

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Сас Ольга Сергіївна

УДК 617.7-007.681-06:617.7-008.818-073:617.713/.715-018-089-039

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПЕРИЛІМБАЛЬНИХ ТКАНИН ОКА ПРИ
ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ
(клінічне дослідження)**

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

О. С. Сас
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Шаргородська Ірина Василівна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Сас О. С. Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому (клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2025.

Дисертація присвячена розв'язанню актуального завдання сучасної офтальмології – дослідити стан перилімбальних тканин ока та біохімічних маркерів крові (LOX1, TGFb2 та pNF-H) при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому, щоб визначити фактори ризику розвитку декомпенсації внутрішньоочного тиску та оптимізувати діагностику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного антиглаукомного втручання.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Глаукома спричинює сліпоту в людей в усьому світі і в Україні зокрема. Після катаракти це друга основна причина сліпоти, яка зазвичай є незворотною. За оцінками ВООЗ, 57,5 мільйона населення Земної кулі хворіє на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) і, очікується, що до 2040 року це число досягне 111,8 мільйона людей (Allison K. et al., 2020; Ricca A. et al., 2020).

На жаль, протягом останніх п'яти років глаукома посідає перше місце серед причин інвалідності по зору в Україні. Така негативна ситуація зумовлена безсимптомним перебігом субклінічних та початкових стадій захворювання та цілою низкою медичних та соціальних факторів. Найбільш поширеним типом як у Сполучених Штатах Америки, так і в Україні, є первинна відкритокутова глаукома (Weinreb R.N. et al., 2016; Риков С.О. та ін., 2019). Первинна відкритокутова глаукома – це багатофакторне хронічне нейродегенеративне захворювання, яке характеризується набутою втратою гангліозних клітин сітківки та в подальшому атрофією зорового нерва (Сердюк В.М. та ін., 2021). Хоча патогенез глаукоми повністю не вивчений, відомо, що рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ)

взаємопов'язаний із загибеллю гангліозних клітин сітківки (Burton M. J. et al., 2024). Ні суттєві успіхи в хірургічному лікуванні глаукоми, ні розробка нових мініінвазивних оперативних втручань та значне розширення арсеналу медикаментозних гіпотензивних засобів не мають змоги зупинити її постійний прогрес (Rolim-de-Moura C.R. et al., 2022; Бездітко П.А. та ін., 2022; Шаргородська І.В., 2003).

Огляд світової та вітчизняної літератури свідчить про те, що у хворих на ПВКГ клітинність трабекулярної сітки (ТС) знижується, а це призводить до зниження фізіологічної функції тканини ТС (Keller K.E. et al., 2022; Завгородня Н.Г., 2022; Цибульська Т.Є., 2021). Дисфункція та блокування цього основного шляху можуть спричинити підвищений опір відтоку, підвищення ВОТ і, зрештою, розвиток глаукоми (Dietze J, et al., 2024). Попередні дослідження свідчать, що саме ділянка внутрішньої стінки Шлеммового каналу в поєднанні з юстаканальцевою тканиною – є основним місцем опору відтоку (Buffault J. et al., 2020; Віт В.В., 2018). На основі аналізу праць останніх років з'ясувалося, що кількість необхідних реопераційних втручань у хворих на глаукому становить близько 50% (Jia et al., 2022; Ул'янова Н.А. та ін., 2019). Однак, дотепер повністю не встановлені патогенетичні механізми, що призводять до зарощення каналів і розробка та впровадження сучасних пристроїв (клапанів) не вирішує проблеми. Зв'язок змін стану перилімбальних тканин ока з невдачами хірургічного антиглаукомного лікування хворих на ПВКГ на сьогодні залишається маловивченим.

Дані світової літератури свідчать, що підвищений ВОТ є результатом клітинних і молекулярних змін у ТС, які викликані підвищенням рівня трансформуючого фактора росту (TGF), зокрема TGF β 2, у водянистій волозі. Його експресія підвищується в ТС хворих на ПВКГ, що збільшує скорочувальну здатність її клітин, сприяє утворенню актинових стресових волокон, яке збільшує опір відтоку рідини і цим самим призводить до зростання ВОТ після проведених оперативних втручань (Yemanyi F. et al., 2020; Віт В.В., 2018).

Попередні дослідження свідчать, що ще один важливий фактор, який може впливати на міцність та еластичність ТС – це лізілоксидаза-1 (LOX1), основний

компонент фібрилярних агрегатів позаклітинного матрикса (ПМ), що бере участь у фіброгенезі тканин хворих на глаукому, яким були виконані антиглаукоматозні оперативні втручання (Wagner I. et al., 2022).

Останнім часом з'являється все більше доказів того, що нейрофіламенти (НФ) можуть впливати на підтримку, регенерацію, пластичність нейронного цитоскелета, динаміку і функцію інших елементів цитоскелета, серед яких мікротрубочки та актинові філаменти (Zhou L. et al., 2023). Однак роль високомолекулярного білка нейрофіламента pNF-H в індукції селективної нейрональної дегенерації та хронічної патології до цього часу не визначена.

Застосування визначення нових біохімічних маркерів крові TGFb2, LOX1 та pNF-H, щоб з'ясувати ризики розвитку декомпенсації ВОТ та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ української популяції, є розв'язанням актуального науково-прикладного завдання сучасної офтальмології, що може допомогти зрозуміти перебіг ПВКГ і бути актуальною ціллю для профілактики і лікування глаукоми. Все це зумовило актуальність проведення дисертаційного дослідження, визначило мету і завдання цієї роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держ. реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки); «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держ. реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020-2025 рр.); «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики

захворювань та травм органу зору і їх ускладнень» (№ держ. реєстрації 0123U104207, термін виконання 2023-2026 рр.) в яких автор була співвиконавцем і провадила фрагменти дослідження.

Мета дослідження: дослідити стан перилімбальних тканин ока та біохімічних маркерів крові (LOX1, TGFb2 та pNF-H) при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому, щоб визначити фактори ризику розвитку декомпенсації внутрішньоочного тиску та оптимізувати діагностику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного антиглаукомного втручання.

Завдання дослідження:

1. Дослідити гістологічні особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому та пацієнтів без глаукоми української популяції.
2. Визначити фактори ризику розвитку декомпенсації внутрішньоочного тиску у хворих на ПВКГ української популяції після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
3. Дослідити вплив біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF-H в плазмі крові у хворих на ПВКГ української популяції на розвиток декомпенсації ВОТ після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
4. Визначити фактори ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ української популяції після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
5. Дослідити вплив біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF-H в плазмі крові у хворих на ПВКГ української популяції на прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
6. На підставі отриманих даних розробити математичні моделі прогнозування розвитку декомпенсації ВОТ та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ української популяції.

Об'єкт дослідження: Первинна відкритокутова глаукома (МКХ-10: H40.1)

Предмет дослідження: особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому; фактори ризику розвитку декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання шляхом дослідження біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF- κ B в плазмі крові хворих на ПБКГ української популяції; фактори ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання шляхом дослідження біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF- κ B в плазмі крові хворих на ПБКГ української популяції; математичні моделі прогнозування декомпенсації ВОТ та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПБКГ української популяції.

