

Морфометрическое исследование клеток соединительной ткани склеральных лоскутов при первичной глаукоме в зависимости от уровня ретенции внутриглазной жидкости

Лазарева А.К.¹, Кулешова О.Н.^{1,2}, Айдагулова С.В.², Волчек А.В.², Черных В.В.¹

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Новосибирский филиал

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Morphometric study of the connective tissue cells of scleral flaps in primary glaucoma depending on the level of the aqueous humor retention

Lazareva A.K.¹, Kuleshova O.N.^{1,2}, Aidagulova S.V.², Volchek A.V.², Chernykh V.V.¹

¹S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В резецированных в ходе антиглаукомных операций склеральных лоскутах у 60 пациентов с 6 разными формами первичной глаукомы исследовано содержание клеток соединительной ткани — матрикс-продуцирующих и элементов инфильтрата — с помощью сравнительного морфометрического анализа. Балльная оценка отдельно проксимальной и дистальной зоны склеры при 2 формах глаукомы с претрабекулярным уровнем гидродинамического блока выявила достоверно наибольшее количество матрикс-продуцирующих клеток при врожденной глаукоме по сравнению с закрытоугольной. Анализ 4 форм глаукомы с трабекулярным блоком показал достоверно большее содержание матрикс-продуцирующих клеток вплоть до дистальных отделов дренажных путей при пигментной и псевдоэкссфолиативной глаукоме, что способствует развитию ускоренной ретенции оттока внутриглазной жидкости. Полиморфный характер структурных изменений соединительной ткани дренажной системы глаза определяет целесообразность использования дифференцированного алгоритма при планировании объема оперативного лечения.

Ключевые слова: глаукома, склеральный лоскут, клетки соединительной ткани, морфометрия.

ABSTRACT

In scleral flaps resected during anti-glaucoma surgeries in 60 patients with 6 different forms of primary glaucoma, the content of connective tissue cells — matrix-producing and infiltrate elements — was studied using comparative morphometric analysis. The scoring of the proximal and distal sclera zones separately with 2 forms of glaucoma with a pretrabecular level of the hydrodynamic block revealed a significantly higher number of matrix-producing cells in congenital glaucoma compared with angle-closure one. Analysis of 4 forms of glaucoma with a trabecular block showed a significantly higher content of matrix-producing cells up to the distal drainage pathways in pigmentary and pseudoexfoliation glaucoma which contributes to the development of accelerated retention of the aqueous humor outflow. The polymorphic pattern of structural changes in the connective tissue of the eye drainage system determines the feasibility of using a differentiated algorithm when planning the surgical treatment volume.

Keywords: glaucoma, scleral flap, connective tissue cells, morphometry.

Поступила 31.07.2019
Принята 10.09.2019

*Автор, ответственный за переписку
Айдагулова Светлана Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: s.aydagulova@gmail.com

Received 31.07.2019
Accepted 10.09.2019

*Corresponding author
Aidagulova Svetlana Vladimirovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: s.aydagulova@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Диагноз «Глаукома» объединяет группу заболеваний глаза с различной этиологией и механизмами развития, при этом имеющих ряд общих особенностей в клинических проявлениях [1, 2]. В основе развития глаукомы лежат структурно-функциональные изменения элементов дренажной системы глаза, которые значительно затрудняют или делают невозможным отток внутриглазной жидкости (ВГЖ), приводя к возрастанию внутриглазного давления (ВГД) и гибели ганглиозных клеток сетчатки [2–4]. Применяемые подходы к регуляции ВГД включают, главным образом, ингибирование продукции ВГЖ или оперативное восстановление путей оттока. Хирургическое лечение является наиболее эффективным методом стабилизации глаукомы, но, как показывает практика, особенно при ведении рефрактерных (устойчивых к терапии) форм заболевания, имеет лишь ограниченную эффективность [5–7].

Структурные особенности соединительной ткани дренажной системы глаза и выраженность процессов рубцевания хирургически созданных путей оттока ВГЖ широко варьируют в зависимости от формы глаукомного поражения и определяют стабильность и длительность гипотензивного эффекта [8]. Результатом нарушения регенераторно-репаративного процесса является формирование ретенции ВГЖ по вновь созданным путям оттока и декомпенсация ВГД в короткие сроки. Доминирующая роль в развитии избыточного рубцевания после гипотензивных операций принадлежит местным изменениям соединительной ткани дренажной системы [9, 10]. В ряде случаев формирование путей оттока приобретает патологический характер с избыточной пролиферативной активностью клеток фибробластного ряда [11].

Многообразие форм и клинических проявлений глаукомы диктует необходимость индивидуального подхода при выборе объема оперативного вмешательства. Для этого необходим сравнительный анализ структурных изменений дренажной системы глаза в зависимости от формы глаукомного поражения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный морфометрический анализ содержания клеток соединительной ткани в склеральных лоскутах у пациентов с 6 разными формами первичной глаукомы.

INTRODUCTION

The diagnosis of “Glaucoma” combines a group of eye diseases with various etiology and development mechanisms while having a number of common features in clinical manifestations [1, 2]. The development of glaucoma is based on structural and functional changes in the elements of the eye drainage system which significantly impede or make it impossible for the outflow of aqueous humor (AH) leading to an increase in intraocular pressure (IOP) and death of retinal ganglion cells [2–4]. Applied approaches to the regulation of IOP include, mainly, inhibition of the production of AH or the operative restoration of outflow pathways. Surgical treatment is the most effective method for stabilizing glaucoma but, as practice shows, especially when managing refractory (therapy-resistant) forms of the disease it has only limited effectiveness [5–7].

The structural features of the connective tissue of the eye drainage system and the intensity of the scarring processes of the surgically created outflow pathways of the AH widely vary depending on the form of glaucoma lesion and determine the stability and duration of the hypotensive effect [8]. The result of the damage of the regenerative-reparative process is the formation of AH retention along the newly created outflow pathways and IOP decompensation in a short time. The dominant role in the development of excessive scarring after antihypertensive operations belongs to local changes in the connective tissue of the drainage system [9, 10]. In some cases, the formation of outflow pathways becomes pathological with excessive proliferative activity of fibroblast cells [11].

