current level of science.

The second section of the dissertation presents the design, material and research methods. The section gives a complete picture of the number and general condition of patients involved in the study, their distribution into groups. 150

patients (150 eyes) with stage I-III POAG were under observation. The duration of the disease was 3-10 years. There were 72 men and 78 women. The age of the patients was 39-69 years. The level of IOP ranged from 15.0 to 34.0 mm Hg. and averaged 28.5 ± 3.0 mm Hg. The first group consisted of 69 patients (69 eyes) who underwent trabeculectomy (TET) with Ex-Press shunt implantation. The second group of observations consisted of 81 patients (81 eyes) who underwent two-stage treatment: Stage 1 - non-penetrating deep sclerectomy (NDSE); Stage 2 - laser descemetogoniopuncture 2 weeks after stage 1. The section provides a complete description of research and treatment methods. The section of statistical processing of the obtained results contains a variety of statistical indicators, methods and means of data calculation, which allow to carefully check and confirm the statistical significance of the obtained results.

The third section presents data on the study of the features of the progression of glaucoma optic neuropathy after various types of antiglaucoma surgery in the short and long term.

Clinical studies have shown that the frequency of progression of GON in patients with POAG at 3, 6 months, 1 and 2.5 years after TET with implantation of Ex-Press shunt was 4.35%, 8.69% and 12%, respectively; after NDSE followed by laser descemetogoniopuncture - 1.25%, 9.88%, 13.6%, respectively, and did not differ statistically. The performance of various surgical interventions, both fistulizing type (TET with Ex-Press shunt implantation) and impermeable type (NDSE with subsequent laser descemetogoniopuncture) did not provide advantages in terms of prevention of GON progression in patients with POAG in the long-term follow-up.

The fourth section of the dissertation is devoted to the study of markers of apoptosis in intraocular fluid and their relationship with the prediction of glaucoma optic neuropathy after surgery in patients with primary open-angle glaucoma. Based on the study of these markers, new possibilities for predicting GON have been established. In this regard, to determine the relationship of indicators that were determined before surgery, the progression of GON was regression analysis,

which selected three indicators that had a significant impact on the progression of glaucoma optic neuropathy: a direct relationship was found for $TNF\alpha$, reverse - for IOP and sFas / Apo-1. Using the developed model, error-free prediction of the presence of GON progression in patients in the postoperative period for one year was achieved with an overall accuracy of 95.4%.

The fifth section of the work provides a generalized analysis of the results of their work, their comparison with existing scientific data. The scientific and practical value of the obtained results is proved, the ways of their further use in the following researches for improvement of diagnostics, prevention and treatment of POAG are revealed.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on the influence of different types of surgical interventions in POAG on the progression of GON have been supplemented. It was found that the frequency of progression of GON in patients with POAG in 3, 6 months and 1 year after TET with implantation of Ex-Press shunt was 4.35%, 8.69% and 12%, respectively; after NDSE with subsequent laser descemetogoniopuncture - 1.25%, 9.88%, 13.6%, respectively, and did not differ statistically. Performance of surgical interventions, both fistulizing and non-penetrating type did not give advantages in terms of prevention of GON progression in patients with POAG in the long-term follow-up.

For the first time in patients with POAG, the diagnostic significance of the content of apoptosis factors in the intraocular fluid ($TNF\alpha$, FasL, sAPO-1 / Fas) was determined. According to the POAG stage, the content of $TNF\alpha$ and FasL in IOF increased, and sFas / Apo-1 decreased ($p < 0.001$). The largest absolute increase in IOF was observed for $TNF\alpha$. After surgical treatment of POAG in the presence of GON progression, the content of $TNF\alpha$ and FasL in the intraocular fluid was higher, while the content of sFas / Apo1 was lower ($p < 0.001$). The maximum absolute difference was available for sFas / Apo-1 (2.5 times), smaller for $TNF\alpha$ (1.7 times) and FasL (1.6 times).

For the first time, based on multivariate regression analysis, it was adopted that the progression of GON during the year after surgery is determined by the

content of TNF α and sFas / Apo-1 in IOF, as well as IOP three months after surgery. Based on these indicators, a model for predicting the progression of GON was calculated (AUC = 0.978 ± 0.170 ; 95% CI 0.945-1.000; $p < 0.001$). The accuracy of the model was 95.4%.

One-factor logistic regression analysis proved the effect of the content of TNF α , FasL and sFas / Apo-1 in IOF on the presence or absence of GON progression in the postoperative period. Signs of β -coefficients indicated a direct dependence of the probability of prediction on the content of IOF to the operation of TNF α and FasL and the inverse - on the content of sFas / Apo-1. The sensitivity of the calculated models to the progression of GON was 100.0%.

The practical significance of the obtained results. A method for predicting the progression of GON after surgical treatment of POAG has been developed and put into practice.

Calculated limit values of the content of markers of apoptosis in IOF, at which the progression of GON is predicted during the year after surgery: TNF α - more than 3.04 pg / ml; FasL - more than 42.67 pg / ml, sFas / Apo-1 - less than 0.45 ng / ml.

Publications. On the topic of the dissertation published 9 scientific papers that meet the requirements paragraph 11 of the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine № 167 dated 06.03.2019 "On conducting an experiment on the award of the doctor of philosophy", 2 works – articles in journals that correspond to the "List of scientific professional publications of Ukraine, which can publish the results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences and the award of the doctor of philosophy", 1 work – an article in a foreign publication of the European Union, in which direction the dissertation is prepared. 6 works – abstracts in the materials of scientific and practical conferences, congresses, symposiums, including foreign ones, certifying the approbation of the dissertation materials.

Key words: primary open-angle glaucoma, glaucoma optic neuropathy, diagnosis, surgical treatment, apoptosis's factors.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ МАРКЕРІВ	
АПОПТОЗУ У РОЗВИТКУ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ	
ПРИ ПЕРВИННІЙ ВІДКРИТОКУТОВІЙ ГЛАУКОМІ (ОГЛЯД	
ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Первинна відкритокутова глаукома як соціальна та медична проблема	
1.2 Методики хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми	36
1.3 Причини та механізми розвитку глаукомної оптичної нейропатії	41
1.4 Апоптоз зорового нерву як основний фактор розвитку глаукомної оптичної нейропатії	45
Резюме до розділу 1	49
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1 Дизайн дослідження. Загальна характеристика роботи	51
2.2 Методи офтальмологічних досліджень	54
2.3 Методи клінічних досліджень	55
2.3.1 Передопераційна підготовка	55
2.3.2 Метод хірургічного лікування ПВКГ – трабекулектомія з імплантацією шунта Ex-press	55
2.3.3 Метод хірургічного лікування ПВКГ – непроникаюча глибока склеректомія (I етап) та лазерна десцеметогоніопунктура (II етап)	56
2.3.4 Післяопераційне лікування	57
2.3.5 Післяопераційне спостереження за пацієнтами з первинною відкритокутовою глаукомою	58
2.4 Методи імунологічних досліджень	60
2.5 Методи статистичного аналізу та математичної обробки результатів дослідження	63

РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ РІЗНИХ ВИДІВ АНТИГЛАУКОМАТОЗНИХ ОПЕРАЦІЙ	65
3.1 Особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій в найближчі строки спостереження	65
3.2 Особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій через 6 місяців та 1 рік	68
3.3 Особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій через 1,5 та 2 роки	71
Резюме до розділу 3	77
РОЗДІЛ 4 МАРКЕРИ АПОПТОЗУ У ВНУТРІШНЬООЧНІЙ РІДИНІ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПРОГРЕСУВАННЯМ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ. НОВІ МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ	79
4.1 Фактор некрозу пухлин пухлин- α (TNF α) і маркери апоптозу (sAPO- 1/Fas (sCD95), sFas-лиганду) та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми	79
4.2 Прогноз післяопераційної прогресії глаукомної оптичної нейропатії при первинній відкритокутовій глаукомі	84
Резюме до розділу 4	98
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	100
ВИСНОВКИ	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	118
ДОДАТКИ	153
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий	153

обіг та практичну діяльність	
Додаток № 2. Список публікацій здобувача	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВОР	– внутрішньоочна рідина
ВОТ	– внутрішньоочний тиск
ГОН	– глаукомна оптична нейропатія
ПВКГ	– первинна відкритокутова глаукома
FasL	– маркер апоптозу Fas-рецептор
sFas/APO-1	– маркер апоптозу розчинена форма Fas-рецептора
TNF α	– фактор некрозу пухлин- α
DISC	– збірки сигнального комплексу, що індукує загибель клітини (death-inducing signaling complex)
CD95-L	– ліганд кластеру диференціювання 95
TET	– трабекулектомія
НГСЕ	– непроникаюча глибока склеректомія
NGF	– фактор росту нервів (nerve growth factor)
BDNF	– нейротрофічний фактор мозку (brain-derived neurotrophic factor)
NT-3	– нейротрофін 3 (neurotrophin-3)
NT-4/5	– нейротрофін 4/5 (neurotrophin-4/5)
NMDA-рецептор	– іонотропний рецептор глутамату, що селективно зв'язує N-метил-D-аспартат (NMDAR)
NO	– оксид азоту, неорганічна сполука складу монооксид азоту
MD	– інтегральний показник відхилення рівня світлочутливості в поле зору від вікової норми (не більше 5.8)
PSD	– показник ступеня локальних дефектів (не більше 1.78)
ОСТ	– оптична когерентна томографія (Optical coherence tomography)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) – одна з головних причин слабкості і сліпоти серед дорослого населення. За даними багатьох міжнародних та вітчизняних досліджень поширеність ПВКГ збільшується з віком: в середньому віці (40-45 років) на ПВКГ страждає 0,1% населення, в похилому віці (50-60 років) – 1,5-2%, в старечому віці (75 років і старше) страждає біля 10% населення [21,22,23,24,110,124,167,289]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), глаукома стоїть на другому місці серед захворювань, що призводять до сліпоти, і становить від 0,6% до 33,0%.

В Україні поширеність глаукоми у дорослих віком 18 років і старше склала у 2016 році – 452,7, в 2017 році – 458,0 на 100 000 населення відповідно [110,124].

Єдиним ефективним способом профілактики незворотної втрати зору внаслідок цього захворювання є її своєчасні діагностика та лікування. Сучасні статистичні дані невтішно свідчать про те, що ПВКГ в силу різних причин не виявляється лікарем-офтальмологом в 50-53% випадків і цей показник помітно зменшується лише при динамічному спостереженні за хворим, що має на увазі під собою або профілактичні огляди, або наявність у хворого іншої офтальмопатології, такої, наприклад, як катаракта чи ретинопатія [3,21,22,23,65,126,216].

В діагностиці глаукоми допомагає визначення факторів ризику, які можна розділити на системні та локальні. До системних факторів ризику відносять: похилий вік, расову і спадкову схильність, судинні захворювання, гіперхолістерінемію, брадикардію, мігрені, синдром Рейно, крововтрати в анамнезі, гіпотиреоз, цукровий діабет, куріння; до локальних: індивідуальні особливості анатомії головки зорового нерву, дренажної системи і судинних структур ока, наявність супутніх очних

захворювань (міопія, синдром пігментної дисперсії, псевдоексfolіативний синдром), розвиток пресбіопії.

Донедавна ПВКГ розглядали тільки як офтальмологічну патологію, основним проявом якої було порушення гідродинаміки, яке призводило до порушень циркуляції внутрішньоочної рідини (ВОТ) та ішемії з розвитком глаукомної оптичної нейропатії. Застави цієї теорії патогенезу засновані на виявленні погіршення відтоку внутрішньоочної рідини внаслідок патологічних змін в дренажній системі ока, які безпосередньо впливають на рівень опору відтоку водянистої вологи. Зростання гідравлічного опору по трабекулярному шляху відтоку призводить до підвищення ВОТ, яке в свою чергу призводить до зниження перфузійного кров'яного тиску і інтенсивності внутрішньочного кровообігу, а також до деформації трабекулярної діафрагми і ґратчастої пластинки склери. Зміщення трабекулярної діафрагми звужує і блокує шлеммов канал і погіршує відток внутрішньоочної рідини ока. Деформація ґратчастої пластинки склери викликає обмеження волокон зорового нерва в деформованих каналцях, що супроводжується порушенням їх провідності, а потім і розвитком глаукомної оптичної нейропатії. Згодом з'ясувалося, що навіть успішне лікування все ж призводило до зниження зорового і функціонального стану ока, хоча і відстрочувала цей процес на декілька років.

Відомо, що якщо шанси зберегти зір ураженого глаукомою ока за допомогою консервативного чи лазерного лікування, чи їх комбінації низки, то спеціалісти переходять до хірургічного. Мета хірургічного втручання полягає насамперед у досягненні цільового ВОТ і, як наслідок, – зупинення чи зменшення швидкості прогресування ГОН і стабілізації чи підвищення зорових функцій [33,105,150]. Є думка, що саме велика кількість методик хірургічного лікування первинної глаукоми говорить про невдоволеність хірургів їх результатами, як в плані нормалізації ВОТ, так і позитивного впливу на прогресування ГОН і, відповідно, – зорових

функцій [105,156].

На сьогодні активно поширюється метаболічна теорія розвитку глаукомної нейропатії, фундаментом якої є порушення перекисного окислення і ексайтотоксичність. При цьому, все частіше зустрічаються факти про спорідненість первинної глаукоми з такими нейродегенеративними захворюваннями, як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, що базуються на спільних заставах, таких як зростання чисельності захворюваності з віком, поразка одного вибіркового виду нейронів, ініціює тригерний механізм загибелі нервової клітини. В експериментальних дослідженнях *in vitro* N. Gupta et al. (2006) було показано, що підвищений тиск на культуру клітин аксонів зорового нерву при терміні спостереження у три доби призводив до вимушеного поділу мітохондрій внаслідок гіпоксії та зниження кількості АТФ, що, в свою чергу, призводило до порушення структури мітохондрій і їх функції та підвищувало активність апоптозу. В ході експериментів були отримані дані про порушення процесів детоксикації та знешкодження ліпідних гідропероксидів у розвитку глаукомної оптичної нейропатії при експериментальній глаукомі за ступенем порушення відновного потенціалу глутатіонової системи в сітківці і зоровому нерві при моделюванні глаукоми а саме: зниження концентрації відновленого глутатіону [133]. Також є дані про зниження потенціалу ензиматичної антиоксидантної системи сітківки та зорового нерву при експериментальній глаукомі, що підтверджувалося зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази [133].

Сучасна концепція патогенезу ПВКГ не виключає участь кожної патогенетичної теорії, а лише доповнює одна одну, з чого можна зробити висновок, що глаукома – це хронічне багатофакторне захворювання з пороговим ефектом, що характеризується дистрофічними порушеннями

всього зорового шляху від сітківки до коркового відділу зорового аналізатора і має в своїй основі порушення клітинної енергетики.

У той же час останні дослідження знаходять все більше підстав для відношення глаукоми до групи захворювань, в основі яких лежать процеси апоптозу, обумовлені експресією проапоптичних генів і білковою перебудовою вмісту клітин. Ці ефекти носять складний характер і визначають інтенсивність вікових змін в організмі, місцеву реакцію очей на вікові зрушення, анатомічні особливості дренажної системи і диска зорового нерву. Результатом розвитку активації апоптозу є загибель гангліозних клітин сітківки при ПВКГ, але питання про фактори індукування активації апоптозу залишається відкритим. Тут можуть грати роль як дефіцит нейротрофічного впливу, так і підвищення рівня утворення ендогенних індукторів апоптозу.

Fas-рецептор, також відомий як APO-1 або кластер диференціювання 95 (CD95) відноситься до сімейства рецептора TNF (TNFRSF6) і являє собою білок, який у людини кодується Fas-геном. Рецептор Fas є рецептором «смерті», який локалізований на поверхні клітин; його активація призводить до запуску запрограмованої загибелі клітини (апоптозу) за допомогою збірки сигнального комплексу, що індукує загибель клітини (death-inducing signaling complex – DISC) і подальшої активації каспази-8.

Ліганд CD95-L або FASL є специфічним агоністом для мембранної молекули Fas-рецептора. Це інтегральний білок мембрани, який може виходити в позаклітинне середовище і діяти як розчинний цитокін (фактор росту). Зв'язуючись зі своїм рецептором, CD95-L включає ланцюг передачі сигналу, що призводить до апоптозу. Є дані, які показують, що система CD95-L/CD95 може мати відношення до загибелі нейронів сітківки при оптичній глаукомній нейропатії. Амінокислотна послідовність FasL має значну гомологію з TNF α .

Таким чином, комплексне вивчення регуляторних внутрішньоклітинних факторів апоптозу при ПВКГ (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду) дозволить з'ясувати нові важливі ланки патогенезу глаукомної оптичної нейропатії та обґрунтувати патогенетичні засоби діагностики та прогнозування її розвитку після хірургічного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, строк виконання 2016-2020 рр.), в якій дисертант був співвиконавцем.

Мета дослідження – оптимізація діагностики та прогнозування розвитку та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми на підставі комплексного вивчення регуляторних внутрішньоклітинних факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду).

Завдання дослідження:

1. Дослідити ефективність різних сучасних методів хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми та особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії у найближчі та віддалені строки спостереження.

2. Вивчити у внутрішньоочній рідині рівень вмісту фактору некрозу пухлин- α (TNF α), його зв'язок зі статтю, віком, стадією первинної відкритокутової глаукоми, рівнем початкового внутрішньоочного тиску і тривалістю захворювання.

3. Вивчити у внутрішньоочній рідині вміст факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду), їх зв'язок зі статтю, віком, стадією первинної відкритокутової глаукоми, рівнем початкового

внутрішньоочного тиску і тривалістю захворювання.

4. Вивчити роль фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду) у внутрішньоочній рідині в прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми.

5. Встановити межові значення фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду), при яких має місце прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми.

6. На підставі отриманих даних розробити математичну модель прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми.

Об'єкт дослідження: первинна відкритокутова глаукома (МКБ-10: H40).

Предмет дослідження: глаукомна оптична нейропатія, фактори апоптозу sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганда у внутрішньоочній рідині.

Методи дослідження: загальноклінічні (загальний аналіз крові та сечі, рівень глюкози у венозній плазмі натще, коагулограма, згортання та тривалість кровотечі, електрокардіографія, рентгенографія придаткових пазух носа та огляд оториноларинголога, стоматолога, терапевта, при необхідності – кардіолога), офтальмологічні (візометрія, статична периметрія Humphrey, показник MD, показник PSD, тонометрія, рефрактометрія, кератопахіметрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія (RNFL, GCC, Disk area, C/D Vert.Ratio, C/D Horis.Ratio, C/D AreaRatio, C/D Rimarea, Cup area, A-OCT), імуноферментні (дослідження у внутрішньоочній рідині факторів апоптозу – TNF α , FasL, sAPO-1/Fas), статистичні (пакет програм SPSS 11.0, MedStat, тест Tukey HSD, середня (M) та її стандартне відхилення (SD), критерій Фішера, t-критерій Стьюдента, метод арксинус перетворення Фішера, технологія багатфакторної логістичної регресії з

покроковим включенням незалежних змінних з програмного пакету GLZ (Statistica 10, StatSoft), інтервальний метод на основі статистики Вальда, діаграми операційної характеристики (ROC)).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані про вплив різних видів оперативних втручань при ПБКГ на прогресування ГОН. Встановлено, що частота прогресування ГОН у хворих ПБКГ через 3, 6 місяців і 1 рік після виконання ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press склала 4,35 %, 8,69 % і 12 % відповідно; після НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою – 1,25 %, 9,88 %, 13,6 % відповідно і статистично не відрізнялась. Виконання оперативних втручань, як фістулізуючого, так і непроникаючого типу не дало переваг в плані профілактики прогресування ГОН у хворих ПБКГ у віддалені строки спостереження.

Вперше у хворих на ПБКГ визначена діагностична значущість вмісту у внутрішньоочній рідині факторів апоптозу (TNF α , FasL, sAPO-1/Fas). Згідно до стадії ПБКГ вміст у ВОР TNF α та FasL збільшувався, а sFas/Apo-1 – зменшувався ($p < 0,001$). Найбільший абсолютний приріст у ВОР був відмічений для TNF α . Після оперативного лікування ПБКГ за наявності прогресії ГОН вміст у внутрішньоочній рідині TNF α і FasL був вищим, тоді як вміст sFas/Apo1 – меншим ($p < 0,001$). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/Apo-1 (у 2,5 рази), меншою для TNF α (у 1,7 рази) і FasL (у 1,6 рази).

Вперше, на підставі багатofакторного регресійного аналізу, встановлено, що прогресію ГОН протягом року після оперативних втручань визначають вміст у ВОР TNF α і sFas/Apo-1, а також ВОТ через три місяці після операції. На підставі цих показників розрахована модель прогнозу прогресії ГОН (AUC=0,978 \pm 0,170; 95% ВІ 0,945-1,000; $p < 0,001$). Точність моделі склала 95,4%.

Однофакторний логістичний регресійний аналіз довів вплив вмісту у ВОР TNF α , FasL і sFas/Apo-1 на наявність або відсутність прогресії ГОН в

післяопераційному періоді. Знаки β -коефіцієнтів вказували на пряму залежність ймовірності прогнозу від вмісту у ВОР до операції TNF α і FasL і зворотну – від вмісту sFas/Apo-1. Чутливість розрахованих моделей щодо прогресії ГОН склала 100,0%.

Практична значимість отриманих результатів. Розроблений і впроваджений в практику метод прогнозування прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ.

Розраховані межові критичні значення вмісту у ВОР маркерів апоптозу, при яких безпомилково прогнозується прогресія ГОН протягом року після оперативних втручань: TNF α – більше 3,04 пг/мл; FasL – більше 42,67 пг/мл, sFas/Apo-1 – менше 0,45 нг/мл.

Впровадження в практику. Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес кафедр офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України та кафедрі очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Основні практичні результати дисертаційного дослідження були впровадженні в діяльність: КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро); КНП «Міська клінічна лікарня № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана» (м. Харків); КНП «Чернігівська обласна лікарня» (м. Чернігів); КНП «Міська лікарня № 3» (м. Запоріжжя); медичного офтальмологічного центру ТОВ «Візус» (м. Запоріжжя); медичного офтальмологічного центру ТОВ «ОК Новий зір» (м. Київ); медичного офтальмологічного центру ТОВ «ОПТИМАЛ-М» (м. Вінниця).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою роботою здобувача.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковому керівнику доктору медичних наук, професору Сергію

Юрійовичу Могілевському. У співпраці з науковим керівником визначена мета та завдання, методологія проведення дослідження.

Дисертант самостійно провів інформаційний пошук та аналіз сучасної наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Обстеження, клінічне спостереження та хірургічне лікування хворих на ПВКГ, їх подальший огляд у найближчі та віддалені строки спостереження проведено дисертантом самостійно.

Дисертантом самостійно виконано 150 оперативних втручань у пацієнтів із ПВКГ – 69 трабекулектомій з імплантацією шунта Ex-Press та 81 двоетапне лікування (1 етап – непроникаюча глибока склеректомія, 2 етап – лазерна десцеметогоніопунктура).

Забір внутрішньоочної рідини в ході оперативних втручань для імуноферментних досліджень були виконані здобувачем особисто.

Імуноферментні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – доктор медичних наук, професор Л. В. Натрус) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України.

Здобувачем особисто створено базу даних досліджуваних показників у пацієнтів з ПВКГ за допомогою комп'ютерних технологій обробки.

Статистична обробка результатів клінічних та імуноферментних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Математичні моделі прогнозування розвитку ГОН після різних видів хірургічного лікування ПВКГ, засновані на результатах проведених власних клінічних і імуноферментних досліджень і були розроблені дисертантом при консультативній допомозі доктора медичних наук, професора Лехан Валерії Микитівни.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були заслухані та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер'19» (Київ, 17-19 жовтня 2019); XXIII-th International scientific and practical conference «Theoretical and practical foundations of social process management» (San Francisco, USA, 29-30 June 2020); всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання офтальмології» (Одеса-Тернопіль, 23-24 вересня 2020); II scientific and practical conference «Development of scientific and practical approaches in the era of globalization» (Boston, USA, 28-30 September 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер'20» (Київ, 15-17 жовтня 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, які відповідають вимогам п. 11 Постанови Кабінету міністрів України № 167 від 06.03.2019 р. «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», в тому числі 2 роботи – статті в журналах, які відповідають «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 робота – стаття у закордонному виданні Євросоюзу, з наряду, з якого підготовлена дисертація. 6 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 117 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить анотації, вступ, 5 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (містить 316 найменувань), 2 додатки. Дисертація проілюстрована 15 таблицями та 13 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ У РОЗВИТКУ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПРИ ПЕРВИННІЙ ВІДКРИТОКУТОВІЙ ГЛАУКОМІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Первинна відкритокутова глаукома як соціальна та медична проблема

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є однією з актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з розповсюдженістю (поширеністю) захворювання, зростанням кількості випадків та інвалідізацією [4,11,24,65, 117,147]. ПВКГ характеризується збільшенням внутрішньоочного тиску, звуженням полів нормального зору, розвитком атрофії диску зорового нерву та його ексавацією [2,8,31,120]. Особливістю глаукоматозного процесу є тривалий безсимптомний перебіг, а підсумком захворювання – розвиток сліпоти [24,91,99,175]. Тому продовжується пошук нових високоінформативних критеріїв діагностики ПВКГ на ранніх етапах [15, 145,153,157,162,164,221,242,248,268,299].

В світі понад 40 мільйонів хворих на глаукому [23]. Серед інших видів глауком, ПВКГ є найбільш поширеною патологією [56,100,106,166, 266].

Не тільки в Україні, але і в інших країнах світу, ПВКГ є однією з пріоритетних проблем офтальмології у зв'язку з її великою медико-соціальною значимістю [1,25,91,99,139,197,229,238,239,249,289]. Програма Всесвітньої організації охорони здоров'я «Зір-2020. Право на зір» спрямована на вирішення проблем інвалідизації населення внаслідок захворювання органа зору. В Україні розроблена концепція Національної стратегії боротьби зі сліпотою до 2030 року, основними завданнями якої є покращення лікування та діагностики офтальмологічної патології,

зниження кількості випадків слабкозорості та сліпоти, підвищення якості життя пацієнтів з інвалідністю по зору та зменшення економічних витрат держави за рахунок втрати працездатності та соціальної допомоги [19].

ПВКГ посідає друге місце серед причин сліпоти в різних країнах [22]. Найбільш поширеним контингентом, що страждає від глаукоматозного процесу, є люди віком понад 60 років [22,83]. У зв'язку з подовженням тривалості життя, старіння населення поєднується зі збільшенням кількості хворих на глаукому [3,79,81,107,116,286,298]. Актуальним залишається питання своєчасної діагностики глаукоми [24,68, 252,261,280].

Первинна відкритокутова глаукома є мультифакторіальним захворюванням, в етіології якого відіграють роль різні чинники [111,115, 149,153,182,183,201,274]. До факторів ризику ПВКГ відносять цілий ряд чинників, серед яких: мігрень, наявність хронічних інфекційних захворювань, вік, статева та расова належність, спадковість, цукровий діабет, артеріосклероз та атеросклероз, нічне апное, міопія, гіперметропія середнього та високого ступеню, офтальмогіпертензія, синдром пігментної дисперсії, псевдоексfolіативний синдром, гіпертонічна чи гіпотонічна хвороба [40,50,56,79,83,108,116,135,237,281]. Крім того, визначається, що ряд препаратів, які використовуються для лікування соматичних захворювань, можуть модулювати ризик розвитку ПВКГ [309].

Розрізняють наступні стадії ПВКГ: початкова, розвинена, та, що далеко зайшла та термінальна [21]. В етіопатогенезі захворювання мають місце цілий ряд факторів, але причини швидкого прогресування лишаються не до кінця з'ясованими [22].

Патогенез ПВКГ включає [274]:

- порушення відтоку водянистої вологи;
- ушкодження диску зорового нерва;
- розвиток оптичної нейропатії;

- атрофію гангліозних клітин сітківки.

Трабекулопатія, при якій відбувається погіршення фільтраційної функції трабекулярної сітки, є основною причиною зниження відтоку внутрішньоочної рідини [4,274]. Трабекулопатія може розвиватися внаслідок цілого ряду причин [146,303]:

1) механічна деформація трабекулярної сітки при блокаді склерального синусу, збільшенні різниці тиску з обох боків та компресії її структур;

2) погіршення мікроциркуляції, та як наслідок, метаболічних порушень і гіпоксичних ушкоджень;

3) накопичення в трабекулярних структурах глікозаміногліканів, гранул пігменту;

4) ексфоліація;

5) порушення дренажної системи та збільшення об'єму рідини в передній камері;

6) акомодацийні порушення після 40 років;

7) аутоімунне ураження [54,118,138].

Розвиток первинної відкритокутової глаукоми пов'язаний із захворюваннями, що супроводжуються змінами судинного тону (артеріальна гіпертензія та гіпотонія, варіабельність артеріального тиску на протязі доби, гіперкінетичний характер кровообігу, схильність до різких знижень артеріального тиску вночі) [41]. Кореляція розвитку глаукоми з артеріальною гіпотонією може бути обумовлена погіршенням кровопостачання диску зорового нерву та його ішемією [115]. Але питання причинно-наслідкових зв'язків: зміни судинного тону → зміни внутрішньоочного тиску чи зміни внутрішньоочного тиску → порушення судинного тону дискутуються [17,42,72,146,210]. Збільшення притоку крові до передньої частини ока є компенсаторною реакцією, що спрямована на поліпшення обміну речовин у ціліарному тілі, але

збільшення продукції внутрішньоочної рідини викликає підвищення тиску: початкова офтальмогіпертензія перетворюється на глаукому [149].

Одним із регуляторів тону судин є оксид азоту (NO), який продукують ендотеліальні клітини. О. Ю. Опенковою зі співав. (2013) визначено збільшення його метаболітів в слізній рідині, що імовірно пов'язано з розвитком глаукоматозного процесу [109]. О.М. Гончарь (2016) пропонує включати в комплексне лікування первинної відкритокутової глаукоми донатори NO, стверджуючи, що завдяки використанню L-аргініну знижується концентрація ендотеліну та індукційної NO-синтази, зменшуються дистрофічні процеси перипапілярних нервових волокон і знижується прогресування погіршення зору [29,30].

Щодо ролі ендотеліальної дисфункції та стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем в патогенезі ПВКГ свідчать і дослідження І. М. Михейцевої (2011), використання мелатоніну як модулятора продукції NO та антистресового гормону позитивно впливало на кровообіг ока [88, 89]. Споживання овочів, що мають в своєму складі NO, мали сприятливий вплив на перебіг глаукоми [273].

В патогенезі глаукоми розглядається роль і порушень тканин судинної стінки, дезорганізація якої відбувається внаслідок зниження фібронектину, що в подальшому призводить до змін в інших структурах ока: склеральної тканини, дистрофічних змін дренажної системи та порушень відтоку внутрішньоочної рідини [43].

В патогенезі ПВКГ мають значення і зміни склерального компоненту: ригідність фіброзної оболонки при розвитку глаукоми призводить до зростання внутрішньоочного тиску, формується так зване «щільне» око [4,49,80,129,130,132,146,279]. Все більше уваги надається дослідженням біомеханіки ока у хворих на глаукому [49,187,202,272], зміни біомеханічних властивостей фіброзної оболонки відбуваються в усіх її відділах, в тому числі і в рогівці, тож корнеальний гістерезис та

центральна товщина рогівки можуть бути інформативними показниками ризику розвитку глаукоматозного процесу [84,144,165,234].

Розвиток глаукоми супроводжується загибеллю гангліозних клітин, в яких на ранніх етапах відбувається ушкодження мітохондрій, що свідчить про роль мітохондріальної патології в основі глаукоматозної оптичної нейропатії [123,175,218,244,247].

Суттєве місце в патогенезі ПВКГ займають зміни нейроендокринної регуляції: визначено дисбаланс гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної систем, що пов'язані з інволютивними процесами в організмі [79]. В дослідженні Н. С. Луценко (2008) показано позитивний ефект використання селективних модуляторів естрогенових рецепторів на стабілізацію и покращення зорових функцій незалежно від статі [79].

ПВКГ має також і генетичні основи; встановлено цілий ряд генів, що пов'язані з розвитком захворювання: ген *TIGR* (trabecularmeshwork induced glucocorticoid response) – індукована глюкокортикоїдами відповідь трабекулярної сітки; гени, що кодують білки міоцилін (*MYOC*), оптиневрін (*OPTN*), нейротрофін (*NTF4*), кавеолін, окуломедін (*OCLM*), пухлинний супресор (*TP53*), фактор некрозу пухлин (*TNF*), ноелін (*OLFM2*), мітофузін-1 та -2 (*MFN1, MFN2*), аполіпопротеїн Е (*APOE*), Е-кадгерін (*CDH-1*) та інші [75,76,91,115,141,206,231,243,253,312].

В патогенезі ПВКГ на сучасному етапі визначають також і запальний компонент, про що свідчать збільшення рівнів прозапальних цитокінів в слізній рідині, накопичення специфічних антитіл, головним чином проти трабекули та активація імунокомпетентних клітин [118,137,152,176,186].

Тож структурні зміни, що відбуваються в структурах ока при глаукомі пов'язані зі змінами кровообігу та судинної ауторегуляції, метаболізму, імунними порушеннями, зниженням потужності антиоксидантного захисту та нейропротекції, що призводить до

нейродистрофічних процесів в сітківці, загибелі гангліозних клітин та сліпоти [74,79,88,133,153,210,257,278]. Але патогенетичні механізми ПВКГ продовжують вивчатися з метою стабілізації глаукоматозного процесу, визначення більш ефективних методів лікування та попередження рецидивів захворювання [166,172,180,199,204,219,267,271,284,288,291,300,315].