Методи дослідження: загальноклінічні, офтальмологічні, біохімічні, гістологічні, статистичні та математичного моделювання.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові знання щодо гістологічних змін перилімбальних тканин ока хворих на ПБКГ української популяції. Встановлено такі морфологічні відмінності тенової оболонки та трабекули хворих на ПБКГ, що лежать в основі хронічного запального процесу, як неоваскуляризація із проліферацією ендотеліоцитів, змінені за розміром та інтенсивно забарвлені ядра клітин волокнистої тканини, значний набряк навколишньої тканини, патологічне відкладення дифузно розташованого пігменту. Вони призводять до фіброваскулярної проліферації переднього сегмента ока, утворення прогресуючих периферичних передніх синехій та, як наслідок, післяопераційного рубцювання, зарощення шляхів та збільшення опору відтоку внутрішньоочної рідини, підвищення ВОТ, нівелювання післяопераційного результату та прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

Розширено наукову інформацію щодо частоти розвитку декомпенсації ВОТ у хворих на ПБКГ української популяції після оперативного антиглаукомного втручання, яка становила 50 % і не відрізнялася від статі ($p=0,789$), віку хворих ($p=1,000$), розмірів ПЗВ ока до операції ($p=0,355$) та наявності в анамнезі факоморфічного синдрому ($p=1,000$), однак зростала при тривалості глаукоми ≥ 5

років ($p < 0,05$), наявності в анамнезі хвороби «сухого ока» ($p < 0,05$) та при значенні BOT до операції ≥ 21 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Шляхом застосування ROC-аналізу вперше встановлено, що найбільші ризики для виникнення декомпенсації BOT після оперативного антиглаукомного втручання має рівень маркера LOX1 в плазмі крові хворих на ПБКГ української популяції до операції $\geq 131,408 \pm 27,8$ pg/ml при чутливості 96,4% та специфічності 35,7%. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.662$ (95% вірогідний інтервал (BI) 0.518 – 0.806) $p < 0,05$. Не визначений взаємозв'язок між значеннями маркерів TGFb2 та pNF-H в плазмі крові хворих на ПБКГ української популяції до операції та частотою відсутності стабілізації BOT після оперативного антиглаукомного втручання у цих пацієнтів ($p > 0,05$).

Доповнено наукову інформацію щодо частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПБКГ української популяції після оперативного антиглаукомного втручання, яка становила 35,7 % і не відрізнялася від віку ($p = 0,408$), статі хворих ($p = 0,783$), величини ПЗВ ока до операції ($p = 0,334$) та наявності в анамнезі факоморфічного синдрому ($p = 0,779$). Однак зростала за наявності в анамнезі хворих хвороби «сухого ока» ($p < 0,05$), при площі нейроретинального паска $\leq 0,7$ мм² ($p < 0,05$) та при значенні BOT до операції ≥ 25 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Шляхом застосування ROC-аналізу вперше встановлено, що найбільші ризики для прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання має рівень маркера LOX1 в плазмі крові хворих на ПБКГ української популяції до операції $\geq 80,106 \pm 27,3$ pg/ml при чутливості 95,0% та специфічності 41,7%. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.664$ (95% BI 0.52 – 0.808) $p < 0,05$. Відсутній взаємозв'язок між значеннями маркерів TGFb2 та pNF-H в плазмі крові хворих на ПБКГ української популяції до операції та частотою прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання у цих пацієнтів ($p > 0,05$).

Вперше встановлено, що значення LOX1 в плазмі крові пацієнтів української популяції $\geq 63,634 \pm 20,3$ pg/ml є фактором ризику можливого розвитку дебюту глаукоми з чутливістю 84,4% і специфічністю 41,7% ($p < 0,05$).

Практична значущість отриманих результатів. Розроблено і впроваджено в практику закладів охорони здоров'я: патент на корисну модель «Ультразвуковий пристрій для отримання лікувальної води» (Патент України №154599. 2023. Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, Сас ОС, Шульга АВ.) та математичні моделі прогнозування та алгоритми розрахунків можливих ризиків розвитку декомпенсації ВОТ і прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання у хворих на первинну відкритокутову глаукому, що через персоналізований скринінг та менеджмент буде сприяти підвищенню ефективності лікування цієї категорії пацієнтів.

Встановлено збільшення ризиків дестабілізації ВОТ після проведеного оперативного антиглаукомного втручання при рівні ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст., тривалості глаукоми ≥ 5 років та рівні LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції $\geq 131,408$ pg/ml, AUC = 0.83 (95% BI 0.716 - 0.944) $p < 0,05$.

Встановлено збільшення ризиків прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання при розмірі нейроретинального паска до операції $\leq 0,7$ мм², рівні ВОТ до операції ≥ 25 мм рт. ст. та рівні LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції $\geq 80,106$ pg/ml, AUC = 0.828 (95% BI 0.73 – 0.92) $p < 0,05$.

Описані гістологічні зміни перилімбальних тканин ока хворих на ПВКГ можуть бути використані в експериментальній роботі наукових установ та навчальному процесі закладів вищої освіти.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 15 наукових праць, які відповідають вимогам п.8 постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії». Опубліковано 6 статей, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, що входять до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора

філософії», зокрема 4 статті у наукових фахових виданнях України (категорія Б) та 1 стаття – в наукометричному виданні інших держав, проіндексованому у базі даних Scopus. Крім того опубліковано 8 тез доповідей – в матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів, симпозіумів, зокрема 3 іноземні, та додатково 1 патент на корисну модель, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Ключові слова: глаукома, патогенетичні чинники, діагностика, фактори ризику, трабекулярна сітка, математичне моделювання, прогресування, профілактика, LOX1, перилімбальні тканини ока, гістологія, рогівка.

ANNOTATION

Sas O.S. Features of the condition of eye perilimbal tissues during surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma (clinical study). – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 - "Health care" in the specialty 222 - "Medicine" (specialization "Ophthalmology"). – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is dedicated to solving the current task of modern ophthalmology - by studying the condition of the perilimbal tissues of the eye and biochemical blood markers (LOX1, TGFb2 and pNF-H) during the surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma, to determine the risk factor for the development of intraocular pressure decompensation and to optimize the diagnosis of the progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention.

Justification of the choice of research topic. Glaucoma is the main cause of irreversible blindness both worldwide and in Ukraine. It is the second leading cause of blindness worldwide after cataracts, and blindness caused by glaucoma is usually irreversible. According to WHO estimates, 57.5 million people worldwide have primary open-angle glaucoma (POAG), and this number is expected to reach 111.8 million by 2040 (Allison K. et al., 2020; Ricca A. et al., 2020).

Unfortunately, over the past five years, glaucoma has been the leading cause of visual impairment in Ukraine. This negative situation is due to the asymptomatic course of the subclinical and initial stages of the disease and a number of medical and social factors. Primary open-angle glaucoma is the most common type both in the United States of America and in Ukraine (Weinreb R.N. et al., 2016; Rykov S.O. et al., 2019). Primary open-angle glaucoma is a multifactorial chronic neurodegenerative disease characterized by the acquired loss of retinal ganglion cells and subsequent optic nerve atrophy (Serdyuk V.M. et al., 2021). Although the pathogenesis of glaucoma is not fully understood, it is known that the level of intraocular pressure (IOP) is interrelated with the death of retinal ganglion cells (Burton M. J. et al., 2024). Neither significant successes in the surgical treatment of glaucoma, nor the development of new minimally invasive surgical interventions and a significant expansion of the arsenal of medicinal hypotensive agents can stop its constant progress (Rolim-de-Moura C.R. et al., 2022; Bezditko P.A. et al., 2022; Shargorodska I.V., 2003).

The gradual accumulation of data from the world and domestic literature indicates that in patients with POAG, the cellularity of the trabecular meshwork (TM) is reduced, which leads to a decrease in the physiological function of the TM tissue (Keller K.E. et al., 2022; Zavgorodnia N.G., 2022; Tsybul'ska T.E., 2021). Dysfunction and blockage of this main pathway can lead to increased outflow resistance, increased IOP and, ultimately, to the development of glaucoma (Dietze J, et al., 2024). Previous studies indicate that it is the area of the inner wall of Schlemm's canal in combination with the juxtacanal tissue that is the main site of outflow resistance (Buffault J. et al., 2020; Vit V.V., 2018). Analysis of the literature of recent years indicates that the number of necessary reoperations in glaucoma patients is about 50% (Jia et al., 2022; Ul'yanova N.A. et al., 2019). However, to date, the pathogenetic mechanisms leading to canal overgrowth have not been fully elucidated, and the development and implementation of modern devices (valves) does not solve the problem. The relationship between changes in the state of perilimbal tissues of the eye and failures of surgical antiglaucoma treatment of patients with POAG remains poorly studied to date.