The variety of forms and clinical manifestations of glaucoma dictates the need for an individual approach when choosing the volume of surgical intervention. This requires a comparative analysis of structural changes in the drainage system of the eye, depending on the form of glaucoma lesion.

AIM OF THE RESEARCH

To perform a comparative morphometric analysis of the content of connective tissue cells in scleral flaps in patients with 6 different forms of primary glaucoma.

MATERIALS AND METHODS

The work was performed on surgical material (60 scleral flaps) obtained during antihypertensive operations in patients with 6 different forms of primary glaucoma: congenital (CG), angle-closure

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на операционном материале (60 склеральных лоскутов), полученном при проведении гипотензивных операций у пациентов с 6 разными формами первичной глаукомы: врожденной (ВГ), закрытоугольной (ЗУГ), ювенильной (ЮГ), простой открытоугольной (ПОУГ), псевдоэкссфолиативной (ПЭГ) и пигментной (ПГ). Исследовано по 10 склеральных лоскутов в каждой группе. Применяли принцип локализации сопротивления оттоку ВГЖ — по системе «блоков»: претрабекулярный, трабекулярный и интрасклеральный уровни ретенции ВГЖ. В случае блокирования доступа к фильтрационной зоне («претрабекулярная» ретенция) структурные составляющие самой дренажной системы глаза не изменены; «трабекулярная» ретенция связана с поражением интрамуральных путей оттока; также возможно блокирование путей оттока в интрасклеральных коллекторах [12].

Дизайн исследования был выбран в соответствии с данной классификацией: сравнивали между собой формы глаукомы в пределах групп с претрабекулярным и трабекулярным блоком — ВГ сравнивали с ЗУГ ввиду наличия претрабекулярного блока, ЮГ и ПОУГ противопоставлялись ПЭГ и ПГ, для которых причиной повышения ВГД служил блок оттоку ВГЖ на уровне трабекулы и шлеммова канала (рис. 1).

Хирургическое лечение пациентов проведено в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ

(ACG), juvenile (JG), simple open-angle (SOAG), pseudoexfoliation (PEG) and pigmentary (PG). Ten scleral flaps in each group were examined. The principle of localization of resistance to the outflow of the AH was applied — along the system of “blocks”: pre-trabecular, trabecular and intrascleral levels of the AH retention. In the case of blocking access to the filtration zone (“pre-trabecular” retention), the structural components of the eye drainage system itself are not changed; “trabecular” retention is associated with damage of the intramural outflow pathways; blocking outflow pathways in intrascleral reservoirs is also possible [12].

The design of the study was chosen in accordance with this classification: the forms of glaucoma were compared among groups with a pre-trabecular and trabecular block — CG was compared with a ACG due to the presence of a pre-trabecular block, the JG and the SOAG were contrasted with PEG and PG, for which the reason of increase of IOP was the block of the outflow of AH at the level of the trabecula and Schlemm’s canal (Fig. 1).

Surgical treatment of the patients was performed in S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch. Patients signed an informed consent to treatment and the use of the results of the study for scientific purposes. The study was approved by the Ethics Committee of S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Novosibirsk) (protocol No. 5 dated 18.12.2013).

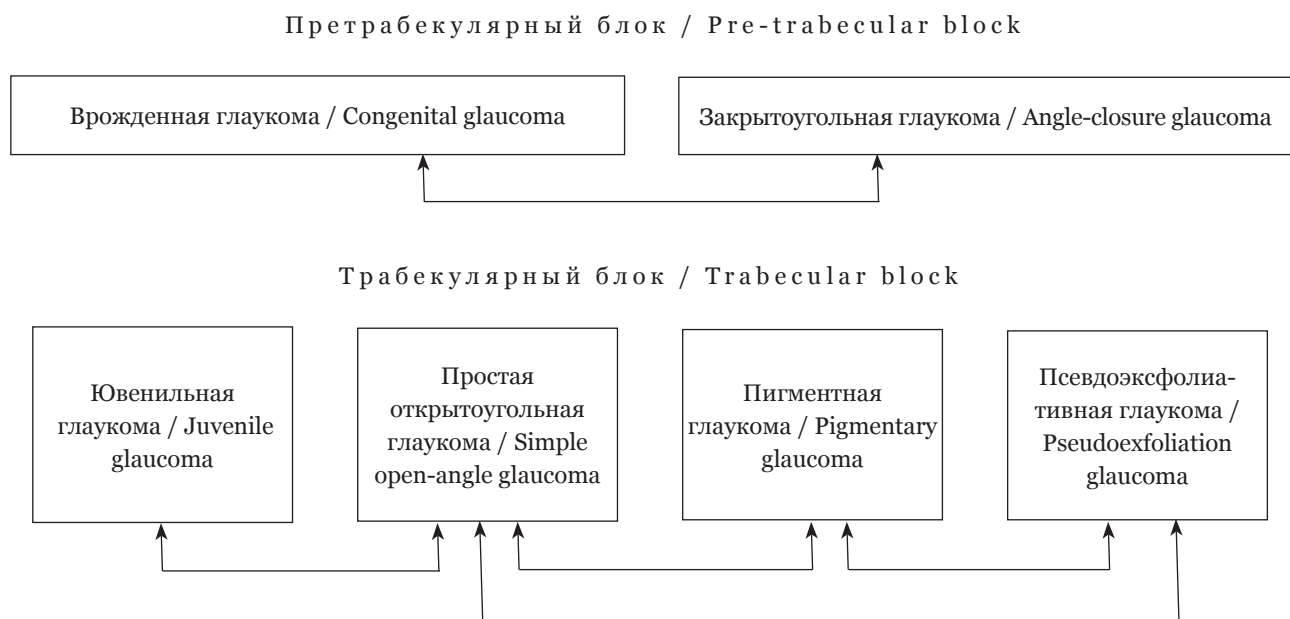


Рис. 1. Дизайн морфометрического анализа
Fig. 1. Morphometric analysis design

«МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» (МНТК «Микрохирургия глаза», Новосибирск). Пациентами подписано информированное согласие на лечение и использование результатов исследования в научных целях. Исследование одобрено Этическим комитетом МНТК «Микрохирургия глаза» (Новосибирск) (протокол № 5 от 18.12.2013).

