

Патогенетическое обоснование нового взгляда на лечение закрытоугольной глаукомы

Н.А. Бакунина^{1,2}Л.Н. Колесникова², Ж.М. Салмаси², Л.М. Балашова^{2,3}¹ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова»
Департамента здравоохранения города Москвы
Ленинский проспект, 8, Москва, 119049, Российская Федерация² ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация³ НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей»
ул. Пречистенка, 29/14, Москва, 119034, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):885–896

Цель: изучить эффективность сосудистой, противовоспалительной и фибринолитической терапии, провести сравнительную оценку с лечением без сосудистой терапии у пациентов с закрытоугольной (ЗУГ) и смешанной глаукомой. **Пациенты и методы.** Всего обследованы 55 пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, в основном с гиперметропической рефракцией разной степени: 7 человек с острым приступом глаукомы, 6 — с подострым приступом глаукомы (1-я группа, с противоспалительным лечением), 7 — с острым приступом глаукомы и 6 — с подострым приступом глаукомы (2-я группа, с сосудистым лечением), 14 — с хронической закрытоугольной глаукомой (3-я группа) и 15 — со смешанной глаукомой (4-я группа). Все пациенты прошли офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, рефрактометрию, тонометрию, компьютерную периметрию, ОКТ и ОКТ-ангиографию, ИФА-анализ для определения цитокинов. **Результаты.** Применение препарата Пентоксифиллин в качестве блокатора цитокинов и антиагреганта при ЗУГ способствовало, по нашему мнению, улучшению показателей остроты зрения, периметрии (MD), повышению плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне (%), т.е. улучшало кровообращение в сосудах диска зрительного нерва, а также способствовало блокаде цитокинов, преимущественно во 2-й группе пациентов. По нашему мнению, персонализированный подход к лечению ЗУГ заключается в улучшении кровообращения в перипапиллярной зоне с помощью лечения препаратом Пентоксифиллин в течение 6 месяцев после операции. После фанкоэмульсификации произошло достоверное увеличение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* ($p \leq 0,05$) ($51,0 \pm 3,5$ %), а после дальнейшего лечения пентоксифиллином плотность капилляров продолжала увеличиваться во 2–4-й группе в последующие 6 месяцев наблюдения. Толщина слоя нервных волокон (структурный параметр) уменьшилась за счет купирования отека в 1–2-й группе, незначительно увеличилась в 3–4-й группе, по нашему мнению, за счет улучшения кровообращения. Усиление реперфузии в капиллярах глубокого сплетения при нормализации внутриглазного давления у больных глаукомой и дальнейшем лечении пентоксифиллином свидетельствует об эффективности предложенного лечения в дополнение к оперативному вмешательству. Полученные результаты подчеркивают преимущества предложенной терапии для лечения больных с ЗУГ и смешанной глаукомой. **Заключение.** До настоящего времени нет четких рекомендаций относительно сосудистой терапии при лечении пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, что обуславливает необходимость ее включения в схему лечения, учитывая сосудистый компонент ЗУГ и смешанной глаукомы.

Ключевые слова: первичная закрытоугольная глаукома, смешанная глаукома, пентоксифиллин, дексаметазон, гемаза, плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне

Для цитирования: Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Патогенетическое обоснование нового взгляда на лечение закрытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2021;18(4):885–896. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-885-896>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Pathogenetic Justification of a New View on the Treatment of Angle-Closure Glaucoma

N.A. Bakunina^{1,2}, L.N. Kolesnikova², J.M. Salmasi², L.M. Balashova^{2,3}

¹ N.I. Pirogov Clinical City Hospital No. 1
Leninsky ave., 8, Moscow, 117049, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117513, Russian Federation

³ International Scientific and Practical Tissue Proliferation Center
Prechistenka str., 29/14, Moscow, 119034, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):885–896

Purpose. To study the effectiveness of vascular, anti-inflammatory and fibrinolytic therapy, to conduct a comparative assessment with treatment without vascular therapy in patients with angle-closure (ACG) and mixed glaucoma. **Methods.** A total of 55 patients with angle-closure and mixed glaucoma, mainly with hypermetropic refraction of varying degrees, were examined: 7 people with acute glaucoma attack, 6 people with subacute glaucoma attack (group 1, with anti-inflammatory treatment), 7 people with acute glaucoma attack and 6 people with subacute glaucoma attack (group 2, with vascular treatment), 14 people with chronic angle-closure glaucoma (group 3) and 15 people with mixed glaucoma (group 4). All patients underwent an ophthalmological examination, which included visometry, refractometry, tonometry, computer perimetry, OCT and OCT angiography, and an ELISA analysis to determine cytokines. **Results.** The administration of the drug Pentoxifylline as a cytokine blocker and antiplatelet agent in ACG contributed, in our opinion, to an improvement in visual acuity, perimetry (MD), an increase in the density of capillaries of the deep vascular plexus at the level of *lamina cribrosa* in the peripapillary zone (%), i.e. improved blood circulation in the vessels of the optic nerve disc and also contributed to the blockade of cytokines, mainly in the 2-nd group of patients. In our opinion, a personalized approach to the treatment of ACG is to maintain the improvement of blood circulation in the peripapillary zone by prescribing a course of treatment with Pentoxifylline for 6 months after surgery. After phacoemulsification, there was a significant increase in the density of capillaries of the deep peripapillary vascular plexus at the level of *lamina cribrosa* ($p \leq 0.05$) (51.0 ± 3.5 %), and after further treatment with Pentoxifylline, the capillary density continued to increase in 2–4 groups in the next 6 months of follow-up. The thickness of RNFL (Retinal nerve fiber layer, structural parameter) decreased due to a decrease in edema in 1–2 groups, slightly increased in 3–4 groups, in our opinion, due to improved blood circulation. Increased reperfusion in the capillaries of the deep plexus during normalization of IOP in glaucoma patients and further treatment with pentoxifylline indicates the effectiveness of the proposed treatment in addition to surgical treatment. The results obtained emphasize the advantages of the proposed therapy for the treatment of patients with angle-closure and mixed glaucoma. **Conclusion.** To date, there are no clear recommendations of vascular therapy for the treatment of patients with ACG and mixed glaucoma, which creates the need for its addition to treatment regimens, taking into account the vascular component of ACG and mixed glaucoma.

Keywords: primary angle-closure glaucoma, mixed glaucoma, pentoxifylline, dexamethasone, hemase, density of vessels of the deep vascular plexus at the level of *lamina cribrosa* in the peripapillary zone

For citation: Bakunina N.A., Kolesnikova L.N., Salmasi J.M., Balashova L.M. Pathogenetic Justification of a New View on the Treatment of Angle-Closure Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):885–896. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-885-896>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

В патогенезе глаукомы большое значение могут иметь различные цитокины [1, 2]. Как доказано А. Borkenstein и соавт., Y. Takai и соавт., активация лейкоцитов в глазах с глаукомой повышает уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TGF- β 1, IL-8 и т. д.) [1–6]. Как упоминалось нами ранее [7], при закрытоугольной глаукоме (ЗУГ) происходит повышение продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе, а нарушение в системе фибринолиза, в свою очередь, через калликреин-брадикининую систему и фактор Хагемана приводит к поддержанию воспаления и способствует выработке цитокинов структурами глаза. Так, в секрети ИЛ-1 и ФНО- α участвуют макрофаги, эпителий и эндотелий конъюнктивы и роговицы, строма роговицы [8].