World literature data indicate that increased IOP is the result of cellular and molecular changes in the TM, which are caused by an increase in the level of transforming growth factor (TGF), in particular TGF β 2 in the aqueous humor. The expression of which is increased in the TM of patients with POAG, which increases the contractile ability of TM cells, promotes the formation of actin stress fibers, which increases the resistance to fluid outflow and thereby leads to an increase in IOP in the eyes after surgical interventions (Yemanyi F. et al., 2020; Vit V.V., 2018).

Previous studies indicate that another important factor that may affect the strength and elasticity of the TM is lysyl oxidase-1 (LOX1), a major component of fibrillar aggregates of the extracellular matrix (ECM), which is involved in tissue fibrogenesis in glaucoma patients who have undergone anti-glaucomatous surgery (Wagner I. et al., 2022).

Recently, there is increasing evidence that neurofilaments (NF) can influence the maintenance, regeneration, plasticity of the neuronal cytoskeleton, and the dynamics and function of other cytoskeletal elements, such as microtubules and actin filaments (Zhou L. et al., 2023). However, the role of the high-molecular-weight neurofilament protein pNF-H in the induction of selective neuronal degeneration and chronic pathology is currently unknown.

The use of new biochemical blood markers TGF β 2, LOX1 and pNF-H to determine the risks of developing IOP decompensation and progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention in patients with POAG of the Ukrainian population is a solution to an urgent scientific and applied problem of modern ophthalmology, which can help to understand the course of POAG and be a relevant target for the prevention and treatment of glaucoma. All this determined the relevance of conducting a dissertation study, determined the goal and objectives of this work.

Connection of work with scientific programs, plans, topics. The dissertation work was carried out at the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education of the Institute of Postgraduate Education Bogomolets National Medical University and at the Department of Ophthalmology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine and is a fragment of the comprehensive research works: “Clinical and experimental substantiation of diagnostics, treatment and prevention of

refractive, dystrophic, traumatic and inflammatory diseases of the organ of vision" (state registration number 0116U002821, completion period 2016-2020); "Development of new methods of diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental justification" (state registration number 0120U105324, implementation period 2020-2025); "Theoretical and practical aspects of improving clinical and experimental methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases and injuries of the organ of vision and their complications" (state registration number 0123U104207, implementation period 2023-2026) in which the author was a co-performer and performed fragments of the study.

The purpose of the study: to investigate the condition of eye perilimbal tissues and biochemical blood markers (LOX1, TGFb2 and pNF-H) during surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma, to identify risk factors for the development of intraocular pressure decompensation and optimize the diagnosis of progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention.

Objectives of the study:

1. To investigate the histological features of the condition of perilimbal tissues of the eye during surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma and patients without glaucoma in the Ukrainian population.
2. To identify risk factors for the development of intraocular pressure decompensation in patients with POAG of the Ukrainian population after surgical antiglaucoma intervention.
3. To investigate the influence of biomarkers TGFb2, LOX1 and pNF-H in the blood of patients with POAG of the Ukrainian population on the development of IOP decompensation after surgical antiglaucoma intervention..
4. To identify risk factors for progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with POAG of the Ukrainian population after surgical antiglaucoma intervention.
5. To investigate the influence of biomarkers TGFb2, LOX1 and pNF-H in the blood of patients with POAG of the Ukrainian population on the progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention.

6. Based on the obtained data, develop mathematical models for predicting the development of IOP decompensation and progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention in patients with POAG in the Ukrainian population.

The object of the study: Primary open-angle glaucoma (code of the International Medical Code H 40.1)

Subject of the study: features of the condition of perilimbal tissues of the eye during surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma; risk factors for the development of IOP decompensation after surgical antiglaucoma intervention by studying the biomarkers TGFb2, LOX1 and pNF-H in the blood of patients with POAG of the Ukrainian population; risk factors for the progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention by studying the biomarkers TGFb2, LOX1 and pNF-H in the blood of patients with POAG of the Ukrainian population; mathematical models for predicting IOP decompensation and progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention in patients with POAG of the Ukrainian population.

Research methods: general clinical, ophthalmological, biochemical, histological, statistical and mathematical modeling.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific knowledge regarding histological changes in perilimbal tissues of the eye in patients with POAG in the Ukrainian population has been supplemented. Morphological differences in the Tenon membrane and trabeculae of patients with POAG have been established, which underlie the chronic inflammatory process: neovascularization with proliferation of endothelial cells, altered in size and intensely stained nuclei of fibrous tissue cells, significant edema of the surrounding tissue, pathological deposition of diffusely located pigment, leading to fibrovascular proliferation of the anterior segment of the eye, the formation of progressive peripheral anterior synechiae and, as a result, postoperative scarring, ingrowth of the pathways and increased resistance to the outflow of intraocular fluid, increased IOP, leveling of the postoperative result and progression of glaucomatous optic neuropathy.

Scientific information has been expanded on the frequency of IOP decompensation in patients with POAG in the Ukrainian population after surgical antiglaucoma intervention,

which was 50% and did not differ from gender ($p=0.789$), age of patients ($p=1.000$), anterior-posterior size (APS) of the eye before surgery ($p=0.355$) and history of phacomorphic syndrome ($p=1.000$). However, it increased with glaucoma duration ≥ 5 years ($p<0.05$), history of "dry eye" disease ($p<0.05$) and with IOP value before surgery ≥ 21 mm Hg ($p<0.05$).

Using ROC analysis, it was first established that the highest risk for IOP decompensation after surgical antiglaucoma intervention is the level of the LOX1 marker in the blood of POAG patients of the Ukrainian population before surgery $\geq 131.408 \pm 27.8$ pg/ml with a sensitivity of 96.4% and a specificity of 35.7%. Area under the ROC curve $AUC=0.662$ (95% CI 0.518 – 0.806) $p<0.05$. There is no relationship between the values of the TGFb2 and pNF-H markers in the blood of POAG patients of the Ukrainian population before surgery and the frequency of lack of IOP stabilization after surgical antiglaucoma intervention in these patients ($p>0.05$).

Scientific information on the frequency of progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with POAG of the Ukrainian population after surgical antiglaucoma intervention was supplemented, which was 35.7% and did not differ from the age of the patients ($p=0.408$), the sex of the patients ($p=0.783$), the value of the APS of the eye before the operation ($p=0.334$) and the presence of a history of phacomorphic syndrome ($p=0.779$). However, it increased in the presence of a history of "dry eye" disease in the patients ($p<0.05$), with an area of the neuroretinal strip ≤ 0.7 mm² ($p<0.05$) and with an IOP value before the operation ≥ 25 mm Hg. ($p<0.05$).

By using ROC analysis, it was first established that the highest risks for progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention are associated with the level of the LOX1 marker in the blood of POAG patients of the Ukrainian population before surgery $\geq 80.106 \pm 27.3$ pg/ml with a sensitivity of 95.0% and a specificity of 41.7%. Area under the ROC curve $AUC=0.664$ (95% CI 0.52 – 0.808) $p<0.05$. There is no relationship between the values of the TGFb2 and pNF-H markers in the blood of POAG patients of the Ukrainian population before surgery and the frequency of progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention in these patients ($p>0.05$).

It was established for the first time that the value of LOX1 in the blood plasma of patients of the Ukrainian population $\geq 63.634 \pm 20.3$ pg/ml is a risk factor for the possible development of glaucoma debut with a sensitivity of 84.4% and a specificity of 41.7% ($p < 0.05$).

Practical significance of the obtained results. Developed and implemented in the practice of healthcare institutions: a patent for a utility model “Ultrasonic device for obtaining therapeutic water” (Patent of Ukraine No. 154599. 2023. Rykov SO, Shargorodska IV, Gurska DD, Lugovsky OF, Grishko IA, Zilinsky AI, Sas OS, Shulga AV.) and mathematical prediction models and algorithms for calculating possible risks of developing IOP decompensation and progression of glaucomatous optic neuropathy after surgical antiglaucoma intervention in patients with primary open-angle glaucoma, which, through personalized screening and management, will contribute to increasing the effectiveness of treatment for this category of patients.