Резецированные склеральные лоскуты имели форму треугольника, базис которого обращен к шлеммову каналу. Образцы операционного материала включали в себя часть трабекулы, внутреннюю стенку шлеммова канала, юстаканаликулярную ткань и глубокие слои склеры (рис. 2). К проксимальной склере относили прилежащие к шлеммову каналу и юстаканаликулярному региону участки (треть длины образца), к дистальной — более удаленные участки.

Образцы склеры фиксировали в охлажденном до 4 °С 4% растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллони. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса и по Ван Гизону. Полутонкие срезы окрашивали 1% водным раствором толуидинового синего. Светооптическое морфометрическое исследование проводили с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (C. Zeiss).

The resected scleral flaps had the shape of a triangle the basis of which faces the Schlemm's canal. Samples of surgical material included a part of the trabecula, the inner wall of the Schlemm's canal, juxtacanalicular tissue and deep layers of the sclera (Fig. 2). The proximal sclera included the areas adjacent to the Schlemm's canal and the juxtacanalicular region (one third of the sample length) and the more distant areas to the distal one.

Samples of sclera were fixed in a 4% solution of paraformaldehyde cooled to 4°C, prepared in Milonig phosphate buffer. Paraffin sections 4–5 µm thick were stained with hematoxylin and eosin in combination with the Perls reaction and according to Van Gieson. Semi-thin sections were stained with 1% aqueous solution of toluidine blue. The light-optical morphometric study was carried out using an Axio Scope.A1 microscope with an AxioCam MRc5 camera (C. Zeiss).

In a morphometric study of paraffin and semi-thin sections of scleral flaps with a magnification of 480 the numerical density of matrix-producing cells (fibroblasts-fibrocytes) and infiltrate cells (macrophages, lymphocytes, mast cells) was studied using the technique [14, 15] separately at the focal points of the proximal and distal sclera. For matrix-producing cells (MPC): 0 points — single cells, 1 point — from 3 to 6 cells, 2 points — from

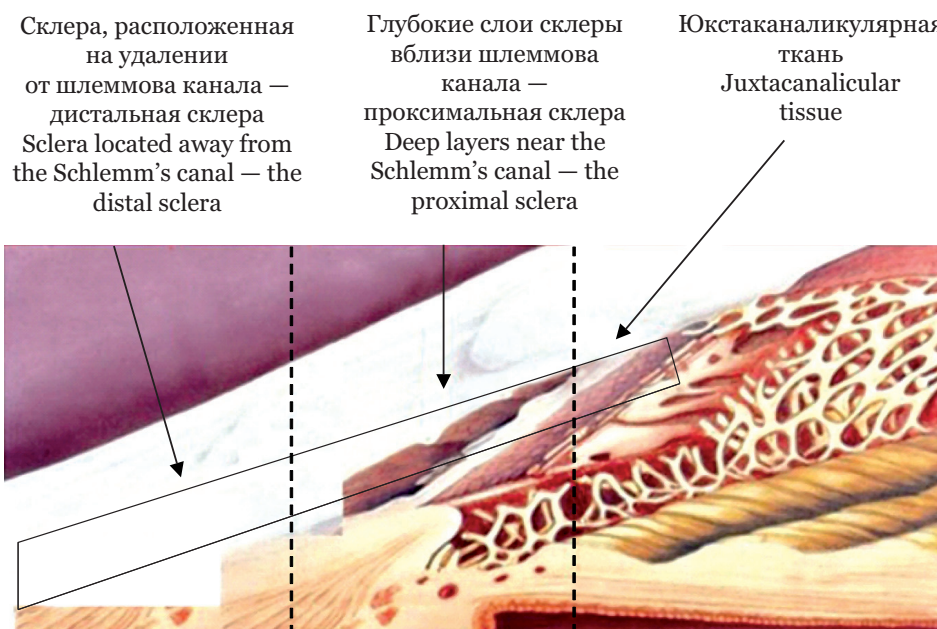


Рис. 2. Схематичное изображение резецированного склерального лоскута: фокусы юстаканаликулярной ткани, дистальной и проксимальной склеры [13]

Fig. 2. Schematic representation of a resected scleral flap: foci of juxtacanalicular tissue, distal and proximal sclera [13]

При морфометрическом исследовании парафиновых и полутонких срезов склеральных лоскутов при увеличении 480 изучена численная плотность матрикс-продуцирующих клеток (фибробласты-фиброциты) и клеток инфильтра (макрофаги, лимфоциты, тучные клетки) с помощью методики [14, 15] отдельно в фокусах проксимальной и дистальной склеры. Для матрикс-продуцирующих клеток (МПК): 0 баллов — одиночные клетки, 1 балл — от 3 до 6 клеток, 2 балла — от 7 до 15 клеток и 3 балла — более 15 клеток. Для клеток инфильтра: 0 баллов — нет клеток, 1 балл — от 1 до 3 клеток, 2 балла — от 3 до 10 клеток и 3 балла — более 10 клеток.

Для попарного сравнения групп и с акцентом на претрабекулярный и трабекулярный блоки оттока ВГЖ применяли методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовали критерий Манна — Уитни. Достоверными считали различия с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше (т. е. $p \leq 0.05$). Данные графически представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При морфометрическом анализе группы с претрабекулярным блоком количество матрикс-продуцирующих клеток было достоверно больше в проксимальной ($p = 0.0003$) и дистальной склере ($p = 0.0032$) в группе ВГ по сравнению с ЗУГ, по-видимому, в связи с молодым возрастом пациентов и исходно высоким пролиферативным потенциалом фибробластов склеры (рис. 3). Не было получено достоверного отличия по количеству клеточного инфильтрата дистальной и проксимальной склеры между ВГ и ЗУГ.