1.2 Методики хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми

Лікування ПВКГ спрямоване на зниження рівня внутрішньоочного тиску, зупинку прогресування глаукоматозного процесу та збереження зору [3,14,16,66,167,214]. У зв'язку з мультифакторіальною природою захворювання в медикаментозну терапію захворювання залучають препарати, спрямовані на різні етіопатогенетичні чинники [77,82,121,124,135,173,311].

Основні антиглаукомні препарати спрямовані на зменшення внутрішньоочного тиску, зниження якого на 1 мм рт. ст. вже зменшує ризик прогресії глаукоми на 10% [160]. Для медикаментозного лікування ПВКГ використовують наступні групи препаратів: β -адреноблокатори, аналоги простагландинів, простаміди, холіномиметики, α -адреноміметики та інгібітори карбоангідрази [8,11,12,13,39,45,58,160,222].

Але використання антиглаукомних гіпотензивних препаратів має цілий ряд місцевих та системних побічних ефектів, що проявляються при тривалому застосуванні [39,66,217,310]. Імовірним є розвиток тахіфілаксії, у зв'язку з чим рекомендується виконувати заміну препарату з іншої фармацевтичної групи [12]. Тривале застосування препаратів із вмістом хлориду бензалконія стає причиною хронічного запалення кон'юнктиви [27,196].

Отже, не зважаючи на широкий вибір медикаментозних препаратів з

метою якісного лікування й ефективного зниження внутрішньоочного тиску та збереження зорових функцій ПКВГ використовують хірургічні, лазерні та комбіновані методи [14,35,44,52,119,140,159,163,213,260,297].

Хірургічні методи лікування спрямовані, в першу чергу, на зниження внутрішньоочного тиску за рахунок поліпшення відтоку рідини [33,35, 119]. Вони можуть бути проникаючі та непроникаючі [18,33]. При проникаючих хірургічних втручаннях створюються умови для відтоку внутрішньоочної рідини у субкон'юнктивальний простір, тобто формується фістула, а при непроникаючих – сполучення між передньою камерою та субкон'юнктивальним простором відсутнє, фіброзна оболонка ока повністю не порушується [64].

Перевагами непроникаючих операцій є [64]:

- відсутність травматичного ушкодження ціліарного тіла;
- збереження функціональних шляхів циркуляції внутрішньоочної рідини;
- відсутність перепаду внутрішньоочного тиску під час розтину передньої камери, і відповідно, імовірності відшарування сітківки;
- більш короткі строки реабілітації.

У 1962 М. М. Красновим була запропонована синусотомія, при якій склеральним доступом проводили видалення зовнішньої стінки шлемова каналу [33,64]. У 1978 році Б. Н. Алексєєв на підставі операції М. М. Краснова почав використовувати синускюретаж: після розтину синусу визначали стан інтрасклеральних випускників, при ретенції рідини за допомогою зонда видаляли ендотеліальний шар шлемова каналу, проводили нещільну фіксацію склеральної клапоті [64].

Ще однією з поширених методик хірургічного лікування глаукоми є синустрабекулектомія, що запропонована у 1968 році J. Cairns [180]. При синустрабекулектомії створюють сполучення між передньою камерою та підкон'юнктивальним простором за рахунок видалення частки

трабекулярної тканини.

Однією з основних непроникаючих методик є мікроінвазивна непроникаюча глибока склеректомія, розроблена у 1987 р. С. М. Федоровим та В. І. Козловим. Для покращення відтоку внутрішньоочної рідини із передньої камери ока формуються додаткові шляхи дренажного апарату та судинної системи ока, активація увеосклеральних путей та відтік вологи під кон'юнктиву [51,119]. При непроникаючій глибокій склеректомії видаляють задню стінку шлемова каналу та із частини десцеметової оболонки формують мембрану для відтоку рідини між шарами склери під кон'юнктиву. Дана методика знижує ризик розвитку катаракти, інфекційних ускладнень і використовує природні шляхи руху внутрішньоочної рідини скрізь зовнішню стінку трабекули та периферичної ділянки десцеметової мембрани.

З метою зменшення рубцевих утворень О. І. Лебедев запропонував мікроінвазивне втручання: відсікати глибокий склеральний клапоть із зовнішньою стінкою синусу та стромою рогівки на 1 мм від трабекулярної зони до центру рогівки, а поверхневий склеральний клапоть вкорочувати на 1,5-2 мм без зшивання на кутах [64].

Вискоканалостомія, яка запропонована R. Stegmann у 1995 році, проводиться з розширенням шлемова каналу та введенням вискоматеріалів – вискоеластика Healon в шлемів канал [120]. Однак ушкодження внутрішньої стінки шлемова каналу за рахунок введення вискоеластика переводить дану методику до групи проникаючих втручань. В подальшому R. Stegmann вдосконалив свою методику за рахунок введення в просвіт синусу нитки, яка отримала назву каналопластика [64].

На сучасному етапі для інтенсифікації відтоку водянистої вологи використовують катетери, полімерні дренажі, силіконові трубочки. Для виготовлення дренажів застосовують колагенові матеріали, гіалуронову кислоту, сульфатировані глікозаміноглікани, аутоотканини [64].

Інвазивні методи, що спрямовані на розширення природних шляхів чи створення штучних шляхів відтоку, запускають запалення з активацією проліферативного процесу [311]; тож знаходження вискоматеріалів всередині шлемового каналу спрямоване на попередження розвитку фіброзу. При проведенні вискоканалостомії внутрішньочний тиск знижується повільно, що попереджає таке ускладнення, як відшарування сітківки. В післяопераційному періоді з метою гальмування проліферативної активності використовують стероїдні протизапальні засоби, інгібітори фактору росту ендотелію судин та цитостатики (антиметаболіти) [120,179,207,208,258,292].

Низка хірургічних методів спрямована на формування додаткових шляхів відтоку рідини з використанням різноманітних засобів для поліпшення дренажної системи ока [67,148,301,311]. Недоліком дренажних засобів хірургічних втручань є можливість розвитку інкапсуляції використаних імплантів, а активація проліферативних механізмів призводить до рецидиву захворювання зі збільшенням офтальмотонусу та розвитком офтальмогіпертензії [119]. На ефективність хірургічного лікування впливає цілий ряд факторів: вік пацієнта, обтяжений анамнез, особливості перебігу глаукоми, наявність післяопераційних ускладнень[27].

З метою зменшення надмірних проліферативних процесів, що нівелюють ефективність хірургічного лікування, використовують наступні методичні прийоми [27,225,301]:

- оптимізація інвазивного втручання з мінімізацією операційної травми та кровотечі;
- використання дренажів з матеріалів, що зменшують рубцювання;
- використання до, по ходу та після операції препаратів, що гальмують проліферацію тканин (5-фторурацил, мітоміцин С, циклоспорин А та інші).

Загалом, недоліками хірургічного лікування є швидке формування

рубців, облітерація зони хірургічного втручання та рецидив захворювання, тому продовжується пошук нових методів вдосконалення інтравазійних засобів лікування [18,34,148,209].

Інші методи операційних втручань спрямовані на зменшення виділення водянистої вологи – циклодеструкція, при цьому поширеними в медичній практиці є лазерна циклокоагуляція, циклодіатермія та циклокріокоагуляція [64]. Метою лазерного лікування також є поліпшення дренажної системи ока, а найбільш поширеною методикою є селективна лазерна трабекулопластика [159,169,196,235,246,306,316]. При даному методі лікування використовується вплив лазерного випромінювання на трабекулу, внаслідок якого відбувається деструкція пігментних клітин і покращується відтік внутрішньоочної рідини [47]. Відповідно до типу лазера і параметрів використання лазерного імпульсу розрізняють аргон-лазерну трабекулопластику, селективну лазерну трабекулопластику та мікроімпульсну діодну трабекулопластику [103]. Для лікування ПВКГ може використовуватися непроникаюча склеротомія з подальшою лазерною трабекулотомією (ЛТТ) [126].

Остаточні механізми лазерного впливу на тканини ока ще не з'ясовані, імовірними є структурні зміни юкстаканалікулярного позаклітинного матриксу зі збільшенням відтоку водянистої вологи [128, 285]. Отже, ЛТТ спрямована на зниження внутрішньоочного тиску до рівня цільового, що сприяє зменшенню ішемії сітківки та диску зорового нерву [126,169].

Для пролонгації гіпотензивних ефектів хірургічні методи лікування доповнюють використанням різноманітних фізичних факторів [53,121]. З метою інтенсифікації гемодинаміки ока та метаболічних процесів, нормалізації трансканілярного обміну речовин, інтенсифікації оновлення фосфоліпідів клітинних мембран використовують фосфенелектростимуляцію [122]. Транскраніальна магнітотерапія

застосовується з метою впливу на трансмембранний потік іонів, стимуляцію метаболічних процесів та відновлення провідності нервових волокон, що призводить до покращення зорової функції й уповільнення глаукомної оптичної нейропатії [53,85].

Ефективність лікування ПВКГ оцінюють за наступними критеріями[12]:

- нормалізація офтальмотонусу та внутрішньоочного тиску;
- стабілізація зорових функцій за даними периметрії;
- зупинка прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

1.3 Причини та механізми розвитку глаукомної оптичної нейропатії

Сучасними дослідженнями показано, що глаукомна нейропатія виходить за межі локального порушення, оскільки поширення дегенеративних процесів відбувається до рівня колінчастого тіла та центрального відділу зорового аналізатору [2,26,115,190,191,223,302, 304, 314]. Такими методами, як скануюча лазерна поляриметрія та оптична когерентна томографія діагностують структурні зміни на рівні зорового нерву та сітківки ще до функціональних проявів глаукоми [142,211,227]. Нейрофізіологічними методами встановлено, що вже на початковій стадії ПВКГ відбуваються зміни біоелектричної активності гангліозних клітин, подовження тривалості латентного періоду [143].

Основними ознаками глаукомної оптичної нейропатії є:

- 1) зміщення гратчастої пластинки;
- 2) збільшення центральної екскавації, звуження неврального кільця аж до його зникнення при термінальній стадії;
- 3) мікротромбози судин сітківки та поява геморагій на диску зорового нерву;
- 4) атрофічні зміни в перикапілярній хоріоїдеї, гангліозних клітинах сітківки та нервових волокнах [55].

Патогенез глаукомної оптичної нейропатії включає [14,68,90,200, 205,228,266,278]:

- 1) підвищення офтальмотонусу;
- 2) зменшення лікворного тиску в ретробульбарному відділі зорового нерва;
- 3) деформацію гратчастої пластинки склери та защемлення нервових волокон в її каналцях;
- 4) нейротоксичний вплив глутамату в сітківці та диску зорового нерву (ДЗН);
- 5) порушення мікроциркуляції в ДЗН;
- 6) метаболічні порушення та гіпоксичне ушкодження ДЗН;
- 7) порушення аксоплазматичного транспорту в аксонах гангліозних клітин сітківки;
- 8) деструкцію нервових волокон ДЗН [107].

Ішемія-реперфузія та збільшення внутрішньоклітинного кальцію призводять до інтенсифікації вивільнення вільних радикалів, які викликають оксидативні ушкодження білків, нуклеїнових кислот, ліпідів. Оксидативний стрес може викликати як пряму цитотоксичну дію на клітини, так і опосередковано – через оксидативні ушкодження сигнальних механізмів. При цьому відбувається не тільки ушкодження клітин сітківки, але й структур фільтруючого апарату – трабекулярної сітки, що, в свою чергу, порушує відтік внутрішньоочній рідини, збільшує рівень ішемії та замикає порочне коло патогенезу [90]. На тлі активації оксидативного стресу при глаукоматозному процесі спостерігається зниження активності антиоксидантної системи (активність таких ферментів як каталаза та супероксиддисмутаза зменшується) [90,174].

При ПВКГ змінюється мікрооточення гангліозних клітин [203]: відмічено зниження кількості олігодендроцитів, що забезпечують мієлінізацію нервових волокон та активацію астроцитів і фагоцитів [149].

Фактор некрозу пухлин- α (TNF α), рівень якого збільшують активовані астроцити, індукує апоптоз гангліозних клітин сітківки; відмічено кореляцію між його рівнем в сітківці та швидкістю загибелі гангліозних клітин [115,264]. Під впливом TNF α чи TGF β 2 відбувається активація матриксних металопротеїназ (MMP), які призводять до деградації компонентів міжклітинної речовини, ремодулюють тканину диску зорового нерву, порушують гемофтальмічний бар'єр (рис. 1.1) [73, 193].

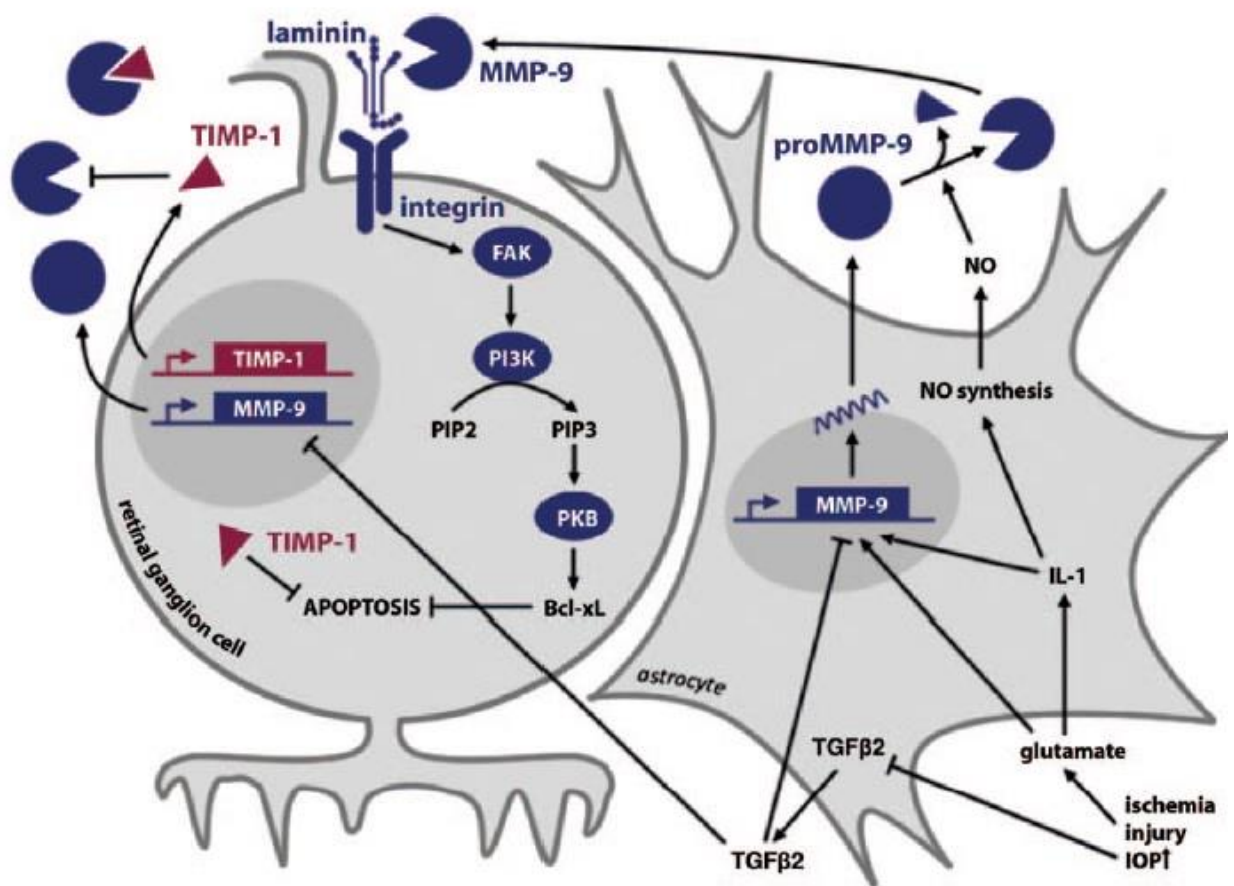


Рис. 1.1 Активація матриксних металопротеїназ та апоптозу гангліозних клітин [193]. MMP9 – матриксна металопротеїназа 9, NO – оксид азоту, IL-1-інтерлейкін 1, TGF β 2 – трансформуючий фактор росту β 2, TIMP-1 – тканинний інгібітор металопротеїнази 1, FAK – фокальна адгезійна кіназа, PI3K – фосфатиділінозитол кіназа 3, Bcl-xL – антиапоптотичний білок, IOP – внутрішньочинний тиск

Астроцити продукують також і індукцибельну синтазу оксиду азоту, під впливом якої збільшується продукція NO та пероксинітриту, що також

ініціює запуск апоптозу гангліозних клітин сітківки (рис. 1.1) [2,149,193, 270]. Імовірний вклад в розвиток глаукомної оптичної нейропатії вносить також і ендотеліальна дисфункція, що характеризується дисбалансом вазоконстрикторних та вазодилататорних речовин [263]. На тонус судин сітківки впливають як ендотелін-1, так і NO, дисбаланс регуляторів судинного тонуусу корелює з рівнем офтальмотонуусу [90].

Крім того, дисфункції ендотелію сприяє і порушення ліпідного обміну, а саме збільшення ліпопротеїдів низької щільності та дуже низької щільності, тригліцеридів та загального холестерину. Поліненасичені жирні кислоти мають протективний вплив на ендотелій, знижують рівні прозапальних цитокінів – інтрелейкіну-6 та TNF α та активність запального процесу [277].

В останні роки глаукомну оптичну нейропатію порівнюють з такими нейродегенеративними захворюваннями, як хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона і вказують на спільність в обох випадках мітохондріальної дисфункції [38,54,107,189]. Аксональний транспорт речовин та передача нервового імпульсу – енергозалежні механізми, мітохондрії забезпечують енергією необхідні для функціонування синапсів іонні насоси, тож мітохондріальна дисфункція, що виникає внаслідок оксидативного стресу призводить до порушення аксонального транспорту та сприяє розвитку аксональної дегенерації [90,218,240]. Як і при хворобі Альцгеймера, глаукома супроводжується накопиченням β -амілоїду, який в свою чергу ініціює апоптоз гангліозних клітин сітківки [191,232,254,308].

Нейротрофіни – сімейство протеїнів, що сприяють розвитку, функціонуванню та виживанню нейронів при ішемії та гіпоксії, основні з них: фактор росту нервів (NGF – nerve growth factor), нейротрофічний фактор мозку (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), нейротрофін 3 (NT-3 – neurotrophin-3), нейротрофін 4/5 (NT-4/5 – neurotrophin-4/5) [149]. Перелічені нейротрофічні фактори синтезуються в клітинах сітківки та

підтримують функціонування гангліонарних клітин сітківки [175,198].

У пацієнтів з ПВКГ зміни диску зорового нерву, нервових волокон та зменшення кількості гангліозних клітин відбуваються, в тому числі, і внаслідок мікроциркуляторних порушень та гіпоперфузії [257,269], про що свідчить зменшення поверхні судинного сплетіння сітківки [78]. У зв'язку з розвитком нейродегенеративних процесів при глаукомі в медикаментозне лікування захворювання пропонується включати блокатори кальцієвих каналів, що мають захисний ефект для нейронів сітківки внаслідок кальцій-залежного збільшення глутамату та блокатори NMDA-рецепторів [20,170]. З метою впливу на складний каскад механізмів глаукомної оптичної нейропатії рекомендується декілька видів нейропротекції: пряма та непряма, первинна та вторинна [2,124,136].

1.4 Апоптоз зорового нерву як основний фактор розвитку глаукомної оптичної нейропатії

Апоптоз – генетично запрограмована загибель клітин, даний процес є основою для видалення клітин в період онтогенезу, його реалізація залежить від функціонування цілого ряду регуляторів та забезпечує нормальне функціонування органів та організму в цілому [28, 155]. Але надмірна індукція чи інгібіція апоптозу є складовою патогенезу ряду захворювань [59,110,161,212]. Сучасні дослідження все більше вказують на відношення глаукоми до групи захворювань, в основі яких лежать процеси апоптозу [6,115,185,233,251,255,265].

Механізми запуску апоптозу нейронів зорового нерву при ПВКГ продовжують вивчатися, певними тригерами є [2,6,37,54,188,277]:

- мітохондріальна дисфункція;
- ендотеліальна дисфункція;
- ексайтотоксичність та гліальна дисфункція;
- оксидативний стрес;

- запалення;
- порушення аксонального транспорту.
- гемодинамічні порушення диску зорового нерву та біомеханічна деформація гратчастої пластинки склери [250].

Надмірна активація глутаматом NMDA-рецепторів призводить до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, який в свою чергу запускає внутрішній путь ініціації апоптозу, активує внутрішньоклітинні нуклеази, протеази, ліпази, генерацію вільних радикалів та NO [48, 49,155]. Показано, що призначення блокаторів кальцієвих каналів зменшує ступінь апоптозу гангліозних клітин сітківки та прогресування глаукомної оптичної нейропатії [2].

Апоптоз гангліозних клітин пов'язаний з порушенням аксонального транспорту, звільненням великої кількості вільних радикалів, фактору некрозу пухлин [115]. Аксональний транспорт – транспорт речовин як в прямому напрямку від тіла нейрону до синапсу, так і в зворотному – від синапсу до тіла, при цьому відбувається переміщення білків, амінокислот, нейротрансмітерів, ферментів [149]. За рахунок аксонів відбувається передача імпульсів до зовнішніх колінчастих тіл, в супрахіазальні відділи та гіпоталамус, крім того до самих нейронів потрапляють нейротрофічні фактори [54,149].

Встановлено цілий ряд нейротрофічних факторів, необхідних для повноцінного функціонування нейронів: гліальний нейротрофічний фактор, трансформуючий фактор росту, фібробластний фактор росту, фактор росту нервів, нейротрофіни-3 та -4 [149].

Серед маркерів апоптозу найбільш дослідженим є Fas-рецептор, так званий «рецептор клітинної смерті», зв'язок якого з відповідним лігандом призводить до активації каспази-3 та запуску апоптозу (рис. 1.2) [86,216]. Fas-рецептор має також і іншу назву – APO-1, а відповідно до номенклатури кластерів диференціювання – CD95 [86,155].

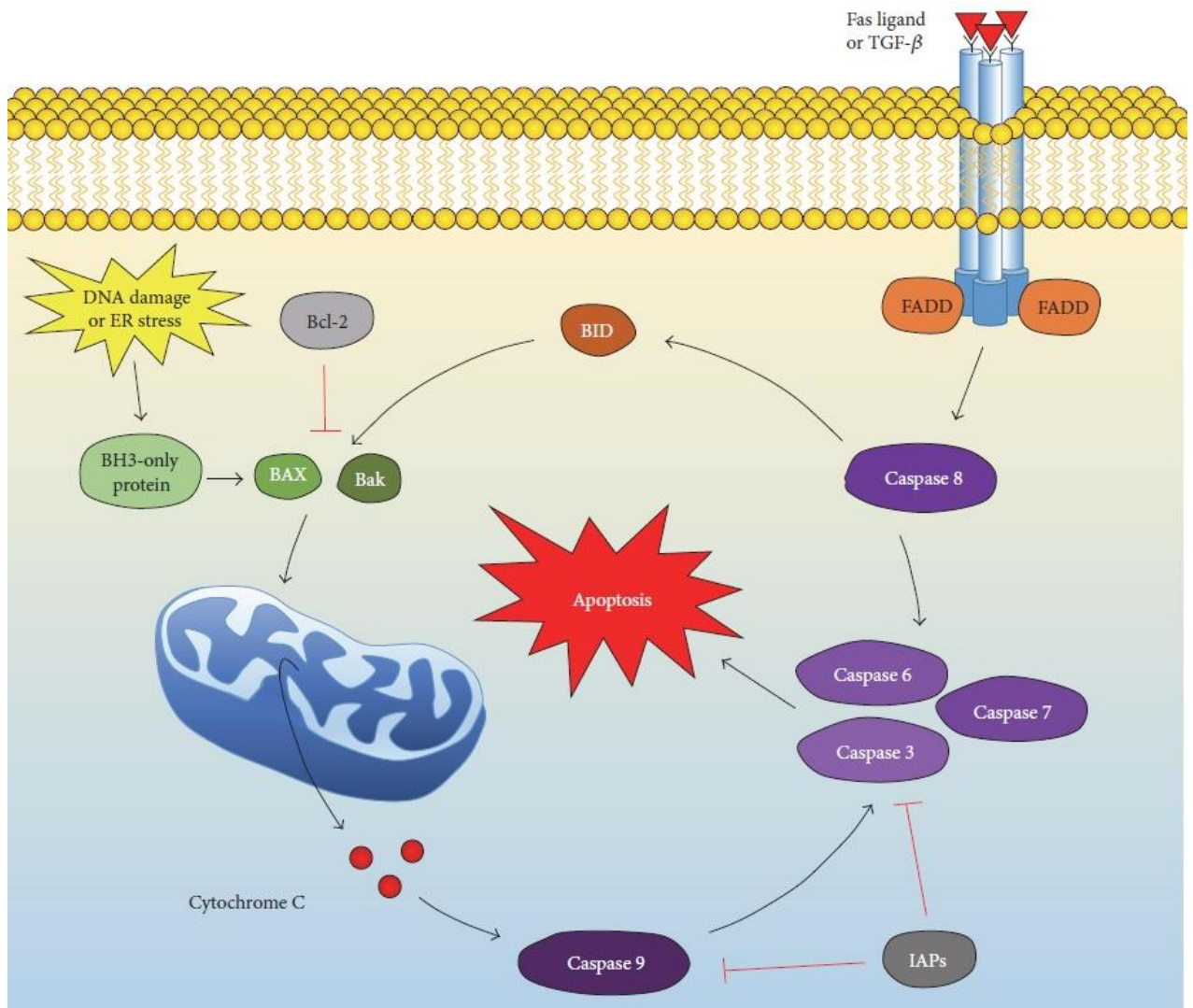


Рис. 1.2 Шляхи активації апоптозу (зовнішній та внутрішній) [216].
 FADD – цитоплазматичний білок, асційований з «доменом смерті», IAPs – протеїни-інгібітори апоптозу, DNA – ДНК, BH3 only protein, BAX, BID, Bak – проапоптотичні білки, ER – ендоплазматичний ретикулум, Cytochrome C – цитохром С, TGFβ – трансформуючий фактор росту β, Caspase 3,6,7,8,9 – каспази 3,6,7,8,9

Fas-рецептор має трансмембранну локалізацію, на поверхні клітини він зв'язується з Fas-лігандом (FASL) [220], який також є трансмембранним білком, але може існувати і в секреторній формі. Секреторна форма FASL нестабільна і, як правило, не виступає в якості апоптоз-індукуючого фактору. В цитоплазмі клітини знаходиться фрагмент Fas-рецептору DD (death domen) «домен смерті», який взаємодіє з цитоплазматичним білком FADD (FAS-associated protein with death domen) – білком, що розпізнає «домен смерті» рецептору FAS [86].

Зв'язок FASL з рецептором призводить до формування на внутрішній стороні мембрани клітини комплексу FAS/FADD/каспаза-8 – DISC (death-inducing signaling complex) [290]. Формування комплексу DISC реалізує два імовірних шляхи індукції апоптозу:

- 1) розщеплення прокаспази-8, конвертація прокаспази-3 в каспазу 3, деградація білків клітини, активацію ендонуклеаз та прокаспаз-6 і -7;
- 2) утворення під впливом каспази-8 фактору tBID, вбудовування білка BAX в мембрану мітохондрій та вихід цитохрому C, формування апоптосоми, що вивільнює каспазу-9 і ініціює апоптоз.

Поряд з FASL, активацію апоптозу ініціює і $\text{TNF}\alpha$, для якого визначені дві форми рецепторів: TNFR1 та TNFR2 [86]. Взаємодія $\text{TNF}\alpha$ з TNFR1 також приводить до формування комплексу DISC і активації апоптозу, а зв'язок $\text{TNF}\alpha$ з TNFR2 ініціює MEKK1-каскад (міоген-активовану кіназу): через MAPK/ERK кіназу-1 до активації JNK та каспази-8 [86].

NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) – транскрипційний фактор, під впливом якого знаходяться гени цитокінів, факторів росту, хемокінів, рецептори імунокомпетентних клітин та інші [287]. NF- κ B – це комплекс гомо- та гетеродимерів різноманітних NF- κ B/Rel-білків (p50 або NF- κ B1, p52 або NF- κ B2, p65 або RelA, RelB та c-Rel), що має здатність зв'язуватися з ДНК. До факторів, які активують NF- κ B відносять різноманітні окислювачі (ацетальдегіди, активні форми кисню, перекис водню, NO), цитокіни (IL-1, IL-2, $\text{TNF}\alpha$, $\text{TNF}\beta$, IL-17, IL-18), фактори росту, стресові чинники (гіпоксія, ішемія-реперфузія), віруси (Епштейна-Барр, цитомегаловірус, ВІЛ) та інші. Активація NF- κ B може відбуватися по канонічному та неканонічному сигнальним шляхам [57].

Зниження апоптозу клітин під впливом NF- κ B обумовлене збільшенням рівня інгібіторів апоптозу c-IAP1, c-IAP2 та XIAP, а також взаємодією з рецепторами TNFR1 та TNFR2.

Важливу роль в регуляції апоптозу має ген-онкосупресор *TP53* і відповідний білок p53, який здатний зупиняти клітинний цикл на стадіях G1 та G2, а також ініціювати апоптоз через транслокацію APO1 до плазмолеми та FAS/APO1-залежний механізм; чи шляхом активації проапоптотичних генів сімейства *Bcl-2* (*Bax*, *Bad*, *Bid* та інші) [32, 102, 158, 216]. Ген *TP53* знаходиться в неактивному стані в цитоплазмі клітини, його активацію викликають гіпоксія, ушкодження ДНК, онкогени, дефіцит деяких нутрієнтів [62]. За умов активації проапоптотичних генів сімейства *Bcl-2* та відповідних білків в мітохондріальній мембрані з'являються канали, через які до цитозолу надходить цитохром С, що й призведе до активації внутрішнього шляху апоптозу [158].

Резюме до розділу 1

ПВКГ залишається актуальною медико-соціальною проблемою у зв'язку з ростом захворюваності, широкою поширеністю, високим рівнем інвалідизації. Серед проблем, що потребують подальших досліджень рання діагностика та профілактика; розширення концепції патогенезу захворювання; розробка ефективних методик лікування, в тому числі вдосконалення хірургічних методів та вирішення проблем рецидиву захворювання й прогресування глаукомної оптичної нейропатії. Ключовими ланками патогенезу ПВКГ є порушення відтоку водянистої вологи, ушкодження диску зорового нерва, розвиток оптичної нейропатії, атрофія гангліозних клітин сітківки.

Для лікування захворювання використовуються медикаментозні, хірургічні, лазерні, фізіотерапевтичні та комбіновані методи лікування, але не зважаючи на широкий арсенал методів і методик, для ПВКГ характерними є рецидиви та прогресування патологічного процесу. Незадовільні результати лікування ПВКГ обумовлені розвитком глаукомної оптичної нейропатії, патогенез якої продовжує вивчатися.

Ушкодження та загибель гангліозних клітин сітківки супроводжуються залученням в патологічний процес усіх структур зорового аналізатора. Одним із основних механізмів ушкодження гангліозних клітин сітківки є апоптоз. Пусковими механізмами апоптозу виступають: інтенсифікація оксидативного стресу, ексайтотоксичність глутамату, збільшення внутрішньоклітинного рівня кальцію, порушення аксонального транспорту, мітохондріальна дисфункція.

Зважаючи на ключову роль апоптозу в патогенезі оптичної нейропатії при ПВКГ доцільним є досконале дослідження факторів-регуляторів апоптозу, а саме: sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду та TNF α , вивчення їх зв'язку з особливостями перебігу та прогресуванням ПВКГ.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн дослідження. Загальна характеристика роботи

Клінічні дослідження відбувались у КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро).

Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі хворі, що приймали участь у дослідженні, підписували інформовану згоду.

Під нашим наглядом знаходилось 150 хворих (150 очей) з ПВКГ I-III стадій. Давність захворювання склала 3-10 років. Чоловіків було 72, жінок – 78. Вік пацієнтів склав 39-69 років. Рівень ВОТ коливався від 15,0 до 34,0 мм рт. ст. і в середньому склав $28,5 \pm 3,0$ мм рт. ст. Всі пацієнти отримували місцево гіпотензивні препарати у вигляді інстиляцій до 4 разів на день.

Загальні критерії включення:

- хворі на ПВКГ I-III стадій;
- хворі віком від 39 до 69 років;
- хворі, які отримували місцеву гіпотензивну терапію;
- хворі,

Загальні критерії виключення:

- хворі, яким раніше виконувалось хірургічне чи лазерне лікування ПВКГ;
- хворі, яким потрібно хірургічне лікування вікової катаракти;
- хворі, які раніше перенесли захворювання очного дна (передня та задня ішемічна оптиконеуропатія, неврити зорового нерву та інші його захворювання);
- хворі, яким раніше виконувалось оперативні втручання на органі

зору, або його придатковому апараті;

- хворі на всі типи цукрового діабету;
- хворі на гострі та хронічні захворювання ЦНС та із черепно-мозковою травмою в анамнезі;
- хворі з гіпертонічною хворобою III-IV стадії;
- хворі з хронічними системними захворюваннями;
- хворі з хронічними захворюваннями ЛОР органів;
- хворі з хронічними захворюваннями щелепо-лицьової частини;
- хворі з хронічними інфекційними хворобами;
- хворі з ВІЧ та СНІД.

Першу групу спостереження склали 69 хворих (69 очей), яким була виконана трабекулектомія (ТЕТ) з імплантацією шунта Ex-Press.

Показаннями до виконання операцій фістулізуючого типу – трабекулектомії з імплантацією шунта Ex-Press були:

- неможливість виконання інших видів лікування таких, як медикаментозне чи лазерне;
- неможливість виконання інших видів терапії внаслідок їх непридатності в конкретному випадку (високий ризик отримання побічних дій, загальна низька прихильність пацієнта інших видів лікування);
- відсутність результатів медикаментозної терапії та неможливість проведення лазерної терапії внаслідок морфологічних змін ока;
- відсутність ефективності проведення інших видів терапії, яка виражалась у неможливості отримання цільового внутрішньоочного тиску;
- неможливість проведення інших видів терапії на момент звернення пацієнта внаслідок діагностування високої стадії захворювання та високого ступеня внутрішньоочного тиску.