Ранее нами и другими авторами упоминалось, что уровень ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа) повышается при всех видах глаукомы в сыворотке крови

и слезе [7, 9]. ФНО- α является провоспалительным цитокином, а эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что он может индуцировать апоптоз ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме посредством активации каспазы-3 и -8 или посредством окислительного стресса, вызванного дисфункцией митохондрий [10].

В одном из исследований М. Karahan и соавт. [11] было проанализировано влияние системного воспалительного статуса у пациентов с глаукомой, в том числе с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ), путем расчета отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR — platelet-to-lymphocyte ratio). Исследования показали, что у пациентов с ПЗУГ имеются более высокие уровни тромбоцитов и PLR, чем в контроле. Эти результаты указывают на потенциальную роль системного воспаления в патогенезе глаукомы. Активированные тромбоциты высвобождают медиаторы воспаления, что увеличивает

Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова

Контактная информация: Бакунина Наталья Александровна nata-oko@mail.ru

Патогенетическое обоснование нового взгляда на лечение закрытоугольной глаукомы

количество тромбоцитов и лейкоцитов в тканях глаза [12]. Это позволяет предположить, что активация тромбоцитов может играть роль в этиопатогенезе ПЗУГ.

Исследование S. Li и соавт. доказывает роль системной воспалительной реакции в возникновении и развитии ПЗУГ. По мнению авторов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)) и отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR — lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)) независимо связаны с ПЗУГ и могут быть полезны в качестве биомаркеров при этой патологии [13].

Провоспалительные цитокины (ФНО-а и интерлейкин-1 (ИЛ-1)) могут быть блокированы антагонистами рецепторов цитокинов, моноклональными антителами, растворимыми рецепторами цитокинов и регуляторными цитокинами с противоположными эффектами [14].

В настоящее время в клинической фармакологии развивается интересное направление, основанное на выявлении у препаратов не только побочных, но и полезных эффектов.

Мы нашли несколько работ, доказывающих эффективность блокирования цитокинов пентоксифиллином [14–18]. Авторы исследования исходно использовали при эндокринной офтальмопатии пентоксифиллин по 200 мг 1 раз в день внутривенно в течение 10 дней, далее по 1800 мг/день *per os* в течение 4-х недель до окончания трехмесячного курса терапии [15]. Другие авторы [19] предлагают применять пентоксифиллин в качестве блокатора цитокинов при саркоидозе, что позволит уменьшить дозировку дексаметазона, или даже использовать при «цитокиновом шторме», сопровождающем COVID-19 [20–22]. Пентоксифиллин снижает сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа, а также С-реактивного белка и других иммунорегуляторов. Было обнаружено также, что пентоксифиллин оказывает антитромботическое, антиоксидантное и антифибриногенное действие. Эти свойства способны помочь предотвратить или смягчить воспалительную реакцию и гиперкоагуляцию, которые развиваются при инфекции SARS-CoV-2 [20–22].

Как известно из инструкции препарата Пентоксифиллин, показанием к его применению являются острая, подострая и хроническая недостаточность кровообращения в сетчатке или в сосудистой оболочке глаза. Пентоксифиллин (трентал) является лицензированным препаратом, используемым для лечения и других заболеваний, поэтому клинические испытания фазы I не требуются для введения пациентам.

S.A.J. Ter Horst и соавт. проводили исследование трентала на крысах. Применение препарата увеличивало выживаемость крыс в среднем на 3 дня, уменьшало интраальвеолярное и внутрисосудистое отложение фибрина, снижало уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6), ингибировало продукцию свободных радикалов кислорода [23]. Фибрин имеет

провоспалительные и профиброзные свойства за счет активации воспалительных клеток и фибробластов.

S. Kwiesien и соавт. доказали, что применение пентоксифиллина вызывает торможение ранней фазы воспалительной реакции при язве желудка за счет уменьшения активности нейтрофилов и торможения продукции ФНО-а [24].

Учитывая системную воспалительную реакцию, лимфоцитарно-плазмочитарную инфильтрацию при ЗУГ, выявленную нами при морфологическом исследовании, выраженное фибринообразование и своеобразный «цитокиновый шторм» во время приступа глаукомы [25], по нашему мнению, необходимо применять дексаметазон, фибринолитик гемазу и блокатор цитокинов пентоксифиллин.

Учитывая нарушение кровообращения на уровне *lamina cribrosa* при ЗУГ и смешанной глаукоме [7], применение препарата, улучшающего реологические свойства крови, является патогенетически обоснованным.

Целью нашей работы было изучение эффективности сосудистой, противовоспалительной и фибринолитической терапии, проведение сравнительной оценки с лечением без сосудистой терапии у пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 55 пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, в основном с гиперметропичной рефракцией разной степени: 7 человек с острым приступом глаукомы, 6 человек с подострым приступом глаукомы (1-я группа с противовоспалительным лечением), 7 человек с острым приступом глаукомы и 6 человек с подострым приступом глаукомы (2-я группа с сосудистым лечением), 14 человек с хронической ЗУГ (3-я группа) и 15 человек со смешанной глаукомой (4-я группа). Все пациенты прошли офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, рефрактометрию, тонометрию, компьютерную периметрию, ОКТ и ОКТ-ангиографию, ИФА-анализ для определения цитокинов. На ОКТ-ангиографии у всех пациентов наблюдалось нарушение перипапиллярного кровотока (снижение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения) на уровне *lamina cribrosa* по сравнению с парным глазом. В слезе и в крови у всех пациентов обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов — цитокинов макрофагального происхождения (ИЛ-6 и ФНО-альфа), в сыровотке крови и особенно в слезе при закрытоугольной глаукоме — ТФР-бета1 (тромбоцитарный фактор роста бета1), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов — Vascular endothelial growth factor) [7].

В 1-й группе пациентов (табл. 1) с острым или подострым приступом глаукомы во время иридоэктомии и (или) факоэмульсификации хрусталика с противовоспалительной целью в связи с развитием фибриноидного

Таблица 1. Применение противовоспалительной и сосудистой терапии у пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой**Table 1.** The use of anti-inflammatory and vascular therapy in patients with angle-closure and mixed glaucoma

| 1-я группа (приступ глаукомы) / Group 1 (glaucoma attack) | 2-я группа (приступ глаукомы) / Group 2 (glaucoma attack) | 3-я группа (хроническая закрытоугольная глаукома) / Group 3 (chronic angle-closure glaucoma) | 4-я группа (смешанная глаукома) / Group 4 (mixed glaucoma) |
|---|---|--|--|
| В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone | В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone | В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone | В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone |
| - | Пентоксифиллин / Pentoxifylline 2 % 200 мг | Пентоксифиллин / Pentoxifylline 2 % 200 мг | Пентоксифиллин / Pentoxifylline 2 % 200 мг |
| П/б гемаза / Hemase 5000 ЕД | П/б гемаза / Hemase 5000 ЕД | П/б гемаза / Hemase 5000 ЕД | - |

синдрома во время приступа глаукомы проводили стандартную пульс-терапию глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2 дней. В связи с развитием фибриноидного синдрома в передней камере у пациентов с приступом глаукомы с целью фибринолиза и в качестве антиагреганта применяли парабульбарно гемазу по 5000 ЕД, разведенную в 0,5 мл антиоксиданта — 1 % растворе эмоксипина — в течение 5 дней.