При сравнительном анализе групп ПОУГ и ЮГ не было получено достоверного отличия по количеству клеток инфильтрата и матрикс-продуцирующих клеток дистальной и проксимальной склеры. В то же время при ПОУГ выявлено достоверно меньшее количество матрикс-продуцирующих клеток, чем при других формах глаукомы с трабекулярным блоком (ПЭГ и ПГ), а также меньшее количество как матрикс-продуцирующих клеток, так и мононуклеарных клеток инфильтрата в сравнении с ПГ, что свидетельствует о незначительной роли матрикса в

7 to 15 cells and 3 points — more than 15 cells. For infiltrate cells: 0 points — no cells, 1 point — from 1 to 3 cells, 2 points — from 3 to 10 cells and 3 points — more than 10 cells.

For pairwise comparison of groups and with an emphasis on pre-trabecular and trabecular blocks of the outflow of AH methods of nonparametric statistics were used. To assess the significance of differences between the two groups the Mann — Whitney test was used. The differences were considered significant with a confidence level of 95% and higher (i.e. $p \leq 0.05$). Data are graphically presented as median and interquartile range. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2019 and MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

RESULTS AND DISCUSSION

In the morphometric analysis of the group with a pre-trabecular block the number of matrix-producing cells was significantly higher in the proximal ($p = 0.0003$) and distal sclera ($p = 0.0032$) in the CG group compared with ACG, apparently, due to the young age of the patients and the initial high proliferative potential of scleral fibroblasts (Fig. 3). There was no significant difference in the number of cell infiltrate of the distal and proximal sclera between the CG and the ACG.

In a comparative analysis of SOAG and JG groups there was no significant difference in the number of infiltrate cells and matrix-producing cells of the distal and proximal sclera. At the same time, the SOAG revealed a significantly fewer number of matrix-producing cells than other forms of glaucoma with a trabecular block (PEG and PG), as well as a fewer number of both matrix-producing cells and mononuclear infiltrate cells in comparison with PG that indicates an insignificant role of the matrix in the development of retention of the outflow of AH with a very common “simple” form of glaucoma lesion.

In PG compared with SOAG, the number of matrix-producing cells both in proximal ($p = 0.0464$) and in distal sclera ($p = 0.0001$) significantly prevailed (Fig. 4). In addition, the number of infiltrate cells of proximal ($p = 0.0033$) and distal sclera ($p = 0.0005$) prevailed significantly in PG which can be explained by the response of connective tissue cells to multiple melanin granules (Fig. 5).

In addition, with PG ($p = 0.001$) and PEG ($p = 0.0197$) significant differences were obtained

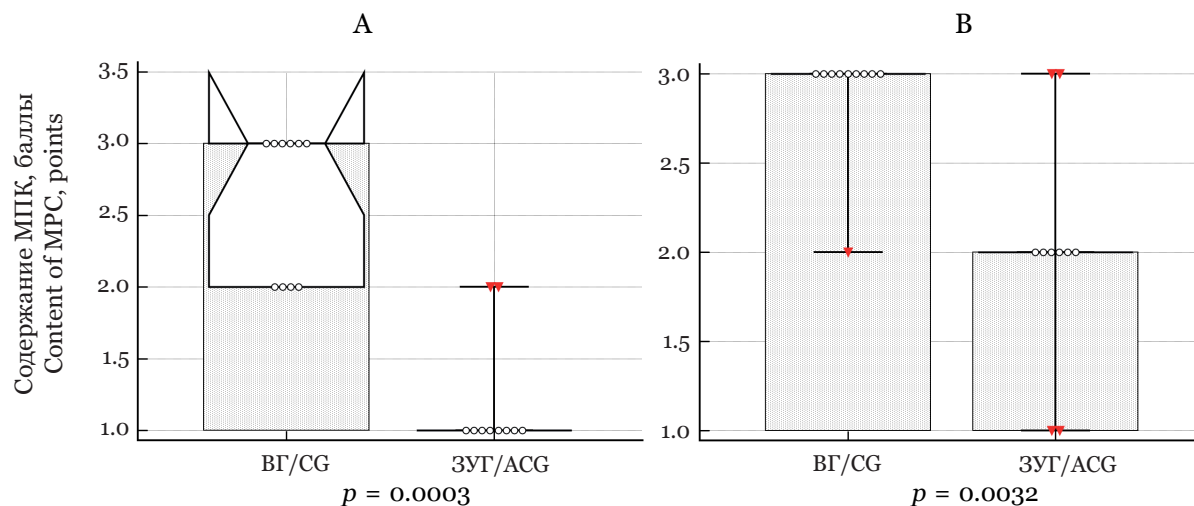


Рис. 3. Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток при ВГ и ЗУГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 3. Morphometric analysis of matrix-producing cells in CG and ACG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

развитии ретенции оттока ВГЖ при весьма распространенной «простой» форме глаукомного поражения.

При ПГ в сравнении с ПОУГ достоверно преваляло количество матрикс-продуцирующих клеток как в проксимальной ($p = 0.0464$), так и дистальной склере ($p = 0.0001$) (рис. 4). Кроме того, при ПГ достоверно преобладало количество клеток инфильтрата проксимальной ($p = 0.0033$) и дистальной склеры ($p = 0.0005$), что может объясняться ответной реакцией клеток соединительной ткани на множественные гранулы меланина (рис. 5).

from SOAG in the number of matrix-producing cells of the distal sclera which indicates a high proliferative potential and a greater likelihood of fibrous lesion of the intrascleral outflow pathways up to this region.

In PG in comparison with PEG, the number of mononuclear cells of the infiltrate (Fig. 6) in the proximal ($p = 0.0033$) and distal sclera ($p = 0.0080$) was significantly prevailing and the number of matrix-producing cells of distal sclera ($p = 0.0481$) also prevailed (Fig. 7). Herewith, no significant differences were found in the number of matrix-producing cells of the proximal sclera between PG and PEG.