Другу групу спостереження склали 81 хворий (81 око), яким було

виконано двоетапне лікування: 1 етап – непроникаюча глибока склеректомія (НГСЕ); 2 етап – лазерна десцеметогоніопунктура через 2 тижні після 1 етапу.

Показаннями для проведення операцій непроникаючого типу – непроникаючої глибокої склеректомії з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою були:

- хворі з I та II стадіями ПВКГ;
- хворі, як потребують раннього оперативного втручання;
- пацієнти з рівнем ВОТ А та В;
- пацієнти з високим рівнем добового коливання ВОТ;
- пацієнти із єдиними оком, що бачить;
- пацієнти з високою міопією;
- пацієнти з високим ризиком геморагічних та інших операційних та післяопераційних ускладнень;
- пацієнти з високим ризиком післяопераційної гіпотонії.

Обидві групи спостереження були статистично однорідними за статтю, віком і стадією ПВКГ. Операції були виконані під місцевою анестезією, однією бригадою хірургів.

Вивчали вплив ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press і НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою на прогресування ГОН.

Прогресування ГОН у хворих на ПВКГ оцінювали по змінам поля зору за показниками периметрії Humphrey та даним ОСТ (товщина шару нервових волокон сітківки і параметрів ГКС).

Забір внутрішньоочної рідини здійснювали у 69 пацієнтів (69 очей) через парацентез передньої камери на початку операції шляхом аспірації 0,05-0,1 мл через одноразовий шприц (Hemoplast, Etalon +, Україна). Проводили визначення маркерів апоптозу (TNF α , FasL і sFas/Apo-1) у ВОР методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Bender MedSystems» (Австрія). Проводили двократне розведення

проб, результати виражали у пг/мл (TNF α та FasL) та у нг/мл (sFas/Apo-1).

Групу контролю склали 25 пацієнтів (25 очей) з віковою катарактою без ПВКГ у яких також вивчали рівень маркерів апоптозу (TNF α , FasL і sFas/Apo-1) у ВОР. Забір внутрішньоочної рідини проводили в ході факоемульсифікації катаракти.

2.2 Методи офтальмологічних досліджень

Всім пацієнтам до оперативного втручання, через 3 та 6 місяців і 1, 1,5 та 2 роки виконували:

- візометрію;
- статичну периметрію на приладі Humphrey Field Analyzer model 540i фірми Carl Zeiss Meditec в програмі 30-2 Threshold для дослідження локальних дефектів поля зору, показників MD (інтегрального показника відхилення рівня світлочутливості в полі зору в залежності від вікової норми та не більше 5,8 dB) та показників PSD (ступеня локальних дефектів, не більше 1,78 dB);
- тонометрію;
- рефрактометрію;
- кератопахіметрію;
- біомікроскопію;
- гоніоскопію;
- офтальмоскопію за допомогою лінз Volk Double aspheric або Ocular Small Pupil;
- оптичну когерентну томографію (ОСТ) на приладі Optovue RTVue 100-2 (версія програми A6.11.0.12; для об'єктивізації прогресування ГОН досліджували показники RNFL-шару нервових волокон сітківки та GSS-комплексу гангліозних клітин), при необхідності виконували дослідження переднього відрізка ока (А-ОСТ)).

Стадію захворювання визначали за допомогою класифікації

периметричних змін глаукоми [68].

2.3 Методи клінічних досліджень

2.3.1 Передопераційна підготовка

Передопераційна підготовка включала до себе нормалізацію ВОТ за допомогою додаткового призначення місцевих гіпотензивних препаратів та при необхідності – внутрішньо діуретики. Також всім пацієнтам призначали за 3 доби до операції інстиляції в око крапель, що включають нестероїдні протизапальні препарати і антибіотики широкого спектру дії 3-4 рази на день. Також у всіх пацієнтів виконували контроль АТ та при необхідності його знижували.

В разі наявності супутньої серцево-судинної патології за 1 місяць до оперативного втручання всі пацієнти проходили детальне обстеження у терапевта або кардіолога; з метою нормалізації загального стану призначали необхідне лікування. При необхідності лікування проводили в терапевтичному стаціонарі, в якості підготовки до оперативного втручання

2.3.2 Метод хірургічного лікування ПВКГ – трабекулектомія з імплантацією шунта Ex-press

Хворим на ПВКГ була виконана трабекулектомія з імплантацією шунта Ex-press. Після триразової епібульбарної анестезії розчином алкаїну і ретробульбарної анестезії 2 % розчином лідокаїну, інстиляцій розчину бетадину, 0,5 % розчину левофлораксацину в кон'юнктивальну порожнину, операційне поле обробляли бетадином, вставляли повікорозширювач. Виконували напівмісячний розріз слизової оболонки в 7 мм від лімба. Слизову оболонку відсепарували основою до лімбу. Судини, які кровоточать, коагулювали. Здійснювали забір внутрішньоочної рідини. Виконували лімбальний парацентез за допомогою інсулінового шприца з 30-G голкою методом, описаним R. Tripathi (1989) [292, 293, 294]. Обсяг

взятої ВОР становив 0,1 мл. Передню камеру відновлювали розчином BSS. Нескрізними надрізами (2/3 товщини) окреслювали прямокутник підставою у лімба (4,0x4,0 мм). Виконували ламелярне розшарування склери. Склеральний клапоть сепарували до прозорої тканини рогівки. В області переднього прикордонного кільця Швальбе виконували перфорацію голкою 25-G в передню камеру. Через перфораційний канал вводили фільтраційний шунт Ex-press 200. Накладали вузлові шви на край склерального клаптя. На розріз кон'юнктиви і тенової капсули накладали обв'язний шов. Під кон'юнктиву вводили розчин антибіотика цефалоспоринового ряду та дексаметазону. Виконували інстиляції антибіотика – 0,5 % розчину левофлораксацину. Накладали монокулярну асептичну пов'язку.

2.3.3 Метод хірургічного лікування ПВКГ – непроникаюча глибока склеректомія (I етап) та лазерна десцеметогоніопунктура (II етап)

I етап – непроникаюча глибока склеректомія.

Хворим на ПВКГ була виконана непроникаюча глибока склеректомія. Після триразової епібульбарної анестезії розчином алкаїну і ретробульбарної анестезії 2 % розчином лідокаїну, інстиляцій розчину бетадину, 0,5 % розчину левофлораксацину в кон'юнктивальну порожнину, операційне поле обробляли бетадином, вставляли повікорозширювач. Виконували напівмісячний розріз слизової оболонки в 7 мм від лімба. Слизову оболонку відсепаровували основою до лімбу. Судини, які кровоточать, коагулювали. Здійснювали забір внутрішньоочної рідини. Виконували лімбальний парацентез за допомогою інсулінового шприца з 30-G голкою методом, описаним R. Tripathi (1989) [292, 293, 294]. Обсяг взятої ВОР становив 0,1 мл. Передню камеру відновлювали BSS. Нескрізними надрізами (2/3 товщини) окреслювали прямокутник підставою у лімба (4,0x4,0 мм). Виконували ламелярне розшарування

склери. Склеральний клапоть сепарували до прозорої тканини рогівки. Відповідно положенню синусу секли смужку глибоких шарів склери (3,0x1,0 мм) концентрично лімбу, оголюючи трабекуло-десцеметову мембрану. Отримували значну фільтрацію через трабекуло-десцеметову мембрану. Накладали вузлові шви на край склерального клаптя. На розріз кон'юнктиви і тенової капсули наклали обв'язний шов. Під кон'юнктиву вводили розчин антибіотика цефалоспоринового ряду та дексаметазону. Виконували інстиляції антибіотика – 0,5 % розчину левофлоксацину. Накладали монокулярну асептичну пов'язку або видавали пацієнту захисні окуляри в залежності від віку та загального стану пацієнта.

II етап – лазерна десцеметогоніопунктура.

Лазерну десцеметогоніопунктуру виконували через 5-7 діб після виконання НГСЕ на лазері на лазері Quantel Medical Optimis II (Nd:YAG, довжина хвилі 1064 нм). Після триразової епібульбарної анестезії розчином алкаїну та разової інстиляції пілокарпіну 1% в кон'юнктивальну порожнину, вставляли тридзеркальну лінзу Гольдмана OG3MA Ocular instruments. Під контролем лінзи виконували 5-10 пострілів лазером з енергією 18,0-24,0 мДж та отримували мікрофістулу в зоні трабекулодесцеметової мембрани. Виконували інстиляції антибіотика – 0,5 % розчину левофлоксацину.

2.3.4 Післяопераційне лікування

Всім пацієнтам з першої доби після операції продовжували інстиляції розчину антибіотика – 0,5 % розчину левофлоксацину і призначали 0,1 % розчин дексаметазону 4 р/д протягом першого тижня, нестероїдні протизапальні краплі 4 р/д, що використовуються до 1,5 місяця. Всередину нестероїдні протизапальні препарати (целебрекс по 1 таблетці 2 рази на добу). У випадку розвитку транзиторної гіпертензії

призначали в інстиляціях азопт 2 рази на добу. Якщо розвивалися реактивні ускладнення, призначали субкон'юнктивальні ін'єкції кортикостероїдів (дексаметазону) та антибіотиків цефалоспоринового ряду, і десенсибілізуючі препарати (еріус по 1 таблетці на день). Якщо відзначалася фібринна реакція, призначали субкон'юнктивальні ін'єкції гемази, мідріатиків.

Після виконання лазерної десцеметогоніопунктури пацієнтам на 5 діб призначали в інстиляціях нестероїдні протизапальні препарати 4 рази на добу. В разі розвитку в перші 1-3 доби транзиторної гіпертензії призначали в інстиляціях селективний β -адреноблокатор у вигляді 0,5 % розчину на 5-7 діб. В разі розвитку запальної реакції на 1 тиждень призначали внутрішньо протизапальні нестероїдні препарати у вигляді пігулок.

2.3.5 Післяопераційне спостереження за пацієнтами з первинною відкритокутовою глаукомою

Всіх пацієнтів як з першої, так і другої групи спостереження перший раз оглядали через 2-3 години після оперативного втручання. Другий огляд проводили на наступний день після операції у ранкові часи. У всіх пацієнтів досліджували гостроту зору без корекції та з максимально переносимою корекцією, а також вимірювали рівень внутрішньоочного тиску методом пневмотонометрії. Також виконували зовнішній огляд навколо очниць, додаткового апарату та очного яблука. Всім пацієнтам проводили біомікроскопію та офтальмоскопію у зворотному вигляді. Особливу увагу приділяли на стан фільтраційної подушки, глибину передньої камери та реакцію зіниці, а також на наявність і ступінь вираженості ранніх післяопераційних ускладнень. При необхідності призначали додаткове лікування, яке описано підрозділі 2.3.4.

Наступний огляд пацієнтів проводили через 10 днів після

оперативного втручання. У всіх пацієнтів досліджували гостроту зору без корекції та з максимально переносимою корекцією, а також вимірювали рівень ВОР методом пневмотонометрії. Також виконували зовнішній огляд навколо очниць, додаткового апарату та очного яблука. Всім пацієнтам проводили біомікроскопію та офтальмоскопію у зворотному вигляді. пацієнтам, у яких були встановлені післяопераційні ускладнення, призначали необхідне лікування.

Надалі пацієнтів викликали на огляд через 3 та 6 місяців після оперативного втручання. На цьому етапі дослідження всім пацієнтам виконували детальне офтальмологічне дослідження: вимірювали гостроту зору без корекції та з максимально переносимою корекцією, рівень внутрішньоочного тиску методом пневмотонометрії, статичну периметрію Humphrey, біомікроскопію та офтальмоскопію у зворотному вигляді. Також всім пацієнтам виконували оптико-когерентну томографію. Фіксували наявність післяопераційних ускладнень та факт прогресування глаукомної оптичної нейропатії на основі проведеного комплексного огляду.

Наступним етапом дослідження було обстеження пацієнтів у віддалені строки після проведення оперативного втручання. Пацієнтам робили детальний огляд через 1, 1,5 та 2 роки. Оцінювали рівень внутрішньоочного тиску та на базі аналізу отриманих даних – прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

Всі отримані дані були включені до статистичного аналізу.

2.4 Методи імунологічних досліджень

Дослідження рівня фактору некрозу пухлин- α (TNF α), факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду) у внутрішньоочній рідині

методом ІФА.

Першим етапом дослідження було проведення імунологічної специфічної реакції, яка заснована на явищі імуносорбції. На внутрішній поверхні лунки планшета іммобілізували специфічний для визначеного антигену антитіла. У лунку планшета, призначену для невідомих зразків вносили інкубаційний буфер і аліквоту зразка. При наявності антигену в зразку вони починали зв'язуватися з сорбованими антитілами (явище специфічного імунологічного зв'язування – імуносорбція) з утворення імунних комплексів, які виявлялися фіксованими на твердій фазі. Планшет (або окремі лунки, які використовувалися в даній постановці) встановлювали в термошейкер (інкубатор-встряхувач) – прилад, який дозволяє проводити інкубацію в певному строго стандартному режимі: при певній температурі (37°C) і круговому (ротаційному) струшуванні (400 rpm). Строго задавали час інкубації (45 хв). Температура проведення реакції була 37°C, що ближче до природних умов (температури тіла людини). Струшування в режимі кругового обертання планшета застосовували для того, щоб всі верстви рідини в лунках планшета, перемішуючись, рівномірно контактували з внутрішньою поверхнею лунок. Головною метою першого етапу проведення твердофазного неконкурентного ІФА було зв'язування усієї кількості антигену, що знаходиться в зразку з імуносорбентом (антитілами).

На другому етапі аналізу в промиту порожню лунку вносили кон'югати – химерні речовини в яких молекула ферменту (пероксидаза хрому) була ковалентно пов'язана з молекулою IgG. Останні спрямовані проти важких ланцюгів IgG (Fc-фрагментів). Оскільки пізнавальні центри перших антитіл (Fab-фрагменти) орієнтовані всередину лунки, то їх Fc-фрагменти просторово вільні і доступні для зв'язування з другими антитілами, що входять до складу кон'югату. Тепер до складу імунного комплексу, сорбованої на поверхні лунки, крім двох молекул

(іммобілізований антиген і антитіло з досліджуваного зразка) входило ще й молекула кон'югату.

Таким чином, склад молекулярного ланцюжка наведений на рисунку 2.1.

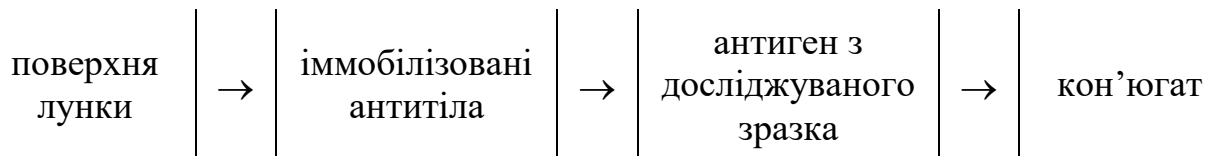


Рис. 2.1 Схема складу молекулярного ланцюжка

Необхідно відзначити, що такі ланцюжки виходили тільки в місцях утворення первинних імунних комплексів. При відсутності визначеного антигену в досліджуваному зразку комплекси не утворювалися. В цьому випадку результат аналізу був негативним. Така еквімолекулярність зв'язування імунних комплексів з кон'югатом лежить в основі кількісного ІФА, оскільки має строго лінійний характер.

Як і після першої інкубації, після другої проводили багаторазове відмивання планшета для видалення надлишку кон'югату. Режим інкубації і відмивання задається фірмою-виробником. Метою другої інкубації було повне зв'язування всіх імунних комплексів, які утворилися в ході першої інкубації, з кон'югатом.

Необхідно відзначити, що просторова організація отриманої молекулярного ланцюжка така, що молекули ферменту були вільно орієнтовані всередину лунки і були доступними для наступних реакцій.

На третьому етапі в дію вступав фермент (пероксидаза хрому). Основною властивістю пероксидази була каталізація окислення перекисом водню різних органічних сполук. Типовим субстратом, який швидко окислюється, для пероксидази є о-фенілендіамін (ОФД), який при окислювальній конденсації утворював інтенсивно забарвлений продукт з

максимумом поглинання при 450 нм.

Реакційну суміш, до складу якої входили субстрат (перекис водню) і розчин хромогену (ОФД) готували безпосередньо перед використанням в кількості, необхідній для даної постановки (по числу лунок). Це обумовлено нестійкістю субстрату – окисленням його під дією кисню атмосферного повітря. При додаванні в лунки реакційна суміш обов'язково повинна була бути прозорою, а її внесення мало відбуватися максимально швидко.

Після додавання реакційної суміші проводили третю інкубацію планшета. Відмінністю цієї інкубації було проведення її при кімнатній температурі в темному місці (щоб виключити вплив денного і, особливо, сонячного світла). Третій етап закінчувався внесенням в кожен лунку стоп-реагенту, в якості якого використовували 25 % розчин сірчаної кислоти. Стоп-реагент вносили максимально швидко, для одночасної зупинки реакції у всіх ланках і негайно переходили до наступного – четвертого етапу виконання ІФА.

Четвертий, заключний етап, включав вимір оптичної щільності в лунках планшета. Плашковий фотометр з вертикальним променем дозволяв одночасно проводити вимірювання по восьми каналах (тобто відразу весь стрип). Оптичну густину в лунках з невідомими зразками порівнювали з оптичною щільністю контролів (позитивного і негативного) і з оптичною щільністю стандартів в кількісному ІФА.

Комплектація тест-системи для ІФА включала:

1. 96-ямковий мікропланшет з плоским дном і іммобілізованим на внутрішній поверхні лунок імуносорбентом (антитілами).
2. Набір контролів і стандартів з відомими концентраціями аналіту (готові до вживання).
3. Кон'югат.
4. Субстрат і хромоген. Як субстрат для ферменту використовували

перекис водню, що поставлявся в окремому флаконі з темного скла або непрозорого пластика.

5. Стоп-реагент – готовий 25 % розчин сірчаної кислоти, який вносили для закінчення колірної реакції.

6. Буферні концентрати. До складу тест-систем входили вже готові буферні концентрати, які розбавляли в певному співвідношенні дистильованою водою.

В табл. 2.1 представлено одиниці виміру досліджуваних показників.

Таблиця 2.1

Одиниці виміру досліджуваних показників

Показник	Одиниці виміру
TNF α	пг/мл
FasL	пг/мл
sFas/Apo-1	нг/мл

2.5 Методи статистичного аналізу та математичної обробки результатів дослідження

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat. Розраховували середню (M) та її стандартне відхилення (SD). Для проведення парних порівнянь використовували тест Tukey HSD для нерівних розмірів вибірок та t-критерій Стьюдента для парних незалежних міжгрупових порівнянь. Для множинного порівняння використано критерій Фішера (F; дисперсійний аналіз). У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

Для порівняння структури груп у відсотках ($P \pm m$) використовували метод арксинус перетворення Фішера. Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками рахували як статистично

значимі при рівні значущості $p < 0,05$.

Для побудови прогностичної моделі використана технологія багатофакторної логістичної регресії з покроковим включенням незалежних змінних з програмного пакету GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc. США). В якості залежної змінної рівняння регресії використовували біномінальний ідентифікатор наявності/відсутності прогресії ГОН протягом року після операції. Ідентифікатору присвоювали індикаторне значення «0», яке відповідало стабільному перебігу післяопераційного періоду і – «1», при наявності прогресування ГОН. Незалежні змінні відбирали з наступних показників, які були перетворені таким чином: «стать» – біномінальна змінна конвертована в індикаторні значення: «чол.»=101, «жін.»=102; «вік» – порядкова змінна перетворена в індикаторні значення: «30-39 років»=101; «40-49 років»=102; «50-59 років»=103; «60-69 років»=104. Перетворення, аналогічні останнім, виконані із змінною «тривалість хвороби»: «менше 1 року»=101; «1-2 роки»=102; «3-4 роки»=103; «більше 4 років»=104. Безперервні змінні «BOT», «TNF α », «FasL», «sFas/Apo-1» використані в своєму кількісному поданні. Відбір оптимальних предикторів з вище позначених здійснювали за методом максимальної правдоподібності. Ефективність відбору оцінювали інтервальним методом на основі статистики Вальда (Wald), а загальну адекватність моделі – з використанням діаграми операційної характеристики (ROC), за якою розраховували площу під ROC-кривою – AUC, її помилку і 95% вірогідний інтервал (95% BI). Оцінювали вірогідність відмінностей від нульової гіпотези. Використано програмний пакет GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc. USA) та модуль аналізу операційних характеристик регресійних моделей - ROC-діаграм (MedCalc 18.9.1, MedCalc Software, Belgium).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ РІЗНИХ ВИДІВ АНТИГЛАУКОМАТОЗНИХ ОПЕРАЦІЙ

3.1 Особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій в найближчі строки спостереження

В даному розділі наводяться результати дослідження особливостей прогресування ГОН після традиційних методів хірургічного лікування ПВКГ: ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press та НГСЕ.

В ході цього етапу дослідження було встановлено, що в першій групі спостереження частота операційних ускладнень склала 2,9%. Це були 2 ока, в яких до моменту завершення оперативного втручання розвилась гіфема до 2 мм. Гіфема розсмокталась через 2 доби без призначення додаткового лікування. В другій групі спостереження в ході операції ускладнень не було. Таким чином, можна констатувати, що частота інтраопераційних ускладнень в цих групах статистично не відрізнялись ($p > 0,05$).

В ранньому післяопераційному періоді в першій групі спостереження на 20 очах (28,9 %) були ускладнення запального характеру різного ступеня вираженості. Це потребувало призначення на 4 очах (5,8 %) субкон'юнктивальних ін'єкцій глюкокортикостероїдів. В середньому через $6,5 \pm 1,1$ доби у всіх випадках ці ускладнення були куповані. На 7 очах (10,14%) була транзиторна гіпертензія. Для її лікування було достатнім проведення протягом 5 діб масажу очного яблука в нижніх відділах. В середньому через $3,8 \pm 0,9$ діб офтальмотонус був нормалізованим. На 12 очах (17,4%) після операції була гіпотонія. З них на 3 очах (4,35 %) при офтальмоскопії та при В-скануванні виявлялось площинне циліохоріоїдальне відшарування (ЦХВ). Офтальмотонус був нормалізованим після призначення

мідріатиків в інстиляціях. З них на 2 очах (2,9 %) був відмічений невеликий набряк рогівки, який регресував без додаткового лікування після нормалізації ВОТ. ЦХВ у всіх випадках регресувало без виконання додаткових втручань.

В ранньому післяопераційному періоді в другій групі спостереження на 9 очах (11,1 %) були ускладнення запального характеру низького ступеня вираженості, що проявлялось як слабка фотореакція зіниці та опалесценція вологи передньої камери ока. Їх тривалість склала $2,6 \pm 1,0$ доба. На 15 очах (18,51%) була транзиторна гіпертензія. ВОТ нормалізувався після призначення в інстиляціях гіпотензивних препаратів протягом 5 діб.

Таким чином, частота ранніх післяопераційних ускладнень в групі, де виконувалась ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press була статистично значимо вище, ніж в групі, де була виконана НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою ($\phi=3,69$, $p<0,01$).

З пізніх післяопераційних ускладнень в першій групі спостереження на 5 очах (7,25 %) було виявлено прогресування катаракти і на 2 очах (2,9 %) – явища уповільненого іридоцикліту.

В другій групі спостереження на 4 очах (4,94 %) було виявлено прогресування катаракти, на 5 очах (6,17 %) – явища іридоцикліту після виконання другого етапу лікування – лазерної десцеметогоніопунктури.

Всі пацієнти були обстежені через 3 місяці після операції. В першій групі спостереження рівень ВОТ склав $20,1 \pm 1,8$ мм рт. ст. ВОТ був нормалізований на всіх очах. Межі поля зору по даним статичної периметрії Humphrey збереглись на доопераційному рівні або розширились на 66 очах (95,65 %), звужились – на 3 очах (4,35 %), в яких за даними периметрії та ОСТ визначалось прогресування ГОН.

В другій групі спостереження рівень ВОТ склав $22,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. ВОТ був нормальним на 76 очах (95,0%), нормалізованим із допомогою місцевого застосування гіпотензивних препаратів (0,25 % Бетаксол) в інстиляціях 2 рази на день на 3 очах (3,75%), помірно підвищеним – на 1 оці

(1,25 %). Межі поля зору поданим статичної периметрії Humphrey збереглись на доопераційному рівні або розширилися на 79 очах (98,75 %), звузились – на 1 оці (1,25 %). На цьому оці за даними периметрії та ОСТ визначалось прогресування ГОН [271].

В табл. 3.1 частота ранніх післяопераційних ускладнень в 1 і 2 групах спостереження (у %, $P \pm m$).

Таблиця 3.1

Частота ранніх післяопераційних ускладнень в 1 і 2 групах спостереження (у %, $P \pm m$)

Ускладнення	Строки спостереження			
	10 діб – 1 місяць		3 місяці	
	1 група n=69	2 група n=81	1 група n=69	2 група n=81
Ускладнення запального характеру	31,88 ±5,61	11,1 ± 3,5	10,14 ±3,6	–
	$\varphi=3,18$ $p<0,01$		$\varphi=3,96$ $p<0,01$	
Транзиторна гіпертензія	10,14 ±3,6	18,51 ± 4,3	–	3,7 ± 2,1
	$\varphi=1,5$ $p>0,05$		$\varphi=2,36$ $p<0,01$	
Гіпотонія	17,4 ±4,56	–	7,25 ± 3.1	–
	$\varphi=5,25$ $p<0,01$		$\varphi=3,33$ $p<0,01$	
Циліохоріоїдальне відшарування	4,35 ±2,5	–	2,9 ± 2.02	–
	$\varphi=2,56$ $p<0,01$		$\varphi=2,09$ $p<0,05$	
Набряк рогівки	2,9 ± 2,02	–	–	–
	$\varphi=2,09$ $p<0,05$			
Прогресування катаракти	7,25 ±3,1	4,94 ± 2,4	11,66 ± 3.9	6,17 ± 2.7
	$\varphi=0,59$ $p>0,05$		$\varphi=1,18$ $p>0,05$	

Як видно з табл. 3.1, ранні післяопераційні ускладнення як в першій, так і в другій групі спостереження були типовими для операцій

фістулізуючого і непроникного типу. Їх частота була вкрай незначна. При терміні спостереження 10 діб – 1 місяць в першій групі спостереження статистично значно були більші ускладнення запального характеру, гіпотонії, цилиохоріоїдального відшарування та набряку рогівки. Це було пов'язано із особливостями техніки виконання ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press. Так ж картина спостерігалась і через 3 місяці після оперативного втручання [89].

3.2 Особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій через 6 місяців та 1 рік

При обстеженні пацієнтів через 6 місяців після оперативного втручання було встановлено, що в першій групі спостереження рівень ВОР склав $21,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. ВОР був нормальним на всіх очах. Межі поля зору по даним статичної периметрії Humphrey збереглись на доопераційному рівні або розширились на 63 очах (91,3 %), звужились – на 6 очах (8,69 %), на яких за даними периметрії та ОСТ визначалось прогресування ГОН.

В другій групі спостереження рівень ВОР склав $23,1 \pm 2,5$ мм рт. ст. ВОР був нормальним на 75 очах (92,6 %), нормалізованим із допомогою місцевого застосування гіпотензивних препаратів (0,25% Бетаксолон) в інстиляціях 2 рази на день на 6 очах (7,4 %). Межі поля зору по даним статичної периметрії Humphrey збереглись на доопераційному рівні або розширились на 73 очах (90,12%), звужились – на 8 очах (9,88 %). На цих 8 очах за даними периметрії та ОСТ визначалось прогресування ГОН.

Через 1 рік після оперативного втручання було обстежено 65 пацієнтів з першої групи спостереження і 76 – з другої. Було встановлено, що рівень ВОР спостережуваних першої групи склав $21,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. ВОР був нормальним на 59 очах (90,76 %), нормалізованим із допомогою місцевого застосування гіпотензивних препаратів (0,25 % Бетаксолон) в інстиляціях 2 рази на день на 3 очах (4,61 %). На 3 очах (4,61 %) визначалась гіпотонія. Межі поля зору по даним статичної периметрії Humphrey збереглись на

доопераційному рівні або розширились на 57 очах (87,69 %), звужились – на 8 очах (12,3 %). За даними периметрії та ОСТ на цих 8 очах визначалось прогресування ГОН. Рівень ВОТ спостережуваних другої групи склав $22,9 \pm 2,4$ мм рт. ст. ВОТ був нормальним на 67 очах (88,16 %), нормалізованим із допомогою місцевого застосування різних гіпотензивних препаратів в інстиляціях на 9 очах (11,84 %). Межі поля зору по даним статичної периметрії Humphrey збереглись на доопераційному рівні або розширились на 66 очах (86,84 %), звужились – на 10 очах (13,16 %). За даними периметрії та ОСТ на цих 10 очах визначалось прогресування глаукомної оптичної нейропатії [89].

В табл. 3.2 представлена частота післяопераційних ускладнень в 1 і 2 групах спостереження через 6 місяців та 1 рік (у %, $P \pm m$).

Таблиця 3.2

Частота післяопераційних ускладнень в першій і другій групах спостереження через 6 місяців та 1 рік (у %, $P \pm m$)

Ускладнення	Строки спостереження			
	6 місяців		1 рік	
	1 група n=69	2 група n=81	1 група n=65	2 група n=76
Гіпертензія	–	$7,4 \pm 2,9$	–	–
	$\varphi=3.34$ $p<0.01$			
Гіпотонія	–	–	$4,61 \pm 2,52$	–
			$\varphi=2.56$ $p<0.01$	
Прогресування катаракти	$14,49 \pm 4,2$	$6,17 \pm 2,67$	$18,5 \pm 4,67$	$7,9 \pm 3,0$
	$\varphi=1.7$ $p<0.05$		$\varphi=2.1$ $p<0.05$	
Явища помірного увеїту	$4,35 \pm 2,46$	–	$3,07 \pm 2,08$	–
	$\varphi=2.56$ $p<0.01$		$\varphi=2.09$ $p<0.05$	

Як видно з табл. 3.2, через 6 місяців після оперативного лікування

пацієнтів з ПВКГ, в першій групі спостереження статистично значимо вище була частота прогресування розвитку катаракти та увеїту, у другій групі – гіпертензії. Через 1 рік після оперативного лікування в першій групі спостереження в 4,61% випадків була гіпотонія ($p < 0,01$) і явища помірного увеїту ($p < 0,05$). В цій же групі спостереження статистично значимо вище була частота прогресування катаракти.

В табл. 3.3. представлена частота прогресування ГОН в першій і другій групах спостереження через 3, 6 місяців та 1 рік опісля оперативного лікування.

Таблиця 3.3

Частота прогресування ГОН в першій і другій групах спостереження через 3, 6 місяців та 1 рік опісля оперативного лікування (у %, $P \pm m$)

Групи спостереження	Строк спостереження після операції		
	3 місяці (1)	6 місяців (2)	1 рік (3)
Перша група (I)	n=69; 4,35 ± 2,5	n=69; 8,69 ± 3,4	n=65; 12,3 ± 4,1
	$\varphi_{1-2}=1,05, p_{1-2}>0,05; \varphi_{1-3}=1,72, p_{1-3}<0,05; \varphi_{2-3}=0,68, p_{2-3}>0,05$		
Друга група (II)	n=81; 1,25 ± 1,2	n=81; 9,88 ± 3,3	n=76; 13,6 ± 3,9
	$\varphi_{1-2}=2,65, p_{1-2}<0,01; \varphi_{1-3}=3,25, p_{1-3}<0,01; \varphi_{2-3}=0,65, p_{2-3}>0,05$		
	$\varphi_{I-II}=1,21,$ $p_{I-II}>0,05$	$\varphi_{I-II}=0,25,$ $p_{I-II}>0,05$	$\varphi_{I-II}=0,15,$ $p_{I-II}>0,05$

Як видно з табл. 3.3, в першій групі спостереження прогресування глаукомної оптичної нейропатії поступово збільшувалось по мірі збільшення строку після операції. В другій групі спостереження прогресування глаукомної оптичної нейропатії більш інтенсивно після оперативного втручання було відмічено через 6 місяців і 1 рік.

Слід відмітити, що частота ГОН при строках спостереження 3, 6 місяців і 1 рік не відрізнялась в першій і другій групах спостереження і це, не дивлячись, що виконання ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press володіло більш низьким профілем безпеки і супроводжувалось більшою частотою та спектром післяопераційних ускладнень. При цьому в першій групі спостереження був більш виражений гіпотензивний ефект [124].

3.3 Особливості прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій через 1,5 та 2 роки

Наступним етапом нашого клінічного дослідження було вивчення впливу різних видів оперативного втручання у хворих первинною відкритокутовою глаукомою на прогресування глаукомної оптичної нейропатії у віддалені терміни спостереження – через 1,5 і 2 роки. Саме ці дані, з нашої точки зору, становлять найбільший інтерес.

Через 1,5 року після оперативного втручання нами був обстежений 61 хворий з першої групи спостереження і 68 – з другої.

Середній рівень ВОТ у хворих з першої групи спостереження через 1,5 року після оперативного втручання склав $20,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., з другої групи – $23,5 \pm 2,1$ мм рт. ст.

Через 2 роки після оперативного лікування нами було обстежено 59 хворих з першої групи спостереження і 64 – з другої.

Через 2 роки спостереження середній рівень внутрішньоочного тиску у хворих з першої групи спостереження склав $20,0 \pm 2,2$ мм рт. ст., з другої групи – $23,6 \pm 2,3$ мм рт. ст.

В табл. 3.4 представлені гіпотензивні результати різних видів оперативного лікування ПВКГ через 1,5 та 2 роки спостережень (очі, у %, $P \pm m$) [124].