Во 2-й группе (табл. 1) с приступом глаукомы применяли терапию пентоксифиллином 2 % с противовоспалительной, антиагрегантной и сосудистой целью. Пентоксифиллин 2 % вводили по 200 мг в день внутривенно струйно в течение 3 дней, далее по 1200 мг/день *per os* в течение 4 недель. Применяли также противовоспалительную терапию: пульс-терапию глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2 дней, а с целью фибринолиза и в качестве антиагреганта — парабульбарно гемазу по 5000 ЕД, разведенную в 0,5 мл антиоксиданта — 1 % растворе эмоксипина, в течение 5 дней.

В 3-й группе (табл. 1) у пациентов с I, II или III стадией хронической закрытоугольной глаукомы по данным периметрии, с III–IV степенью по системе Ван-Бойнингена закрытия угла передней камеры по данным гониоскопии, во время факоэмульсификации хрусталика с иридэктомией и (или) синустрабекулэктомией применяли внутривенную терапию пентоксифиллином 2 % в течение 3 дней, далее по 1200 мг/день *per os* в течение 4 недель; глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2 дней и парабульбарно гемазу по 5000 ЕД, разведенную в 0,5 мл антиоксиданта — 1 % раствора эмоксипина, в течение 5 дней.

В 4-й группе пациентов (табл. 1) со смешанной глаукомой во время факоэмульсификации хрусталика и (или) синустрабекулэктомии для предотвращения фибриноидного синдрома применяли внутривенную терапию глюкокортикостероидами (ГК) — дексаметазон 0,4 % по 8 мг в течение 2 дней и терапию пентоксифиллином 2 % по 200 мг в день внутривенно струйно в течение 3 дней, далее по 1200 мг/день *per os* в течение 4 недель. В группу со смешанной глаукомой отбирали пациентов по данным гониоскопии: или с узким углом передней камеры (III–IV степень открытия по системе Ван-Бойнингена), или с частичным закрытием угла передней камеры, когда сочетается открытый угол передней камеры с закрытым углом в других квадрантах в одном и том же глазу.

Исходно при компьютерной периметрии после снижения внутриглазного давления (ВГД) в 1–2-й

группе пациентов выявлялись небольшие относительные или абсолютные скотомы в макулярной и парамакулярной области, преимущественно в верхней половине поля зрения у 13 (50 %) пациентов.

Снижение световой чувствительности у всех пациентов 3-й группы (100 %) наблюдалось в парамакулярной области и в верхней половине поля зрения (МДСр. = $-18,14 \pm 10,25$).

Снижение световой чувствительности в 48 % (7 глаз) 4-й группы отмечалось в парамакулярной области (МД = $-2,0$ до $-6,0$); на остальных глазах 4-й группы нарушение световой чувствительности было отмечено больше в верхненосовом квадранте (МД = от $-6,0$ до $-18,0$).

При оценке толщины СНВС учитывались поправки на рефракцию, так как отмечено утолщение перипапиллярного СНВС у пациентов с дальновзоркостью [16]. В 1–2-й группе толщина слоя нервных волокон (табл. 1) была увеличена за счет отека ($145 \pm 30,13$) при приступе глаукомы (рис. 1).

В 3-й группе пациентов с ХЗУГ на ОКТ толщина слоя нервных волокон была меньше нормы в среднем в верхнем секторе на 30 ± 2 %, в нижнем секторе на 20 ± 5 %; у пациентов 4-й группы со смешанной глаукомой — меньше нормы в среднем на 25 ± 2 % в нижнем секторе, а в верхнем — на 30 ± 5 %, что подтверждало наличие оптической нейропатии у пациентов этих групп.

Цифры в протоколе ОКТ-ангиографии отражают плотность сосудов в %, то есть процент площади, занимаемый сосудами в исследуемой области. При оценке данных ангио-ОКТ нами отмечено снижение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* у пациентов 1–2-й группы с приступами глаукомы ($33,0 \pm 5,6$) в сравнении с парными глазами и плотностью капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения пациентов 3–4-й группы ($50,0 \pm 4,7$). На уровне поверхностного сосудистого сплетения плотность сосудов диска зрительного нерва (ДЗН) не отличалась от данных контралатерального глаза. Снижение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* у пациентов 3–4-й группы с ХЗУГ и смешанной глаукомой подтверждает тот факт, что в патогенезе этих видов глаукомы принимают участие механизмы, похожие на те, что имеют место при приступах глаукомы.

Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC) $46,00 \pm 12,13$ в 1–2-й группе с приступами глаукомы является предиктором периметрических изменений при ЗУГ

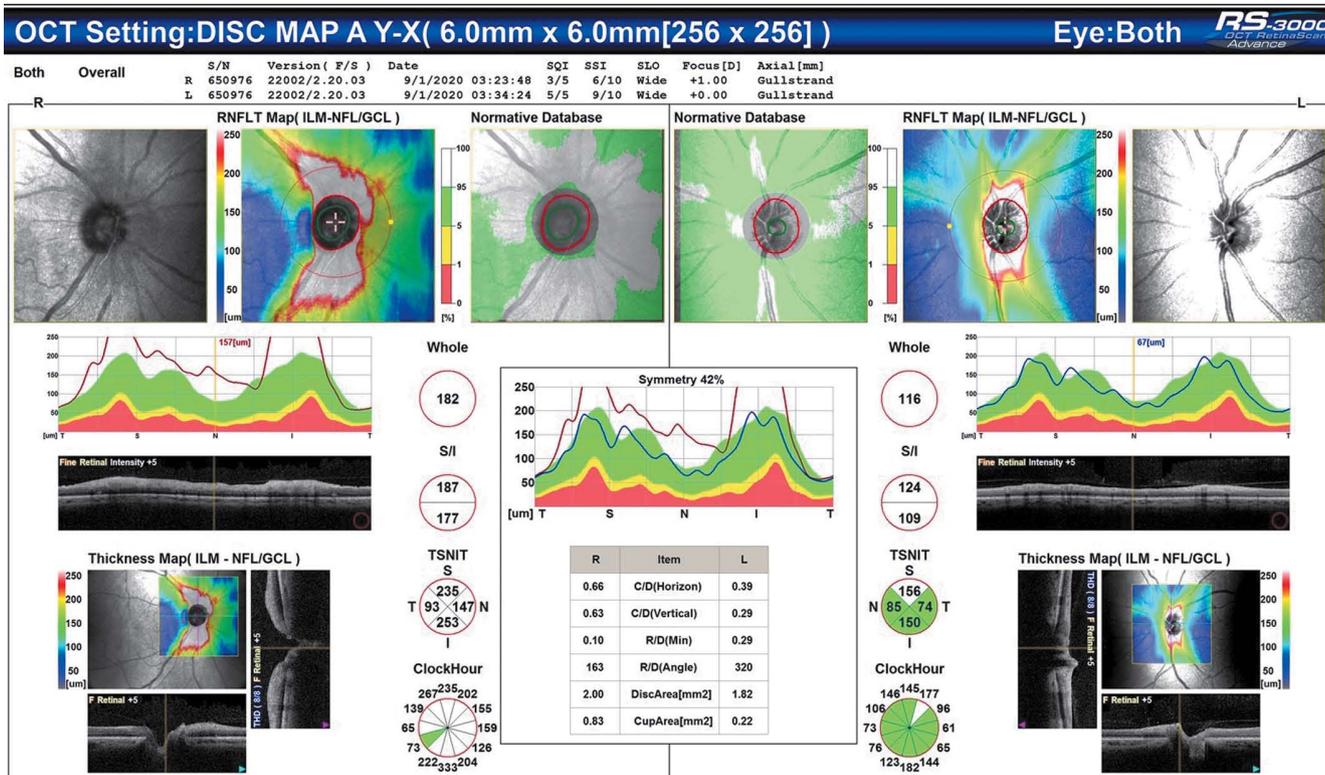


Рис. 1. Пациент В. Слой нервных волокон (RNFL) в первые дни подострого приступа глаукомы

Fig. 1. Patient B. Retinal nerve fiber layer (RNFL) in the first days of a subacute glaucoma attack

и достоверно соотносится со снижением плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa (рис. 2). Истончение комплекса ганглиозных клеток (GCC) (рис. 2) предшествует истончению слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) (retinal nerve fiber layer — RNFL) при ЗУГ в 1–2-й группе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты по основным параметрам, на которые влияет лечение в четырех группах пациентов, представлены в таблицах 1–4.