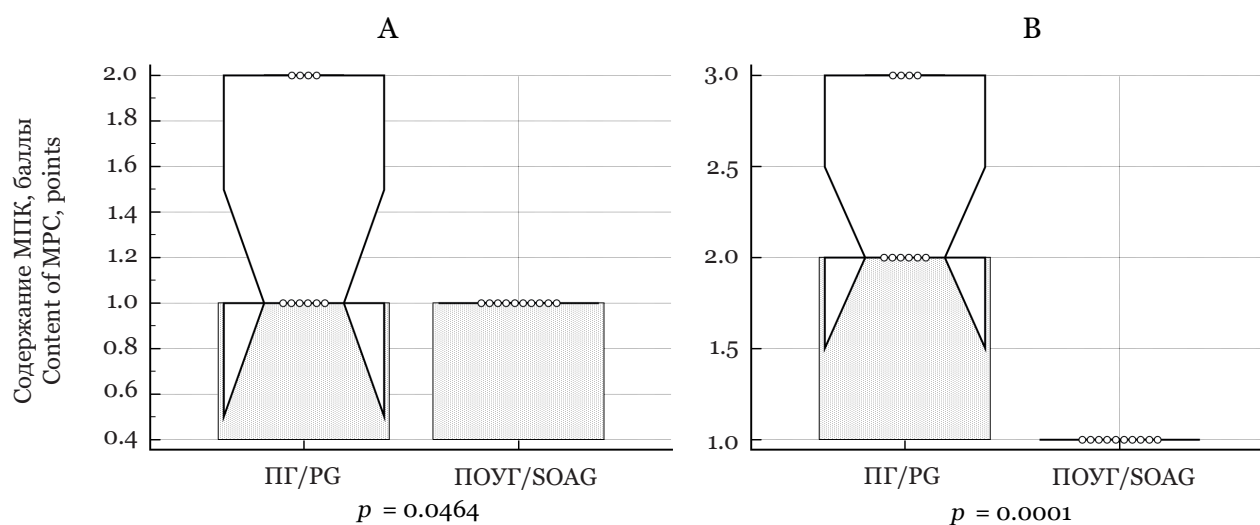


Рис. 4. Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток при ПГ и ПОУГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 4. Morphometric analysis of matrix-producing cells in PG and SOAG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

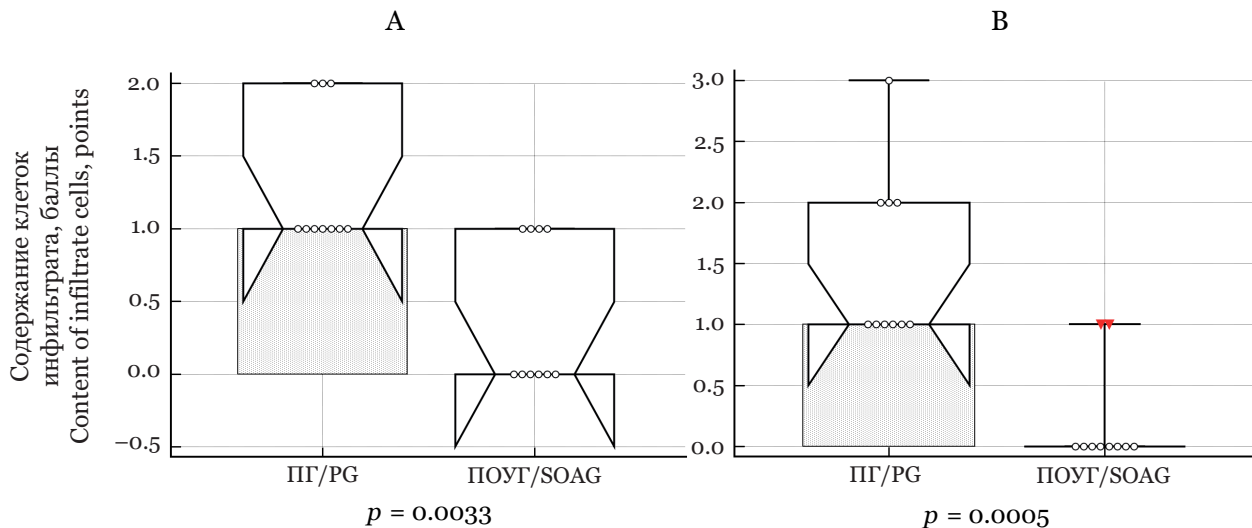


Рис. 5. Морфометрический анализ клеток инфильтрата при ПГ и ПОУГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 5. Morphometric analysis of infiltrate cells in PG and SOAG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

Кроме того, при ПГ ($p = 0.001$) и ПЭГ ($p = 0.0197$) получены достоверные отличия от ПОУГ по количеству матрикс-продуцирующих клеток дистальных отделов склеры, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале и большей вероятности фиброзного поражения интрасклеральных путей оттока вплоть до данного региона.

При ПГ в сравнении с ПЭГ достоверно преобладало количество мононуклеарных клеток инфильтрата (рис. 6) в проксимальной ($p = 0.0033$) и дистальной склере ($p = 0.0080$), а также преобладало количество матрикс-продуцирующих

Glaucoma is characterized by the existence of a number of pathogenetic factors both a primary increase in IOP and a relapse of ophthalmic hypertension in the postoperative period. A significant role in the pathogenesis of various forms of glaucoma and in the prognosis of a postoperative outcome is assigned to changes in the connective tissue of the eye drainage system [16]. The intensity of regenerative reactions in the area of the hypotensive operation determines the speed and degree of obliteration of newly created outflow pathways of AH [17]. Reparative regeneration is a multicomponent process due to the complex response of connective