**Частота післяопераційних ускладнень в 1 і 2 групах спостереження
через 1,5 і 2 роки (у %, $P \pm m$)**

Ускладнення	Строки спостереження			
	1,5 роки		2 роки	
	1 група n=61	2 група n=68	1 група n=59	2 група n=64
Гіпертензія	9,84 ± 3,81	20,58 ± 4,9	11,87 ± 4,21	21,41 ± 4,03
	φ=1,72 p<0,05		φ=1,5 p>0,05	
Прогресування катаракти	19,67 ± 5,1	10,3 ± 3,7	19,67 ± 5,18	12,5 ± 4,13
	φ=1,51 p>0,05		φ=1,18 p>0,05	
Кистозна фільтраційна подушка	8,19 ± 3,51	–	9,83 ± 3,88	–
	φ=3,29 p<0,01		φ=3,27 p<0,01	

Як видно з табл. 3.4., частота типових ускладнень віддаленого післяопераційного періоду (гіпертензії та прогресування катаракти) в першій і другій групах спостереження не відрізнялись ($p>0,05$). В першій групі спостереження у 8,19% випадків і 9,83% випадків при строках спостереження 1,5 і 2 роки відповідно визначались кистозні зміни фільтраційної подушки, що було прогнозованим та типовим для антиглаукоматозних операцій фістулізуючого типу, тим більш проведеної з імплантацією дренажного пристрою.

В табл. 3.5 представлені гіпотензивні результати різних видів оперативного лікування ПВКГ через 1,5 та 2 роки спостережень (очі, у %, $P \pm m$) [124].

**Гіпотензивні результати різних видів оперативного лікування ПВКГ
через 1,5 та 2 роки спостережень (очі, у %, $P \pm m$)**

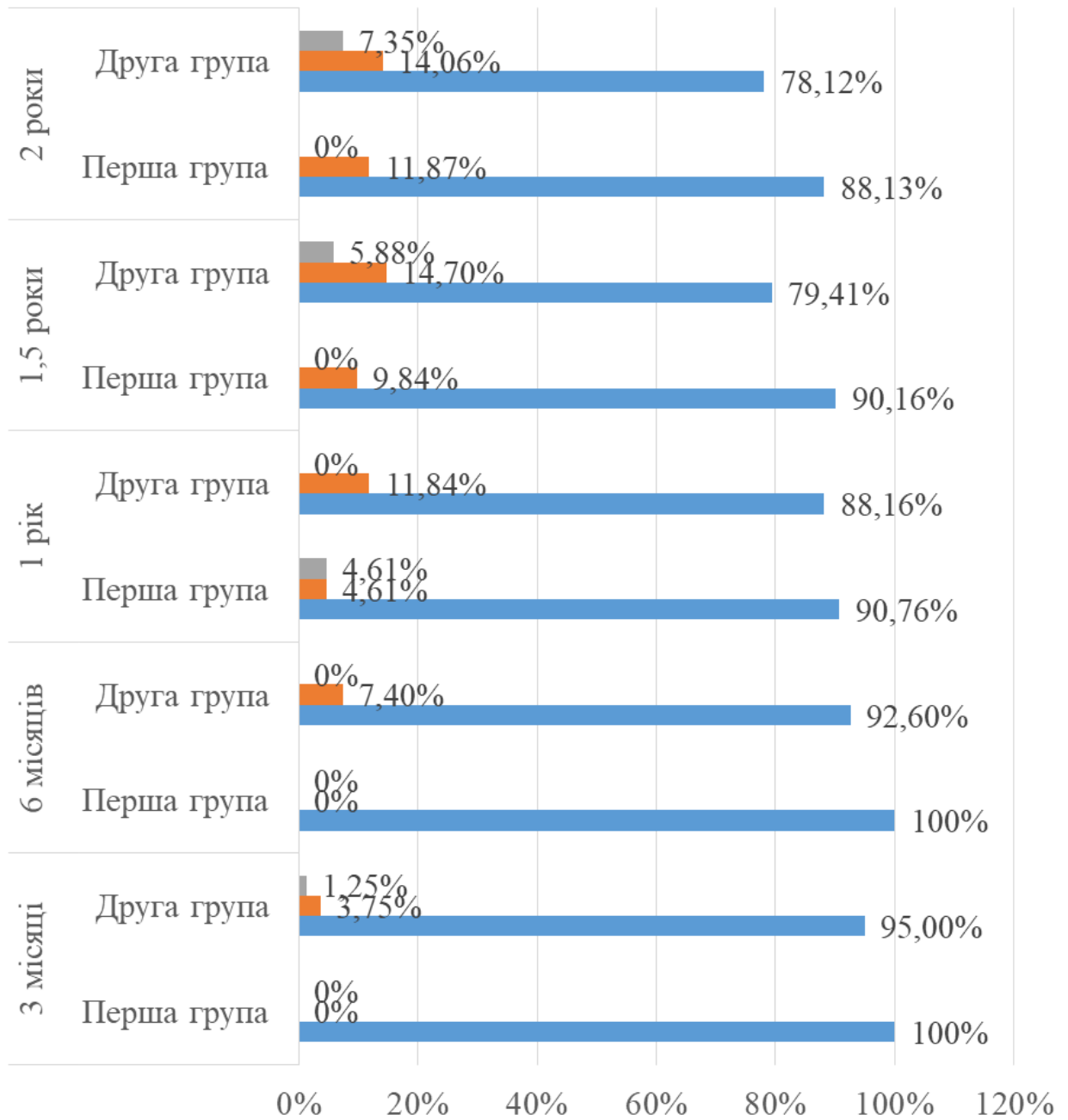
Групи спостереження	Строки спостереження та значення ВОТ (мм рт. ст.)					
	ВОТ через 1,5 роки			ВОТ через 2 роки		
Перша група	n = 61			n = 59		
	90,16 ± 3,81*	9,84 ± 3,81**	0***	88,13 ± 4,2*	11,87 ± 4,2**	0***
Друга група	n = 68			n = 64		
	79,41 ± 4,9*	14,7 ± 4,3**	5,88 ± 2,9***	78,12 ± 5,2*	14,06 ± 4,3**	7,35 ± 3,3***
p	$\varphi=1,7$; $p<0,05$	$\varphi=0,9$; $p>0,05$	$\varphi=2,8$; $p<0,01$	$\varphi=1,5$; $p>0,05$	$\varphi=0,4$; $p>0,05$	$\varphi=3,1$; $p<0,01$

Примітки:

1. * – очі з нормальним ВОТ;
2. ** – очі з нормальним ВОТ із використанням гіпотензивних препаратів;
3. *** – очі з помірно підвищеним ВОТ

Як видно із табл. 3.5, виконання фістулізуючих оперативних втручань – трабекулектомії з імплантацією шунта Ex-Press – забезпечувало більш високі результати в плані нормалізації ВОТ у віддалені строки спостереження – 1,5 та 2 роки.

На рис. 3.1. представлені гіпотензивні результати хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми в 1 групі спостереження (трабекулектомії з імплантацією шунта Ex-Press) та 2 групі (непроникної глибокої склеректомії з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою) при всіх термінах спостереження [89].



- Очі з помірно підвищеним ВОТ
- Очі з нормальним ВОТ із використанням гіпотензивних препаратів
- Очі з нормальним ВОТ

Рис. 3.1. Гіпотензивні результати хірургічного лікування ПВКГ в 1 групі спостереження (ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press) та 2 групі (НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою) при всіх термінах спостереження

Як видно з рис. 3.1., виконання як операцій фістулізуючого типу (1 група спостереження), так і непроникних операцій з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою (2 група спостереження) дозволило в найближчі (3 і 6 місяців) та віддалені (1, 1,5 та 2 роки) строки спостереження отримати задовільні гіпотензивні результати, які статично не відрізнялись. Необхідно зазначити, що виконання операцій фістулізуючого типу із застосуванням сучасного дренажного пристрою – шунта Ex-Press – не дало принципових переваг в плані гіпотензивних результатів.

Надалі нами була вивчена частота прогресування ГОН в 1 та 2 групах спостереження у віддалені терміни після хірургічного втручання.

В табл. 3.6. представлена частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії в першій і другій групах спостереження через 1,5 та 2 роки після оперативного лікування (у %, $P \pm m$).

Таблиця 3.6

Частота прогресування ГОН в першій і другій групах спостереження через 1,5 та 2 роки після оперативного лікування (у %, $P \pm m$)

Групи спостереження	Строк спостереження після операції	
	1,5 роки (1)	2 роки (2)
Перша група (I)	n=61; 14,75± 4,5	n=59; 15,25 ± 4,7
Друга група (II)	n=68; 13,23 ± 4,1	n=64; 14,06 ± 4,3
	$\phi_{I-II}=0,25$; $p_{I-II}>0,05$	$\phi_{I-II}=0,2$; $p_{I-II}>0,05$

Як видно з табл. 3.6, частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії як в першій, так і другій групі спостереження через 1,5 і 2 роки після оперативного втручання при даному обсязі досліджень статистично не

відрізнялася. Ще раз звертає на себе увагу факт, що при цих термінах спостереження, також, як і при попередніх, кращі гіпотензивні результати в першій групі спостереження, де була виконана ТЕТ з імплантацією шунта Ex-press, істотно не вплинули на прогресування глаукомної оптичної нейропатії. Також звертало на себе увагу, збільшення частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії при збільшенні терміну, який пройшов після оперативного втручання як в першій, так і в другій групі спостереження.

Частоту прогресування ГОН в першій і другій групах спостереження через 3, 6 місяців та 1, 1,5 і 2 роки опісля оперативного лікування представлено на рис. 3.2 [271].

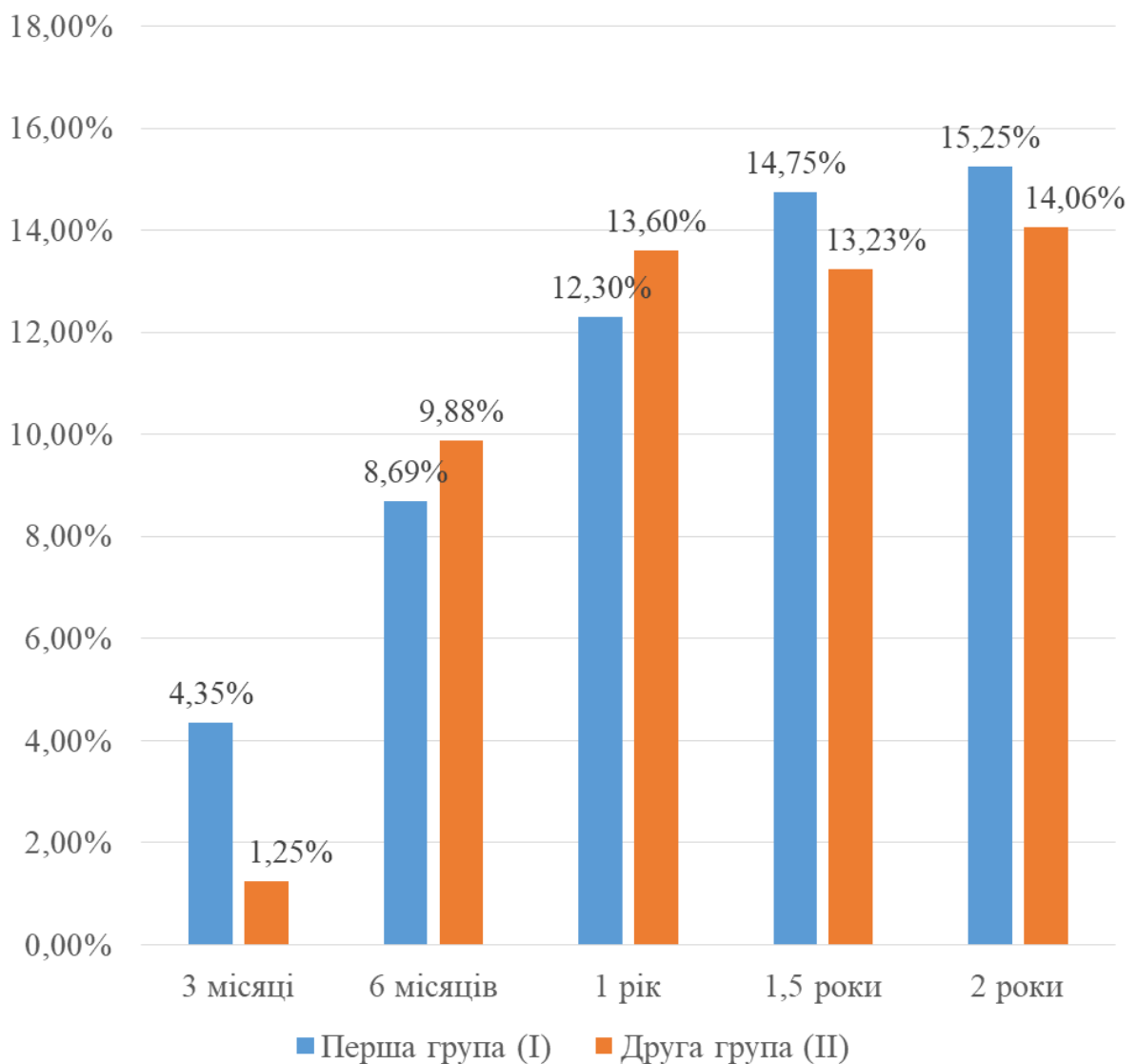


Рис. 3.2. Частота прогресування ГОН в першій і другій групах спостереження через 3, 6 місяців та 1, 1,5 і 2 роки опісля оперативного лікування

Резюме до розділу 3

Отже, проведені нами клінічні дослідження встановили, що частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих первинну відкритокутову глаукому через 3 і 6 місяців та 1, 1,5 та 2 роки після виконання ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press склала 4,35 %, 8,69 %, 12 %, 14,75 % і 15,25 % відповідно; після НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою – 1,25 %, 9,88 %, 13,6 %, 13,23 %, 14,06 % відповідно і статистично не відрізнялась.

Також було встановлено, що виконання як операцій фістулізуючого типу, так і непроникних операцій з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою дозволило в найближчі (3 і 6 місяців) та віддалені (1, 1,5 та 2 роки) строки спостереження отримати задовільні гіпотензивні результати, які статично не відрізнялись.

Проведений аналіз післяопераційних ускладнень у групах, де виконувались ТЕТ з імплантацією шунта ExPress та НГСЕ з подальшим виконанням лазерної десцеметогоніопунктури показав, що вони були типовими для цих видів хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Їх характер і частота як в найближчі (10 діб – 1 місяць, 3 та 6 місяців), так і у віддалені (1, 1,5 та 2 роки) не впливали на прогресування ГОН після різних видів хірургічного лікування ПВКГ.

Виконання різних видів сучасних оперативних втручань, як фістулізуючого типу (ТЕТ з імплантацією шунта ExPress), так і непроникаючого типу (НГСЕ з подальшим виконанням лазерної десцеметогоніопунктури через 2 тижні після 1 етапу) не давало істотних переваг в плані профілактики прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих первинну відкритокутову глаукому у віддалені строки спостереження.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:

1. [124] Сердюк АВ, Могілевський СЮ. Прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4, 2(154):195-9.
2. [89] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557.
3. [271] Serdiuk A. The effect of different types anti-glaucoma operations on the progression of glaucoma optic neuropathy: 1 year follow-up. Materials of the XXIII-th Internat. scient. and pract. conf. Theoretical and practical foundations of social process management; 2020 June 29030; San Francisco, USA; 2020, p. 93.

РОЗДІЛ 4

**МАРКЕРИ АПОПТОЗУ У ВНУТРІШНЬООЧНІЙ РІДИНІ
ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПРОГРЕСУВАННЯМ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ
НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ
ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ.
НОВІ МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ГЛАУКОМНОЇ
ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ**

В даному розділі наводяться результати дослідження рівня фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (FasL і sFas/Apo-1) у внутрішньоочній рідині хворих на ПВКГ, їх зв'язок зі статтю, віком, стадією ПВКГ, рівнем початкового ВОТ і тривалістю захворювання, а також їх впливу на прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ.

На підстав отриманих результатів наводяться дані подуви математичної моделі прогресування ГОН після антиглаукоматозних операцій.

4.1 Фактор некрозу пухлин пухлин- α (TNF α) і маркери апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду) та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми

У даному дослідженні пацієнти згідно до стадій ПВКГ до операції розподілилися таким чином: 1-а стадія – 12 пацієнтів (18,5%), 2-а стадія – 24 (36,9%) та 3-я стадія – 29 (44,6%). Клінічний опис результатів лікування та прогресування ГОН надано нами раніше [93].

Через три місяці після операції ВОТ був нормалізований на всіх очах та в середньому склав $20,1 \pm 1,8$ мм рт. ст. Значення ВОТ та вміст маркерів апоптозу за стадіями ПВКГ, $M \pm SD$ представлено в таблиці 4.1 [90].

Вміст маркерів апоптозу у ВОР за стадіями ПВКГ, M±SD

Показники	Стадії ПВКГ			
	Контроль (n=25)	1-а (n=12)	2-а (n=24)	3-я (n=29)
TNF α , пг/мл	1,11±0,76	1,55±0,97	2,16±0,88	2,52±0,45
	F=17,94; p<0,001			
FasL, пг/мл	22,4±3,8	29,5±11,5	38,2±13,4	41,5±6,7
	F=22,36; p<0,001			
sFas/Apo-1, нг/мл	1,05±0,12	1,02±0,37	0,83±0,31	0,66±0,16
	F=14,65; p<0,001			

Примітки:

1. F – критерій Фішера (дисперсійний аналіз) для множинного порівняння показників по стадіях ПОУГ і по контрольній групі;
2. p – вірогідність відмінностей

Як видно з табл. 4.1, вміст TNF α у ВОР був суттєво збільшеним у пацієнтів з 2-ю і 3-ю стадіями ПВКГ у порівнянні з контролем (p<0,001). При цьому статистично значущої різниці між контролем і 1-ю стадією та між 1-ю і 2-ю стадіями виявлено не було (p=0,473 та p=0,191, відповідно). Вміст TNF α найвищим був у ВОР пацієнтів з 3-ю стадією ПВКГ та перевищував значення у контролі (у 2,3 рази; p<0,001) та при 1-й стадії (у 1,6 рази; p=0,011). Різниця між 2-ю і 3-ю стадіями була статистично незначною (p=0,350).

Аналогічні різниці між стадіями ПВКГ відмічені за вмістом у ВОР FasL, який був максимальним у ВОР пацієнтів із 3-ю стадією і перевищував

такий у контролі (у 1,9 рази; $p < 0,001$) та при 1-й стадії (у 1,4 рази; $p = 0,010$). Різниця між 2-ю і 3-ю стадіями була статистично незначною ($p = 0,584$) [270].

Також було встановлено, що на відміну від $TNF\alpha$ та FasL, вміст у ВОР sFas/Apo-1 відповідно до стадії ПВКГ був нижчим. Статистично значуще вміст sFas/Apo-1 не відрізнявся між ВОР пацієнтів контрольної групи і при 1-й стадії ПВКГ ($p = 0,983$), а мінімальним він виявився у пацієнтів з 3-ю стадією ПВКГ (був нижчим за контроль у 1,6 рази; $p < 0,001$).

Проведені нами множинні порівняння встановили статистичну значущість тенденцій змін вмісту всіх вивчених маркерів апоптозу за стадіями ПВКГ ($p < 0,001$).

Порівняльний вміст у ВОР маркерів апоптозу (у % до контрольного значення) за стадіями ПВКГ відображено на рисунку 4.1. [91].

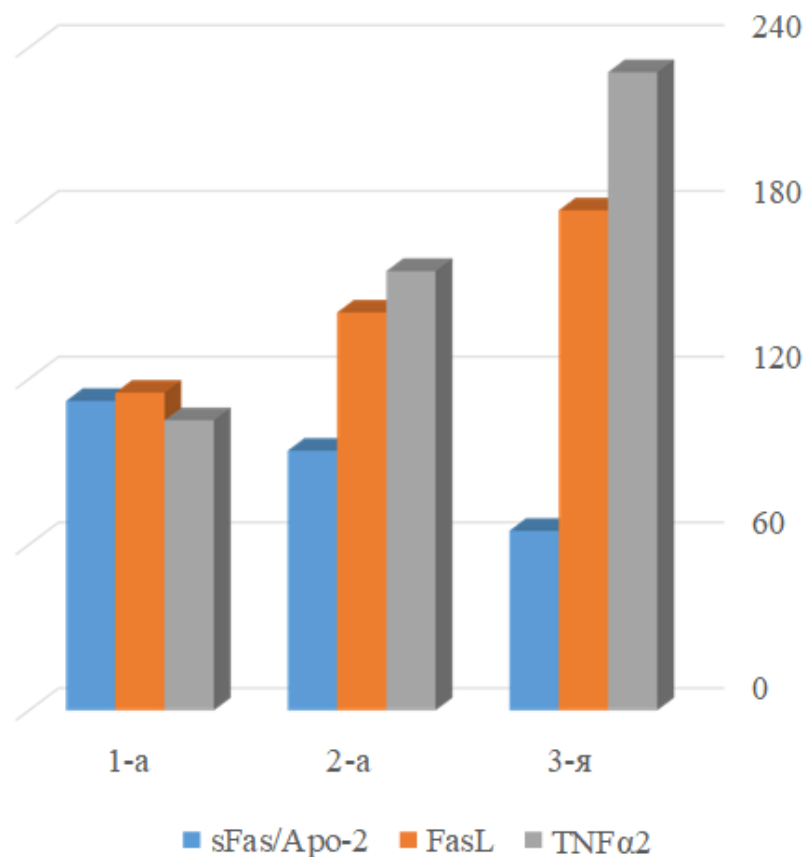


Рис. 4.1 Порівняльний вміст у ВОР маркерів апоптозу (у % до контрольного значення) за стадіями ПВКГ; 1-а, 2-а, 3-я – стадії ПВКГ;

* – $p < 0,01$ у порівнянні з контролем

Порівняльний аналіз вмісту маркерів апоптозу у ВОР при різних стадіях ПВКГ показав, що згідно до стадії вмісту у ВОР TNF α та FasL збільшувався, а вміст sFas/Apo-1, навпаки, – зменшувався. Найбільший абсолютний приріст у ВОР був відмічений для TNF α .

Протягом року спостереження у 8 пацієнтів (12,3%) були відмічені негативні зміни показників за даними статичної периметрії Humphrey, а у 57 пацієнтів (87,7%) показники статистичної периметрії Humphrey збереглися на доопераційному рівні або покращилися [93]. Відповідно, це свідчило про прогресування глаукомної оптичної нейропатії у 12,3% випадків. Згідно до цього було порівняно значення внутрішньоочного тиску, виміряне через три місяці після операції, та вміст маркерів апоптозу у внутрішньоочній рідині за наявності або відсутності прогресії глаукомної оптичної нейропатії. Значення внутрішньоочного тиску та вміст у внутрішньоочній рідині маркерів апоптозу за наявності або відсутності прогресії глаукомної оптичної нейропатії наведено в таблиці 4.2. [251]

Таблиця 4.2

Значення ВОТ та вміст у ВОР маркерів апоптозу за наявності або відсутності прогресії ГОН

Показники	Прогресія ГОН (n=65)		Парні порівняння
	Є (n=8)	Немає (n=57)	
ВОТ, мм рт. ст.	21,12 \pm 6,33	22,35 \pm 4,72	t=-0,42; p=0,678
TNF α , пг/мл	3,48 \pm 0,49	2,03 \pm 0,67	t=5,83; p<0,001
FasL, пг/мл	55,8 \pm 12,8	35,6 \pm 8,6	t=5,87; p<0,001
sFas/Apo-1, нг/мл	0,34 \pm 0,10	0,85 \pm 0,26	t=-5,60; p<0,001

Примітки:

1. t – критерій Стюдента для парних незалежних міжгрупових порівнянь;

2. p – вірогідність відмінностей

Розподіл фактичних результатів при стабільному перебігу

післяопераційного періоду та при наявності прогресування стадії ПОУГ в залежності від встановлених межових значень вмісту у внутрішньоочній рідині TNF α , FasL і sFas/Apo-1 представлено на рис. 4.2.

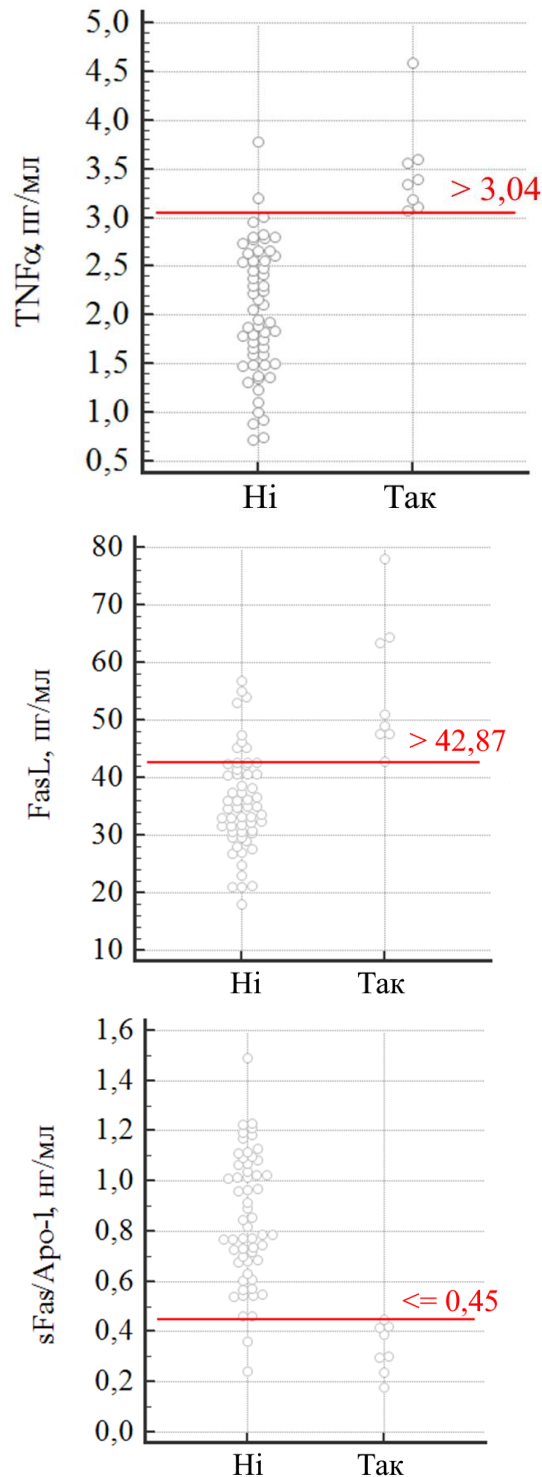


Рис. 4.2 Розподіл фактичних результатів при стабільному перебігу післяопераційного періоду (позначено «Ні») та при наявності прогресування стадії ПОУГ (позначено «Так») в залежності від встановлених межових значень вмісту у внутрішньоочній рідині TNF α , FasL і sFas/Apo-1 (позначено червоним)

4.2 Прогноз післяопераційної прогресії глаукомної оптичної нейропатії при первинній відкритокутовій глаукомі

Серед пацієнтів з ПВКГ 12 осіб (18,5%) мали 1-у стадію захворювання, 24 (36,9%) – 2-у і 29 (44,6%) – 3-ю. Жінок у дослідженні було 32 (49,2%), чоловіків – 33 (50,8%), по стадіям ПВКГ різниці за статтю не було ($p=0,911$). Вік пацієнтів склав від 30 до 69 років, до 39 років був один пацієнт (1,5%), у віці від 40 до 49 років – три (4,6%), від 50 до 59 років – 13 (20,0%) і від 60 до 69 років – 48 (73,8%); різниця за розподілом віку по стадіям ПВКГ була не значущою ($p=0,072$). За тривалістю хвороби пацієнти розподілились наступним чином: менше одного року – 12 (18,5%), від одного до двох років – 20 (30,7%), від трьох до чотирьох років – 15 (23,1%), більше чотирьох років – 18 (27,7%); різниця розподілу за стадіями ПВКГ була не значуща ($p=0,074$).

ВОТ до оперативного втручання коливався від 15,0 до 34,0 мм рт. ст. і, в середньому, склав $24,2 \pm 0,4$ мм рт. ст. Через три місяці після операції ВОТ був нормалізований на всіх очах та в середньому склав $20,1 \pm 1,8$ мм рт. ст.

Вміст маркерів апоптозу у контрольній групі склав: TNF α – $1,11 \pm 0,76$ пг/мл, FasL – $22,44 \pm 3,77$ пг/мл, sFas/APO-1 – $0,05 \pm 0,12$ нг/мл. За стадіями ПВКГ вміст TNF α і FasL був більшим (рис. 4.3). При цьому значуще він перевищував контроль при 2-й і 3-й стадіях ПВКГ. Вміст sFas/APO-1 за стадіями ПВКГ був меншим, ніж у контролі, особливо – при 3-й стадії.

Протягом року спостереження прогресія глаукомної оптичної нейропатії, яку було визначено за звуженням межі поля зору за даними статичної периметрії Humphrey, було визначено у 8 пацієнтів (12,3%). У 57 пацієнтів (87,7%) межі поля зору збереглися на доопераційному рівні або розширилися.

В цьому плані для з'ясування зв'язку показників, що було визначено до операції, на прогресію глаукомної оптичної нейропатії був проведений регресійний аналіз [93].

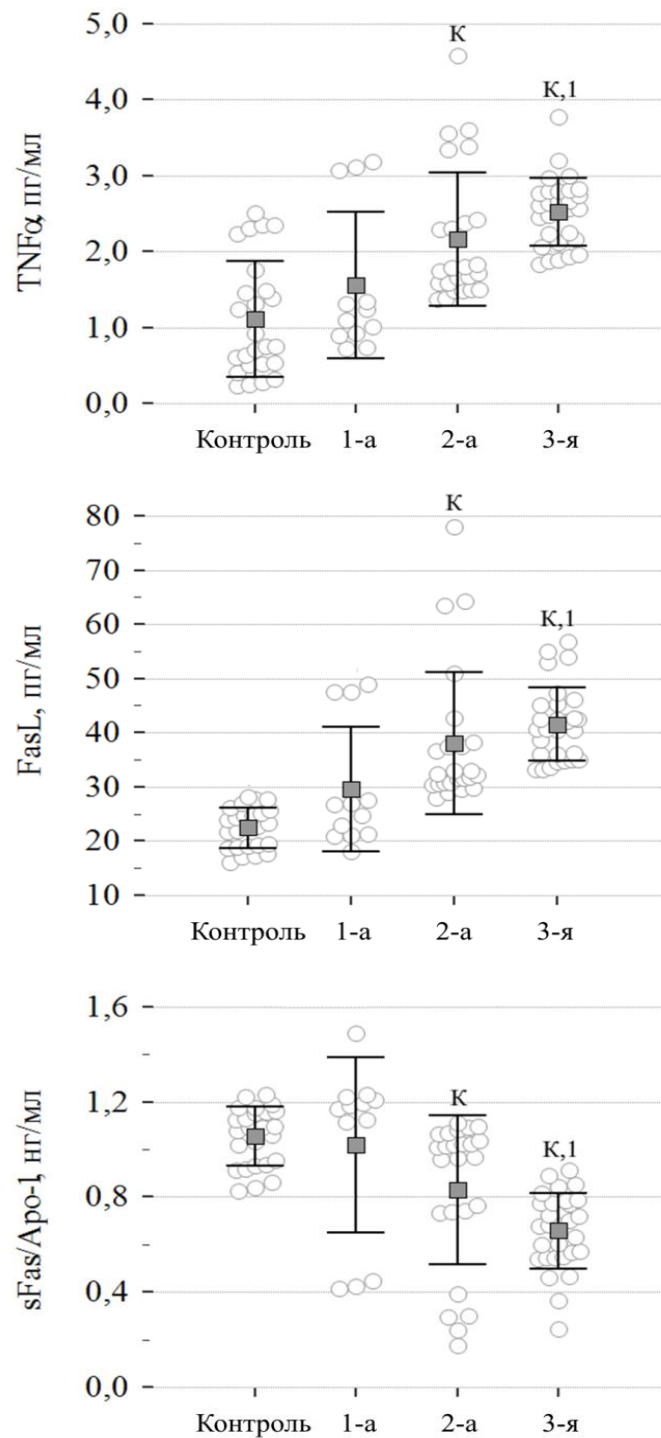


Рис. 4.3 Вміст маркерів апоптозу у ВОР за стадіями ППКГ. По горизонтальній вісі: 1-а, 2-а, 3-я – стадії ППКГ. На рисунках над стовпчиками позначка К – порівняння з контролем статистично значуще ($p < 0,05$), 1 – порівняння з 1-ю стадією статистично значуще ($p < 0,05$). Різниця для 2-ї і 3-ї стадій по жодного показнику статистично не значущі ($p > 0,05$). Для кожного показника кружками позначені фактичні дані, квадратик – М планки похибок – SD

Розрахунок β -коефіцієнтів багатofакторної регресійної моделі прогнозу ймовірності прогресії глаукомної оптичної нейропатії для

незалежних змінних (предикторів) логістичної регресії та їх статистичної значимості наданий в таблиці 4.3. В результаті аналізу було відібрано три показники, які мали достеменний вплив на прогресію глаукомної оптичної нейропатії: пряма залежність виявлена для TNF α , зворотна – для VOT і sFas/Apo-1 [251].