An increased risk of IOP destabilization after surgical antiglaucoma intervention has been established with preoperative IOP levels ≥ 21 mmHg, glaucoma duration ≥ 5 years, and LOX1 levels in the blood plasma of POAG patients before surgery ≥ 131.408 pg/ml, AUC = 0.83 (95% CI 0.716 - 0.944) $p < 0.05$.

An increased risk of progression of glaucomatous optic neuropathy has been established after antiglaucoma surgery when the size of the neuroretinal band before surgery is ≤ 0.7 mm², preoperative IOP levels ≥ 25 mm Hg and LOX1 levels in the blood plasma of patients with POAG before surgery $\geq 80,106$ pg/ml, AUC = 0.828 (95% CI 0.73 – 0.92) $p < 0.05$.

The described histological changes in the perilimbal tissues of the eye of patients with POAG can be used in the experimental work of scientific institutions and the educational process of higher education institutions.

Publications. 15 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, which meet the requirements of the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 44 dated January 12, 2022 “On Approval of the Procedure for Awarding the Degree of Doctor of Philosophy and Cancellation of the Decision of the One-Time Specialized Academic Council of an Institution of Higher Education, a Scientific Institution on

Awarding the Degree of Doctor of Philosophy”, 6 articles were published, including 5 articles in journals from the “List of Scientific Professional Publications of Ukraine Allowed for Publication of the Results of Dissertation Works for the Award of the Degrees of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy”, in particular 4 articles in scientific professional publications of Ukraine (category B), including 1 work in a scientometric publication of other countries, indexed in the Scopus database. 8 works are abstracts in the materials of scientific and practical conferences, congresses, symposiums, including 3 foreign ones, and additionally: 1 utility model patent, certifying the approval of the dissertation materials..

Keywords: glaucoma, pathogenetic factors, diagnostics, risk factors, trabecular meshwork, mathematical modeling, progression, prevention, LOX1, eye perilimbal tissues, histology, cornea.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Аналіз чинників, що нівелюють результат хірургічного втручання у хворих на глаукому. Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія. 2024;50(4):16-22. DOI:10.26683/2786-4855-2024-4(50)-16-22.
2. Rykov S, Novak L, Shargorodska I, Novak N, Lichman L, Dufynets V, Lugovskyi O, Sharhorodskyi S, Sas O. Benefits of a combined surgical technique for patients with secondary neovascular glaucoma. Wiad Lek. 2024;77(5):1011-1017. DOI:<https://doi.org/10.36740/WLek202405121>.
3. Sas O, Shargorodska I. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024;150(4):89-95. DOI:[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).
4. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси. 2024;Випуск 4:150–154.

DOI:<https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

5. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Можливості застосування оксигенотерапії для лікування дегенерацій рогівки. Ukrainian Journal Ophthalmology. 2021;4(15):40-50. DOI:<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology28122021-15.4.41-51/17-085.8>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Shargorodska I, Sas O. Study of factors that affect the stability of intraocular pressure after surgical antiglaucoma intervention in patients with primary open-angle glaucoma. Grail of Science. 2025;49:1119–1124. DOI:<https://doi.org/10.36074/grail-of-science.21.02.2025.160>.
7. Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, Сас ОС, Шульга АВ, винахідники; Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, патентовласники. Ультразвуковий пристрій для отримання лікувальної води. Патент України на корисну модель 154599. 2023 Лист 29. Бюл.48:12.
8. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові методи оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`24; 2024 Лист. 1-2; Київ: Київ; 2024, с.91-93. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*
9. Shargorodska I, Sas O. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. Abstract for the 19th South-East European Ophthalmological Society Congress, Chisinau, Republic of Moldova on October 18-19, 2024, e-poster presentation. *(форма участі: публікація тез, стендова доповідь)*
10. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами та лікарями-офтальмологами дитячими на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2024; 2024 Черв 8-9; Київ; 2024, с.66-68. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

11. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`23; 2023 Жовт. 10-11; Київ: Київ; 2023, с.104-105. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*
12. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Аналіз стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2023; 2023 Черв 9-10; Київ; 2023, с.87-89. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*
13. Shargorodska I, Sas O. New application possibilities in the Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations. World Ophthalmology Congress 2022, Virtual, 09-12 September 2022: abstract book. Virtual, 2022:1835. *(форма участі: стендова доповідь та тези)*
14. Shargorodska I, Sas O. The Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations in Glaucoma Patients. 6th Asia-Pacific Glaucoma Congress 2022, Kuala Lumpur (Malaysia), 5–7 August 2022: abstract book. Kuala Lumpur, 2022:1311. *(форма участі: стендова доповідь, тези)*
15. Сас ОС. Дослідження нових методів лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань рогівки. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2022; 2022 Черв 11; Київ; 2022, с.50. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	35
1.1. Епідеміологія первинної відкритокутової глаукоми	35
1.2. Теорії та механізми розвитку первинної відкритокутової глаукоми.....	36
1.3. Дослідження функцій трабекулярної сітки – як основного місця опору відтоку рідини.....	38
1.4. Мітохондріальна дисфункція у хворих на відкритокутову глаукому.....	40
1.5. Окисний стрес як один із факторів ризику розвитку глаукомної оптичної нейропатії.....	42
1.6. Роль трансформуючого фактора росту в патогенезі глаукоми.....	44
1.7. Роль нейрофіламентів у патогенезі глаукоми.....	46
1.8. Роль лізілоксидази-1 в патогенезі глаукоми.....	47
1.9. Методи лікування первинної відкритокутової глаукоми.....	48
1.9.1. ВОТ як єдиний фактор ризику відкритокутової глаукоми, на який можна вплинути.....	48
1.9.2. Медикаментозна терапія глаукоми.....	49
1.9.3. Аналіз можливості коригування окислювального стресу у хворих на первинну відкритокутову глаукому.....	52
1.9.4. Оцінка впливу біохімічних маркерів на розвиток хронічних нейродегенеративних захворювань.....	53
1.9.5. Аналіз сучасних можливостей нейропротекції в офтальмології.....	55
1.9.6. Лазерна трабекулопластика та хірургічна трабекулектомія як одні із методів лікування первинної відкритокутової глаукоми.....	56
Резюме до розділу 1	59

РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	61
2.1. Дизайн дослідження. Загальна характеристика роботи.....	61
2.2. Матеріал I етапу клінічного (гістологічного) дослідження.....	61
2.3. Матеріал II етапу клінічного (імуноферментного) дослідження.....	63
2.4. Клінічна характеристика досліджуваних груп пацієнтів.....	64
2.5. Методи клінічного дослідження.....	67
2.6. Методи гістологічного дослідження	71
2.7. Методи імуноферментного дослідження.....	71
2.8. Методи статистичного аналізу та математичної обробки результатів дослідження.....	72
2.9. Дотримання етичних норм дослідження.....	73
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ, ЩО ПРИЗВОДЯТЬ ДО ЗМІНИ ТЕНОНОВОЇ ОБОЛОНКИ ТА ТРАБЕКУЛИ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ.....	75
3.1. Морфофункціональні особливості тенонової оболонки ока.....	76
3.2. Особливості змін тенонової оболонки у хворих на первинну відкритокутову глаукому.....	77
3.3. Морфофункціональні особливості трабекулярної сітки.....	83
3.4. Особливості змін трабекули у хворих на первинну відкритокутову глаукому	85
Резюме до розділу 3.....	89
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО АНТИГЛАУКОМНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ	92
4.1. Аналіз клінічних факторів, які впливають на рівень внутрішньоочного тиску у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання...	93
4.2. Аналіз біохімічних показників, які впливають на рівень внутрішньоочного тиску у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання.....	99
Резюме до розділу 4.....	102
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА	