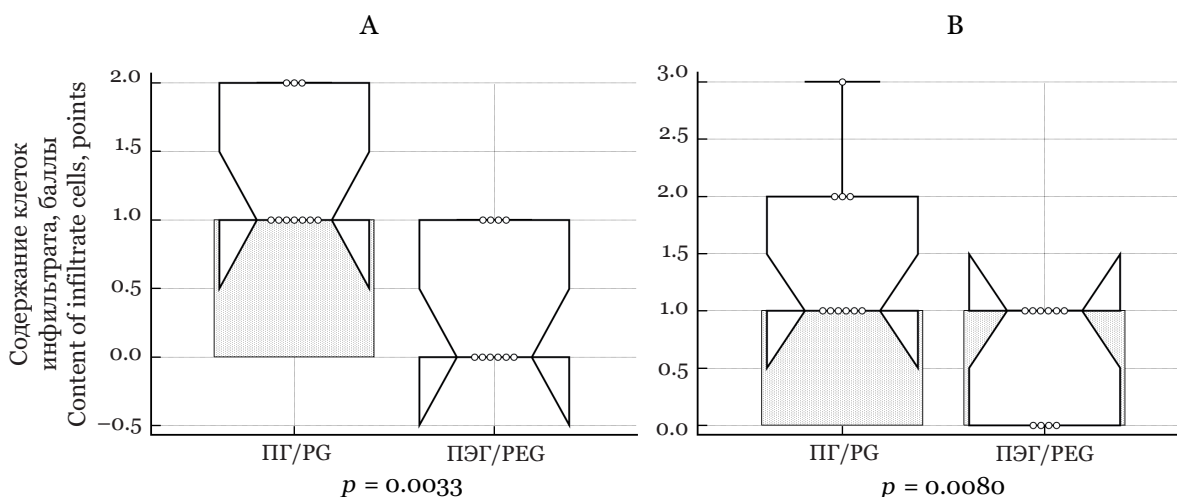


Рис. 6. Морфометрический анализ клеток инфильтрата при ПГ и ПЭГ:

А — в проксимальной склере; В — в дистальной склере

Fig. 6. Morphometric analysis of infiltrate cells in PG and PEG:

А — in the proximal sclera; В — in the distal sclera

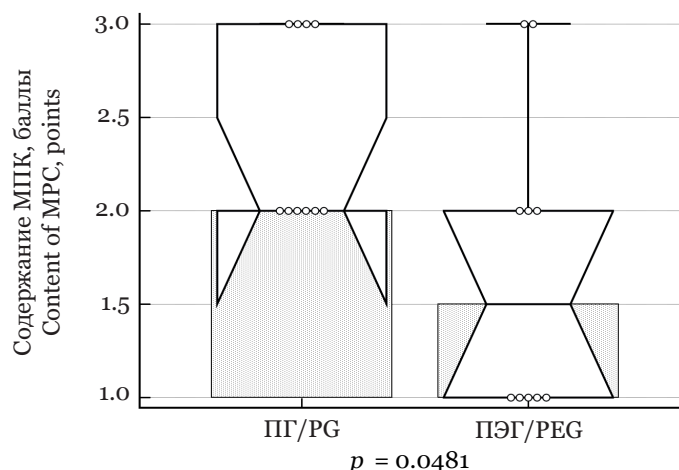


Рис. 7. Морфометрический анализ матрикс-продуцирующих клеток дистальной склеры при ПГ и ПЭГ
Fig. 7. Morphometric analysis of matrix-producing cells of the distal sclera in PG and PEG

клеток дистальной склеры ($p = 0.0481$) (рис. 7). При этом не обнаружено достоверных различий по количеству матрикс-продуцирующих клеток проксимальных отделов склеры между ПГ и ПЭГ.

Для глаукомы характерно существование ряда патогенетических факторов как первичного повышения ВГД, так и рецидива офтальмогипертензии в послеоперационном периоде. Значимую роль в патогенезе различных форм глаукомы и в прогнозе послеоперационного исхода отводят изменениям соединительной ткани дренажной системы глаза [16]. Выраженность регенераторных реакций в зоне гипотензивной операции определяет скорость и степень облитерации вновь созданных путей оттока ВГЖ [17]. Репаративная регенерация является многокомпонентным процессом, обусловленным комплексным ответом соединительной ткани с участием клеток и различных медиаторов. Образование рубцовой ткани может объясняться как ингибированием восстановительного механизма, так и избыточными репаративными стимулами [18].

По данным гистологического изучения склеральных лоскутов пациентов с разными формами глаукомы исследовано remodelирование соединительной ткани склеры в зависимости от уровня ретенции ВГЖ. ВГ отличается наибольшее количество матрикс-продуцирующих клеток в сравнении с ЗУГ, что позволяет говорить о высоком пролиферативном потенциале склеры, вероятнее всего, связанном с возрастом. При ЮГ и ПОУГ не выявлено достоверных отличий по количеству матрикс-продуцирующих клеток и клеток инфильтрата, что показывает незначительную роль матрикса склеры в развитии ретенции ВГЖ. При ПГ и при ПЭГ получены достоверные отличия от

tissue with the participation of cells and various mediators. The formation of scar tissue can be explained both by inhibition of the repair mechanism and by excessive reparative stimuli [18].

According to a histological study of scleral flaps of patients with different forms of glaucoma, remodeling of connective tissue of the sclera was studied depending on the level of AH retention. CG is featured by the largest number of matrix-producing cells in comparison with ACG which suggests a high proliferative potential of the sclera, most likely associated with age. In JG and SOAG no significant differences were found in the number of matrix-producing cells and infiltrate cells which shows an insignificant role of the sclera matrix in the development of AH retention. In PG and PEG significant differences from SOAG were obtained in the number of sclera matrix-producing cells which indicates a high proliferative potential and a greater likelihood of excessive fibrosis of the outflow pathways (Fig. 8). In addition, in PG, as compared with SOAG and PEG, the number of mononuclear cells prevailed which can be explained by a response to multiple pathological inclusions. In this case, accelerated obliteration of the outflow pathways of AH may be associated with high proliferative and biosynthetic activity of fibroblasts stimulated by mediators of melanophages of the drainage system.

Thus, it can be assumed that depending on the level of the hydrodynamic block the degree of damage of the outflow pathway of AH will be determined by a combination of the properties of the resident cell composition, as well as the degree of mononuclear recruitment and activation of stromal matrix-producing cells.