В ранний послеоперационный период на микрососудистую сеть может повлиять асептическое воспаление, фармакологические препараты, особенности хирургии и прозрачность роговицы, поэтому наиболее достоверными мы считали результаты лечения в отношении сосудов через 3 месяца.

Отраженные в таблицах 1–4 данные демонстрируют тот факт, что площадь поперечного сечения CHBC (RNFL (мкм)) почти не изменилась в 3-й и 4-й группах пациентов, уменьшилась за счет снижения отека нервных

волокон в 1-й и 2-й группах ($140,00 \pm 19,15$) через 1 мес. после лечения ($p < 0,001$). Толщина слоя нервных волокон с тенденцией к нормальным показателям наблюдается у пациентов 2-й группы уже через 1 мес. после лечения ($102,0 \pm 10,2$). Толщина комплекса ганглиозных клеток после лечения практически не изменилась в 1, 3, 4-й группах (табл. 1), в то время как у пациентов 2-й группы несколько увеличилась ($3,00 \pm 1,96$ мкм) (рис. 3).

Как следует из данных таблиц, применение препарата Пентоксифиллин в комбинации с гемазой парабульбарно и ГК внутривенно способствовало улучшению показателей периметрии (MD и PSD) и показателей ОКТ и ОКТ-ангиографии не только через 2 недели, но и через 3 и 6 мес. после начала лечения. В то же время терапия без применения сосудистого препарата у пациентов 1-й группы способствовала незначительной положительной динамике этих показателей. Повышение светочувствительности сетчатки (MD) ($p < 0,001$) наблюдали у пациентов 2–4-й групп (табл. 3–5, рис. 6, 7).

Имело место достоверное увеличение плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне у пациентов 2–4-й групп на $18,0 \pm 2,1$ (табл. 2–5) через 1, 3, 6 мес., что свидетельствовало об улучшении микроциркуляции на уровне lamina cribrosa. После лечения без применения пентоксифиллина у пациентов 1-й группы эти показатели менее изменились через 1 мес., тогда как через 3–6 мес. оставались прежними (рис. 4, 5).

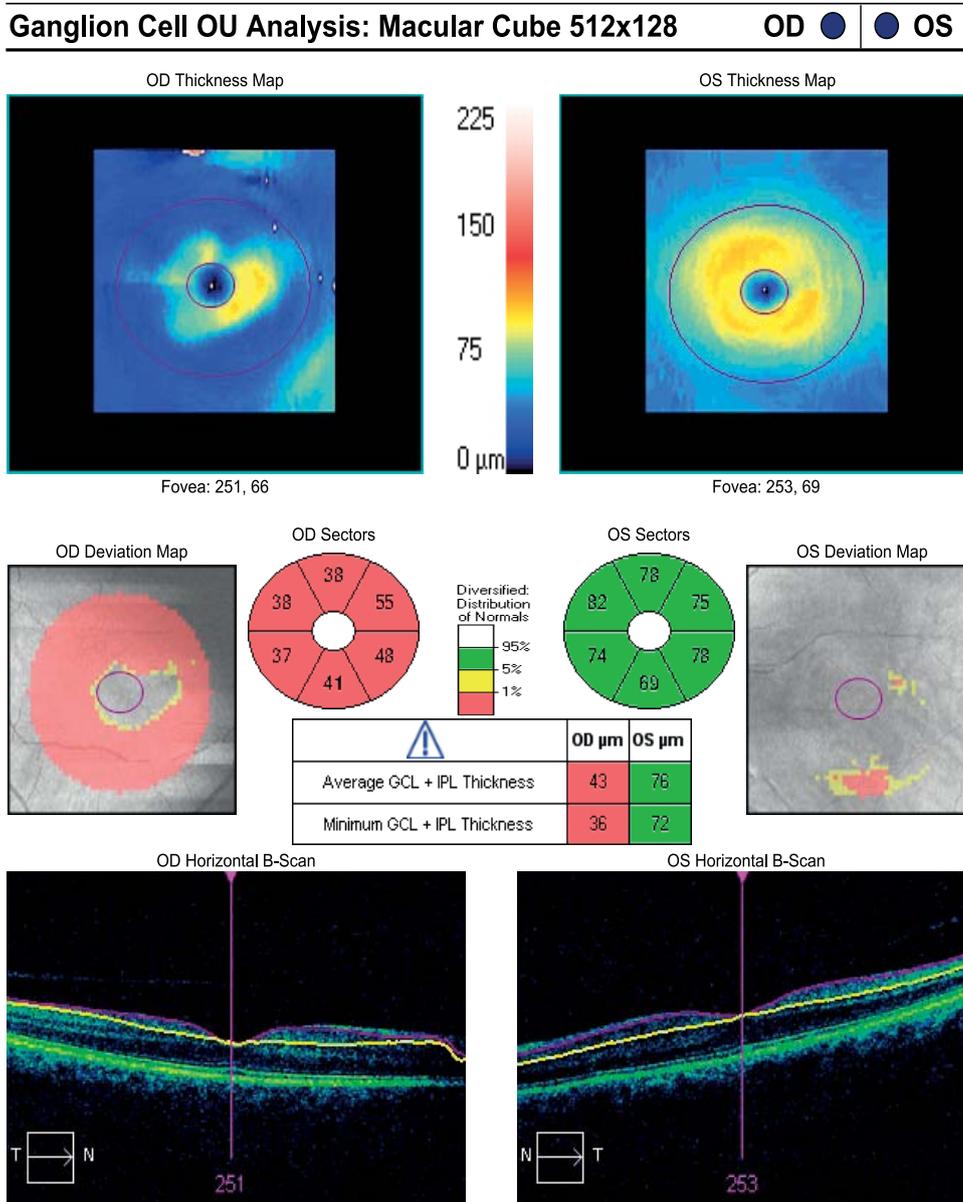


Рис. 2. Пациент Г. Состояние ганглиозных клеток у пациента с подострым приступом глаукомы после снятия отека роговицы (протокол манула) до лечения

Fig. 2. Patient G. Condition of ganglion cells (macula Protocol) before treatment

Таблица 2. Влияние комбинации ГК с гемазой на основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 1-й группе

Table 2. Effect of a combination of glucocorticosteroids with a gemaza on the main parameters of perimetry, OCT and OCT angiography in group 1

| Клинические показатели / Clinical parameters | До лечения / Before treatment | Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment | Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment | Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment |
|--|-------------------------------|--|---|---|
| Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ) | -2,13 ± 1,25 | -2,05 ± 1,52 | -1,42 ± 1,75 | -1,25 ± 1,43 |
| Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL mkm | 145,00 ± 30,13 | 95,00 ± 19,15 | 95,00 ± 11,12 | 95,00 ± 11,20 |
| Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes | 33,0 ± 5,6 / 50,0 ± 4,7 | 40,0 ± 3,5 / 50,0 ± 4,8 | 42,0 ± 3,2 / 50,0 ± 4,5 | 42,0 ± 3,2 / 50,0 ± 4,5 |
| Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, mkm | 46,00 ± 12,13 | 48,00 ± 3,23 | 58,00 ± 3,23 | 58,00 ± 3,23 |

Примечание: MD — среднее отклонение; СНВС — слой нервных волокон сетчатки. Аналогично и для таблиц 3–5.
 Note: MD — Mean Deviation; RNFL — retinal nerve fiber layer. The same is for Tables 3–5.