Таблиця 4.3

Показники багатфакторної регресійної моделі прогнозу ймовірності прогресії ГОН та їх статистична значимість

Показники	$\pm\beta SE$	Wald	95% BI	p
Відібрані предиктори				
VOT	-0,304 \pm 0,121	6,34	-(0,541-0,068)	0,012
TNF α	7,592 \pm 2,105	13,00	3,466-11,718	<0,001
sFas/Apo-1	-18,886 \pm 5,013	14,19	-(28,712-9,061)	<0,001
Відхилені предиктори				
Стать	-0,035 \pm 0,308	0,01	-0,640-0,570	0,909
Вік	-0,934 \pm 0,928	1,01	-2,752-0,884	0,314
Тривалість хвороби	0,733 \pm 0,973	0,57	-1,173-2,641	0,451
FasL	-0,130 \pm 0,109	1,44	-0,344-0,083	0,231

Примітки:

1. $\beta\pm SE$ – коефіцієнти регресійного рівняння та їх стандартна помилка;
2. Wald – статистика Вальда;
3. 95% BI – 95% вірогідний інтервал для коефіцієнтів регресії;
4. p – вірогідність відмінностей від нульової гіпотези (приймається при $p<0,05$)

В якості математичного вираження розробленої моделі прогнозу прогресії ГОН в післяопераційному періоді була використана формула 4.1. [92]

$$P_{\text{ГОН}} = 1 / (1 + e^{-(7,592 * \text{"TNF}\alpha" - 0,304 * \text{"ВОТ"} - 18,886 * \text{"sFas/Apo1"})}) \quad (4.1),$$

де: $P_{\text{ГОН}}$ – ймовірність прогресії ГОН; “TNF α ” – вміст TNF α у ВОР (пг/мл); “sFas/Apo1” – вміст sFas/Apo-1 у ВОР (нг/мл); “ВОТ” – значення вимірювання ВОТ через три місяці після операції (мм рт. ст.).

Адекватність розробленої регресійної моделі характеризує ROC-діаграма операційної характеристики (рис. 4.4). Значимість зв'язку між предикторами і підсумковою змінною розробленої моделі описують наступні параметри: $AUC=0,978 \pm 0,170$ (95% ВІ 0,945-1,000). Ці показники статистично значимо відрізнялися від значення $AUC=0,500$, яке прийняте для нульової гіпотези ($p < 0,001$).

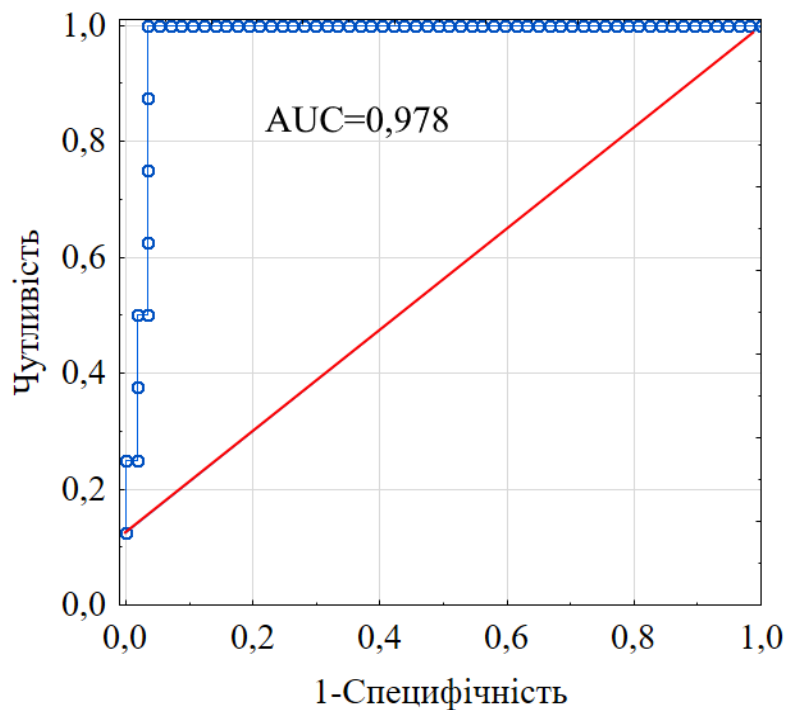


Рис. 4.4 ROC-діаграма для моделі розрахунку ймовірності прогресії ГОН в післяопераційному періоді. Суцільною червоною лінією відзначена межа нульової гіпотези ($AUC=0,5$)

Класифікаційні характеристики моделі для стандартної точки відсікання двох протилежних за змістом результатів прогнозу (позитивного і

негативного; cut off=0,5) наведені в таблиці 4.4. [92].

Таблиця 4.4

**Класифікаційні характеристики регресійної моделі
прогнозу прогресії ГОН**

Cut-off	Значення ймовірності і прогноз	За фактом (n)	За прогнозом (n)	Правильність прогнозу (%)	Точність моделі (%)
0,5	РП _{ГОН} ≥0,5: наявність прогресії	8	8	100,00	95,38
	РП _{ГОН} <0,5: відсутність прогресії	57	54	94,74	

Примітки:

1. Cut-off – значення ймовірності для точки, яка розділяє дані прогнозу;
2. РП_{ГОН} – ймовірність прогресії ГОН

Таким чином проведений аналіз показав, що при використанні розробленої моделі може бути досягнуто безпомилкове прогнозування наявності прогресії ГОН у пацієнтів в післяопераційному періоді протягом одного року при загальній точності прогнозу 95,4 %.

З метою визначення межових концентрацій у ВОР відібраних маркерів проведено регресійний аналіз, заснований на серії логістичних однофакторних рівнянь. В якості залежної змінної рівнянь регресії використовували біномінальний ідентифікатор наявності/відсутності прогресії ГОН. Ідентифікатору присвоювали індикаторне значення «0» при стабільному перебігу і – «1», при прогресуванні захворювання. Як незалежні змінні (предиктори) в рівняння залучено вміст у ВОР досліджених маркерів апоптозу. Знаходження межових концентрацій маркерів здійснювали за допомогою діаграм залежності чутливості і специфічності розроблених регресійних моделей від концентрації TNF α , FasL або sFas/Apo-1. Критичним вважали таке значення маркера, при якому був можливим безпомилковий прогноз прогресування стадії ПОУГ (максимальна чутливість) при

мінімальній помилці прогнозу стабільного перебігу післяопераційного періоду (максимально-можлива специфічність) [270].

Результат розрахунків β -коефіцієнтів для незалежних змінних однофакторних логістичних регресій, які моделюють вплив TNF α , FasL і sFas/Apo-1 на наявність або відсутність прогресії ГОН в післяопераційному періоді та їх статистична значимість наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Коефіцієнти предикторів однофакторних регресійних моделей прогнозу ймовірності прогресії ГОН за вмістом маркерів апоптозу, їх статистична значимість та загальна статистична характеристика моделей

Показники	$\pm\beta$ SE	Wald	95% BI	p
Модель для TNF α (-2*log=18,35; χ^2 =30,14; p<0,001; R ² =0,706)				
Стала змінна	-17,738 \pm 6,051	8,59	-(29,599-5,789)	0,003
TNF α	5,517 \pm 1,962	7,909	1,672-9,362	0,005
Модель для FasL (-2*log=26,58; χ^2 =21,91; p<0,001; R ² =0,544)				
Стала змінна	-10,868 \pm 5,296	12,50	-(18,894-4,842)	<0,001
FasL	0,201 \pm 0,064	9,86	0,075-0,326	0,002
Модель для sFas/Apo-1 (-2*log=17,75; χ^2 =30,74; p<0,001; R ² =0,717)				
Стала змінна	6,182 \pm 2,481	6,21	1,319-11,045	0,013
sFas/Apo-1	-15,549 \pm 5,535	7,89	-(29,397-4,701)	0,005

Примітки:

1. $\beta\pm$ SE – коефіцієнти регресійного рівняння та їх стандартна помилка;
2. Wald – статистика Вальда;
3. 95% BI – 95% вірогідний інтервал для коефіцієнтів регресії;
4. -2*log – коефіцієнт максимальної правдоподібності для повної моделі;
5. χ^2 – критерій хі-квадрат Пірсона;
6. R² – коефіцієнт псевдо-детермінації Нейджелкерка;
7. p – вірогідність відмінностей від нульової гіпотези (приймається коли p<0,05)

Знаки β -коефіцієнтів вказували на пряму залежність ймовірності прогнозу від вмісту у ВОР до операції TNF α і FasL і зворотну – від вмісту sFas/Apo-1. Аналіз загальних статистичних показників моделей виявив найбільшу відповідність між предиктором і підсумковою змінною для регресійного рівняння, яке описує вплив sFas/Apo-1 на прогресію ГОН в післяопераційному періоді ($-2 \cdot \log=17,75$; $\chi^2=30,74$; $p<0,001$; $R^2=0,717$) [90].

Адекватність розроблених регресійних моделей характеризують ROC-діаграми операційних характеристик (рис. 4.5).

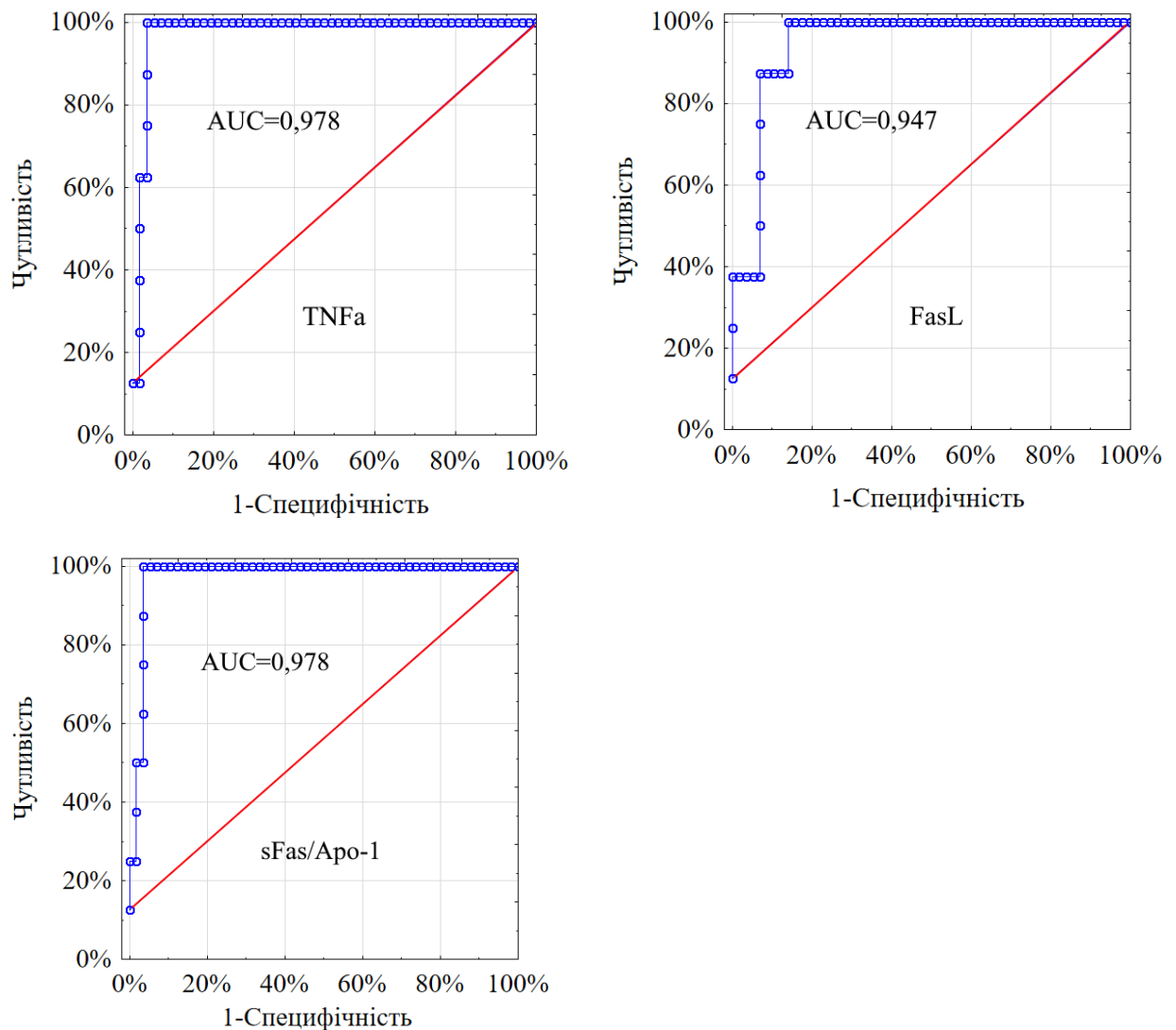


Рис. 4.5 ROC-діаграма для однофакторних регресійних моделей впливу вмісту у ВОР TNF α , FasL і sFas/Apo-1 (позначені на діаграмах) на ймовірність прогресії ГОН в післяопераційному періоді. Суцільною червоною лінією відзначена межа нульової гіпотези (AUC=0,5)

Наступні дані свідчать про задовільні обчислювальні властивості регресійних рівнянь і підтверджують значимість зв'язку між предикторами і підсумковою змінною:

- для моделі впливу вмісту у внутрішньоочній рідині TNF α :
 - AUC=0,978 \pm 0,017 (95% BI 0,907-0,999; p<0,001); для FasL: AUC=0,947 \pm 0,028 (95% BI 0,862-0,987; p<0,001)
- для sFas/Apo-1:
 - AUC=0,978 \pm 0,017 (95% BI 0,907-0,999; p<0,001).

Наведені показники демонструють вірогідну відмінність від нульової гіпотези (p<0,001) [92].

Знаходження межових концентрацій маркерів продемонстровано на діаграмах залежності чутливості і специфічності розроблених регресійних моделей від концентрації TNF α , FasL і sFas/Apo-1 (рис. 4.6).

При аналізі діаграм залежності чутливості і специфічності від концентрації TNF α , FasL і sFas/Apo-1 встановлено значення маркерів, при яких чутливість дорівнює 100%, тобто є можливим безпомилковий прогноз прогресії ГОН, і, в одно час, досягнуто максимально-можливі значення специфічності, які вказують на мінімальну помилку прогнозу стабільного перебігу післяопераційного періоду.

Такими значеннями для TNF α є 3,04 пг/мл, для FasL – 42,67 пг/мл і для sFas/Apo-1 – 0,45 нг/мл. Враховуючи напрямок залежності підсумкової змінної від вказаних предикторів можна викласти цей висновок у наступній редакції: ймовірність прогресії ГОН протягом року після операції безпомилково прогнозується при значеннях вмісту у внутрішньоочній рідині TNF α і FasL більше 3,04 пг/мл і 42,67 пг/мл, відповідно та – не більше 0,45 нг/мл для sFas/Apo-1 [90,91].

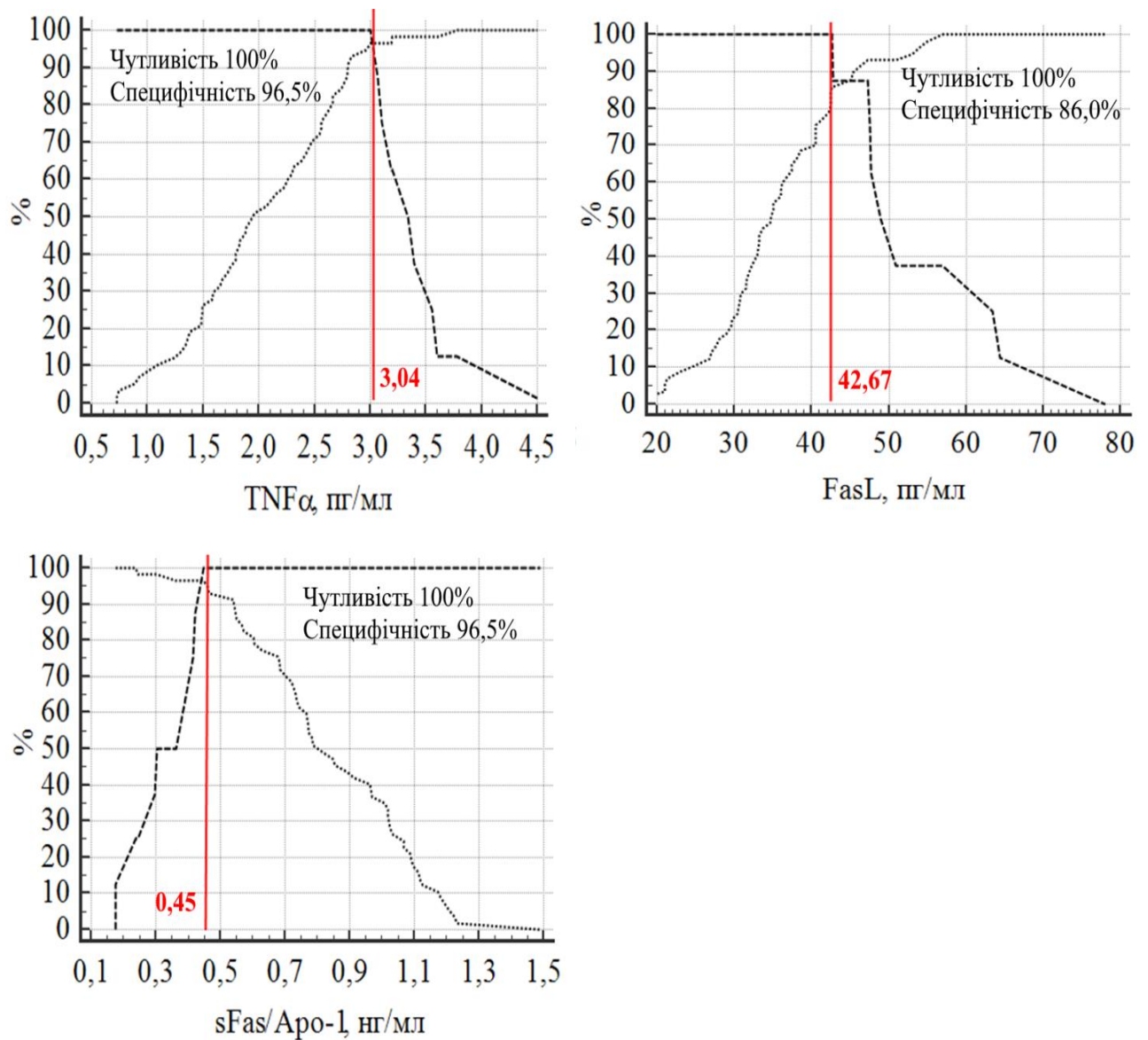


Рис. 4.6 Діаграми залежності чутливості (позначено пунктиром) і специфічності (позначено крапковим пунктиром) у відсотках (за вертикальною віссю) від концентрації TNF α , FasL і sFas/Apo-1 (за горизонтальною віссю). Межі для значень зазначених маркерів, які задовольняють умовам підбору (дивись показники чутливості і специфічності) відображені вертикальною суцільною червоною лінією

Таблиця 4.6 демонструє класифікаційні характеристики розроблених нами математичних моделей прогнозування прогресії ГОН при наведених вище параметрах [251].

Класифікаційні характеристики однофакторних регресійних моделей залежності прогресії ГОН від вмісту маркерів апоптозу

Маркер	Значення вмісту і прогноз	За фактом (n)	За прогнозом (n)	Правильність прогнозу (%)	Точність моделі (%)
TNF α	>3,04 пг/мл: наявність прогресії	8	8	100,00	96,92
	\leq 3,04 пг/мл: відсутність прогресії	57	55	96,50	
FasL	>42,67 пг/мл: наявність прогресії	8	8	100,00	87,69
	\leq 42,67 пг/мл: відсутність прогресії	57	49	85,96	
sFas/ Apo-1	\leq 0,45 нг/мл: наявність прогресії	8	8	100,00	96,92
	>0,45 нг/мл: відсутність прогресії	57	55	96,50	

Наводимо приклади зв'язку рівня факторів апоптозу у внутрішньоочній рідині пацієнтів з ПВКГ з прогресуванням ГОН після оперативного втручання

Клінічний приклад 1. Пацієнт Ш., стать – чоловік, вік – 72 роки(рис.4.7).

Діагноз: первинна відкритокутова стабілізована глаукома з високим ВОТ. Проведене лікування: ТЕТ з імплантацією шунта ExPress.

Показники рівня факторів апоптозу у внутрішньоочній рідині:

- TNF α = 1,8 пг/мл;
- sAPO-1/Fas (sCD95) = 0,9 нг/мл;
- sFas-лиганд = 31,5 пг/мл.

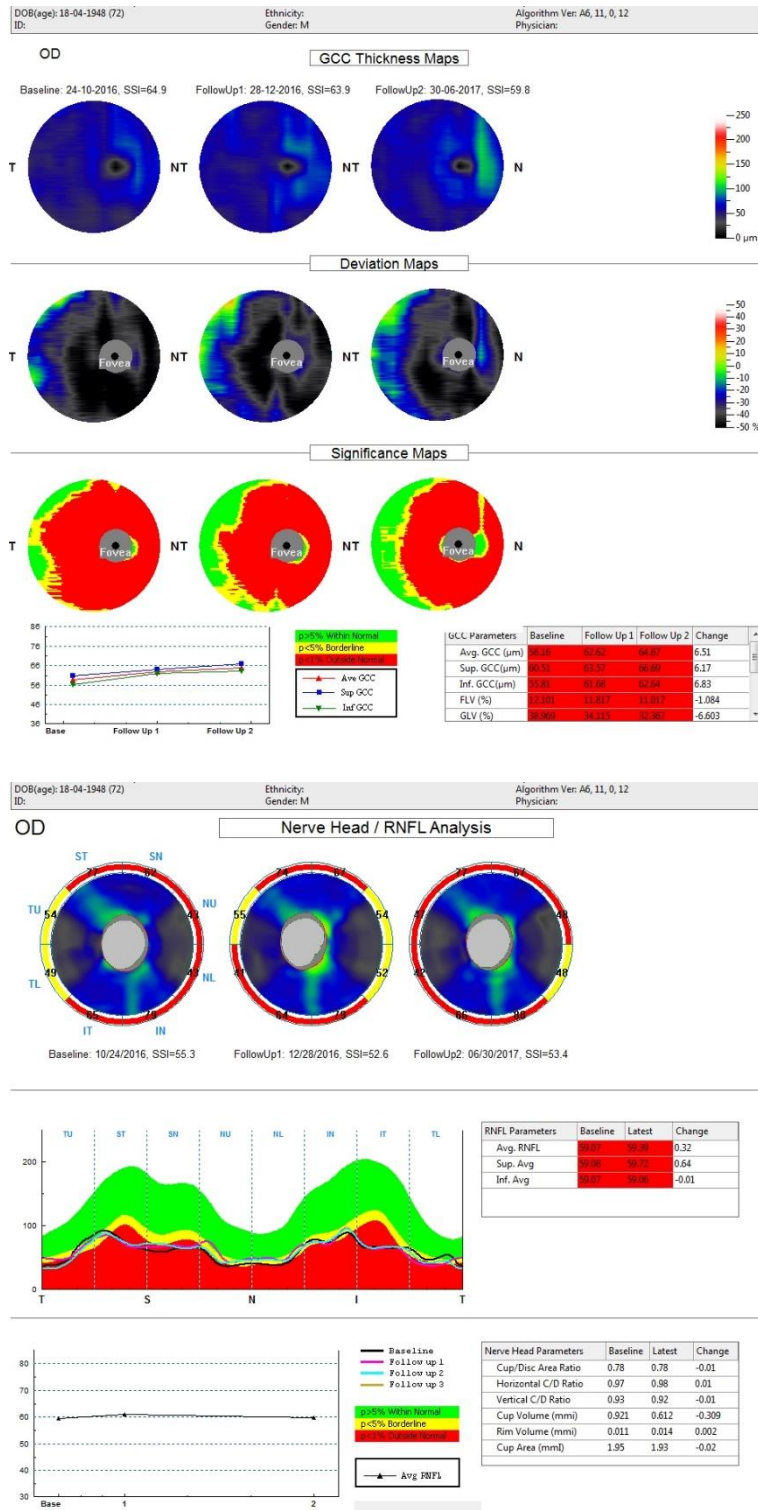


Рис. 4.7. Результати ОСТ пацієнта Ш.

Примітка для рис. 4.7-4.10: перше дослідження ОСТ – доопераційне

Клінічний приклад 2. Пацієнт І., стать – чоловік, вік – 65 років(рис.4.8).
 Диагноз: первинна відкритокутова початкова нестабілізована глаукома з помірно високим ВОТ.

Проведене лікування: ТЕТ з імплантацією шунта ExPress.

Показники рівня факторів апоптозу у внутрішньоочній рідині:

- $TNF\alpha = 4,5$ пг/мл;
- $sAPO-1/Fas$ (sCD95) = 0,31 нг/мл;
- sFas-лиганд = 46,8 пг/мл.

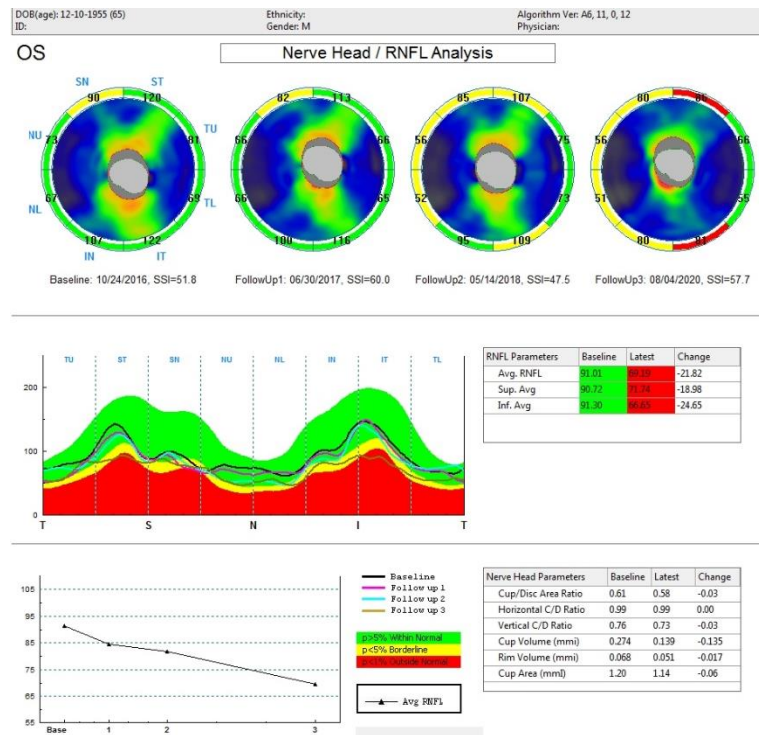
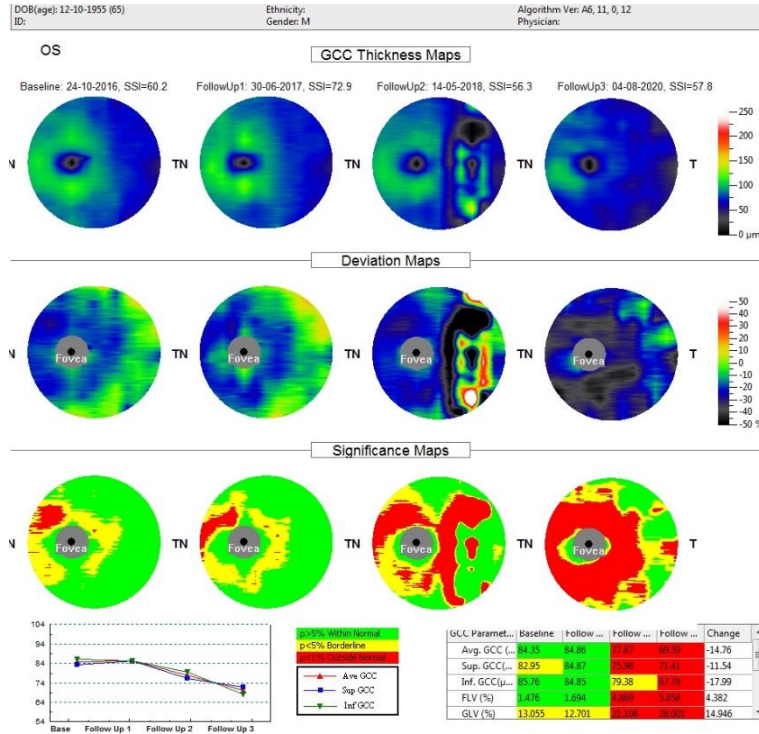


Рис. 4.8. Результати ОСТ пацієнта І

Клінічний приклад 3. Пацієнт Ч., стать – жінка, вік – 72 роки (рис.4.9).

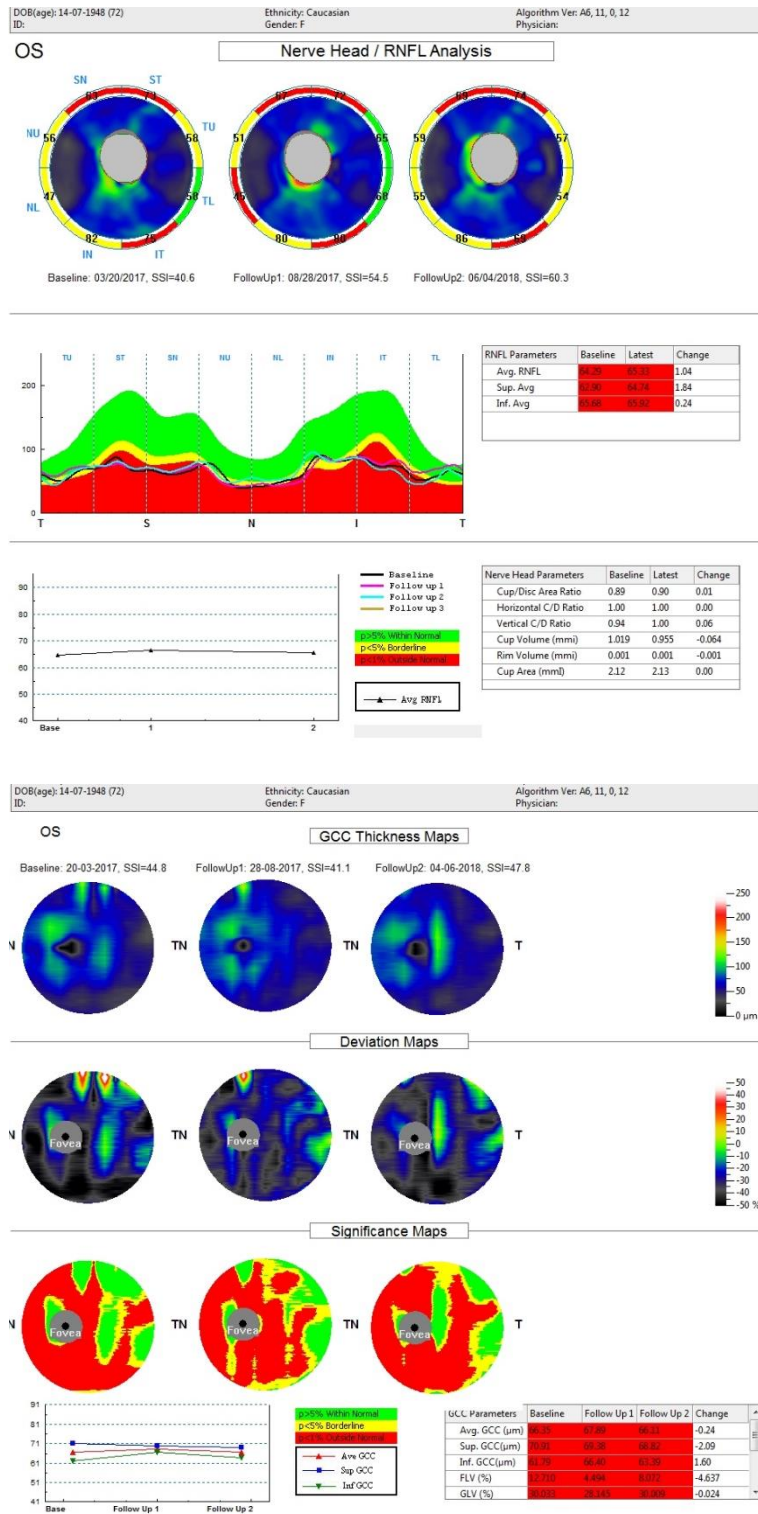


Рис. 4.9. Результати ОСТ пацієнта Ч

Діагноз: первинна відкритокутова розвинена стабілізована глаукома з високим ВОТ.

Проведене лікування: ТЕТ з імплантацією шунта ExPress.

Показники рівня факторів апоптозу у внутрішньоочній рідині:

- $\text{TNF}\alpha = 2,0$ пг/мл;
- $\text{sAPO-1/Fas (sCD95)} = 0,95$ нг/мл;
- $\text{sFas-лиганд} = 36,4$ пг/мл.

Клінічний приклад 4. Пацієнт О., стать – жінка, вік – 64 роки (рис.4.10).

Діагноз: первинна відкритокутова початкова нестабілізована глаукома з високим ВОТ.

Проведене лікування: ТЕТ з імплантацією шунта ExPress.

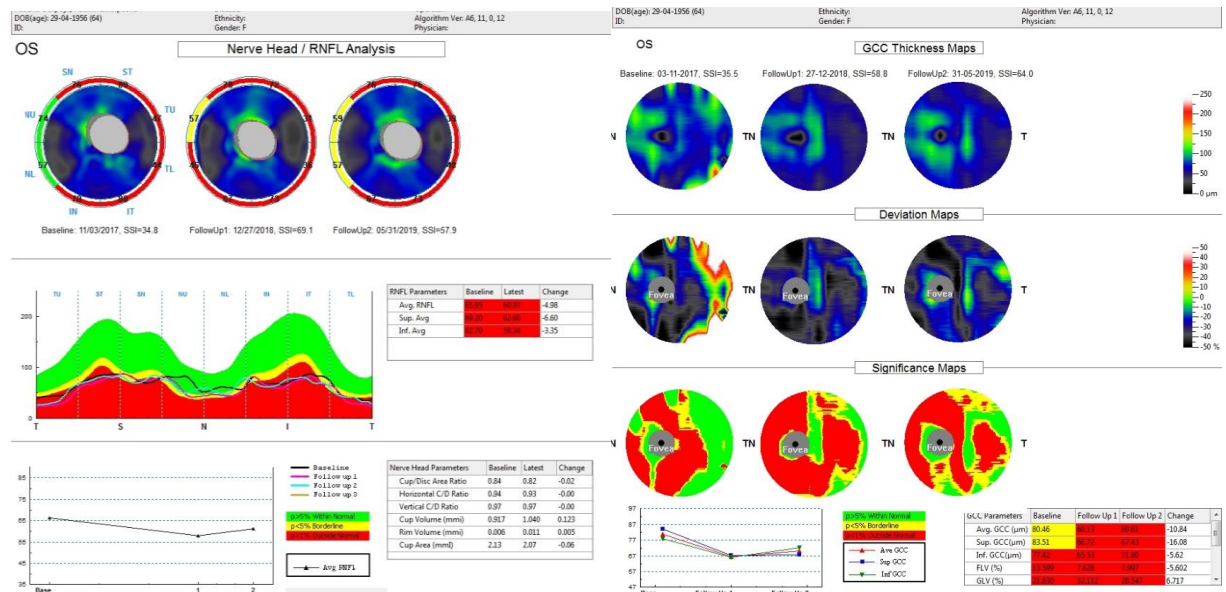


Рис. 4.10. Результати ОСТ пацієнта О

Показники рівня факторів апоптозу у внутрішньоочній рідині:

- $\text{TNF}\alpha = 4,47$ пг/мл;
- $\text{sAPO-1/Fas (sCD95)} = 0,30$ нг/мл;
- $\text{sFas-лиганд} = 47,7$ пг/мл.