ПРОГРЕСУВАННЯ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО АНТИГЛАУКОМНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ	104
5.1. Аналіз клінічних факторів, які впливають на прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання.....	105
5.2. Вплив біомаркерів на прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного втручання.....	113
Резюме до розділу 5.....	116
РОЗДІЛ 6. МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВИЗНАЧЕНИХ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ДЕСТАБІЛІЗАЦІЮ ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ АНТИГЛАУКОМНИХ ОПЕРАЦІЙ.....	118
6.1. Аналіз факторних ознак, що впливають на дестабілізацію ВОТ у хворих на ПВКГ.....	118
6.2. Аналіз факторних ознак, що впливають на прогресування ПВКГ.....	121
Резюме до розділу 6.....	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	142
ДОДАТКИ.....	170
Додаток № 1. Патент на корисну модель.....	170
Додаток № 2. Акти впровадження результатів роботи у науковий обіг та практичну діяльність	172
Додаток № 3. Список публікацій здобувача та апробацій.....	181
Додаток № 4. Апробації дисертації.....	184

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТФ	- аденозинтрифосфат
АМФ	- аденозинмонофосфат
АМФК	- аденозинмонофосфаткінази
Ангіо-ОКТ	- ангіо-оптична когерентна томографія
АФК	- активні форми кисню
ВІ	- 5% вірогідний інтервал (Confidence Interval)
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ВОТ	- внутрішньоочний тиск
ВШ	- відношення шансів
ГКС	- гангліозні клітини сітківки
ДЗН	- диск зорового нерва
ДІ	- довірчий інтервал
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова ксилота
ЕТ-1	- ендотелін-1
КПК	- кут передньої камери
ЛПНЩ	- ліпопротеїни низької щільності
МАПК	- мітоген-активована протеїнкіназа
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
НДІ ЕКМ	- Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини
НМУ	- Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
НУОЗУ	- Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
НФ	- нейрофіламенти
ОКТ	- оптична когерентна томографія

ПВКТ	- первинна відкритокутова глаукома
ПЗВ	- передньо-задня вісь
ПМ	- позаклітинний матрикс
РКД	- рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	- рибонуклеїнова кислота
ТС	- трабекулярна сітка
ШНВС	- шар нервових волокон сітківки
ADOA	- аутосомно-домінантна атрофія зорового нерва
APS	- anterior-posterior size
AUC	- area under curve
CI	- Confidence limit for means Interval
DBA/2J	- експериментальний штам мишей
ECM	- extracellular matrix
ELISA	- метод твердофазного імуноферментного аналізу
F	- критерій Фішера
FDA	- Управління продовольства та медикаментів
GST	- глутатіон-S-трансфераза
GSTM1, GSTT1	- субодиниці глутатіон-S-трансфери
H ₂ O ₂	- перекис водню
IOP	- intraocular pressure
JCT	- юстаканальцева тканина
lamina cribrosa	- решітчаста пластинка
LENS	- кришталік
LogMarr	- таблиці визначення гостроти зору
LOX	- лізілоксидаза
LOX1, -2, -3 і -4	- види родини лізілоксидаз
LHON	- спадкова нейропатія зорового нерва Лебера
MIGS	- малоінвазивна хірургія глаукоми
MMP-2	- матрикс металопротеїнази-2

mTORC1	- ціль рапаміцинкінази
NAD	- нікотинамідаденіндіуклеотид
NADH	- окиснена форма нікотинамідаденіндіуклеотиду
NF	- neurofilaments
NF-L, NF-M	- субодиниці нейрофіламентів
NF-H(Phospho), pNF-H	- субодиниці важкого ланцюга нейрофіламентів
NF- κ B	- фактор активації клітинного ядра
NMDA-рецептор	- іонотропний рецептор глутамату
NO	- оксид азоту
NOS	- синтетаза оксиду азоту
NTFs	- нейротрофічні фактори
OPA1	- білок, який кодується однойменним геном
OR	- відношення шансів (Odds Ratio)
OXPHOS	- окисне фосфорилування
PAI-1	- інгібітор активатора плазміногену-1
POAG	- primary open-angle glaucoma
RNFL	- шар нервових волокон сітківки
ROC	- Receiver Operating Characteristic
SMAD2/3	- білок, який кодується геном SMAD2
TAGS	- дослідження лікування глаукоми, яка прогресує
TGF	- трансформуючий фактор росту
TGF- β , TGF β 2, TGF-2,	- субодиниці трансформуючого фактора росту
TGF beta-2, TGF-R	
TM	- trabecular meshwork

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогодні глаукома є основною причиною незворотної сліпоти як у усьому світі, так і в Україні. Глаукома характеризується хронічною постійно прогресуючою нейропатією зорового нерва, що призводить до втрати зору та сліпоти. Захворювання пов'язане з характерним структурним пошкодженням зорового нерва та відповідною зоровою дисфункцією, яка може бути спричинена різними патологічними процесами та при якій внутрішньоочний тиск (ВОТ) є одним із ключових факторів [1]. Глаукома – друга основна причина сліпоти у світі після катаракти, і сліпота спричинена глаукомою зазвичай незворотна. За оцінками ВООЗ, 57,5 мільйона людей у всьому світі хворіють на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) і очікують, що до 2040 року кількість досягне 111,8 мільйона людей [2].

Хоча патогенез глаукоми повністю не вивчений, відомо, що рівень ВОТ взаємопов'язаний із загибеллю гангліозних клітин сітківки. Загальновідомо, що баланс між секрецією водянистої вологи циліарним тілом і її дренажем відбувається двома незалежними шляхами – трабекулярною сіткою та увеосклеральним шляхом відтоку, які визначають рівень ВОТ [3]. Проте поки більшість доступних на цей момент методів лікування глаукоми спрямовані або на утворення водянистої вологи, або на увеально-склеральний шлях відтоку, вони не впливають на первинний, основний шлях відтоку, який зазвичай відповідає за 70–90% дренажу водянистої вологи в систему кровообігу [3]. Дисфункція та блокування основного шляху відтоку можуть призвести до зростання опору та підвищення ВОТ і, зрештою, до розвитку й прогресування глаукоми. Хоча патогенетичні механізми, які призводять до підвищення ВОТ, досі повністю не зрозумілі, попередні дослідження виявили ділянку внутрішньої стінки Шлеммового каналу в поєднанні з юстаканальцевою тканиною (JCT) – ділянку трабекулярної сітки як основного місця опору відтоку [4].

Як останній бар'єр для водовідведення водянистої вологи, клітини внутрішньої стінки каналу Шлемма перебувають у постійній динаміці завдяки своєму мікрооточенню, це відбувається за рахунок як потоку зсуву, так і потоку водянистої

вологи від базально-апикального каналу через ендотеліальні клітини Шлеммового каналу [5]. Базально-апикальний потік для клітин Шлеммового каналу створює велике трансцелюлярне механічне навантаження, що призводить до утворення заповнених рідиною внутрішньоклітинних порожнин або «гігантських вакуолей», які зливаються з іншими клітинами мембрани [6]. Це залежні від тиску виступи в просвіт каналу, які супроводжуються трансцелюлярними та/або парацелюлярними порами, що пропускають водянисту вологу без порушення кровоносного бар'єра [7,8].

У глаукомних очах істотно змінюється скорочувальна здатність клітин Шлеммового каналу і жорсткість базальної мембрани. Це перешкоджає утворенню гігантських вакуолей і пор, і призводить до збільшення опору відтоку та підвищення ВОТ [9]. Розуміння основного механізму та ролі клітин каналу Шлемма у модуляції ВОТ може привести до розробки ефективних цілей для майбутньої фармакології. Роль біомеханічного впливу перилімбальних тканин ока на дренажний шлях водянистої вологи, включно із системою дистального венозного відтоку, і регуляцію ВОТ, дотепер повністю не зрозуміла. Дослідження останніх років свідчать, що кількість необхідних повторних оперативних антиглаукоматозних втручань у хворих на глаукому становить близько 50% [10]. Однак на сьогодні цілком не з'ясовані патогенетичні механізми, що призводять до зарощення сформованих каналів, а розробка та впровадження сучасних пристроїв (клапанів) не розв'язує проблеми. Зв'язок змін стану перилімбальних тканин ока з невдачами проведених хірургічних антиглаукомних втручань у хворих на ПВКГ маловивчений.