Таблица 3. Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии во 2-й группе**Table 3.** The main indicators of perimetry, OCT and OCT angiography in group 2

| Клинические показатели / Clinical parameters | До лечения / Before treatment | Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment | Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment | Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment |
|--|-------------------------------|--|---|---|
| Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ) | -2,15 ± 1,15 | -1,23 ± 0,43 | -1,03 ± 0,82 | -1,03 ± 0,43 |
| Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL (мкм) | 145,00 ± 30,13 | 102,00 ± 19,15 | 102,00 ± 12,42 | 102,00 ± 10,20 |
| Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes | 33,0 ± 5,6 / 50,0 ± 4,7 | 50,0 ± 3,5 / 51,0 ± 4,7 | 52,0 ± 3,1 / 52,0 ± 4,7 | 55,0 ± 3,7 / 55,0 ± 4,7 |
| Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, мкм | 53 ± 9,11 | 54 ± 7,15 | 55 ± 7,15 | 56 ± 7,15 |

Таблица 4. Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 3-й группе ЗУГ после лечения**Table 4.** The main indicators of perimetry, OCT and OCT angiography in the 3rd group of ACG after treatment

| Клинические показатели / Clinical parameters | До лечения / Before treatment | Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment | Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment | Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment |
|--|-------------------------------|--|---|---|
| Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ) | -18,14 ± 10,25 | -15,45 ± 9,52 | -15,43 ± 1,67 | -14,15 ± 1,23 |
| Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL(мкм) | 63,00 ± 12,20 | 64,00 ± 12,32 | 64,00 ± 10,12 | 64,00 ± 10,20 |
| Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes | 40,0 ± 4,7 / 52,0 ± 4,5 | 50,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5 | 52,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5 | 54,0 ± 4,5 / 55,0 ± 4,5 |
| Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, мкм | 46,00 ± 12,13 | 48,00 ± 3,23 | 48,00 ± 3,23 | 48,00 ± 3,23 |

Таблица 5. Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 4-й группе смешанной глаукомы после лечения**Table 5.** The main indicators of perimetry, OCT and OCT angiography in the 4th group of mixed glaucoma after treatment

| Клинические показатели / Clinical parameters | До лечения / Before treatment | Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment | Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment | Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment |
|--|-------------------------------|--|---|---|
| Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ) | -12,14 ± 5,25 | -11,45 ± 5,52 | -11,03 ± 4,67 | -11,15 ± 4,23 |
| Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL (мкм) | 86,00 ± 2,74 | 87,00 ± 2,53 | 88,00 ± 2,42 | 88,00 ± 3,20 |
| Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes | 43,0 ± 4,5 / 53,0 ± 4,5 | 50,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5 | 52,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5 | 54,0 ± 4,5 / 55,0 ± 4,5 |
| Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, мкм | 63,00 ± 4,11 | 64,00 ± 7,15 | 64,00 ± 7,15 | 65,00 ± 7,15 |

Таблица 6. Эффективность проведенного лечения относительно пациентов без сосудистой терапии в сроки до 6 мес.**Table 6.** The effectiveness of the treatment in relation to patients without vascular therapy for up to 6 months

| Критерии эффективности терапии ЗУГ / Criteria of the effectiveness of ACG therapy | Пролеченные патогенетически (ФЭХ + сосудистая терапия) (2, 3, 4-я группы), % / Pathogenetically treated (phacoemulsification + vascular therapy) (2, 3, 4 groups), % | After phacoemulsification without vascular therapy (group 1), % |
|---|--|---|
| Стабилизация остроты зрения при динамическом наблюдении / Stabilization of visual acuity during dynamic observation | 100* | 20* |
| Увеличение суммарной периферической светочувствительности сетчатки / Increase in total peripheral light sensitivity / Increase in total peripheral light sensitivity > 50 dB | 88,6* | 17* |
| Увеличение плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Increase in the density of vessels of the deep vascular plexus at the level of <i>lamina cribrosa</i> in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes | 88,6/100* | 20/2* |

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверно относительно нормы.

Note: * — $p < 0.05$ reliably relative to the norm.

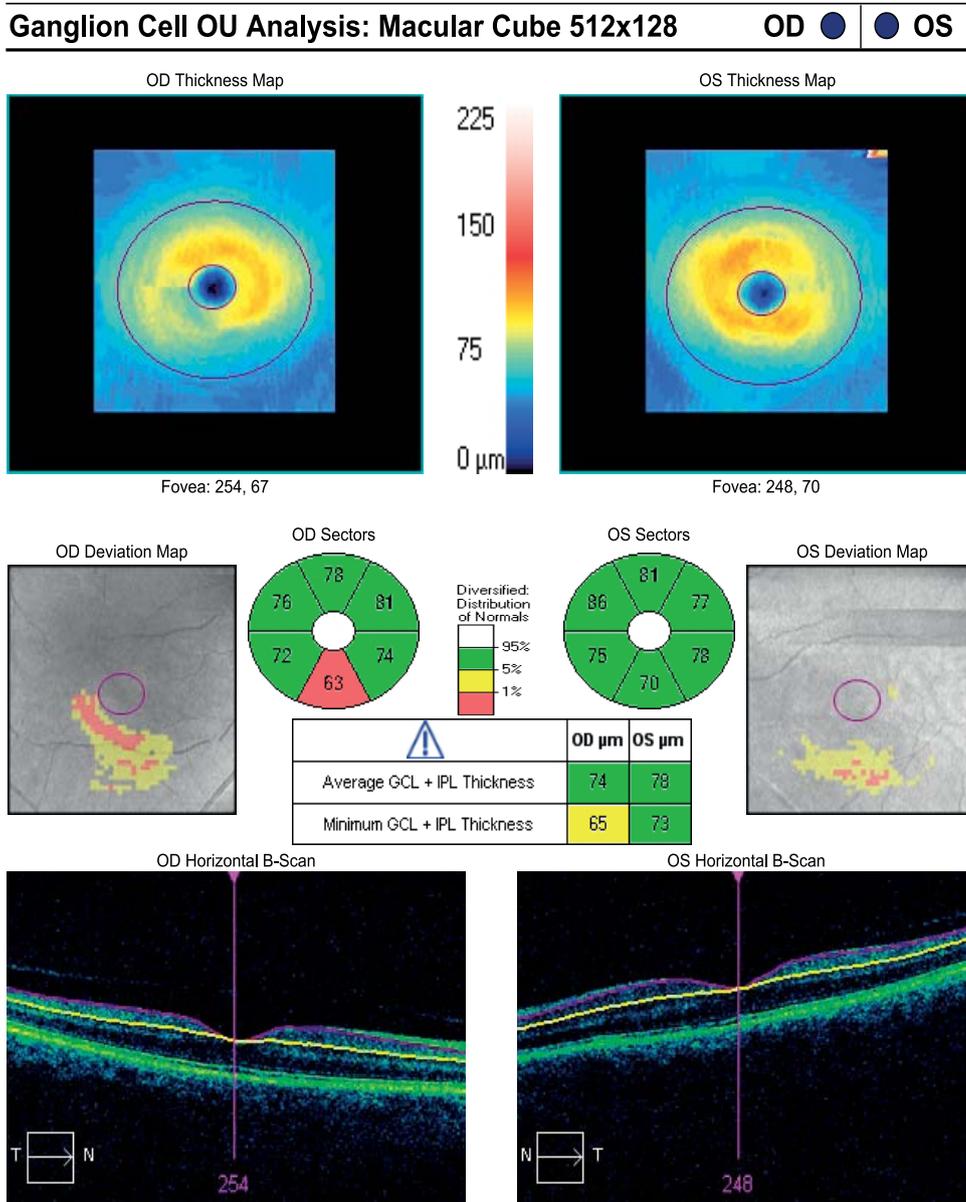


Рис. 3. Пациент Г. Состояние ганглиозных клеток у пациента с подострым приступом глаукомы после снятия отека роговицы (протокол макула) после лечения