Резюме до розділу 4

Проведені нами імуноферментні дослідження вмісту у ВОР TNF α , FasL і sFas/Apo-1 у пацієнтів на ПБКГ показали, що, в залежності від стадії захворювання, рівень TNF α та FasL збільшувався, а sFas/Apo-1 – зменшувався ($p < 0,001$). Встановлено, що найбільший абсолютний приріст у ВОР був відмічений для показника TNF α .

Також проведення цього етапу дослідження показало, що після оперативного лікування ПБКГ за наявності прогресії ГОН вміст у ВОР TNF α і FasL був вищим, тоді як вміст sFas/Apo-1 – меншим ($p < 0,001$). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/Apo-1 (у 2,5 рази), меншою для TNF α (у 1,7 рази) і FasL (у 1,6 рази).

Проведений нами в ході дослідження багатофакторний регресійний аналіз показав, що прогресію ГОН протягом року після різних видів оперативних втручань визначали вміст у ВОР TNF α і sFas/Apo-1, а також ВОТ через три місяці після операції. На підставі цих показників розрахована модель прогнозу прогресії ГОН (AUC=0,978 \pm 0,170; 95% ВІ 0,945-1,000; $p < 0,001$). Точність моделі склала 95,4%.

Однофакторний логістичний регресійний аналіз довів вплив вмісту у ВОР TNF α , FasL і sFas/Apo-1 на наявність або відсутність прогресії ГОН в післяопераційному періоді після хірургічного лікування ПБКГ. Знаки β коефіцієнтів вказували на пряму залежність ймовірності прогнозу від вмісту у ВОР до операції TNF α і FasL і зворотну – від вмісту sFas/Apo-1.

Слід зазначити, що чутливість розрахованих нами моделей щодо прогресії глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми склала 100,0%.

На підставі отриманих результатів, нами були розраховані межові критичні значення вмісту у ВОР маркерів апоптозу, при яких безпомилково прогнозується прогресія ГОН протягом року після операції:

- TNF α – більше 3,04 пг/мл;
- FasL – більше 42,67 пг/мл;

- sFas/Apo-1 – менше 0,45 нг/мл.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:

1. [90] Могілевський СЮ, Сердюк АВ, Зябліцев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):29-34.

2. [270] Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:608.

3. [91] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Нові можливості прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після антиглаукоматозних операцій. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання офтальмології; 2020 Вер 23-24; Телеміст Одеса-Тернопіль; 2020, с.106-8.

4. [251] Mogilevskyy S, Serdiuk A. Markers of apoptosis in intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. II scientific and practical conference «Development of scientific and practical approaches in the era of globalization»; 2020 Sep 28-30; Boston, USA; 2020, с. 133-5.

5. [92] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 59-62.

6. [93] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Маркери апоптозу у Внутрішньоочній рідині у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 62-4.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними освітньої організації охорони здоров'я кількість хворих глаукомою в світі коливається від 60,5 до 105 млн чоловік. Прогнозується, що в найближчі 10 років кількість хворих глаукомою може збільшитися ще 10 млн чоловік. Дослідники наводять дані, що в світі кожну хвилину одна людина повністю втрачає зір внаслідок одного з виду глаукоми. Протягом останнього десятиріччя в розвинених країнах глаукома є однією з основних причин незворотної сліпоти та інвалідності. Глаукома, на превеликий жаль, супроводжується високим відсотком інвалідності та великими витратами пацієнта та його родини, а також держави на лікування цього грізного захворювання. Відсоток інвалідизації внаслідок глаукоми постійно зростає. На початку XXI століття частка глаукомної інвалідизації зросла з 12 до 20%, а поширеність з 0,1 до 0,8 на 10 тис. дорослого населення. Опубліковані дані про поширеність і клінічний перебіг глаукоми змушують фахівців всього світу розглядати це захворювання як проблему, що поступово висувається на перший план поряд зі СНІДом, туберкульозом, цукровим діабетом і системними інфекційними захворюваннями.

Виходячи з цього можна вважати глаукому глобальною медико-соціальною проблемою [8,22,118,219,292,298].

Після 40 років в захворюваності на глаукому починає превалювати первинна відкритокутова глаукома, і, зважаючи на вік, ця група населення займається активною трудовою діяльністю та є затребуваними фахівцями з огляду на вже отриманий трудовий стаж.

У структурі захворюваності на глаукому лідируючу позицію займає первинна відкритокутова глаукома, досягаючи 80% від числа вперше

виявлених хворих. Глаукома входить в першу трійку (разом з катарактою і трахомою) захворювань, що призводять до сліпоти в усьому світі. Статистичні дані показують, що кількість сліпих від глаукоми перевищує 6,7 млн осіб, що становить 13% від загального числа сліпих на Землі. Серед хворих глаукомою знають про свою хворобу лише 50%, решта і не підозрюють про її існування. Крім того, спостерігається тенденція, яка неодноразово була відображена в матеріалах, опублікованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я: чим молодша група населення, тим більше в ній недиагностованих випадків [8,22,298].

Відомо, що первинна відкритокутова глаукома відноситься до мультифакторних захворювань ока. Наслідком її прогресування є глаукомна оптична нейропатія. Під поняттям глаукомної оптичної нейропатії розуміють всі порушення у восьмому, глибокому, шарі сітчастої оболонки ока, де розміщені гангліозні клітини, які представляють собою третій нейрон зорового аналізатору, а також в їх аксонах, що складають зоровий нерв. Атрофія тіла ГКС та їх аксонів формують глаукоматозну ексавацію зорового нерва [68].

У літературі, присвяченій питанням профілактики і лікування глаукомної оптичної нейропатії, багатьма дослідниками висловлюється думка, що в найближчі роки найбільш основоположним методом її лікування буде нейропротекторна терапія.

Нейропротекцію можна визначити, як терапевтичний підхід, спрямований на безпосереднє запобігання або істотне уповільнення ураження нейронів. Оскільки в пацієнтів з глаукомою можливе подальше погіршення стану зорових функцій, незважаючи на ефективний контроль внутрішньоочного тиску, виникає необхідність в проведенні лікувальних заходів, не пов'язаних з нормалізацією ВОТ [150]. Особливістю нейропротекції, на думку Н. І. Куришевої (2013), є проведення заходів,

спрямованих на запобігання каскаду реакцій, коли в патологічний процес втягуються все нові й нові нейрони, а змінені і уражені тканини навколо них самі стають джерелом патологічних впливів [69].

Певне значення в профілактиці та лікуванні глаукомної оптичної нейропатії у хворих на первинну відкритокутову глаукому мають антиоксидантна та судинна терапія, боротьба з ішемією та гіпоксією, імуномодулятори, засоби, що впливають на метаболізм, реологічні розлади, а також на апоптоз гангліозних клітин сітківки – нейропротектори прямої та непрямой дії [4,6,35,68,100,149,223]. Нажаль, не дивлячись на велику кількість повідомлень в сучасній літературі, як про місцеву, так і про системну нейропротекторну терапію ПВКГ, доказова база ефективності цих методів виглядає, з нашої точки зору, не зовсім переконливо, а самі дані – носять досить суперечливий характер. У зв'язку з цим, доречно згадати про препарат «Мемантин». «Мемантин» – засіб для лікування деменції. Є неконкурентним антагоністом глутаматних NMDA-рецепторів, в тому числі у чорній субстанції. Згідно з інструкцією до препарату, його фармакологічна дія спрямована на зниження надмірного стимулюючого впливу кортикальних глутаматних нейронів на неостріатум, що розвивається на тлі недостатнього виділення допаміну. Зменшення надходження Ca^{2+} в нейрони знижує можливість їх деструкції. Цей препарат має ноотропну, церебровасоділятируючу і протигіпоксичну дію. Всі ці властивості «Мемантину» дозволили численним дослідникам припустити його ефективність в профілактиці і лікуванні ГОН у хворих ПВКГ. Були проведені численні дослідження, в тому числі й експериментальні, які показували його високий позитивний вплив в профілактиці ГОН [10,68,241,313]. Такі дослідження були проведені і в Україні [125,133]. Паралельно з повідомленнями про ефективність «Мемантину» як препарату-флагмана в нейропротекції ГОН при ПВКГ,

були опубліковані результати двох рандомізованих, подвійних, сліпих, плацебо-контрольованих, паралельних, групових, багатоцентрових, 48-місячних досліджень. Було встановлено, що в порівнянні з плацебо, щоденне лікування «Мемантином» в дозі 10 або 20 мг протягом 48 місяців не привело до запобігання прогресування глаукомної оптичної нейропатії[304]. Можна також згадати результати ще одного багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого дослідження за участю дорослих пацієнтів з глаукомою низького тиску – LoGTS – Low-pressure Glaucoma Treatment Study. В результаті його проведення було встановлено, що бримонідин, місцевий гіпотензивний препарат, про нейропротекторну дію якого повідомляють як його виробники, так і багато дослідників, показав такі ж нейропротекторні властивості, як і тімолол[150]. Також слід зазначити, що багато препаратів, що рекомендуються для нейропротекції при глаукомі, не є лікарськими препаратами, а відносяться до біологічно активних добавок. Але, тим не менш, з нашої точки зору, цей напрямок є перспективним, але потребує подальших фундаментальних дослідженнях.

Враховуючи одну з ключових ролей в розвитку глаукомної оптичної нейропатії у хворих на первинну відкритокутову глаукому поліморфізмів цілого ряду генів, вельми перспективним в її профілактиці і лікуванні в майбутньому буде генна терапія [306].

Найбільш вивченим фактором ризику розвитку і прогресування ПВКГ і, як наслідок, ГОН є порушення гідродинаміки ока з наступним підвищенням внутрішньоочного тиску. На думку більшості дослідників, а також з нашої точки зору, підвищений рівень внутрішньоочного тиску – єдиний фактор ризику прогресування ПВКГ та ГОН, на який, на сучасному етапі розвитку офтальмології, ми маємо можливість достатньо ефективно впливати за допомогою місцевої гіпотензивної терапії, лазерних операцій

або сучасного хірургічного втручання. Є дані, що при зниженні ВОТ на 1 мм рт. ст., прогресування глаукомного процесу зменшується на 10 %, а взагалі, гіпотензивна терапія знижувала ризик прогресування глаукомної оптичної нейропатії на 50 % [226,235].

В якості першого етапу нашого дослідження ми проаналізували як впливають на прогресування ГОН найбільш сучасні та часто виконувані антиглаукоматозні операції – трабекулектомія з імплантацією шунта Express та непроникаюча глибока склеректомія (I етап) з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою (II етап). Слід зазначити, що трабекулектомія і її модифікації, в тому числі і з використанням імплантатів, залишається найбільш часто виконуваною операцією при ПВКГ з часу її розробки в 1968 році J.E. Cairns [105,150,180,183]. До теперішнього часу трабекулектомія залишається «золотим стандартом» в хірургії первинної глаукоми. Є дані про переваги первинної трабекулектомії перед медикаментозною терапією ПВКГ в плані збереження меж поля зору [168].

Є дані, що при зниженні ВОТ на 1 мм рт. ст., прогресування глаукомного процесу зменшується на 10 %, а взагалі, гіпотензивна терапія знижувала ризик прогресування глаукомної оптичної нейропатії на 50 % [226,235].

В якості першого етапу нашого дослідження ми проаналізували як впливають на прогресування ГОН найбільш сучасні та часто виконувані антиглаукоматозні операції – трабекулектомія з імплантацією шунта Express та непроникаюча глибока склеректомія (I етап) з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою (II етап). Слід зазначити, що трабекулектомія і її модифікації, в тому числі і з використанням імплантатів, залишається найбільш часто виконуваною операцією при ПВКГ з часу її розробки в 1968 році J.E. Cairns [105,150,180,183]. До

теперішнього часу трабекулектомія залишається «золотим стандартом» в хірургії первинної глаукоми. Є дані літератури про ефективність трабекулектомії в зниженні внутрішньоочного тиску: вона варіює від 32% до 98% у віддалені терміни спостереження [105,244]. При цьому є дані, що виконання трабекулектомії дозволяє у віддалені терміни спостереження нормалізувати внутрішньоочний тиск лише в 46% випадків без додаткової гіпотензивної терапії, а в 36% випадків оперативне лікування було взагалі неефективним [176]. У своїй монографії И.Я. Новицкий (2018) наводить дані про те, що такий широкий діапазон ефективності класичної, найбільш часто виконуваної, фістулізуючої антиглаукоматозної операції може бути пояснений різними критеріями показань до хірургії ПВКГ, відбором пацієнтів, різними діагнозами і різною кваліфікацією офтальмохірургів, варіабельністю післяопераційного лікування, а також відмінністю критеріїв ефективності операції [105,275]. Ми вважаємо, що на гіпотензивний і, як наслідок, функціональний результат операції фістулізуючого типу впливають також рівень оснащення операційної, застосування в ході втручання цитостатиків, а також наявність супутньої соматичної і, зокрема, судинної патології. Сьогодні в світі найбільш поширеними операціями проникаючого типу при первинній відкритокутовій глаукомі є трабекулектомії з імплантацією різних дренажних пристроїв. Саме з цієї причини ми в нашому дослідженні вивчали вплив на прогресування ГОН трабекулектомії з імплантацією мікрошунта Ex-Press. Цілком очевидно, що імплантація шунта дозволить позбавити традиційну трабекулектомію від багатьох недоліків і, в тому числі, найголовнішого – рубцювання зони оперативного втручання. У сучасній літературі є дані про переваги первинної трабекулектомії перед медикаментозною терапією ПВКГ в плані збереження меж поля зору [176].

Непроникаючі антиглаукоматозні операції є альтернативою

трабекулектомії при ПВКГ з більш високим профілем безпеки, але меншим гіпотензивним ефектом [18,33,150]. У нашому дослідженні ми вивчили клінічну ефективність виконання лазерної десцеметогоніопунктури як 2 етапу після виконання непроникаючої глибокої склеректомії, а також вплив цього двоетапного хірургічного та лазерного втручання на прогресування ГОН як в найближчі, так і віддалені терміни спостереження. Слід зазначити, що більшість повідомлень в спеціальній літературі присвячено оцінці саме гіпотензивного ефекту непроникаючих антиглаукоматозних операцій, лазерних антиглаукоматозних операції або їх комбінацій. У нашому дослідженні ми вперше оцінили вплив двоетапної (хірургічної та лазерної) процедури на прогресування ГОН в найближчі і віддалені терміни спостереження – від 3 місяці до 2 років.

Хотілося б відзначити, що самі антиглаукоматозні лазерні операції, наприклад, лазерна гоніопунктура або лазерна трабекулопластика є досить ефективними в плані нормалізації офтальмотонуса [47,52,104,128,176,180, 183,213]. Багато дослідників вважають за доцільне проведення в якості другого етапу після непроникаючих антиглаукоматозних операцій, особливо у пацієнтів з розвиненою і далекозайденою стадією ПВКГ, лазерного втручання [119,120]. Операцією вибору в цьому випадку є лазерна десцеметогоніопунктура. Її виконання дозволяє в 95% випадків уникнути повторного хірургічного втручання [45,60,61]. Н.Г. Завгородня та Н.В. Пасечникова (2010) повідомляли про позитивні результати застосування YAG-лазерної іридотомії при ішемічному типі ПВКГ. На думку авторів, ця процедура є патогенетично спрямованою [45]. Необхідно згадати і дослідження Н.М. Сергиенко, Ю.Н. Кондратенко, І.В. Москальчука (1993) і Ю.Н. Кондратенко, Л.А. Федорова (2000) про доцільність і високу ефективність виконання лазерної трабекулектомії в якості другого етапу після хірургічного лікування ПВКГ [62,133].

Проведений нами аналіз результатів різних видів оперативних втручань у хворих на ПВКГ через 3 місяці показав, що як гіпотензивний ефект, так і вплив їх на зорові функції і прогресування ГОН дещо відрізнялися. І, якщо, середній рівень ВОТ в першій групі спостереження був нижче і офтальмотонус був нормалізований на всіх очах (100%), що було цілком прогнозовано, то вплив на погіршення зорових функцій і прогресування ГОН було менш виражено в другій групі спостереження. З нашої точки зору, це було пов'язано з тим, що при виконанні непроникаючих антиглаукоматозних операцій відсутній такий фактор, що дає ушкоджуючу дію на структури сітківки та зорового нерва, які тривалий час функціонували в умовах високого офтамльмотонусу, як перепад ВОТ з більш високого, а іноді і дуже високого, до низького, а іноді і до гіпотонії. Цілком очевидно, що саме малоконтрольований перепад ВОТ з високого вихідного до низького післяопераційного, є одним з головних недоліків всіх операцій фістулізуючого типу.

Аналіз результатів оперативного лікування первинної глаукоми через 6 місяців, 1, 1,5 і 2 роки після втручання показав, що, хоча гіпотензивний ефект був більш вираженим у першій групі спостереження, частота прогресування ГОН в першій і другій групах спостереження статистично не відрізнялася. У літературі є дані про те, що через 1 рік після антиглаукоматозної операції з імплантацією шунта Ex-Press внутрішньоочний тиск знизився на 42%, а після виконання тільки класичної трабекулектомії – на 29,3% [195].

Також для нас представляв інтерес впливу характеру та частоти ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень на як в першій, так і в другій групах спостереження на прогресування ГОН в найближчі (1, 3, 6 місяців) і віддалені (1, 1,5, 2 роки) строки спостереження. Загальновідомим є факт, що характер і частота післяопераційних ускладнень негативно впливають

на найближчий і віддалений гіпотензивний результат хірургічного лікування первинної глаукоми. особливу роль в цьому грають реактивні ускладнення – різного ступеня вираженості ірити, ірідоцикліти та увеїти з наступними процесами рубцювання в зоні оперативного втручання, що тягне за собою підвищення ВОТ та зниження зорових функцій. Також наявним є негативний вплив на стан гангліозних клітин сітківки тривала гіпертензія в післяопераційному періоді, яка пов'язана з огріхами техніки оперативного втручання чи неправильним вибором методу операції, а також розвиток як в ранні, так і пізні строки після втручання ціліохоріоїдального відшарування, особливо геморагічного. Проведені нами дослідження при даному дизайні і строках спостереження не встановили впливу післяопераційних ускладнень на прогресування ГОН ані в найближчі, ані у віддалені строки спостереження. З нашої точки зору, це частково пов'язано з тим, що за рахунок сучасних технологій хірургічного втручання змінився характер ускладнень та зменшилася їх частота і тривалість, а наявність нових високоефективних медичних засобів дозволяють їх швидко купірувати. Хотілося б відзначити, що проблема впливу операційних і післяопераційних ускладнень на прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ є маловивченою і дуже актуальною.

Отримані нами найближчі і віддалені результати впливу різних видів хірургічного лікування – трабекулектомії з імплантацією шунта Ex-press та непроникаючої глибокої склеректомії (I етап) з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою (II етап) на прогресування глаукомної оптичної нейропатії узгоджуються з даними сучасної літератури з цієї проблеми [33, 104,105,113,119,120,148,225,230,259,274].

Аналіз ефективності різних видів антиглаукоматозних втручань, характеру та частоти ранніх та пізніх операційних і післяопераційних

ускладнень, а також впливу цих втручань на прогресування глаукомної оптичної нейропатії дозволив припустити, що характер післяопераційних ускладнень та їх тривалість, а також рівень ВОТ, як низький, так і високий, не є ключовими факторами ризику прогресування ГОН після різних видів оперативного втручання.

На нашу думку, дещо парадоксальним виглядав факт, отриманий в процесі клінічних досліджень, про відсутність статистичної різниці ВОТ за наявності або відсутності прогресування ГОН ($p=0,678$), що, з одного боку, могло пояснюватися нерівномірністю порівняних вибірок – кількість випадків з прогресуванням глаукомної оптичної нейропатії склала 8 проти 57 без прогресії. З іншого боку, і в інших дослідженнях було вказано на відносну незалежність прогресування глаукомної оптичної нейропатії після операції від рівню ВОТ [68,103,133].

Отримані нами результати дозволили перейти до наступного етапу нашої роботи – дослідженню нових факторів, що впливають безпосередньо на прогресування глаукомної оптичної нейропатії, в тому числі і після сучасних антиглаукоматозних оперативних втручань [90,103,275].

Нами було вперше досліджено вміст нових маркерів апоптозу у внутрішньоочній рідині та їх зв'язок з прогресуванням глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування при первинної відкритокутової глаукоми. Також були досліджені нові можливості прогнозування глаукомної оптичної нейропатії на підставі отриманих результатів.

Порівняння маркерів апоптозу показало, що вміст у ВОР TNF α і FasL був вищим за наявністю прогресії ГОН, тоді як вміст sFas/Apo-1 – меншим ($p<0,001$). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/Apo-1 (у 2,5 рази), меншою для TNF α (у 1,7 рази) і FasL (у 1,6 рази).

Таким чином, проведене дослідження показало збільшення за

стадіями ПВКГ вмісту у ВОР TNF α і FasL при зменшенні – sFas/Apo-1. За умов прогресії ГОН після хірургічного лікування рівень перших двох маркерів апоптозу був вищим, а останнього – меншим, що свідчило про значущість активності апоптозу для післяопераційного прогресування ГОН. ВОТ за умов наявності або відсутності післяопераційної прогресії ГОН не відрізнявся.

Отже, можна вважати, що як розвиток ГОН, так і її прогресія після хірургічного лікування, мають залежність від вираженості процесів апоптозу. У цьому аспекті більш цікавим, на нашу думку, є залучення до патологічного процесу важливого прозапального цитокіна – TNF α . Його рівень у сітківці збільшує активовані астроцити, що індукує апоптоз гангліозних клітин. Також відмічено кореляцію між його рівнем в сітківці та швидкістю загибелі гангліозних клітин. Під впливом TNF α відбувається активація матриксних металопротеїназ (ММР), що призводить до деградації компонентів міжклітинної речовини, ремоделювання тканини диску зорового нерву, порушення гемато-офтальмічного бар'єру. Через свої рецептори TNF α активує утворення проапоптичного комплексу DISC та ініціює каскад MAPK/ERK кіназа-1/JNK/каспаза-8.

Крім гліально-нейрональних відношень, TNF α утворюється у процесі розвитку нейрозапалення активованими макрофагами, дендритними клітинами, що теж має значення в умовах прогресування глаукомної оптичної нейропатії [182].

Односпрямованим за ефектом з TNF α при ПВКГ є FasL. Зв'язок FasL з Fas-рецептором призводить до індукції апоптозу шляхом розщеплення прокаспази-8, конвертації прокаспази-3 в каспазу 3 і деградації білків клітини, активації ендонуклеаз та прокаспаз-6 і -7; крім того, під впливом каспази-8 утворюється фактор tBID, що стимулює вбудовування білка BAX в мембрану мітохондрій та вихід в ендоплазму цитохрому С з

формуванням апоптосом. Отже, медіатори імунного запалення, як і апоптогенні молекули, залучені до патогенезу ПВКГ.

Отримані у даному дослідженні дані узгоджуються з наведеними літературними джерелами та доводять значення проапоптозних маркерів (TNF α та FasL) у розвитку ПВКГ та їх пряме відношення до прогресування ГОН після хірургічного лікування [221].

За нашими даними при розвитку ПВКГ вміст у внутрішньоочній рідині sFas/Apo-1 зменшувався. Зниження рівню sFas/Apo-1 при прогресуванні ПВКГ за стадіями розвитку відмічено також і у роботі О.С. Слеповой и соавт. (2012) [137]. На їх думку, рівень sFas/Apo-1 відображає активність антиапоптозної системи, яка за умов розвиненої ПВКГ виснажується, а зниження вмісту sFas/Apo-1 відповідає послабленню світлочутливості сітківки і збільшенню площі скотом. Багаторазове зменшення вмісту у ВОР розчинного Fas (sFas), визначеного, як і у наших дослідженнях, методом імуноферментного аналізу, було показано при ПВКГ у порівнянні з катарактою ($p=0,004$).

Таким чином, співставлення літературних даних з нашими вказує на важливу патогенетичну роль про- та антиапоптозних маркерів і може свідчити про можливість їх використання для прогнозування розвитку ПВКГ та її прогресування після хірургічного лікування.

Таким чином, отримані результати доводять значущий вплив вивчених маркерів апоптозу на розвиток ПВКГ за стадіями і прогресію ГОН після операції. Отже, це безпосередньо свідчить про те, що прогресія ГОН обумовлена активністю апоптичних процесів.

Дуже цікавим, на нашу думку, виявився факт наявності від'ємного зв'язку ВОР з ймовірністю прогресії ГОН протягом року після операції (див. табл. 1 та рівняння 1). Згідно до наведених розрахунків виходить, що чим нижче ВОР через три місяці після операції, тим більше ймовірність

прогресії ГОН. На перший погляд це суперечить класичним уявленням щодо значення високого ВОР для розвитку ГОН [284]. Але відомо, що післяопераційна гіпотонія має негативний ефект у відношенні прогресування ВОР і надмірне зниження ВОР після операції з приводу ПВКГ погіршує віддалені результати хірургічного лікування [85, 162, 253]. Наші результати підтверджують цю думку – зниження ВОР після операції має достеменний вплив на прогресію ГОН через один рік ($p=0,012$).

Прямий патогенетичний вплив на прогресування ГОН належить $TNF\alpha$ і FasL. Вміст $TNF\alpha$ у ВОР відображає його утворення у сітківці активованими астроцитами під дією медіаторів запалення, вільних радикалів, кінцевих продуктів глікування (AGE), продуктів ішемічного пошкодження. При ПВКГ визначено відповідність між збільшенням вмісту $TNF\alpha$ в сітківці і швидкістю загибелі гангліозних клітин [250]. Через свої специфічні рецептори цей цитокін індукує утворення проапоптичного комплексу DISC (death-inducing signaling complex) та активує подальший кіназний каскад (MAPK/ERK кіназа-1/JNK/каспаза-8) [185]. Проапоптичні ефекти $TNF\alpha$ при ПВКГ реалізуються завдяки активації зв'язування Fas-рецептора з FasL [250,255], що стимулює як рецепторний, так і мітохондріальний шляхи активації апоптозу. На сьогодні обґрунтованою є думка про ефективність специфічного блокування рецепторів $TNF\alpha$ для нейропротекції при глаукомі.

Від'ємний зв'язок вмісту у ВОР sFas/Apo-1 з розвитком ПВКГ та прогресією ГОН після операції узгоджується з даними та підтверджує антиапоптичний ефект цього маркера, вміст якого за умов прогресування ПВКГ знижувався. Вміст sFas/Apo-1 відповідав послабленню світлочутливості сітківки і збільшенню площі скотом.

Слід зазначити, що отримані нами нові результати відкривають широкі перспективи щодо впровадження найсучасніших методів лікування

ПВКГ та прогресії ГОН після виконання різних оперативних втручань, які найбільш часто використовуються в сучасній вітчизняній офтальмохірургії.

ВИСНОВКИ

1. Первинна відкритокутова глаукома залишається актуальною медико-соціальною проблемою у зв'язку з ростом захворюваності, широкою поширеністю, високим рівнем інвалідизації. Серед проблем, що потребують подальших досліджень – рання діагностика та профілактика; розширення концепції патогенезу захворювання; розробка ефективних методик лікування, в тому числі вдосконалення хірургічних методів та вирішення проблеми прогресування глаукомної оптичної нейропатії. Одним із основних механізмів ушкодження гангліозних клітин сітківки є апоптоз. Зважаючи на ключову роль апоптозу в патогенезі глаукомної оптичної нейропатії доцільним є досконале дослідження факторів-регуляторів апоптозу, а саме: sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганду та $TNF\alpha$, вивчення їх зв'язку з особливостями перебігу та прогресуванням первинної відкритокутової глаукоми.

2. Частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих первинну відкритокутову глаукому через 3 і 6 місяців та 1, 1,5 та 2 роки після виконання ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press склала 4,35 %, 8,69 %, 12 %, 14,75 % і 15,25 % відповідно; після НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою – 1,25 %, 9,88 %, 13,6 %, 13,23 %, 14,06 % відповідно і статистично не відрізнялась.

3. Виконання різних оперативних втручань, як фістулізуючого типу (ТЕТ з імплантацією шунта Ex-Press), так і непроникного типу (НГСЕ з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою) не давало переваг в плані профілактики прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих первинною відкритокутовою глаукомою у віддалені строки спостереження.

4. Згідно до стадії первинної відкритокутової глаукоми вміст у внутрішньоочній рідині $TNF\alpha$ та FasL збільшувався, а sFas/Apo-1 – зменшувався ($p < 0,001$). Найбільший абсолютний приріст у внутрішньоочній рідині був відмічений для $TNF\alpha$.

5. Після оперативного лікування первинної відкритокутової глаукоми за наявності прогресії глаукомної оптичної нейропатії вміст у внутрішньоочній рідині $TNF\alpha$ і FasL був вищим, тоді як вміст sFas/Apo-1 – меншим ($p < 0,001$). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/Apo-1 (у 2,5 рази), меншою для $TNF\alpha$ (у 1,7 рази) і FasL (у 1,6 рази).

6. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що прогресію глаукомної оптичної нейропатії протягом року після операції визначають вміст у внутрішньоочній рідині $TNF\alpha$ і sFas/Apo-1, а також VOT через три місяці після операції. На підставі цих показників розрахована модель прогнозу прогресії глаукомної оптичної нейропатії ($AUC = 0,978 \pm 0,170$; 95% BI 0,945-1,000; $p < 0,001$). Точність моделі склала 95,4%.

7. Однофакторний логістичний регресійний аналіз довів вплив вмісту у внутрішньоочній рідині $TNF\alpha$, FasL і sFas/Apo-1 на наявність або відсутність прогресії глаукомної оптичної нейропатії в післяопераційному періоді. Знаки β коефіцієнтів вказували на пряму залежність ймовірності прогнозу від вмісту у внутрішньоочній рідині до операції $TNF\alpha$ і FasL і зворотну – від вмісту sFas/Apo-1. Чутливість розрахованих моделей щодо прогресії глаукомної оптичної нейропатії склала 100,0%.

8. Розраховані межові критичні значення вмісту у внутрішньоочній рідині маркерів апоптозу, при яких прогнозується прогресія глаукомної оптичної нейропатії протягом року після операції: $TNF\alpha$ – більше 3,04 пг/мл; FasL – більше 42,67 пг/мл, sFas/Apo-1 – менше 0,45 нг/мл.

9. Отримані результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України та кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України. Отримані практичні результати були впроваджені в клінічну практику КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»

(м. Дніпро), КНП «Міська клінічна лікарня № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана» (м. Харків), КНП «Чернігівська обласна лікарня» (м. Чернігів), КНП «Міська лікарня № 3» (м. Запоріжжя), медичного офтальмологічного центру ТОВ «Візус» (м. Запоріжжя), медичного офтальмологічного центру ТОВ «ОК Новий зір» (м. Київ), медичного офтальмологічного центру ТОВ «ОПТИМАЛ-М» (м. Вінниця).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для впровадження в практичну діяльність очних відділень, районних та міських лікарень, відділень мікрохірургії ока обласних лікарень, а також приватних офтальмологічних закладів рекомендований метод прогнозування прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ. Метод полягає у дослідженні у внутрішньоочній рідині, забір якої виконується в ході хірургічних втручань у пацієнтів з ПВКГ, показників апоптозу sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-лиганда. Для визначення ступеня ймовірності прогресування ГОН після антиглаукоматозних операцій у віддалені строки спостереження слід застосовувати наступні, розраховані в ході дисертаційного дослідження, межові критичні значення:

- TNF α – більше 3,04 пг/мл;
- FasL – більше 42,67 пг/мл;
- sFas/Apo-1 – менше 0,45 нг/мл.