Результати досліджень закордонних колег [7-9] описують важливу роль підвищення рівня трансформуючого фактора росту (TGF), зокрема TGFb2 у водянистій волозі і його вплив на клітинні та молекулярні зміни у трабекулярній сітці (ТС), що підвищують ВОТ. Експресія TGFb2 значно зростає в ТС хворих на ПВКГ, що збільшує скорочувальну здатність її клітин за рахунок утворення актинових стресових волокон, і, відповідно, збільшує опір відтоку рідини і цим самим призводить до підвищення ВОТ [7-10].

Крім того, описана неординарна роль впливу лізилоксидази-1 (LOX1) на міцність та еластичність ТС, зміни основних компонентів фібрилярних агрегатів

позаклітинного матриксу та фіброгенез тканин у хворих на ПВКГ після проведених оперативних антиглаукоматозних втручань [7-10].

Також заслуговують на увагу роботи, що визначають роль нейрофіламентів (НФ) у впливі на підтримку, регенерацію, пластичність нейронного цитоскелета, динаміку і функцію таких елементів цитоскелета, як мікротрубочки та актинові філаменти. Однак до кінця не визначена на сьогодні роль високомолекулярного білка нейрофіламента рNF-H в індукції селективної нейрональної дегенерації та хронічної патології.

Отже, застосування визначення TGFb2, LOX1 та рNF-H у крові хворих на ПВКГ української популяції для з'ясування ризиків розвитку декомпенсації ВОТ та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання розв'язує актуальне науково-прикладне завдання сучасної офтальмології, оскільки несвоєчасне та неефективне лікування глаукоми може мати значні негативні наслідки для індивідуального та громадського здоров'я населення України. Все це зумовило актуальність проведення дослідження, визначило мету і завдання цієї роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держ. реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки); «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держ. реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020-2025 рр.); «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань та травм органу зору і їх ускладнень» (№ держ. реєстрації 0123U104207,

термін виконання 2023-2026 рр.) в яких автор була співвиконавцем і провадила фрагменти дослідження.

Мета дослідження – дослідити стан перилімбальних тканин ока та біохімічних маркерів крові (LOX1, TGFb2 та pNF-H) при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому, щоб визначити фактори ризику розвитку декомпенсації внутрішньоочного тиску та оптимізувати діагностику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного антиглаукомного втручання.

Завдання дослідження:

1. Дослідити гістологічні особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому та пацієнтів без глаукоми української популяції.
2. Визначити фактори ризику розвитку декомпенсації внутрішньоочного тиску у хворих на ПВКГ української популяції після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
3. Дослідити вплив біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF-H в плазмі крові у хворих на ПВКГ української популяції на розвиток декомпенсації ВОТ після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
4. Визначити фактори ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ української популяції після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
5. Дослідити вплив біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF-H в плазмі крові у хворих на ПВКГ української популяції на прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання.
6. На підставі отриманих даних розробити математичні моделі прогнозування розвитку декомпенсації ВОТ та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ української популяції.

Об'єкт дослідження: Первинна відкритокутова глаукома (МКХ-10: H40.1)

Предмет дослідження: особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому; фактори

ризик розвитку декомпенсації ВОР після оперативного антиглаукомного втручання шляхом дослідження біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF-H в плазмі крові хворих на ПВКГ української популяції; фактори ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання шляхом дослідження біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF-H в плазмі крові хворих на ПВКГ української популяції; математичні моделі прогнозування декомпенсації ВОР та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ української популяції.

Методи дослідження: клінічні: візометрія, біомікроскопія, непрямі офтальмоскопія з оцінкою параметрів диску зорового нерва та макули (Topcon Corporation, Japan; Ocular MaxField® 78D, USA), гоніоскопія (Ocular, USA), тонометрія (Topcon, Japan, Icare IC200), авторефрактометрія (Topcon, Japan), пахіметрія (OCT Visante, Zeiss), кератометрія, уз-ехобіометрію (Sonomed, USA), комп'ютерна периметрія (Humphrey 750I, Zeiss), оптична когерентна томографія та ангіо-оптична когерентна томографія диску зорового нерва, шару гангліонарних клітин сітківки та макули (REVO NX Version 10.0.0 Device SN: 2570793/06; Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss). Гістологічні методи: електронна мікроскопія (ЕМ«ПЕМ-25К»), сегментація зображення, підрахунок клітин. Біохімічні методи: фотоелектричний імуноферментний аналізатор (HiPo MPP-96, Biosan, Латвія), набір тест-систем. Статистичні методи: статистичного нагляду, варіаційної статистики, множинного порівняння, математичного моделювання, кореляційного аналізу, метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії, метод покрокового виключення.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові знання щодо гістологічних змін перилімбальних тканин ока хворих на ПВКГ української популяції. Встановлено такі морфологічні відмінності тенової оболонки та трабекули хворих на ПВКГ, що лежать в основі хронічного запального процесу, як неоваскуляризація із проліферацією ендотеліоцитів, змінені за розміром та інтенсивно забарвлені ядра клітин волокнистої тканини, значний набряк навколишньої тканини, патологічне відкладення дифузно розташованого пігменту. Вони призводять до фіброваскулярної проліферації переднього сегмента ока,

утворення прогресуючих периферичних передніх синехій та, як наслідок, післяопераційного рубцювання, зарощення шляхів та збільшення опору відтоку внутрішньоочної рідини, підвищення ВОТ, нівелювання післяопераційного результату та прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

Розширено наукову інформацію щодо частоти розвитку декомпенсації ВОТ у хворих на ПВКГ української популяції після оперативного антиглаукомного втручання, яка становила 50 % і не відрізнялася від статі ($p=0,789$), віку хворих ($p=1,000$), розмірів ПЗВ ока до операції ($p=0,355$) та наявності в анамнезі факоморфічного синдрому ($p=1,000$), однак зростала при тривалості глаукоми ≥ 5 років ($p<0,05$), наявності в анамнезі хвороби «сухого ока» ($p<0,05$) та при значенні ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Шляхом застосування ROC-аналізу вперше встановлено, що найбільші ризики для виникнення декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання має рівень маркера LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ української популяції до операції $\geq 131,408 \pm 27,8$ pg/ml при чутливості 96,4% та специфічності 35,7%. Площа під ROC-кривою $AUC=0.662$ (95% ВІ 0.518 – 0.806) $p<0,05$. Не визначений взаємозв'язок між значеннями маркерів TGFb2 та pNF- κ B в плазмі крові хворих на ПВКГ української популяції до операції та частотою відсутності стабілізації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання у цих пацієнтів ($p>0,05$).

Доповнено наукову інформацію щодо частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ української популяції після оперативного антиглаукомного втручання, яка становила 35,7 % і не відрізнялася від віку хворих ($p=0,408$), статі хворих ($p=0,783$), величини ПЗВ ока до операції ($p=0,334$) та наявності в анамнезі факоморфічного синдрому ($p=0,779$). Однак зростала за наявності в анамнезі хворих хвороби «сухого ока» ($p<0,05$), при площі нейроретинального пасака $\leq 0,7$ мм² ($p<0,05$) та при значенні ВОТ до операції ≥ 25 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Шляхом застосування ROC-аналізу вперше встановлено, що найбільші ризики для прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання має рівень маркера LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ української популяції до операції $\geq 80,106 \pm 27,3$ pg/ml при чутливості 95,0% та

специфічності 41,7%. Площа під ROC-кривою $AUC=0.664$ (95% BI 0.52 – 0.808) $p<0,05$. Відсутній взаємозв'язок між значеннями маркерів TGFb2 та pNF-H в плазмі крові хворих на ПВКГ української популяції до операції та частотою прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання у цих пацієнтів ($p>0,05$).