The revealed changes cause the development of increased resistance to the outflow of AH which determines the specifics of the postoperative tissue

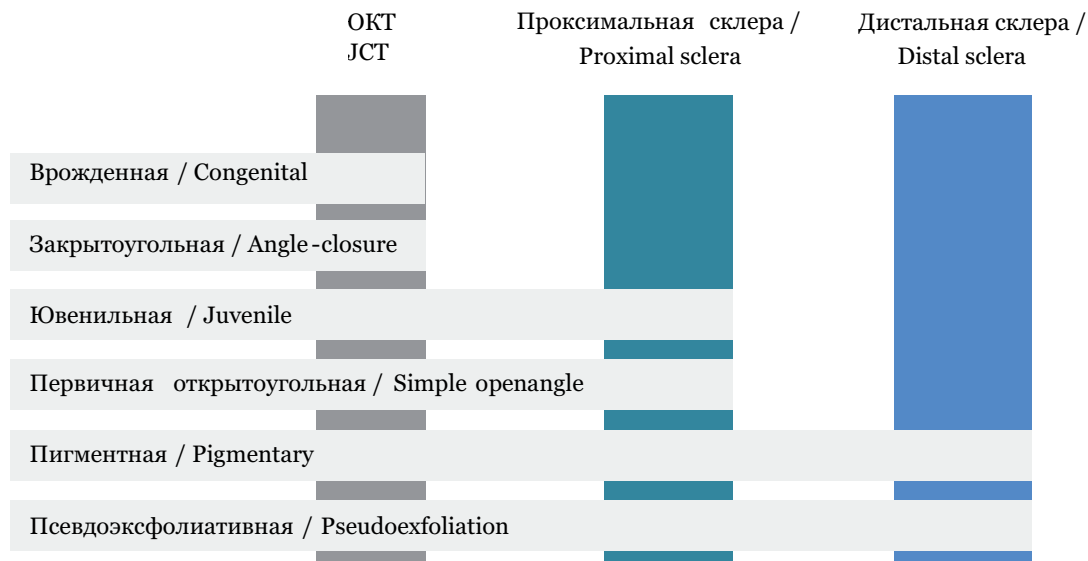


Рис. 8. Степень поражения дренажной системы глаза в зависимости от формы глаукомы (ЮКТ — юстаканаликулярная ткань)

Fig. 8. The degree of lesion of the eye drainage system depending on the form of glaucoma (JCT — juxtacanalicular tissue)

ПОУГ по количеству матрикс-продуцирующих клеток склеры, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале и большей вероятности избыточного фиброобразования путей оттока (рис. 8). Кроме того, при ПГ в сравнении с ПОУГ и ПЭГ превалировало количество мононуклеарных клеток, что может объясняться ответной реакцией на множественные патологические включения. В данном случае ускоренная облитерация путей оттока ВГЖ может быть связана с высокой пролиферативной и биосинтетической активностью фибробластов, стимулируемых медиаторами меланофагов дренажной системы.

Таким образом, можно предположить, что в зависимости от уровня гидродинамического блока степень поражения путей оттока ВГЖ будет определяться сочетанием свойств резидентного клеточного состава, а также степенью рекрутирования мононуклеарных и активацией стромальных матрикс-продуцирующих клеток.

Выявленные изменения обуславливают развитие повышенной резистентности оттоку ВГЖ, что определяет специфику послеоперационной тканевой реакции и, соответственно, детерминирует рефрактерность глаукомного процесса. Структурные изменения соединительной ткани дренажной системы глаза при разных формах глаукомы носят полиморфный характер, что подтверждает целесообразность использования дифференцированного алгоритма при планировании объема оперативного лечения. При созда-

reaction and, respectively, determines the refractiveness of the glaucoma process. Structural changes in the connective tissue of the eye drainage system with different forms of glaucoma are polymorphic in nature that which confirms the advisability of using a differentiated algorithm when planning the volume of surgical treatment. When creating artificial pathways of the outflow of AH it is necessary to take into account the level of the hydrodynamic block and to reach intact scleral areas.

CONCLUSION

According to comparative morphometric analysis, statistically significant differences in the numerical density of matrix-producing cellular elements and cellular infiltrate in different forms of glaucoma were revealed which indicates a high pathogenetic significance of changes in the connective tissue of the eye drainage system in the glaucoma process. Clinical polymorphism and the diversity of glaucoma's forms explain the absence of a universal surgical aid. The degree of damage to the pathways of the AH outflow is determined by the number of matrix-producing cells, as well as the degree of recruitment of mononuclear cells which must be taken into account when developing pathogenetically substantiated, personalized approaches to the surgical treatment of patients with glaucoma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

нии искусственных путей оттока ВГЖ необходимо учитывать уровень гидродинамического блока и достигать интактных участков склеры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным сравнительного морфометрического анализа выявлены статистически достоверные различия численной плотности матрикс-продуцирующих клеточных элементов и клеточного инфильтрата при разных формах глаукомы, что свидетельствует о высокой патогенетической значимости изменений соединительной ткани дренажной системы глаза в глаукомном процес-