При вказаних межових значення та показниках вище за них прогнозується розвиток ГОН у віддалені терміни спостереження (чутливість методу дорівнює 100%).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев РВ, Александров АС, Бакунина НА, Басинский АС, Блюм ЕА, Брежнев АЮ. К вопросу о прогнозировании манифестации и исходов первичной открытоугольной глаукомы. «Офтальмологія».2015;1(1):27-43.
2. Аветисов СЭ, Еричев ВП, Яременко ТВ. Обоснование нейропротекции при глаукоме. Нац. журнал глаукома. 2019; 18(1):85-94.
3. Аветисов СЭ, Еричев ВП, Козлова ИВ, Косова ДВ. Частота встречаемости и возможные причины офтальмогипертензии после факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(3):63-9.
4. Алексеев ИБ, Ломакина ОЕ, Шиналиева ОН и др. Эффективность использования препарата Семакс 0,1 % в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных. Глаукома. 2012; 1:48-52.
5. Алексеев ИБ, Страхов ВВ, Мельникова НВ, Попова АА. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2016; 15(1):1324.
6. Алексеев ВН, Козлова НВ. Применение Ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома. 2013; 1:49-52.
7. Алябьева ЖЮ, Романова ТБ, Липатова ВА, Ботчей ВМ. Экспериментальные модели глаукомы в свете исследований новых нейропротекторов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;15(3):145-9.
8. Анисимов ВВ, Артюшкин СА, Баринова АН. Национальное руководство по глаукоме. 2021; М.: ГЭОТАР-Медиа, 384 с.
9. Антонов АА, Агаджанян ТМ, Витков АА. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):95-103.
10. Астахов ЮС, Бутин ЕВ, Морозова ИВ, Соколов ВО. К вопросу о нейропротекторном влиянии акатино-мемантина и бетаксолола у больных

- первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома: проблемы и решения. Всерос. науч.-практ. конф. 2004; с. 170-84.
11. Бабушкин АЭ, Оренбуркина ОИ, Матюхина ЕН. Об эффективности максимальной гипотензивной терапии с применением фиксированных комбинаций при лечении первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 16(4):181-4.
12. Балалин СВ, Фокин ВП. Медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы. Индивидуальный подход. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019; (1):43-8.
13. Балалин СВ, Фокин ВП. Клинические критерии рационального назначения травопроста при первичной открытоугольной глаукоме. Офтальмологические ведомости. 2015; 8(3):57-63.
14. Балалин СВ, Фокин ВП. Анализ эффективности медикаментозного лечения у больных первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15(4):171-6.
15. Барбос ЮА, Чердниченко НЛ, Карпов СМ. Комплексный подход в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Практическая медицина. 2018; 16(4):87-91.
16. Бахритдинова ФА, Миррахимова СШ, Каримов УР, Кхера А. Сравнительная оценка эффективности фиксированных комбинированных гипотензивных препаратов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9(4): 5-10.
17. Безугла ОА. Особливості структурних і функціональних порушень сітківки та зорового нерва залежно від стану гемодинаміки при первинній відкритокутовій глаукомі [автореферат]. Одеса: ДУ «Ін-т оч. хвороб і тканин. терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». 2013, 19 с.
18. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Абсалямов М.Ш., Оренбуркина О.И. Клиническая оценка различных методик глубокой склерэктомии в лечении открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2014; 14(3):143-6.

19. Варивончик ДВ, Риков СО, Гудзь АС, Денисюк ЛІ. Наукове обґрунтування національної стратегії боротьби зі сліпотою в Україні на період до 2030 року. Архів офтальмології України. 2015; 3(2):6-13.
20. Веселовская ЗФ, Веселовская НН, Гарник ТП. К вопросу нейропротекции в лечении глаукомы. Офтальмологія. 2016;2(4): 53-61.
21. Веселовська З.Ф. Глаукома первинна відкритокутова. Первинна та вторинна медична допомога (Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги). Офтальмологія. 2015; 1(01): 95-117.
22. Вітовська ОП. Наукове обґрунтування національної стратегії боротьби з первинною глаукомою в Україні [автореферат]. Київ: Нац. Мед. ун-т ім. О.О. Богомольця; 2011. 32 с.
23. Вітовська ОП. Організаційне та ресурсне забезпечення реалізації в Україні Національної стратегії боротьби із первинною глаукомою. Україна. Здоров'я нації. 2010;1(13):40-7.
24. Высоцкая ЕВ, Страшненко АН, Синенко СА, Демин АЮ. Информационная система ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы. Радиоелектрон. і комп'ют. Системи. 2012; (1):105-109.
25. Габдрахманова А.Ф., Курбанов С.А. Клинико-функциональное значение показателей качества жизни при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2015; 14(4):29-35.
26. Газизова И.Р., Зайнуллина С.Р. Нейровизуализация дегенеративных изменений при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2015; 14(4):72-7.
27. Германова ВН, Волжанин АВ, Золотарев АВ, Карлова ЕВ, Петров СЮ. Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. Нац. журн. глаукома. 2017; 16(2):92-100.
28. Глазова МВ. Роль белка р53 в регуляции нейрональной дифференцировки. Российский физиол. Журн. Им. И.М. Сеченова. 2015; 101(6):633-46.

29. Гончарь ОМ. Эффективність застосування донатора оксиду азоту в лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому [автореферат]. Одеса: Ін-т очн. хвороб і тканин. терапії ім. В.П. Філатова; 2016. 18с.
30. Гончарь ЕН. Толщина комплекса гангионарных клеток сетчатки и нервных волокон в области макулы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получавших в лечении L-аргинин. Офтальмол. журн. 2015; (4):23-7.
31. Горшкова МС, Куроедов АВ, Житарева ИВ. Морфофункциональные характеристики прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 17(2):68-73.
32. Дубиков АИ. Белок p-53: новая жизнь старой молекулы. Научно-практическая ревматология. 2010; (3):52-8.
33. Егоров ВВ, Поступаев АВ. Эффективность микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии в хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы в отдаленные сроки. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(4):23-9.
34. Егоров ВВ, Поступаев АВ. Результаты многолетнего наблюдения за пациентами после операции по поводу первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15(3):136-9.
35. Егоров ЕА, Гветадзе АА, Давыдова НГ. Антиоксидантный препарат в нейпротекторной терапии при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2013; 2:679.
36. Егоров ЕА, Куроедов АВ, Городничий ВВ, Петров СЮ, Каменских ТГ, Алдашева НА и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). Клиническая офтальмология. 2017;(1):25-34.
37. Егоров ЕА. Нейропротекторы в лечении ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15(3):154-9.
38. Егоров ЕА, Алексеев ВН, Газизова ИР, Мартынова ЕБ. Морфологические

изменения митохондрий клеток трабекулярной зоны у больных первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 16(3):137-9.

- 39.Еричев ВП, Макарова АС. Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(2):93-101.
- 40.Еричев ВП, Онищенко АЛ, Куроедов АВ, Петров СЮ, Брежнев АЮ, Антонов АА, и др. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019; 19(2):81-6.
- 41.Еричев ВП, Козлова ИВ, Макарова АС, Цзинь Даны. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. Глаукома. 2013; (3-1):22-5.
- 42.Жукова СИ, Юрьева ТН, Помкина ИВ. Особенности нарушений регионарной гемодинамики у больных глаукомой при различном уровне внутриглазного давления. Практическая медицина. 2018; 3(114):57-63.
- 43.Журавлева АН. Склеральный компонент в глаукомном процессе [автореферат]. Москва: Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росмедтехнологий; 2010. 21 с.
- 44.Заболотный АГ. Особенности периоперационного сопровождения хирургии непроникающего типа первичной открытоугольной глаукомы на фоне гипотензивной терапии аналогами простагландина. Практическая медицина. 2016; 2-1(94):51-4.
- 45.Завгородняя НГ, Пасечникова НВ. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему. Монография; Запорожье: Агентство «Орбита-Юг»; 2010, 192 с.
- 46.Захарова МА, Куроедов АВ, Сенкевич АА, Зубашева СА, Яковлева ЭВ. Исследование клинической эффективности дженерика латанопроста

- 0,005% в составе комбинированной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(1):16-21.
- 47.Зверева ОГ, Амиров АН. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Практическая медицина. 2018, 3(114):77-81.
- 48.Иванова НВ, Кондратюк ГИ, Ляшенко НИ. Структурно-функциональные изменения сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15(2):61-4.
- 49.Иомдина ЕН, Киселева ОА, Арчаков АЮ, Моисеева ИН, Штейн АА. Влияние аналогов простагландинов на биомеханические показатели корнеосклеральной оболочки глаза при первичной открытоугольной глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10(1):15-19.
- 50.Иомдина ЕН, Арутюнян ЛЛ, Игнатьева НЮ. Сравнительное изучение возрастных особенностей уровня поперечной связанности коллагена склеры пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9(1):19-26.
- 51.Иошин ИЭ, Ивачёв ЕА. Результаты модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии в лечении первичной открыто-угольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2016; 15(4):63-70.
- 52.Канюков ВН, Кадникова ОВ, Петросян ЭА, Екимов АИ. Примеры качества жизни пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после селективной лазерной трабекулопластики. Практическая медицина. 2016; 294(1):57-9.
- 53.Каменских ТГ, Веселова ЕВ, Каменских ИД. Сравнительный анализ применения различных методы физиотерапевтического воздействия в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. Альманах клинической медицины. 2015; 36:40-6.
- 54.Каменских ТГ, Захарова НБ, Колбенеv ИО, Каменских ИД, Сидельникова ВС. Исследование молекулярных механизмов регуляции апоптоза ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме.

- Клиническая офтальмология. 2013, 13(2):46-9.
55. Киселева ОА, Иомдина ЕН, Якубова ЛВ, Хозиев ДД. Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности клинического контроля. Российский офтальмол. журн. 2018; (3):76-83.
56. Киселева ОА, Робустова ОВ, Бессмертный АМ, Захарова ЕК, Авдеев РВ. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. Офтальмология. 2013;(3): 5-8.
57. Клаан НК, Пронина ТА, Акинъшина ЛП, Решетникова ВВ. Ядерный фактор каппа (NF- κ B) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений. Рос. биотерапевтический журнал. 2014; 13(1):3-8.
58. Ключев ГО, Головкин ВВ. Оценка эффективности применения комбинации препаратов дорзамед и тимол 0,5 % при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмол. журн. 2016; (2):44-6.
59. Ковылина МВ, Прилепская ЕА, Цыбуля ОА, Тупикина НВ, Рева ИВ. Экспрессия p53 в поверхностных уротелиальных карциномах мочевого пузыря – независимый фактор прогноза. Онкоурология. 2016;12(2):36-9.
60. Козлов ВИ, Магарамов ДА, Ерескин НН. Лазерное лечение открытоугольной глаукомы при недостаточной нормализации внутриглазного давления после непроникающей глубокой склерэктомии. Офтальмохирургия. 1990; 4:62-6.
61. Козлова ТВ, Шапошникова НФ, Скобелева ВБ, Соколовская ТВ. Непроникающая хирургия глаукомы: эволюция метода и перспективы развития. Офтальмохирургия. 2000; 3:39-53.
62. Кондратенко ЮН, Фёдоров ЛА. Результаты усовершенствованной синусотрабекулэктомии в два этапа. Офтальмологический журнал. 2000; 6:61-5.
63. Кондратовский ПМ, Дубиков АИ, Дорошевская АЮ. Нарушения в системе белка p53 и их влияние на патогенез хронических

- лимфопролиферативних захворювань. Онкогематология. 2011; (3):65-75.
64. Корчуганова ЕА. Неперфорирующие и перфорирующие методы хирургического лечения первичной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;17(3):180-183.
65. Кошинець ОБ. Медико-соціальне обґрунтування моделі запобігання прогресування первинної глаукоми [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика; 2015. 24 с.
66. Куроедов АВ, Нагорнова ЗМ, Селезнев АВ, Завадский АВ, Брежнев АЮ, Петров СЮ. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». Национальный журнал глаукома. 2017;16(3):71-80.
67. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Фомин Н.Е. Результаты продолжительного наблюдения за пациентами с первичной открытоугольной глаукомой после имплантации мини-шунта ex-press®. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15(3):131-6.
68. Курышева НИ. Глаукомная оптическая нейропатия. Москва: МЕДпресс-информ. 2006, 136 с.
69. Курышева НИ. Нейропротекция и нейрорегенерация: перспективы в лечении глаукомы. Москва, 2013, 88 с.
70. Курышева НИ, Паршунина ОА, Арджевнишвили ТД, Иртегова ЕЮ, Киселева ТН, Лагутин МБ. Поиск новых маркеров в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2015; 8(3):23-9.
71. Курышева НИ, Маслова ЕВ, Трубилина АВ. Снижение перипапиллярного кровотока как фактор развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9(3):34-41.
72. Курышева НИ, Паршунина ОА, Арджевнишвили ТД, Иртегова ЕЮ, Киселева ТН, Лагутин МБ, и др. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома.

- 2015; 14(2):22-31.
73. Леванова ОН, Соколов ВА, Лихванцева ВГ, Никифоров АА, Безручко СА. Взаимосвязь продукции ММР-9 в слезе с полиморфизмом гена GFN у больных первичной открытоугольной глаукомой. Практическая медицина. 2017; 19(110):162-5.
74. Лихванцева ВГ, Ковеленова ИВ, Соломатина МВ, Амин БР, Габибов АГ, Белогуров АА. Серологическое картирование антител при первичной открытоугольной глаукоме. Практическая медицина. 2016; 2-1(94):60-4.
75. Лобов СЛ, Хасанова РР, Загидуллина АШ, Зайдуллин ИС, Джемилева ЛУ, Хуснутдинова ЭК. Анализ мутаций в гене сур1b1 у пациентов с первичной врожденной и первичной открытоугольной глаукомой. Медицинская генетика. 2017; 16(6):29-35.
76. Логунов НА, Витовский ЮА. Полиморфизм гена кавеолина-1 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Молекулярная медицина [Интернет]. 2016 [цитовано 2020 Черв 16]; (4). Доступно: <https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2016-04-09>.
77. Лукьянчук Е. Современные методы лечения глаукомы. Укр. мед. часопис. 2016; (3):8-9.
78. Луценко НС, Рудычева ОА, Исакова ОА, Яцун АВ. Морфологические и гемодинамические особенности макулярной области у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмологія [Интернет]. 2018 [цитовано 2020 Черв 16]; 8(1). Доступно: <https://oculist.in.ua/arkhiv-uk-ua/2018-rik-uk-ua/08-2018/172-n8s11.html>.
79. Луценко НС. Гормонально-метаболичні порушення при первинній відкритокутовій глаукомі та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні [автореферат]. Одеса: Інститут очних хвороб і ткан. терапії ім. В.П. Філатова НАМН України; 2008. 28 с.
80. Макашова НВ, Васильева АЕ. Влияние разгрузочных медикаментозных проб на стереометрические характеристики зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома.

2016; 15(4):32-40.

- 81.Макогон АС, Макогон СИ. Частота гериатрических синдромов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(2):8-17.
- 82.Макогон СИ, Онищенко АЛ, Макогон АС. Мониторинг ВГД и особенности медикаментозной гипотензивной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(2):18-27.
- 83.Макогон СИ, Макогон АС. Особенности коморбидности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9(6): 61-6.
- 84.Малахова АИ, Деев ЛА, Молчанов ВВ. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2015; 14(1):84-93.
- 85.Мартынова НО. Перспективы применения транскраниальной магнитотерапии в лечении больных открытоугольной формой глаукомы. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013; (5):49-50.
- 86.Медведчук СП, Бездітко ПА, Пархоменко ГЯ. Дворічні результати хірургічного лікування відкритокутової глаукоми з супутньою катарактою за допомогою імплантації пристрою для фільтрації внутрішньоочної рідини Ex-Press в комбінації з факоемульсифікацією. Офтальмологічний журнал. 2015; 5:1824.
- 87.Мисюрин ВА. Структура и свойства основных рецепторов и лигандов внешнего пути апоптоза. Рос. биотерапевтический журнал. 2015; 14(2):23-30.
- 88.Михейцева ІМ. Роль тригерних ендотеліальних, нейрональних та інтегративних механізмів у розвитку дизрегуляційного глаукомного процесу і нові підходи патогенетичної терапії первинної відкритокутової глаукоми [автореферат]. Луганськ: Луган. держ. мед. ун-т; 2013. 40 с.
- 89.Михейцева ИН, Ельский ВН. Стресс-индуцированная дизрегуляция при

- глаукомным процессом и купирующее влияние мелатонина. Патология. 2011; 8(2):66-8.
90. Михейцева ИИ. Глаукомная оптическая нейропатия – основные аспекты патогенеза. Архив клінічної та експериментальної медицини. 2009; 18(2):235-40.
91. Могилевский СЮ, Зяблицев СВ, Денисюк ЛИ. Связь полиморфизма PRO72ARG гена TP53 с прогрессированием первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмология. Восточная Европа. 2016; 6(4):474-81.
92. Могилевський СЮ, Зябліцев СВ, Денисюк ЛІ. Прогресування первинної відкритокутової глаукоми в залежності від клінічних показників, визначених при первинному обстеженні. Офтальмологічний журнал. 2017; 1 (474):15-9.
93. Могилевський СЮ, Сердюк ОВ. Прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (2):195-9.
94. Могилевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557.
95. Могилевський СЮ, Сердюк АВ, Зябліцев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архив офтальмології України. 2020; 8 (2):29-34.
96. Могилевський СЮ, Сердюк АВ. Нові можливості прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після антиглаукоматозних операцій. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання офтальмології; 2020 Вер 23-24; Телеміст Одеса-Тернопіль; 2020, с.106-8.
97. Могилевський СЮ, Сердюк АВ. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного

- лікування первинної глаукоми. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 59-62.
98. Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Маркери апоптозу у Внутрішньоочній рідині у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 62-4.
99. Москаленко ВФ, Риков СО, Вітовська ОП, Варивончик ДВ. Наукове обґрунтування концепції національної стратегії боротьби з первинною глаукомою в Україні. Лікар. справа. 2010; (1/2):121-126.
100. Мошетьова ЛК, Алексеев ИБ, Ивашина АВ. Результаты использования препарата Лютеин-комплекс для лечения глаукомной оптической нейропатии. Клинически офтальмология. 2005; 6:64-7.
101. Нагорнова ЗМ, Селезнев АВ, Куроедов АВ, Завадский П, Петров СЮ. Систематизация подходов к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом реальной клинической практики. Глаукома. 2019; 18(3):3-19.
102. Нарыжный СН, Легина ОК. Структурно-функциональное многообразии протеоформ белка р53. Биомедицинская химия. 2019; 65(4):263-76.
103. Нестеров АП. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство. 2014, 360 с.
104. Новицький ІЯ, Рудавська ЛМ. Непроникаюча глибока склеротомія з діодною лазерною трабекулопластикомою ab externo у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою. Офтальмол. журн. 2013; (1):21-4.
105. Новицький ІЯ. Сучасна хірургія первинної відкритокутової глаукоми. Перехід до мініінвазивних операцій. Львів: Літопис. 2018, 120 с.
106. Оганезова ЖГ, Симонова СВ. Особенности выбора терапии при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019; 19(3):159-64.

107. Огородникова ВЮ, Куроедов АВ, Егоров АЕ. Возможные механизмы вовлечения внутриклеточных структур в каскад метаболических реакций глаукомной оптической нейропатии. Глаукома. 2011; (2):67-72.
108. Онищенко АЛ, Колбаско АВ, Жилина НМ, Захарова АВ, Власенко АЕ. Заболеваемость первичной глаукомой, ее гендерные особенности среди жителей крупного промышленного города Сибири. Офтальмология. 2014; 11(4):59-66.
109. Опенкова ЕЮ, Коробейникова ЭН, Винькова ГА, Рыкун ВС. Биохимический статус слезы при первичной открытоугольной глаукоме. Глаукома. 2013; (3-2):103-10.
110. Офтальмологічна допомога в Україні за роки Незалежності: аналітично-статистичний довідник. Кропивницький: «Поліум», 2019. 328 с.
111. Панченко НВ, Гончарь ЕН, Арустамова ГС, Переяслова АС, Приходько ДО, Фрянцева МВ. Влияние комплекса эмбриональных нейропептидов на динамику светочувствительности сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмол. журн. 2017; 6:16-19.
112. Парфеньев СЕ, Смотрова АН, Шкляева МА, Барлев НА. Регуляция функций белка р53 в ответ на тепловой стресс. Цитология. 2019; 61(3):208-217.
113. Петров СЮ. Эффективность неперфорирующих антиглаукоматозных операций при первичной открытоугольной глаукоме [диссертация]. Москва: ГУ Научно-исследовательский институт глазных болезней; 2005. 121 с.
114. Петров СЮ. Синустрабекулэктомия: история, терминология, техника. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(2):82-91.
115. Петров СЮ, Фокина НД, Шерстнева ЛВ, Вострухин СИ, Сафонова ДМ. Этиология первичной глаукомы: современные теории и исследования. Офтальмологические ведомости. 2015; 8(2):47-56.
116. Петруня АМ, Драч ЛО. Проблеми екологічної та медичної генетики і

- клінічної імунології. 2011; 3(105):231-240.
117. Повч ЗВ. Медико-соціальні детермінанти розвитку глаукоми та обґрунтування оптимізованої моделі її первинної профілактики в практиці сімейного лікаря [автореферат]. Харків: Харків. нац. мед. ун-т; 2015. 23 с.
118. Попова АА, Страхов ВВ, Мурашов АА, Ширина НЮ, Сурнина ЗВ, Малахова АИ, и др. Количественная характеристика клеток лангерганса в слое нервных волокон роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(2):47-59.
119. Попова ЕВ. Оценка эффективности методов хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. Вестник ТГУ. 2016; 21(4):1649-53.
120. Попова ЕВ. Профилактика рубцевания операционной зоны при хирургии первичной открытоугольной глаукомы. Практическая медицина. 2016; 6(98):141-4.
121. Путиенко ВА, Пономарчук ВС. Результаты лечения пациентов со II стадией первичной открытоугольной глаукомы методом фотомиостимуляции. Офтальмология. Восточная Европа. 2017;7(2):202-9.
122. Путиенко ВА, Пономарчук ВС. Результаты лечения больных первичной открытоугольной глаукомой методом фосфенэлектростимуляции. Офтальмол. журн. 2016; (5):44-6.
123. Радченко ЮА. Функциональный резерв и митохондриальный мембранный потенциал иммунных клеток у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмология. Восточная Европа. 2016; 6(2):194-202.
124. Рыков СО, Вітовська ОП, Обухова НА. Слепота та слабкозорість. Шляхи профілактики в Україні. Науково-методичне видання. Київ: Доктор-Медіа. 2011, 268 с.
125. Рыков СА, Могилевский СЮ, Петренко ОВ, Денисюк ЛИ, Медведевская НВ, Коришнюк РС. Новые возможности консервативного лечения первичной открытоугольной глаукомы. Вестник проблем

- биологии и медицины. 2018; 2, 1 (143): 184-188.
126. Риков СО, Кондратенко ЮМ, Макаренко ІА. Визначення термінів виконання ND:YAG-лазерної трабекулотомії після неперфоруючої глибокої склеректомії первинної відкритокутової глаукоми. Офтальмологічний журнал. 2012; 2:13-8.
127. Риков СО, Кондратенко ЮМ, Макаренко ІА, Лаврик НС. Результати моніторингу очей хворих на первинну відкритокутову глаукому в післяопераційний період двоетапних антиглаукомних операцій. Укр. мед. часоп. 2012; (3):97-9.
128. Рудавська ЛМ, Стойка РС, Ключівська ОЮ, Новицький ІА. Дослідження впливу діодної лазерної трабекулопластики у режимі мікроімпульсу ab externo на вміст трансформуючого фактору росту beta 2 у волозі передньої камери ока пацієнтів з відкритокутовою первинною глаукомою. Офтальмол. журн. 2013; (1):14-16.
129. Салдан ІР, Артемов А.В, Салдан ЮІ, Назарчук ГГ, Вернигородский СВ. К вопросу об этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Новости хирургии. 2017; 25(3):300-305.
130. Сердюк АВ, Могілевський СЮ. Прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4, 2(154):195-9.
131. Светикова ЛА, Иомдина ЕН, Игнатьева НЮ, Серик АН, Мигаль СФ, Иванченко ОВ, и др. Изучение структурных особенностей соединительной ткани век у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2016; 15(4):12-8.
132. Светлова ОВ, Рябцева АА, Кошиц ІН, Макаров ФН, Гусева МГ, Засеева МВ. О выборе стратегии и тактики в ранней диагностике, профилактике и лечении открытоугольной глаукомы. Офтальмол. журн. 2014; (2):118-133.
133. Сергиенко НМ, Кондратенко ЮН, Москальчук ІВ. Синусотрабекулэктомия в два этапа как новый способ лечения

- открытоугольной глаукомы. Офтальмологический журнал. 1993; 3:152-4.
134. Сердюк ВМ. Клініко-експериментальне обґрунтування нейропротекції в комплексі лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому [автореферат]. Одеса: Ін-т оч. хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова; 2015. 35 с.
135. Сердюк ВН. Возможность медикаментозной коррекции нейротропными препаратами нарушений в метаболическом цикле нейротоксического транмиттера глутамата в сетчатке при экспериментальной глаукоме. Офтальмологический журнал. 2015; 3(2):55-61.
136. Скоробогатов ЮВ, Морозов МА, Флоренцева СС, Соколов ВО, Морозова НВ, Астахов ЮС. Нейропротекция в дополнительном лечении ПОУГ ранних стадий. Вопросы офтальмологии. 2015; 8(3):65-70.
137. Слепова ОС, Арапиева МУ, Ловпаче Дж.Н., Балацкая НВ, Куликова ИГ. Особенности местного и системного цитокинового статуса и здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2016, 15(1):3-12.
138. Соломатина МВ, Лихванцева ВГ, Колесников АВ. Иммунологические аспекты глаукомы. Практическая медицина. 2017; 3(104):16-21.
139. Соляникова ОВ, Бердникова ЕВ, Эггардт ВФ. Влияние коморбидных нозологий на отдельные аспекты клиники у больных первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 16 (1):6-11.
140. Соляникова ОВ, Бердникова ЕВ, Эггардт ВФ, Дмитриенко ВН. Прогнозирование компенсации внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой при консервативном и хирургическом лечении. Офтальмологические ведомости. 2015; 8(1):36-42.
141. Старикова ДИ, Чурносков МИ. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая

- офтальмологія. 2017; 17(1):49-52.
142. Стоцька ЛМ. Зв'язок порушень нейрофізіологічних процесів в центральних і периферичних відділах сітківки з клінічними показниками у пацієнтів на різних стадіях первинної відкритокутової глаукоми. Галицький вісник. 2016; 23(2):67-70.
143. Стоцька ЛМ. Критерії прогресування первинної відкритокутової глаукоми на основі вивчення нейрофізіологічних механізмів розвитку глаукомного процесу. Архів клінічної медицини. 2016; 1(22):80-84.
144. Страхов ВВ, Алексеев ВВ, Аль-Мррани АМ, Попова АА, Климова ОН. Информативность биометрических показателей радужки, склеры и роговицы в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмологические ведомости. 2018; 11(1): 34-40.
145. Страхов ВВ, Сурнина ЗВ, Малахова АИ, Климова ОН, Попова АА. Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017; 16(4):52-68.
146. Страхов ВВ. Аннотация результатов исследований патогенеза и значения межочулярной асимметрии при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15(2): 97-101.
147. Страшненко ГМ. Методи та засоби діагностики і прогнозування первинної відкритокутової глаукоми [автореферат]. Харків: Харк. нац. ун-т радіоелектрон; 2013. 24 с.
148. Сулейман ЕА, Киселева ОА, Журавлева АН, Бессмертный АМ, Луговкина КВ. Новая методика хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13(1;73):71-4.
149. Тедеева НС, Меньшикова ВЯ, Вершинин АМ и др. Применение чистохрома в лечении больных открытоугольной глаукомой. Глаукома. 2014; 1:21-7.
150. Термінологія та настанови з глаукоми. Європейське глаукомне

- товариство. 4 видання. Доступно: <https://www.eugs.org/eng/default.asp>
151. Тикунова ЕВ. Молекулярные основы этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013; 11(154-22):161-5.
 152. Трунов АН, Бгатова НП, Еремина АВ, Дружинин ИБ, Пожидаева АА, Трунова ЛА, и др. Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Аллергология и иммунология. 2016; 17 (2):107-11.
 153. Ульянова НА, Якименко ИВ, Шакун КС Прогнозирование развития глаукомной оптиконеуропатии. Часть I. Математическая модель деформации решетчатой пластины и повреждения нервных волокон при глаукоме. Офтальмология. Восточная Европа. 2018; 8(4):475-487.
 154. Усман АБ, Джумова МФ. Сканирующая лазерная поляриметрия в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмология. Восточная Европа. 2016; 6(2):180-4.
 155. Фролов МА, Морозова НС, Ловпаче ДН, Вролов АМ, Слепова ОС. Роль апоптоза в патогенезе глаукомного поражения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Офтальмология. 2013; 10(4):5-10.
 156. Фролов МА, Рябей АВ, Фролов АМ. Актуальные проблемы проникающей и непроникающей хирургии как методы выбора при глаукоме. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (4):428-38.
 157. Чередниченко НЛ, Карпов СМ, Батулин ВА, Барбос ЮА. Антитела к основному белку миелина как диагностический маркер первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмологические ведомости. 2018; 11(1):19-24.
 158. Чумаков ПМ. Белок р53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биологической химии. 2007; 47:3-52.
 159. Чупров АД, Канюков ВН, Кадникова ОВ, Екимов АК, Петросян ЭА. Оценка экономической эффективности селективной лазерной

- трабекулопластики у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Практическая медицина. 2016; 6 (98):199-203.
160. Шамбра СВ, Король АР. Эффективность Латанокса (латанопост 0,005 %) у пациентов с открытоугольной глаукомой. Офтальмол. журн. 2015; (5):68-71.
161. Шилов СН, Тепляков АТ, Попова АА, Березикова ЕН, Неупокоева МН, Гракова ЕВ и др. Прогностическое значение полиморфизма гена белка р53 в оценке риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Кардиология. 2019; 59(57):15-22.
162. Юрьева ТН, Жукова СИ. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12(3):43-9.
163. Яблокова НВ, Фабрикантов ОЛ, Шутова СВ. Оценка результатов хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, перенесших селективную лазерную трабекулопластику. Медицина. 2016; 4(3,15):29-39.
164. Abe R.Y., Gracitelli C.P.B., Diniz-Filho A., Tatham AJ, Medeiros FA. Lamina cribrosa in glaucoma: diagnosis and monitoring. Curr. Ophthalmol. Rep. 2015; 3 (2): 74–84.
165. Agarwal L, Agrawal N, Badhu BP, Lavaju P. Central corneal thickness and intraocular pressure in patients of primary open angle glaucoma and normal population in Nepalese population: A hospital based study. Nepal J Ophthalmol. 2019;11(21):46-54.
166. Agarwal P, Daher AM, Agarwal R. Aqueous humor TGF- β 2 levels in patients with open-angle glaucoma: A meta-analysis. Mol. Vis. 2015; 21:612-20.
167. American Academy of ophthalmology. Eye disease statistics. 2016.
168. Amoozgar B, Lin SC, Han Y, Kuo J. A role for antimetabolites in glaucoma tube surgery: current evidence and future directions. Curr Opin Ophthalmol 2016; 27(2):164-9.

169. Ang M, Tham CC, SNG CCA. Selective laser trabeculopasty as the primary treatment for open angle glaucoma: time for change? *Eye*. 2020; 34:789-91.
170. Apoptosis – an overview. *Science Direct Topics*. Retrieved 2019-03-19. Available at: <https://www.sciencedirect.com>.
171. Araie M, Mayama C. Use of calcium channel blockers for glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30:54–71.
172. Ashok A, Kang MH, Wise AS, Pattabiraman P, Johnson WM, Lonigro M, Ravikumar R, Rhee DJ, Singh N. Prion protein modulates endothelial to mesenchyme-like transition in trabecular meshwork cells: Implications for primary open angle glaucoma. *Sci Rep [Internet]*. 2019 Sep [cited 2020 Jun 17]; 9(1):13090. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49482-6>
173. Azizzadeh P, Safarzadeh M. Evaluation of Contrast Sensitivity after Four Different Treatment Modalities Using OPTEC-Functional Vision Analyzer in Primary Open-Angle Glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2019; 26(2):60-4.
174. Bagnis A, Izzotti A, Centofanti M, Saccà S. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Re*. 2012; 103:55-62.
175. Ban N, Siegfried CJ, Apte RS. Monitoring Neurodegeneration in Glaucoma: Therapeutic Implications. *Trends Mol Med*. 2018; 24(1):7-17.
176. Bhatia J. Outcomes of trabeculectomy surgery in primary open angle glaucoma. *Oman medical journal*. 2008; 23 (2):86-9.
177. Boland MV, Ervin AM, Frielman D, et al. Treatment for glaucoma: comparative effectiveness. Rockville (MD). 2012.
178. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, Morales-Fernandez L, Perucho-Gonzalez L, Garcia-Feijop J, Martinez-de-la-Casa JM. Tear and aqueous humor cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophtalmol [Internet]*. 2020 Feb [cited 2020 Jun 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043817>.
179. Cabourne E., Clarke J.C., Schlottmann P.G., Evans J.R. Mitomycin C versus

- 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Jun 17]; (11):CD006259. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545176>.
180. Cairns JE. Trabeculectomy. *Amer. J. Ophthalmol.* 1968; 66 (4):673-9.
181. Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31(6):702-19.
182. Canizales L, Rodriguez L, Rivera C, Martinez A, Mendez F, Castillo A. Low-level expression of SOD1 in peripheral blood samples of patients diagnosed with primary open-angle glaucoma. *Biomarkers in medicine.* 2016; 10:1218–1223.
183. Caretti I, Buratto L. *Glaucoma surgery.* Springer. 2018; 1-4.
184. Casson R, Chidlow G, Wood J, Crowston J, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 40:341-9.
185. Chen Q, Xi X, Zeng Y, He Z, Zhao J, Li Y. Acteoside inhibits autophagic apoptosis of retinal ganglion cells to rescue glaucoma-induced optic atrophy. *J Cell Biochem.* 2019; 120(8):13133-13140.
186. Chua J, Vania M, Ceung CMG, Ang M, Chee SP, Yang H, Li J, Wong TT. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis.* 2012; 18:431-8.
187. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., Goel A, Quigley HA, Boote C, et al. Glaucoma related changes in the mechanical properties and collagen microarchitecture of the human sclera. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Jul [cited 2020 Jun 17]; 10 (7): e0131396. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161963>.
188. Crish SD, Calkins DJ. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1-11.
189. Cui Y, Su T, Zhang S-D, Huang P, He Y-G, Liu Y, Zhang C, Ritch R, He R-Q. Elevated urine formaldehyde in elderly patients with primary open angle glaucoma. *International journal of ophthalmology.* 2016; 9:411-6.