Fig. 3. Patient G. The condition of ganglion cells in a patient with a subacute attack of glaucoma after removal of corneal edema (macula protocol) after treatment

Таким образом, применение препарата Пентоксифиллин в качестве блокатора цитокинов и антиагреганта при ЗУГ способствовало, по нашему мнению, улучшению показателей остроты зрения, периметрии (MD), повышению плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне (%), т.е. улучшало кровообращение в сосудах ДЗН, а также способствовало блокаде цитокинов преимущественно во 2-й группе пациентов (табл. 3–6).

По нашему мнению, персонализированный подход к лечению ЗУГ заключается в улучшении кровообращения в перипапиллярной зоне с помощью курса лечения

препаратом Пентоксифиллин в течение 6 месяцев после операции.

Во время операций клинически значимых осложнений не отмечено. В послеоперационном периоде наблюдался остаточный отек роговицы у 13 пациентов (50 %) 1–2-й групп. При выписке острота зрения у пациентов 1–2-й групп составила $0,61 \pm 0,1$, у пациентов 3–4-й групп — $0,3 \pm 0,2$. Повышение остроты зрения связано со снижением отека роговицы и нормализацией ВГД, улучшением кровообращения на уровне перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения. Стабилизация зрительных функций отмечена у всех больных в течение

Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128 OD ● OS

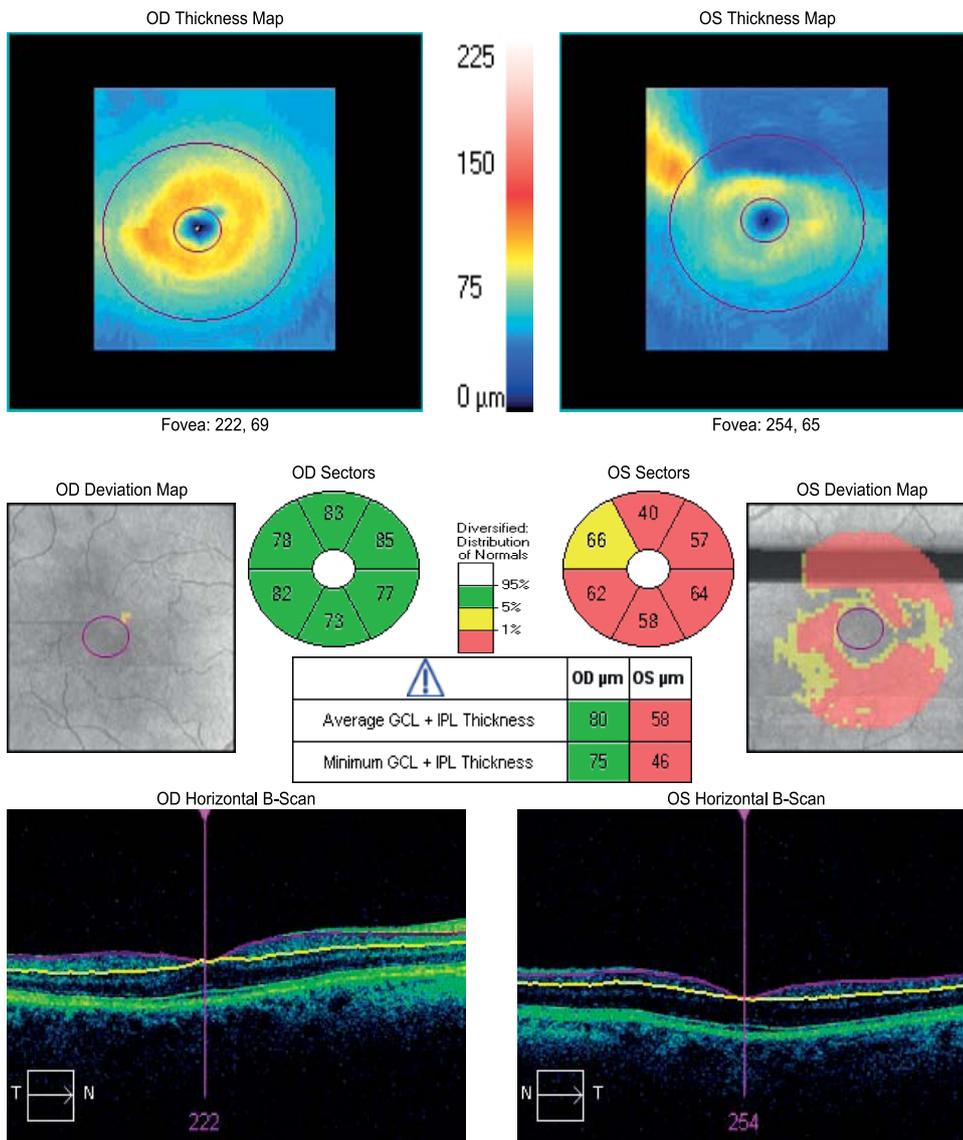


Рис. 4. Пациент Ш. Состояние ганглиозных клеток у пациента 1-й группы с острым приступом глаукомы до лечения
Fig. 4. Patient Sh. The condition of ganglion cells in a group 1 patient with an acute attack of glaucoma before treatment

1 года после операции. Средний уровень ВГД (Po) составил $12,50 \pm 0,87$ мм рт. ст.

После факоэмульсификации произошло достоверное увеличение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* ($p \leq 0,05$) ($51,0 \pm 3,5$ %), а после дальнейшего лечения пентоксифиллином плотность капилляров продолжала увеличиваться во 2–4-й группах в последующие 6 месяцев наблюдения. Толщина RNFL (структурный параметр) уменьшилась за счет купирования отека в 1–2-й группах, незначительно увеличилась в 3–4-й группах, по нашему мнению, за счет улучшения кровообращения. Усиление реперфузии в капиллярах глубокого сплетения при нормализации ВГД у больных глаукомой

и дальнейшем применении пентоксифиллина свидетельствует об эффективности предложенного лечения в дополнение к оперативному лечению. Полученные результаты подчеркивают преимущества предложенной терапии для лечения больных с закрытоугольной и смешанной глаукомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

До настоящего времени нет четких рекомендаций относительно сосудистой терапии при лечении пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, что создает необходимость включения сосудистой терапии в схемы лечения, учитывая сосудистый компонент ЗУГ и смешанной глаукомы.