се. Клинический полиморфизм и многообразие форм глаукомы объясняет отсутствие универсального оперативного пособия. Степень поражения путей оттока ВГЖ определяется количеством матрикс-продуцирующих клеток, а также степенью рекрутирования моноклеарных клеток, что необходимо учитывать при разработке патогенетически обоснованных, персонализированных подходов к хирургическому лечению пациентов с глаукомой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.
2. Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В. и др. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы // Клин. офтальмология. 2019. № 2. С. 81–86.
3. Carreon T., Merwe E., Fellman R. L. et al. Aqueous outflow — a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins // *Prog. Retin. Eye Res.* 2017. Vol. 57. P. 108–133.
4. Huang A.S., Francis B.A., Weinreb R.N. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review // *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018. Vol. 46. P. 158–168.
5. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review // *JAMA.* 2014. Vol. 311 (18). P. 1901–1911.
6. Johnson M. What controls aqueous humor outflow? // *Exp. Eye Res.* 2006. Vol. 82. P. 545–557.
7. Lu L.J., Hall L., Liu J. Improving glaucoma surgical outcomes with adjunct tools // *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2018. Vol. 12 (1). P. 19–28.
8. Лазарева А.К., Ташлыкova Е.А., Айдагулова С.В., Кулешова О.Н., Черных В.В. Полиморфизм изменений дренажной системы глаза при глаукоме // Сиб. научн. мед. журн. 2018. Т. 38 (5). С. 32–37.
9. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В. и др. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Бюл. сиб. медицины. 2019. Т. 18 (1). С. 257–265.
10. Кулешова О.Н., Лазарева А.К., Айдагулова С.В. и др. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэкзофиальной глаукомой // Сиб. научн. мед. журн. 2014. Т. 34 (3). С. 56–60.
11. Stahnke T., Lobler M., Kastner C. et al. Different fibroblast subpopulations of the eye: a therapeutic target to prevent postoperative fibrosis in glaucoma therapy // *Exp. Eye Res.* 2012. Vol. 100. P. 88–97.
12. Краснов М.М. Патогенетические формы глаукомы и принципы их хирургического лечения // Вестн. офтальмологии. 1965. № 5. С. 29–35.

REFERENCES

1. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. (eds.) (2015). *National Guide to Glaucoma: for Practitioners*. Moscow, 456 p. In Russ.
2. Eriчев V.P., Onishchenko A.L., Kuroyedov A.V. et al. (2019). Ophthalmic risk factors for primary open-angle glaucoma. *Rus. J. Clin. Ophthalmol.*, 2, 81–86. In Russ.
3. Carreon T., Merwe E., Fellman R. L. et al. (2017). Aqueous outflow — a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog. Retin. Eye Res.*, 57, 108–133.
4. Huang A.S., Francis B.A., Weinreb R.N. (2018). Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 46, 158–168.
5. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 311 (18), 1901–1911.
6. Johnson M. (2006). What controls aqueous humor outflow? *Exp. Eye Res.*, 82, 545–557.
7. Lu L.J., Hall L., Liu J. (2018). Improving glaucoma surgical outcomes with adjunct tools. *J. Curr. Glaucoma Pract.*, 12 (1), 19–28.
8. Lazareva A.K., Tashlykova E.A., Aidagulova S.V., Kuleshova O.N., Chernykh V.V. (2018). Polymorphism of eye drainage system changes in glaucoma. *Siberian Sci. Med. J.*, 38 (5), 32–37.
9. Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V. et al. (2019). Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bul. Siberian Med.*, 18 (1), 257–265.
10. Kuleshova O.N., Lazareva A.K., Aidagulova S.V. et al. (2014). Scleral connective tissue features in re-operated patients with primary open-angle pseudoexfoliative glaucoma. *Siberian Sci. Med. J.*, 34 (3), 56–60.
11. Stahnke T., Lobler M., Kastner C. et al. (2012). Different fibroblast subpopulations of the eye: a therapeutic target to prevent postoperative fibrosis in glaucoma therapy. *Exp. Eye Res.*, 100, 88–97.
12. Krasnov M.M. (1965). Pathogenetic forms of glaucoma and principles of their surgical treatment. *Russ. Annals of Ophthalmology*, 5, 29–35. In Russ.
13. Shields M.B. (1998). *Color Atlas of Glaucoma*. Baltimore: Williams & Wilkins, 250 p.
14. Disep B., Innes B.A., Cochrane H.R. (2004). Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis. *Histopathology*, 45 (6), 625–632.

13. Shields M.B. Color Atlas of Glaucoma. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 250 p.
14. Disep B., Innes B.A., Cochrane H.R. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis // *Histopathology*. 2004. Vol. 45 (6). P. 625–632.
15. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 66 (5). P. 410–415.
16. Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В. Клинико-морфологические особенности дренажной системы глаза у пациентов с глаукомой // *Медицина и образование в Сибири*. 2013. № 4. С. 36.
17. Vranka J.A., Staverosky J.A., Reddy A.P. et al. Biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018. Vol. 59. P. 246–259.
18. Hollo G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules // *Dev. Ophthalmol.*, 59, 80–89.
15. Kitaya K., Yasuo T. (2011). Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 66 (5), 410–415.
16. Lazareva A.K., Kuleshova O.N., Aidagulova S.V. (2013). Clinical and morphological features of eye drainage systems at patients with glaucoma. *Medicine and Education in Siberia*, 4, 36.
17. Vranka J.A., Staverosky J.A., Reddy A.P. et al. (2018). Biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 59, 246–259.
18. Hollo G. (2017). Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Dev. Ophthalmol.*, 59, 80–89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарева Анастасия Константиновна — врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

Кулешова Ольга Николаевна — д-р мед. наук, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-офтальмолог Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

Айдагулова Светлана Владимировна — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Волчек Александр Викторович — младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Черных Валерий Вячеславович — д-р мед. наук, профессор, директор Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

Образец цитирования: Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В., Волчек А.В., Черных В.В. Морфометрическое исследование клеток соединительной ткани склеральных лоскутов при первичной глаукоме в зависимости от уровня ретенции внутриглазной жидкости // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 4. С. 75–85.

ABOUT THE AUTHORS

Lazareva Anastasia Konstantinovna — Ophthalmologist, S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch.

Kuleshova Olga Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department, Novosibirsk State Medical University; Ophthalmologist, S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch.

Aidagulova Svetlana Vladimirovna — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Cell Biology and Fundamental Principles of Reproduction, Novosibirsk State Medical University.

Volchek Aleksandr Viktorovich — Junior Researcher, Laboratory of Cell Biology and Fundamental Principles of Reproduction, Novosibirsk State Medical University.

Chernykh Valeryi Vyacheslavovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch.

Citation example: Lazareva A.K., Kuleshova O.N., Aidagulova S.V., Volchek A.V., Chernykh V.V. (2019). Morphometric study of the connective tissue cells of scleral flaps in primary glaucoma depending on the level of the aqueous humor retention. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 75–85.