190. Dai H, Morelli JN, Ai F, Yin D, Hu C, Xu D, Li Y. Resting-state functional MRI: functional connectivity analysis of the visual cortex in primary open-angle glaucoma patients. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34:2455-63.
191. Dahan E, Ben Simon GJ, Lafuma A. Comparison of trabeculectomy and Ex-PRESS implantation fellow eyes of the same patient: a prospective randomized study. *Eye (London).* 2012; 26:1339-45.
192. Davis BM, Crawley L, Pahlitzsch M, Javadi F, Cordeiro MF. Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathol.* 2016; 132(6):807-26.
193. De Groef L, Hove IV, Dekeyster E, Stalmans I, Moons L. MMPs in the neuroretina and optic nerve: modulators of glaucoma pathogenesis and repair? *IOVS.* 2014; 55(3):1953-64.
194. De Jong I. The Ex-PRESS glaucoma shunt versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a prospective randomized study. *Adv Ther.* 2009; 26:336-45.
195. De Jong I, Lafuma A, Aguadg AS, Berdeaux G. Five years extension of a clinical trial comparing the Ex-PRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology.* 2011; 5:527-33.
196. De Keyser M, De Belder M, De Belder J, De Groot V. Selective laser trabeculoplasty as replacement therapy in medically controlled glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96:577-81.
197. De Moraes CG, Liebmann JM, Levin LA. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2017; 56: 107-47.
198. Dekeyster E, Geeraerts E, Buyens T, Van den Haute C, Baekelandt V, De Groef L, et al. Tackling glaucoma from within the brain: an unfortunate interplay of BDNF and TrkB. *PLoS ONE [Internet].* 2015 Nov [cited 2020 Jun 17]; 10:e0142067. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142067>
199. Deng S, Wang M, Yan Z, Tian Z, Chen H, Yang X, Zhuo Y. Autophagy in retinal ganglion cells in a rhesus monkey chronic hypertensive glaucoma

- model. PLoS ONE [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Jun 17]; 8:e77100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24143204>.
200. Dengler-Crish CM, Smith MA, Inman DM, Wilson GN, Young JW, Crish SD. Anterograde transport blockade precedes deficits in retrograde transport in the visual projection of the DBA/2 J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Jun 17]; 8:290. Available from: <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fnins.2014.00290>.
201. Dikici A. S., Mihmanli I., Kilic F., Ozkok A, Kuyumcu G, Sultan P, Samanci C, et al. In vivo evaluation of the biomechanical properties of optic nerve and peripapillary structures by ultrasonic shear wave elastography in glaucoma. *Iran J. Radiol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2016 Mar 31]; 13 (2): e36849. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27703662>.
202. Downs JC. Optic nerve head biomechanics in aging and disease. *Exp Eye Res.* 2015; 133:19–29.
203. Ebnetter A, Casson RJ, Wood JPM, Chidlow G. Microglial activation in the visual pathway in experimental glaucoma: spatiotemporal characterization and correlation with axonal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:6448–6460.
204. El-Danaf RN, Huberman AD. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J Neurosci.* 2015; 35:2329-43.
205. Fahy ET, Chrysostomou V, Crowston JG. Mini-review: impaired axonal transport and glaucoma. *Curr Eye Res.* 2016; 41:273-83.
206. Fan BJ, Bailey JC, Igo RP Jr, Kang JH, Boumenna T, Brilliant MH, et al. Association of a primary open-angle glaucoma genetic risk score with earlier age at diagnosis. *JAMA Ophthalmol.* 2019; 137(10):1190-4.
207. Fan Gaskin JC, Nguyen DQ, Soon Ang G, O'Connor J, Crowston JG. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery – conventional practices and new perspectives: the role of antifibrotic agents (Part I). *J Curr Glaucoma Pract* 2014; 8(2):37-45.

208. Fan Gaskin JC, Nguyen DQ, Soon Ang G, O'Connor J, Crowston J.G. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery – conventional practices and new perspectives: antivascular endothelial growth factor and novel agents (Part II). *J Curr Glaucoma Pract.* 2014; 8(2):46-53.
209. Fili S, Janoud L, Vastardis I, Wölfelschneider P, Kohlhaas M. The STARflo™ glaucoma implant: a single-centre experience at 24 months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(12):2699-2706.
210. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J [Internet].* 2013 Jun [cited 2020 Jun 17]; 4(1):14. Available from: https://www.researchgate.net/publication/237068522_The_primary_vascular_dysregulation_syndrome_Implications_for_eye_diseases
211. Folio LS, Wollstein G, Schuman JS. Optical coherence tomography: future trends for imaging in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2012; 89:554-62.
212. Galvao J, Davis BM, Cordeiro MF. In vivo imaging of retinal ganglion cell apoptosis. *Curr Opin Pharm.* 2013; 13:123-7.
213. Garg A, Vickerstaff V, Nathwani N, Garway-Heath D, Konstantakopoulou E, Ambler G, et al. Primary selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma and ocular hypertension: clinical outcomes, predictors of success, and safety from the laser in glaucoma and ocular hypertension trial. *Ophthalmology.* 2019; 126:1238-48.
214. Garcia-Feijoo J, Rau M, Grisanti S. Supraciliary micro-stent implantation for open-angle glaucoma failing topical therapy: 1-year results of a multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159:1075-81.
215. Garway-Heath DF, Crabb D, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, Azuara-Blanco A, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1295-1304.
216. Gauthier AC, Liu J. Epigenetics and signaling pathway in glaucoma. *Biomed Res Int [Internet].* 2017 Jan [cited 2020 Jun 17];

- 2017:5712341. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28210622>.
217. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393:1505-16.
218. Geyman LS, Suwan Y, Garg R, Field MG, Krawitz BD, Mo S, et al. Noninvasive Detection of Mitochondrial Dysfunction in Ocular Hypertension and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27(7):592-9.
219. Goldhagen B, Proia AD, Epstein DL, Rao PV. Elevated levels of RhoA in the optic nerve head of human eyes with glaucoma. *J Glaucoma*. 2012; 21:530-538.
220. Gregory M. S., Hackett C. G., Abernathy E. F., Lee K. S. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-associated retinal ganglion cell death. *Arch. Ophthalmol*. 2010; 128 (6): 724-30.
221. Gupta D, Wen JC, Huebner J, Stinnett S, Kraus VB, Tseng HC, Walsh M. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2017; 11:411-6.
222. Ha JY, Sung MS, Park SW. Effects of Preservative on the Meibomian Gland in Glaucoma Patients Treated with Prostaglandin Analogues. *Chonnam Med J*. 2019; 55(3):156-62.
223. Hare W, Woldemussie E, Lai R. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of change associated with experimental glaucoma in monkey, functional measures. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45:2625-39.
224. Haykal S, Curcic-Blake B, Jansonius NM, Cornelissen FW. Fixel-Based Analysis of Visual Pathway White Matter in Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60(12):3803-12.
225. Heersink M, Dovich JA. Ab interno canaloplasty combined with trabecular bypass stenting in eyes with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13:1533-42.
226. Heiji A, Lesce MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M.

- Reductions of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifests glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120 (10):1268-79.
227. Hood D.C., De Cuir N., Blumberg D.M., Liebmann J, Jarukasetphon R, Ritch R, De Moraes CG. A single wide-field OCT protocol can provide compelling information for the diagnosis of early glaucoma. *Trans. Vis. Sci. Tech [Internet]*. 2017 Nov [cited 2020 Jun 17]; 6 (1): 2. Available from: https://www.researchgate.net/publication/309815965_A_Single_Wide-Field_OCT_Protocol_Can_Provide_Compelling_Information_for_the_Diagnosis_of_Early_Glaucoma
228. Hou R, Zhang Z, Yang D, Wang H, Chen W, Li Z, et al. Pressure balance and imbalance in the optic nerve chamber: the Beijing Intracranial and Intraocular Pressure (iCOP) Study. *Sci China Life Sci.* 2016; 59(5):495-503.
229. Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, Gupta L, Williams AL, Richman J, et al. What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma. *Am J Med Sci.* 2014; 348:403-9.
230. Hunter KS, Fjield T, Heitzmann H, Shandas R, Kahook MY. Characterization of micro-invasive trabecular bypass stents by ex vivo perfusion and computational flow modeling. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:499-506.
231. Iglesias AI, Ong JS, Khawaja AP, Gharahkhani P, Tedja MS, Verhoeven VJM, et al. Determining Possible Shared Genetic Architecture Between Myopia and Primary Open-Angle Glaucoma.; for the International Glaucoma Genetics Consortium (IGGC) and Consortium for Refractive Error and Myopia (CREAM). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60(8):3142-9.
232. Ito Y, Shimazawa M, Tsuruma K, Mayama C, Ishii K, Onoe H, Aihara M, Araie M, Hara H. Induction of amyloid- β (1-42) in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys. *Mol Vis.* 2012; 18:2647-57.
233. Ju WK, Kim KY, Duong-Polk KX, Lindsey JD, Ellisman MH, Weinreb RN. Increased optic atrophy type 1 expression protects retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma. *Mol Vis.* 2010; 16:1331-42.

234. Jung Y, Park HL, Park CK. Relationship between corneal deformation amplitude and optic nerve head structure in primary open-angle glaucoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep [cited 2020 Jun 17]; 98(38):e17223. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567980>.
235. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypatensive medication delays or prevent the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 128 (3):276-87.
236. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, Wizov SS, Marcellino G, et al. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. *J Glaucoma*. 2012; 21:460-8.
237. Khachatryan N, Pistilli M, Maguire MG, Salowe RJ, Fertig RM, Moore T, et al. Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics (POAAGG) Study: gender and risk of POAG in African Americans. *PLoS One* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Jun 17]; 14(8):e0218804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369581>.
238. Khanal S, Thapa M, Racette L, Johnson R, Davey PG, Joshi MR, Shrestha GS. Retinal nerve fiber layer thickness in glaucomatous Nepalese eyes and its relation with visual field sensitivity. *J Optom.* 2014; 7:217-24.
239. Kim KE, Kim MJ, Park KH, Jeoung JW, Kim SH, Kim CY, et al. Prevalence, awareness, and risk factors of primary open-angle glaucoma: Korea national health and nutrition examination survey 2008–2011. *Ophthalmology*. 2016; 123:532-41.
240. Kim K-Y, Perkins GA, Shim MS, Bushong E, Alcasid N, Ju S, et al. DRP1 inhibition rescues retinal ganglion cells and their axons by preserving mitochondrial integrity in a mouse model of glaucoma. *Cell Death and disease* [Internet]. 2015 Aug [cited 2020 Jun 17]; 6:1839. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247724>.
241. Kim T, Kim D. Neuroprotective effect of memantine in rabbit model of optic nerve ischemia. *Korean journal of ophthalmology*. 2202; 16:1-7.

242. Kokubun T, Kunikata H, Tsuda S, Yasuda M. Characteristic Profiles of Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes. *Ocular immunology and inflammation*. 2017; 26(1):1-12.
243. Kosior-Jarecka E, Sagan M, Wróbel-Dudzińska D, Łukasik U, Aung T, Khor CC, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and their influence on clinical status of Caucasian patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2019; 40(4):323-328.
244. Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, Watson P. A twenty-year follow up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. 2012; 119 (4):694-702.
245. Lascaratos G, Garway-Heath DF, Willoughby CE, Chau K-Y, Schapira HV. Mitochondrial dysfunction in glaucoma: Understanding genetic influences. *Mitochondrion*. 2012; 2:202-12.
246. Lee JW, Wong MO, Liu CC, Lai JS. Optimal selective laser trabeculoplasty energy for maximal intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *J Glaucoma* [Internet]. 2015 Jul [cited 2020 Jun 17]; 24:e128–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651204>.
247. Lee S, Van Bergen NJ, Kong GY, Chrysostomou V, Waugh HS, O'Neill EC, Crowston JG, Trounce IA. Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies. *Exp Eye Res*. 2011; 93:204-12.
248. Lee SH., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J., Mari J.M. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017; 58 (2): 755-62.
249. Lee SH, Kwak SW, Kang EM, Kim GA, Lee SY, Bae HW, et al. Estimated trans-lamina cribrosa pressure differences in low-teen and high-teen intraocular pressure normal tension glaucoma: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Jun 17] 11:e0148412. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148412>.
250. Levkovitch-Verbin H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma:

- Initiating and downstream mechanisms. *Prog Brain Res.* 2015; 220:37-57.
251. Li HB, You QS, Xu LX, Sun LX, Abdul Majid AS, Xia XB, et al. Long Non-Coding RNA-MALAT1 Mediates Retinal Ganglion Cell Apoptosis Through the PI3K/Akt Signaling Pathway in Rats with Glaucoma. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 43(5):2117-2132.
252. Li K, Lu C, Huang Y, Yuan L, Zeng D, Wu K. Alteration of fractional anisotropy and mean diffusivity in glaucoma: novel results of a meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Jun 17]; 9:e97445. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK241788>.
253. Li Z, Allingham RR, Nakano M, Jia L, Chen Y, Ikeda Y, Mani B, et al. A common variant near TGFBR3 is associated with primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2015; 24:3880-92.
254. Lin I-C, Wang Y-H, Wang T-J, Wang I-J, Shen Y-D, Chi N-F, et al. (2014) Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year population-based follow-up study. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Oct [cited 2020 Jun 17]; 9:e108938. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275530>.
255. Liu ST, Zhong SM, Li XY, Gao F, Li F, Zhang ML, et al. EphrinB/EphB forward signaling in Müller cells causes apoptosis of retinal ganglion cells by increasing tumor necrosis factor alpha production in rat experimental glaucomatous model. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Jun 17]; 6(1):111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355282>.
256. Liu L, Jia Y, Takusagawa H, Morrison J, Huang D. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (9):1045-52.
257. Lu P, Xiao H, Liang C, Xu Y, Ye D, Huang J. Quantitative Analysis of Microvasculature in Macular and Peripapillary Regions in Early Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2019; 14:1-7.

258. Mariotti C, Dahan E, Nicolai M, Levitz L, Bouee S. Long-term outcomes and risk factors for failure with the Ex-Press glaucoma drainage device. *Eye (London)*. 2014; 18:1-8.
259. Masoumpour MB, Nowroozzadeh MH, Razeghinejad MR. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries. *Open Ophthalmol J*. 2016; (10): 68-85.
260. McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review. *Eye*. 2014; 28:249-58.
261. Mogilevskyy S, Serdiuk A. Markers of apoptosis in intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. II scientific and practical conference «Development of scientific and practical approaches in the era of globalization»; 2020 Sep 28-30; Boston, USA; 2020, c. 133-5.
262. Moura AL de A, Raza AS, Lazow MA, De Moraes CG, Hood DC. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thickness measurements in regions of severe visual field sensitivity loss in patients with glaucoma. *Eye (Lond)*. 2012; 26:1188-93.
263. Mudassar Imran Bukhari S, Yew KK, Thambiraja R, Sulong S, Ghulam Rasool AH, Ahmad Tajudin LS. Microvascular endothelial function and primary open angle glaucoma. *Ther Adv Ophthalmol [Internet]*. 2019 Aug [cited 2020 Jun 17]; 11:2515841419868100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489400>.
264. Munemasa Y, Kitaoka Y. Autophagy in axonal degeneration in glaucomatous optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 47:1-18.
265. Nie XG, Fan DS, Huang YX, He YY, Dong BL, Gao F. Downregulation of microRNA-149 in retinal ganglion cells suppresses apoptosis through activation of the PI3K/Akt signaling pathway in mice with glaucoma. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018; 315(6):839-49.
266. Nowak A, Majsterek I, Przybyłowska-Sygut K, Pytel D, Szymanek K, Szaflik J, et al. Analysis of the expression and polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B genes associated with the neurodegeneration process in

- the pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Jun 17]; 258281. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393917>.
267. Nuschke AC, Farrell SR, Levesque JM, Chauhan CB. Assessment of retinal ganglion cell damage in glaucomatous optic neuropathy: Axon transport, injury and soma loss. *Exp. Eye Res.* 2015; 141:111-24.
268. Omodaka K., Takahashi S., Matsumoto A., Maekawa S, Kikawa T, Himori N et al. Clinical factors associated with lamina cribrosa thickness in patients with glaucoma, as measured with Swept Source Optical Coherence Tomography. *PLoS One* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Jun 17]; 11: e0153707. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100404>.
269. Onishi AC, Treister AD, Nesper PL, Fawzi AA, Anchala AR. Parafoveal vessel changes in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma using optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13:1935-1945.
270. Osborne NN. Mitochondria: their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2010; 90:750-7.
271. Park HYL, Kim JH, Park CK. Activation of autophagy induces retinal ganglion cell death in a chronic hypertensive glaucoma model. *Cell Death Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Jun 17]; 3:e290. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358006/pdf/cddis201226a.pdf>
272. Quigley HA, Arora K, Idrees S, Solano F, Bedrood S, Lee C, et al. Biomechanical responses of lamina cribrosa to intraocular pressure Change assessed by optical coherence tomography in glaucoma eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (5): 2566-77.
273. Ramdas WD. The relation between dietary intake and glaucoma: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96(6):550-6.
274. Richter GM, Coleman AL. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:189-206.
275. Rotchford AP, King AJ. Needling revision of trabecuectomies bleb

- morphology and long-term survival. *Ophthalmology*. 2008; 15 (7):1148-53.
276. Rusciano D, Pezzino S, Mutolo MG, Giannotti R, Librando A, Pescosolido N. Neuroprotection in Glaucoma: Old and New Promising Treatments. *Adv Pharmacol Sci [Internet]*. 2017 Oct [cited 2020 Jun 17]; 4320408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30723498>.
277. Saccà SC, Corazza P, Gandolfi S, Ferrari D, Sukkar S, Iorio EL, et al. Substances of interest that support glaucoma therapy. *Nutrients [Internet]*. 2019 Jan [cited 2020 Jun 17]; 11(2). pii: E239. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30678262>.
278. Sawada Y, Hangai M, Murata K, Ishikawa M, Yoshitomi T. Lamina cribrosa depth variation measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography within and between four glaucomatous optic disc phenotypes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015; 56: 5777-84.
279. Sayah DN, Mazzaferri J, Ghesquière P, Duval R, Rezende F, Costantino S, et al. Non-invasive in vivo measurement of ocular rigidity: Clinical validation, repeatability and method improvement. *Exp Eye Res [Internet]*. 2019 Oct [cited 2020 Jun 17]; 10:107831. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483519304208>.
280. Sehi M, Zhang X, Greenfield DS, Chung YS, Wollstein G, Francis Ba, et al. (2013) Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with visual field loss over time in glaucoma suspect and glaucomatous eyes. *Am.J. of Ophtalmol*. 2013; 155(1): 73-82.
281. Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. *EUREKA: Health Sciences*. 2020; 6:60-8.
282. Serdiuk A. The effect of different types anti-glaucoma operations on the progression of glaucoma optic neuropathy: 1 year follow-up. *Materials of the XXIII-th Internat. scient. and pract. conf. Theoretical and practical foundations of social process management*; 2020 June 29030; San Francisco, USA; 2020, p. 93.

283. Seol BR, Jeoung JW, Park KH. Ocular and systemic risk factors associated with recurrent disc hemorrhage in primary open-angle glaucoma. *PLoS One* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Jun 17]; 14(9):e0222166. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525246>.
284. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova T, Kozlova KI, Gulyaeva NV. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Age-related Cataract. *Current eye research*. 2018; 43(2):224-31.
285. Sihota R. Lasers in primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59(1):114-7.
286. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaite A, Ragauskas A, Bartusis L, Kucinoviene J, et al. Literature review and meta-analysis of translaminal pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2015; 29:1242-1250.
287. Su W, Li Z, Jia Y, Zhuo Y. Rapamycin is neuroprotective in a rat chronic hypertensive glaucoma model. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Jun 17]; 9:e99719. Available from: https://www.researchgate.net/publication/263096702_Rapamycin_Is_Neuroprotective_in_a_Rat_Chronic_Hypertensive_Glaucoma_Model
288. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu D-Y, Cringle SJ, Chen J, et al. Primary angle close glaucoma: What we know and what we don't know. *Progress in Retina and eye research*. 2017; 57:26-45.
289. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11):2081-90.
290. Thomas CN, Berry M, Logan A, Blanch RJ, Ahmed Z. Caspases in retinal ganglion cell death and axon regeneration. *Cell Death Discovery* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Jun 17]; 3: 17032. Available from: <https://www.nature.com/articles/cddiscovery201732#citeas>.
291. Tran TL, Bek T, La Cour M, Nielsen S, Prause JU, Hamann S, et al. (2014) Altered aquaporin expression in glaucoma eyes. *APMIS*. 2014; 122:772–780.
292. Tripathi R, Millard C, Tripathi D. Protein composition of human aqueous

- humar: SDS-PAGE analysis of surgical and post-motern samples. *Exp. Eye Res.* 1989; 48 (1):117-30.
293. Tripathi R, Borisuth N, Tripathi B. Growth factor in the aqueous humor and their therapeutic implications in glaucoma and anterior segment disorders of the human eye. *Drug Devel. Research.* 1991; 22 (1):1-23.
294. Tripathi R, Li J, Tripathi BJ. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105 (2):232-7.
295. US Eye disease statistics. American academy of ophthalmology. Available at: <https://www.aao.org/eye-disease-statistics>
296. Van Bergen T., Jonckx B., Moons L., Feyen J.H., Stalmans I. The Combination of PIGF inhibition and MMC as a novel anti-scarring strategy for glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(10):4347-55.
297. Van Bergen T, Van de Velde S, Van de Walle E, Moons L, Stalmans I. Improving patient outcomes following glaucoma surgery: state of the art and future perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2014; 8:857-67.
298. Van de Velde S, De Groef L, Stalmans I, Moons L, Van Hove I. Towards axonal regeneration and neuroprotection in glaucoma: rho kinase inhibitors as promising therapeutics. *Prog Neurobiol.* 2015; 131:105-19.
299. Vianna J.R., Lanoe V.R., Quach J., et al. Serial changes in lamina cribrosa depth and neuroretinal parameters in glaucoma: impact of choroidal thickness. *Ophthalmology.* 2017; S0161-6420 (16): 32467-8.
300. Vidal-Sanz M, Salinas-Navarro M, Nadal-Nicolas FM, Alarcon-Martinez L, Valiente-Soriano FJ, Miralles de Imperial J, et al. Understanding glaucomatous damage: anatomical and functional data from ocular hypertensive rodent retinas. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31(1):1-27.
301. Walek E, Przeździecka-Dołyk J, Helemejko I, Misiuk-Hojło M. Efficacy of postoperative management with 5-fluorouracil injections after XEN Gel Stent implantation. *Int Ophthalmol.* 2020; 40:235-46.
302. Wang J, Li T, Sabel BA, Chen Z, Wen H, Li J, et al. Structural brain

- alterations in primary open angle glaucoma: a 3T MRI study. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Jun 17]; 6:18969. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743811>.
303. Wang SK, Chang RT (2014) An emerging treatment option for glaucoma: rho kinase inhibitors. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Jun 17]; 8:883–890. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872673>.
304. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, Goldberg I, Brandt JD, Johnson CA, Zangwill LM, et al. Oral Memantine for the Treatment of Glaucoma. Design and Results of 2 Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies. *Ophthalmology*. 2018; 125 (12): 1874-85.
305. Williams AL, Lackey J, Wizov SS, Chia TMT, Gatla S, Moster ML, et al. Evidence for widespread structural brain changes in glaucoma: a preliminary voxel-based MRI study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:5880-7.
306. Wilson AM, Di Polo A. Gene therapy for retinal ganglion cell neuroprotection in glaucoma. *Gene therapy*. 2012; 19 (2):127-36.
307. Wong MO, Lee JW, Choy BN, Chan JC, Lai JS. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2015; 60:36-50.
308. Wostyn P, Van Dam D, Audenaert K, Killer HE, De Deyn PP, De Groot V. A new glaucoma hypothesis: a role of glymphatic system dysfunction. *Fluids Barriers CNS* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jun 17]; 12:16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26118970>.
309. Wu A, Khawaja AP, Pasquale LR, Stein JD. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye*. 2020;34:12-28.
310. Xu L, Yu RJ, Ding XM, Li M, Wu Y, Zhu L, et al. Efficacy of low-energy selective laser trabeculoplasty on the treatment of primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12(9):1432-37.
311. Yamanaka O., Kitano-Izutani A., Tomoyose K., Reinach P. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmology* 2015; 15 (1): 19-27.

312. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Jun 17]; 188:107795. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483519304518>.
313. Yucel Y, Gupta Q, Weinreb R. Memantin attenuates neuron atrophy in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Exp.eyeres.*2005; 80:43-9.
314. Zhang Q, Shu Y, Li X, Xiong C, Li P, Pang Y, et al. Resting-state functional magnetic resonance study of primary open-angle glaucoma based on voxelwise brain network degree centrality. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Jun 17]; 712:134500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31557522>.
315. Zhang Q, Jan C, Guo CY, Wang FH, Liang YB, Cao K, et al. Association of intraocular pressure-related factors and retinal vessel diameter with optic disc rim area in subjects with and without primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 46(4):389-99.
316. Zhou Y, Aref AA. A review of selective laser trabeculoplasty: recent findings and current perspectives. *Ophthalmol Ther.* 2017; 6:19-32.

ДОДАТКИ

Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л.
Шупика МОЗ України



Член-кореспондент НАМН України
д. мед. н., професор Вдовиченко Ю. П.
20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Роль рівня фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (FasL і sFas/Apo-1) в прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії у хворих на первинну відкритокутову глаукому після хірургічного лікування.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

Джерело інформації: Могілевський СЮ, Сердюк АВ, Зяблицев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):29-34.

Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2019 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Завідуючий кафедри офтальмології
д.мед.н., професор Риков С. О.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор
з науково-педагогічної роботи
ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»

к.мед.н., доцент Захаров С.В.
«24» листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Роль рівня фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (FasL і sFas/Apo-1) в прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії у хворих на первинну відкритокутову глаукому після хірургічного лікування.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти мені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

Джерело інформації: Могілевський СЮ, Сердюк АВ, Зябліцев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):29-34.

Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557.

Базова установа, яка проводить впровадження: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2019 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Завідуючий кафедри офтальмології
д.мед.н., професор

Сакович В.М.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 (навчальної) роботи
 Вінницького національного
 медичного університету
 імені М. І. Пирогова



проф. Гумінський Ю. Й.
 «18» червня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Роль рівня фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (FasL і sFas/Apo-1) в прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії у хворих на первинну відкритокутову глаукому після хірургічного лікування.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти мені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

Джерело інформації: Могілевський СЮ, Сердюк АВ, Зябліцев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):29-34.

Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, кафедра очних хвороб.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2019 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Затверджено на засіданні кафедри 18. 12. 2020 р. (протокол № 7)

Завідувач кафедри очних хвороб
 ВНМУ ім. М. І. Пирогова
 кандидат медичних наук, доцент



Малачкова Н. В.

Продовження додатку 1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
академік НАМН України
професор Зіменковський Б.С.
« 5 » Січня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Роль рівня фактору некрозу пухлин- α (TNF α) та факторів апоптозу (FasL і sFas/Apo-1) в прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії у хворих на первинну відкритокутову глаукому після хірургічного лікування.

Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти мені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), автор - Сердюк Антон Валерійович, Могілевський Сергій Юрійович, Зяблицев Сергій Володимирович.

Джерело інформації: Могілевський СЮ, Сердюк АВ, Зяблицев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архів офтальмології України. 2020; 8(2):29-34.

Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557.

Базова установа, яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра офтальмології ФПДО.

Форми впровадження: матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: з 2019 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення у програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
ЛНМУ імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

Гудзь А.С.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»
Устименко С.Б.
8 грудня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій у хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти мені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

3. Джерело інформації: Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 59-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня».

5. Форми впровадження: матеріали використовувались в клінічній практиці закладу.

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Ефективність: впровадження запропонованих моделей прогнозування розвитку ГОН дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів із ПВКГ.

8. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач офтальмологічного відділення №1
КП «ДОКОЛЬ»

Волок С.І.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП «Міська клінічна лікарня №14

імені професора Л. Л. Гіршмана»

д. мед. н. Ковтун М. І.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій у хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти мені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

3. Джерело інформації: Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Могілевський С.Ю., Сердюк А.В. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. В: Риков С.О., редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жовт 15-17; Київ; 2020, с. 59-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Міська клінічна лікарня №14 імені професора Л. Л. Гіршмана» м. Харків.

5. Форми впровадження: матеріали використовувались в клінічній практиці закладу.

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Ефективність: впровадження запропонованих моделей прогнозування розвитку ГОН дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів з ПВКГ.

8. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач

4 мікрохірургічного відділення к.м.н.

Арнаутов А.Г.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Чернігівська обласна лікарня» ЧОР
Жиденко А.М.
20 10 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій у хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

3. Джерело інформації: Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Могілевський С.Ю., Сердюк А.В. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю під редакцією д.мед.н., проф. Рикова С.О. «Рефракційний пленер'20», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, с. 59-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Чернігівська обласна лікарня» ЧОР.

5. Форми впровадження: матеріали використовувались в клінічній практиці закладу.

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Ефективність: впровадження запропонованих моделей прогнозування розвитку ГОН дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів із ПВКГ.

8. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення
мікрохірургії ока

Биховець І.І.

Продовження додатку 1

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Міська лікарня №3»
к.мед.н., доцент Вахненко О. М.
« 20 06 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій у хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

3. Джерело інформації: Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Могілевський С.Ю., Сердюк А.В. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю під редакцією д.мед.н., проф. Рикова С.О. «Рефракційний пленер'20», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, с. 59-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Міська лікарня №3», м. Запоріжжя.

5. Форми впровадження: матеріали використовувались в клінічній практиці закладу.

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Ефективність: впровадження запропонованих моделей прогнозування розвитку ГОН дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів із ПВКГ.

8. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення мікрохірургії ока
з міським центром травм та опіків очей
к.мед.н. Саржевський А. С.



Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор ТОВ «ВІЗУС»
д.мед.н., професор Завгородній С. М.

« 19 »  20 20р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій у хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

3. Джерело інформації: Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Могілевський С.Ю., Сердюк А.В. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю під редакцією д.мед.н., проф. Рикова С.О. «Рефракційний пленер'20», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, с. 59-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Клініка сучасної офтальмології ТОВ «ВІЗУС», м. Запоріжжя.

5. Форми впровадження: матеріали використовувались в клінічній практиці закладу.

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Ефективність: впровадження запропонованих моделей прогнозування розвитку ГОН дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів із ПВКГ.

8. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач лікувально-діагностичним відділенням №1
к.мед.н. Костровська К. О.



Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 ТОВ ОК «Новий Зір» (м. Київ)
 к.мед.н. Пархоменко Г. Я.
 « 7 / 10 » 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій у хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

3. Джерело інформації: Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Могілевський С.Ю., Сердюк А.В. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю під редакцією д.мед.н., проф. Рикова С.О. «Рефракційний пленер'20», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, с. 59-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: ТОВ ОК «Новий Зір», м. Київ.

5. Форми впровадження: матеріали використовувались в клінічній практиці закладу.

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Ефективність: впровадження запропонованих моделей прогнозування розвитку ГОН дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів із ПВКГ.

8. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник головного лікаря медичного центру
 ТОВ ОК «Новий Зір» к.мед.н. Манойло Т. В.



Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 ТОВ «ОПТИМАЛ-М» (м. Вінниця)
 Малачков С. Г.
 « 13 » жовтня 20 20 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій у хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: кафедра офтальмології національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112).

3. Джерело інформації: Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Могілевський С.Ю., Сердюк А.В. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю під редакцією д.мед.н., проф. Рикова С.О. «Рефракційний пленер'20», 15-17 жовтня 2020 р., Київ, с. 59-62.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: ТОВ «ОПТИМАЛ-М», м. Вінниця.

5. Форми впровадження: матеріали використовувались в клінічній практиці закладу.

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Ефективність: впровадження запропонованих моделей прогнозування розвитку ГОН дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів із ПВКГ.

8. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано для застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:



Радьога К. М.

Додаток № 2. Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. [124] Сердюк АВ, Могілевський СЮ. Прогресування глаукомної оптичної нейропатії після різних видів антиглаукоматозних операцій. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4, 2(154):195-9.

2. [90] Могілевський СЮ, Сердюк АВ, Зяблицев СВ. Маркери апоптозу та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):29-34.

3. [270] Serdiuk A. Prognosis of postoperative progression of glaucoma optic neuropathy at primary open-angle glaucoma. EUREKA: Health Sciences. 2020; 6:60-8.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. [89] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Хірургічне лікування первинної відкритокутової глаукоми і прогресування глаукомної оптичної нейропатії: 3 місяці спостережень. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'19; 2019 Жов 17-19; Київ; 2019, с. 557. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез).

5. [271] Serdiuk A. The effect of different types anti-glaucoma operations on the progression of glaucoma optic neuropathy: 1 year follow-up. Materials of the XXIII-th Internat. scient. and pract. conf. Theoretical and practical foundations of social process management; 2020 June 29030; San Francisco, USA; 2020, p. 93. (Форма участі: публікація тез).

6. [91] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Нові можливості прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії після антиглаукоматозних операцій. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання офтальмології; 2020 Вер 23-24; Телеміст Одеса-Тернопіль; 2020, с.106-8. (Форма участі: публікація тез).

7. [251] Mogilevskyy S, Serdiuk A. Markers of apoptosis in intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. II scientific and practical

conference «Development of scientific and practical approaches in the era of globalization»; 2020 Sep 28-30; Boston, USA; 2020, с. 133-135. (Форма участі: публікація тез).

8. [92] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Математичне моделювання прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної глаукоми. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 59-62. (Форма участі: стендова доповідь, публікація тез).

9. [93] Могілевський СЮ, Сердюк АВ. Маркери апоптозу у Внутрішньоочній рідині у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Рефракційний пленер'20; 2020 Жов 15-17; Київ; 2020, с. 62-4. (Форма участі: публікація тез).