Вперше встановлено, що значення LOX1 в плазмі крові пацієнтів української популяції $\geq 63,634 \pm 20,3$ pg/ml є фактором ризику можливого розвитку дебюту глаукоми з чутливістю 84,4% і специфічністю 41,7% ($p<0,05$).

Практична значущість отриманих результатів. Розроблено і впроваджено в практику закладів охорони здоров'я: патент на корисну модель «Ультразвуковий пристрій для отримання лікувальної води» (Патент України №154599. 2023. Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, Сас ОС, Шульга АВ.) та математичні моделі прогнозування та алгоритми розрахунків можливих ризиків розвитку декомпенсації ВОТ і прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання у хворих на первинну відкритокутову глаукому, що через персоналізований скринінг та менеджмент буде сприяти підвищенню ефективності лікування цієї категорії пацієнтів.

Встановлено збільшення ризиків дестабілізації ВОТ після проведеного оперативного антиглаукомного втручання при рівні ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст., тривалості глаукоми ≥ 5 років та рівні LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції $\geq 131,408$ pg/ml, $AUC = 0.83$ (95% BI 0.716 - 0.944) $p<0,05$.

Встановлено збільшення ризиків прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання при розмірі нейроретинального паска до операції $\leq 0,7$ мм², рівні ВОТ до операції ≥ 25 мм рт. ст. та рівні LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції $\geq 80,106$ pg/ml, $AUC = 0.828$ (95% BI 0.73 – 0.92) $p<0,05$.

Описані гістологічні зміни перилімбальних тканин ока хворих на ПВКГ можуть бути використані в експериментальній роботі наукових установ та навчальному процесі закладів вищої освіти.

Впровадження в практику. Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, офтальмології Дніпровського національного медичного університету, оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету.

Розроблені математичні моделі для застосування при лікуванні хворих на ПВКГ впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я: ТОВ «Медичному центрі «Очі клінік»» (м. Київ), ТОВ «Медичному центрі «ВЕРУМ»» (м. Київ), Комунальному некомерційному підприємстві «Вишгородська центральна районна лікарня» Вишгородської міської ради (м. Вишгород), Медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР» (м. Полтава), Національній дитячій спеціалізованій лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ» (м. Київ). За темою дисертаційної роботи отримано всього 9 актів впровадження.

Особистий внесок здобувача. Ідея проведення дослідження належить науковому керівникові, доктору медичних наук, професору І. В. Шаргородській. Разом з керівником визначені мета і завдання дослідження. Автором самостійно проведено інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, визначено методи дослідження.

Всі оперативні втручання 29 пацієнтів, які були залучені в дослідження, були виконані одним хірургом (науковим керівником, професором І.В.Шаргородською) за одними стандартними методиками, що були затверджені локальними клінічними протоколами клінічних баз кафедри, на яких проходили лікування пацієнти, чий дані були включені в дослідження. Здобувач особисто асистувала на всіх оперативних втручаннях та здійснювала післяопераційний моніторинг.

Всі клінічні спостереження та повне офтальмологічне обстеження всіх 117 пацієнтів, які були включені в дослідження, їх відбір за групами спостереження, опис клінічної частини, визначення критеріїв включення та виключення були проведені особисто здобувачем.

Гістологічний етап дослідження виконано дисертантом за консультативної допомоги професора Болгової Л.С., президента Української асоціації цитопатологів, завідувача наук.-дослід. лабораторії цитології Національного інституту раку (згідно з договором про співпрацю).

Здобувачем самостійно проведено збір біологічного матеріалу для біохімічних досліджень. Дизайн і методи біохімічних досліджень були сформовані здобувачем разом зі співробітниками Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини (науковий консультант проф. Л.В. Натрус), які всебічно допомагали у проведенні біохімічних досліджень (згідно з договором про співпрацю).

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка результатів клінічних досліджень та оформлення виконані здобувачем самостійно.

Розробка математичних моделей здійснена дисертантом за консультативної допомоги доцента кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету імені О. О. Богомольця к.фіз.-мат.н., доцента В. Г. Гур'янова.

У наукових роботах та патенті на корисну модель, опублікованих за темою дослідження в співавторстві, дисертанту належить провідна роль у зборі та обробці клінічного матеріалу, аналізі отриманих результатів. Разом з науковим керівником професором І. В. Шаргородською проведено узагальнення основних положень дисертаційної роботи, оформлено висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорені на 1-му конгресі Оптометристів України (Київ, 2025); науково-практичних конференціях дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2022», «Своє дитинство треба бачити`2023» та «Своє дитинство треба бачити`2024» (Київ, 2022, 2023, 2024); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Рефракційний пленер`23» та «Рефракційний пленер`24» (Київ, 2023, 2024); The Asia-Pacific Glaucoma Congress (Singapore, 2022); The 38th World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology (Amsterdam, The Netherlands, 2022); The 19th South-East European Ophthalmological Society Congress (Chisinau, Republic of Moldova, 2024); засіданнях Київського наукового товариства офтальмологів (2020, 2024, 2025).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 15 наукових праць, які відповідають вимогам п.8 постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії». Опубліковано 6 статей, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, що входять до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», зокрема 4 статті у наукових фахових виданнях України (категорія Б) та 1 стаття – в наукометричному виданні інших держав, проіндексованому у базі даних Scopus. Крім того опубліковано 8 тез доповідей – в матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів, симпозіумів, зокрема 3 іноземні, та додатково 1 патент на корисну модель, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 140 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить дві анотації, вступ, 6 розділів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, додатки. Список використаних джерел літератури містить 266 найменувань і розміщений на 27 сторінках. Дисертація містить 18 таблиць та ілюстрована 34 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія первинної відкритокутової глаукоми

Глаукома є основною причиною незворотної сліпоти в усьому світі. Глаукома характеризується хронічною нейропатією зорового нерва, що призводить до втрати зору. Захворювання пов'язане з характерним структурним пошкодженням зорового нерва та відповідною зоровою дисфункцією, яка може бути спричинена різними патологічними процесами та при якій внутрішньоочний тиск (ВОТ) є одним з ключових факторів [11]. Глаукома є значним тягарем для системи охорони здоров'я, оскільки це друга основна причина сліпоти у світі після катаракти, і сліпота спричинена глаукомою зазвичай незворотна. За оцінками ВООЗ, 57,5 мільйона людей у всьому світі хворіють на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) і, на жаль, очікують, що до 2040 року кількість досягне 111,8 мільйона осіб [2,11].

Слід також зазначити, що протягом останніх п'яти років глаукома посідає перше місце серед причин інвалідності по зору в Україні. Така негативна ситуація зумовлена безсимптомним перебігом субклінічних та початкових стадій захворювання та цілою низкою медичних та соціальних факторів [12,13].

В основі класифікації глаукоми лежить її етіологія, анатомія кута передньої камери, період виникнення захворювання та її патогенез [14]. Існує два основних типи глаукоми: первинна та вторинна. Обидва типи мають два основних підтипи (відкритокутова та закритокутова) [15], які ґрунтуються на даних діагностики кута передньої камери ока і визначаються за допомогою гоніоскопії [16]. Найбільш поширеним типом як у Сполучених Штатах Америки, так і в Україні, є первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) [17].

Первинна відкритокутова глаукома – це багатофакторне хронічне постійно прогресуюче нейродегенеративне захворювання [11], яке характеризується набутою втратою гангліозних клітин сітківки та, в подальшому, незворотною атрофією зорового нерва [18]. Підвищений ВОТ є одним з основних факторів ризику розвитку і прогресування у хворих на відкритокутову глаукому, але в той же час, він не є діагностичним фактором [18-20]. Швидкість, з якою у пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском розвивається глаукоматозне ураження зорового нерва, становить приблизно 1 % на рік. Більше ніж дві третини пацієнтів із підвищеним ВОТ (тобто тиск понад 21 мм рт. ст.) мають незмінений диск зорового нерва або не мають змін у полях зору. Це пацієнти, які не мають глаукоми, але мають діагноз «підозра на глаукому», і стан, який може в подальшому стати офтальмогіпертензією. І навпаки, близько 15 % пацієнтів із характерним глаукоматозним ураженням диску зорового нерва мають незмінно нормальний ВОТ (тобто 21 мм рт. ст. або менше). Це пацієнти із глаукомою нормального тиску [18].