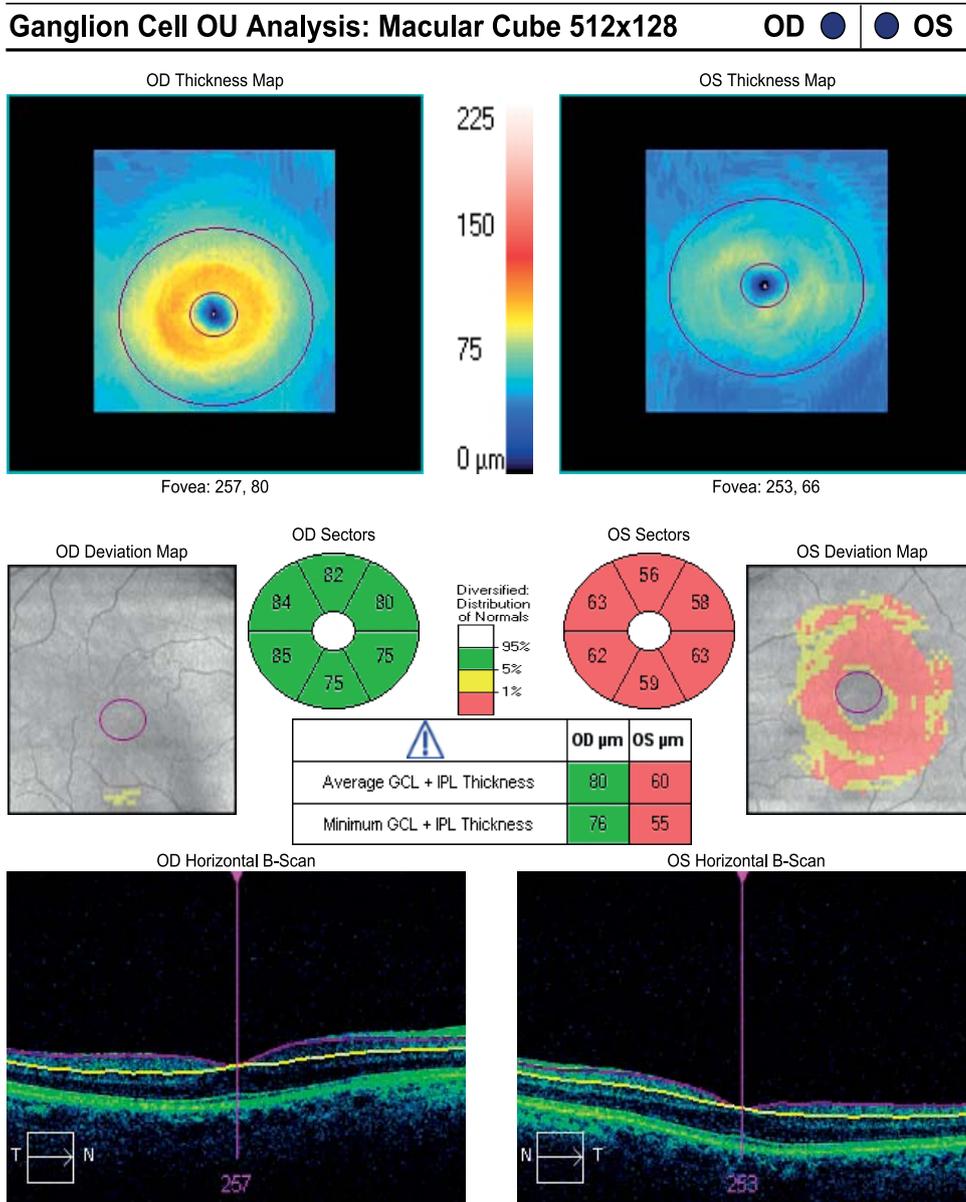


Рис. 5. Пациент Ш. Состояние ганглиозных клеток у пациента 1-й группы с острым приступом глаукомы после лечения (без пентоксифиллина)

Fig. 5. Patient Sh. The condition of ganglion cells in a group 1 patient with an acute attack of glaucoma after treatment (without pentoxifylline)

В глазах с ЗУГ и смешанной глаукомой было обнаружено значительное снижение плотности микрососудов на уровне глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* по сравнению с пациентами 1–2-й групп и данными на контралатеральных глазах, особенно при ХЗУГ.

Это снижение плотности капилляров достоверно соотносилось с истончением слоя GCC ($p < 0,05$) у пациентов с приступом глаукомы 1–3-й групп.

После ФЭК с включением в лечение пентоксифиллина через 1–3 мес. происходило увеличение толщины глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa*, во 2-й группе — значительное

увеличение толщины этого сплетения в последующие 6 месяцев.

Предиктором глаукомных препериметрических изменений при ЗУГ является истончение слоя ганглиозных клеток и уменьшение плотности сосудов ДЗН в глубоком сосудистом сплетении.

Таким образом, факоэмульсификация хрусталика с последующей сосудистой терапией пентоксифиллином индуцировала значительное улучшение перипапиллярной перфузии во всех группах пациентов с закрытоугольной глаукомой и, по нашему мнению, является лучшим способом лечения пациентов с разной степенью закрытия угла передней камеры глаза. Персонализированный подход

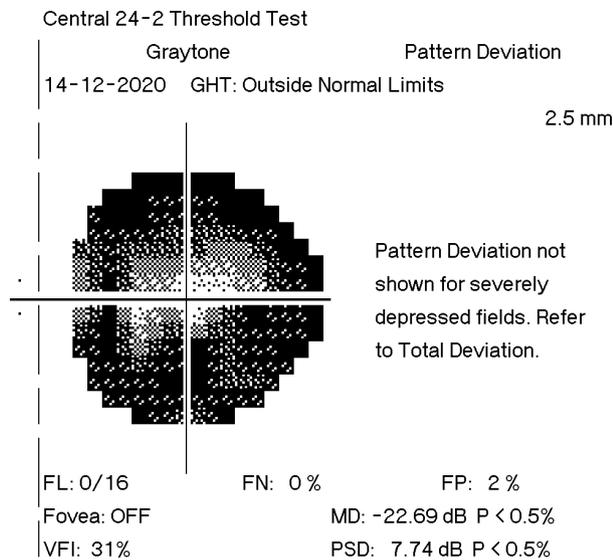


Рис. 6. Пациент А. Поле зрения пациента с ХЗУГ до лечения (с пентоксифиллином)

Fig. 6. Patient A. The field of vision of a patient with chronic angle-closure glaucoma before treatment (with pentoxifylline)

к лечению ЗУГ заключается в улучшении кровообращения в перипапиллярной зоне за счет лечения препаратом Пентоксифиллин в течение 6 месяцев после операции.

ОКТ-ангиография — неинвазивный количественный анализ плотности сосудов — может способствовать

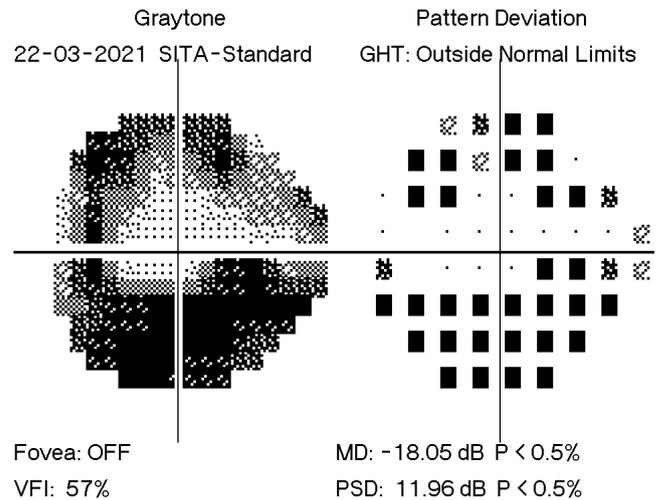


Рис. 7. Пациент А. Поле зрения пациента с ХЗУГ через 3 мес. после лечения (с пентоксифиллином)

Fig. 7. Patient A. The field of vision of a patient with chronic angle-closure glaucoma after treatment (with pentoxifylline)

мониторингу успеха терапии после операции по поводу ЗУГ и смешанной глаукомы.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Бакунина Н.А. — концепция, дизайн исследования, сбор данных и их интерпретация, анализ литературы, написание статьи, финальная обработка;
Колесникова Л.Н. — научное редактирование;
Салмаси Ж.М. — научное редактирование;
Балашова Л.М. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Borkenstein A., Faschinger C., Maier R. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1, and interleukin-1 in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis. *Mol Vis.* 2013;19:2306–2311.
- Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:241–247. DOI: 10.1167/iovs.11-8434
- Маркелова Е.В., Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В., Серебрянная Н.Б. Особенности иммунопатогенеза и дополнительные дифференциальные маркеры первичной открытоугольной и первичной закрытоугольной глаукомы. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016;18(2):613–621. [Markelova E.V., Khokhlova A.S., Kirienko A.V., Filina N.V., Serebryannaya N.B. Features of immunopathogenesis and additional differential markers of primary open-angle and primary closed-angle glaucoma. Health and education in the twenty-first century = *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016;18(2):613–621 (In Russ.).]
- Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Molecular Vision.* 2012;18:431–438.
- Alexandrescu C., Dasalu A.M., Mitulescu C., Panca A. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Maedica.* 2010;5(3):207–213.
- Чухраев А.М., Агарков Н.М., Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Кулабухов А.С., Иванов А.В. Особенности локального интерлейкинового статуса пожилых больных первичной закрытоугольной глаукомой. *Офтальмология.* 2021;18(1):123–128. [Chukhraev A.M., Agarkov N.M., Proshayev K.I., Ilitskiy A.N., Kulabukhov A.S., Ivanov A.V. Features Local Interlacing Status of Elderly Patients with Primary Angle-Closure Glaucoma. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia.* 2021;18(1):123–128 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-1-123-128
- Балашова Л.М., Бакунина Н.А., Гришин В.Л., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Иммуно-гемостатические взаимосвязанные механизмы при первичной глаукоме преимущественно у пожилых пациентов. *Клиническая геронтология.* 2021;27(1–2):37–45. [Balashova L.M., Bakunina N.A., Grishin V.L., Poryadin G.V., Salmasi J.M. Immuno-hemostatic interrelated mechanisms in primary glaucoma mainly in elderly patients. *Clinical gerontology = Klinicheskaya gerontologiya.* 2021; 27(1–2):37–45 (In Russ.).] DOI: 10.26347/1607-2499202101-02037-045
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал Глаукома.* 2017;16(1):87–101. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Subbot A.M., Volzhanin A.V., Germanova V.N., Karlova E.V. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017;16(1):87–101 (In Russ.).]
- Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(2):903–906. DOI: 10.1167/iovs.09-4247
- Saccà S.C., Corazza P., Gandolfi S. Substances of Interest That Support Glaucoma Therapy. *Nutrients.* 2019;11(2):239. DOI: 10.3390/nu11020239
- Karahan M., Kilic D., Guven S. Systemic inflammation in both open-angle and angle-closure glaucoma: role of platelet-to-lymphocyte ratio. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(1):45–48. DOI: 10.4149/BLL_2021_005. PMID: 33393320
- Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3378–3384. DOI: 10.1172/JCI27196
- Li S., Cao W., Han J. The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma. *Oncotarget.* 2017 Mar 25;8(40):68984–68995. DOI: 10.18632/oncotarget.16571
- Bartarena L., Marcocci C., Pinchera A. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1996;81:446–448.
- Balazs C., Kiss E., Vamos A. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;82:1999–2002.
- Kreth S., Ledderose C., Luchting B., Weis F., Thiel M. Immunomodulatory properties of pentoxifylline are mediated via adenosine-dependent pathways. *Shock.* 2010;34(1):10–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181c3e2
- Tong Z., Dai H., Chen B., Abdoh Z., Guzman J., Costabel U. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. *Chest.* 2003 Oct;124(4):1526–1532. DOI: 10.1378/chest.124.4.1526
- Hendry B.M., Stafford N., Arnold A.D., Sangwaiya A., Manglam V., Rosen S.D., Arnold J. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2020 Aug;8(4):631. DOI: 10.1002/prp2.631
- Feily A., Daneshpaj K., Alighadr A. COVID-19: Pentoxifylline as a potential adjuvant treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jul;58(7):406–407. DOI: 10.5414/CP203782
- González-Pacheco H., Amezcua-Guerra L.M., Sandoval J., Arias-Mendoza A. Potential usefulness of pentoxifylline, a non-specific phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory, anti-thrombotic, antioxidant, and anti-fibrogenic properties, in the treatment of SARS-CoV-2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Jul;24(13):7494–7496. DOI: 10.26355/eurrev_202007_21921

21. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan A, Hanifiha M, Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):13733. DOI: 10.1111/dth.13733
22. López-Iranzo F.J., López-Rodas A.M., Franco L., López-Rodas G. Pentoxifylline and Oxypurinol: Potential Drugs to Prevent the “Cytokine Release (Storm) Syndrome” Caused by SARS-CoV-2? *Curr Pharm Des.* 2020;26(35):4515–4521. DOI: 10.2174/138161282666200811180232
23. ter Horst S.A.J., Wagenaar G.T.M., de Boer E., van Gastelen M.A. Pentoxifylline reduced fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury *J. of Applied Physiology.* 2004;97:2014–2019.
24. Kwiecień S., Brzozowski T., Konturek P.C. Gastroprotection by pentoxifylline against stress-induced gastric damage. Role of lipid peroxidation, antioxidant enzymes and proinflammatory cytokines *J. Physiol. Pharmacol.* 2004;55(2):337–355.
25. Бакунина Н.А., Федоров А.А., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Морфологическое обоснование патогенеза закрытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина.* 2021;99(3):198–202. [Bakunina N.A., Fedorov A.A., Balashova L.M., Salmasi Zh.M. Morphological justification of the pathogenesis of angleclosure glaucoma. *Clinical medicine = Klinicheskaya medicina.* 2021;99(3):198–202 (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-198-202

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы
 ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Бакунина Наталья Александровна
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
 Ленинский проспект, 8, Москва, 119049, Российская Федерация
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Колесникова Лидия Николаевна
 кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация

НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей»
 Салмаси Жан Мустафаевич
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической и патологической физиологии
 ул. Пречистенка, 29/14, Москва, 119034, Российская Федерация

ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей»
 Балашова Лариса Маратовна
 доктор медицинских наук, заведующая офтальмологической исследовательской лабораторией; директор
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация
 ул. Пречистенка, 29/14, Москва, 119034, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

N.I. Pirogov City Clinical Hospital No 1
 Pirogov Russian National Research Medical University
 Bakunina Natalia A.
 PhD, ophthalmologist
 Leninskiy ave., 8, Moscow, 117049, Russian Federation
 Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

Pirogov Russian National Research Medical University
 Kolesnikova Lidia N,
 PhD, Associate Professor of ophthalmology department
 Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

International Scientific and Practical Tissue Proliferation Center
 Salmasi Jean M.
 MD, head of pathophysiology department
 Prechistenka str., 29/14, Moscow, 119034, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University
 International Scientific and Practical Tissue Proliferation Center
 Balashova Larisa M.
 MD, head of the ophthalmology research laboratory; director
 Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
 Prechistenka str., 29/14, Moscow, 119034, Russian Federation