1.2. Теорії та механізми розвитку первинної відкритокутової глаукоми

Патофізіологія відкритокутової глаукоми полягає в прогресуючому зменшенні кількості гангліозних клітин сітківки, що є наслідком стискання нервових волокон у місці виходу зорового нерва і подальшої їх атрофії. Цей стан призводить до потоншення нейроретинального паска зорового нерва та прогресуючого розширення екскавації диска зорового нерва. Втрата нервових волокон зумовлює постійне зниження зору [21].

Хоча патогенез глаукоми на сьогодні залишається повністю не визначеним, відомо, що рівень внутрішньоочного тиску взаємопов'язаний із біомеханічною теорією і загибеллю гангліозних клітин сітківки. Баланс між секрецією водянистої вологи циліарним тілом і її дренажем відбувається двома незалежними шляхами – трабекулярною сіткою та увеосклеральним шляхом відтоку, які визначають рівень внутрішньоочного тиску [22].

Загальновідомо, що водяниста волога – це прозора рідина, яка заповнює передню та задню камери ока. Водяниста волога виробляється цилиарним тілом, проходить через ділянку зіниці та відтікає через трабекулярну сітку. Порушення відтоку водянистої вологи викликає підвищення ВОТ. При відкритокутовій глаукомі порушення відтоку виникає внаслідок дисфункції дренажної системи. При закритокутовій глаукомі порушення відтоку виникає внаслідок оклюзії самого кута передньої камери, що погіршує доступ водянистої вологи до дренажної системи [23].

Підвищення ВОТ виникає внаслідок патології переднього відділу ока. Пошкодження, яке він викликає, відбувається в задньому сегменті ока, зокрема в голівці зорового нерва. Вся зорова інформація передається аксонами гангліозних клітин сітківки, які виходять через голівку в склеральний отвір. Розмір фізіологічної екскавації залежить від величини склерального отвору. Зоровий нерв містить приблизно 1,2 мільйона аксонів. Хоча кількість аксонів відносно постійна, розмір склерального отвору, через який аксони повинні пройти, є варіабельним. Якщо отвір великий, аксони будуть розподілені по периферії отвору, залишаючи відносно велику фізіологічну екскавацію. Якщо склеральний отвір маленький, аксони будуть його переповнювати, залишаючи маленьку фізіологічну екскавацію або, навіть, зовсім не залишаючи її [24].

При глаукомі аксони руйнуються, це і є причиною прогресуючого збільшення екскавації через втрату нейронної тканини. Аксони пошкоджуються на рівні *lamina cribrosa*. Пошкодження відбувається переважно на верхньому та нижньому полюсах диска зорового нерва, що пояснює типові моделі втрати поля зору у глаукомних хворих [24].

На сьогодні існує дві основні теорії патогенезу ураження зорового нерва при глаукомі. Перша, біомеханічна теорія, стверджує, що підвищений ВОТ викликає розтягнення *lamina cribrosa*, таким чином спричиняючи тиск на аксони, коли вони проходять через цю структуру. Такий тиск викликає порушення аксоплазматичного потоку та загибель аксонів [24].

Друга, судинна теорія, стверджує, що підвищений ВОТ діє головним чином за рахунок зменшення кровопостачання зорового нерва. Підвищений ВОТ може

зменшити перфузію головки зорового нерва з подальшою ішемією аксонів та їх загибеллю. Обидві теорії мають доведене превалентне значення на розвиток та прогресування глаукоми [24].

1.3. Дослідження функцій трабекулярної сітки як основного місця опору відтоку рідини

Поодинокі дослідження останніх років стверджують, що у хворих на ПВКГ зниження клітинності трабекулярної сітки (ТС) призводить до послаблення фізіологічної функції тканини ТС [25, 26]. Дисфункція та блокування цього основного шляху можуть виклимати підвищений опір відтоку, підвищення ВОТ і, зрештою, розвиток глаукоми. Хоч і патогенетично механізми, які призводять до підвищення ВОТ, досі повністю не зрозумілі, попередні дослідження виявили ділянку внутрішньої стінки Шлеммового каналу в поєднанні з юстаканальцевою тканиною (JST) – ділянку трабекулярної сітки як основного місця опору відтоку [27-30].

Ділянка внутрішньої стінки Шлеммового каналу складається з ендотелію, базальної мембрани та прилеглої юстаканальцевої сполучної тканини трабекулярної сітки [30]. Шлеммів канал часто має кільцеподібну форму несучільної судини, яка оточує передню камеру ока під іридокорнеальним кутом. Його просвіт вистелений одним нефенестрованим шаром ендотеліальних клітин, які йдуть паралельно до напрямку потоку [31]. Дренування водянистої вологи з трабекули в колекторні канали відбувається через Шлеммів канал. Клітини Шлеммового каналу відрізняються за своєю будовою залежно від їх розташування. В мікроанатомії каналу можна розрізнити внутрішню та зовнішню стінки. Кожна стінка вистелена ендотелієм: безперервним одношаровим шаром клітин, що відрізняються за морфологією, експресією маркерів, органелами та функцією [32, 33].

Трабекулярна сітка – це сполучна тканина без будь-яких судин, яка вистилає внутрішню поверхню Шлеммового каналу [34]. Трабекулярна сітка має три ділянки: 1) передня камера, що межує з увеальною сіткою, містить систему фенестрованих ламелей – колаген-еластинових волокон, прихованих клітинами ТС;

2) корнеосклеральна сітка містить ТС, яка покриває перфоровані колагенові та еластинові пластинки. Ця структура межує зі склерою і рогівкою;

3) прилегла юкстаканальцева тканина межує з внутрішньою стінкою Шлеммового каналу і складається з пухкої сполучної тканини з клітинами ТС, оточеними нерегулярним позаклітинним матриксом [34].

Внутрішня стінка пов'язана з циліарним м'язом за допомогою еластинових волокон, які відходять від кінцевої частини поздовжніх волокон через корнеосклеральну сітку та юкстаканальцеву тканину [35].

Вищевказані три ділянки вважаються фільтруючими, оскільки вони розташовані безпосередньо над Шлеммовим каналом. Кінцева частина ТС, «вставка», вважається «нефільтруючою», оскільки вона контактує з лінією Schwalbe, а не Шлеммовим каналом [34, 35]. Внутрішня стінка є ділянкою, яку найчастіше аналізують, оскільки вона забезпечує великий опір дренажу водянистої вологи [36, 29]. Разом юкстаканальцева тканина і структури внутрішньої стінки відіграють важливу роль у регуляції відтоку водянистої вологи [37]. Проміжки між нерегулярним позаклітинним матриксом і клітинами внутрішньої стінки Шлеммового каналу називаються «гігантськими вакуолями» [38]. Вони динамічні та збільшуються в кількості та розмірі зі збільшенням ВОТ [39-41].

Як останній бар'єр для водовідведення водянистої вологи, клітини внутрішньої стінки каналу Шлемма перебувають у постійній динаміці завдяки своєму мікрооточенню. Це відбувається за рахунок як потоку зсуву, так і потоку водянистої вологи від базально-апикального каналу через ендотеліальні клітини Шлеммового каналу [41–43]. Базально-апикальний потік для клітин Шлеммового каналу створює велике трансцелюлярне механічне навантаження, що призводить до утворення заповнених рідиною внутрішньоклітинних порожнин або «гігантських вакуолей», які зливаються з іншими клітинами мембрани [44, 45]. Це залежні від тиску виступи в просвіт каналу, які супроводжуються трансцелюлярними та/або парацелюлярними порами, і які пропускають водянисту вологу без порушення кровоносного бар'єру [46]. У глаукомних очах, істотно змінюється скорочувальна здатність клітин Шлеммового каналу і жорсткість базальної мембрани. Це перешкоджає утворенню

гігантських вакуолей та пор, і спричинює збільшення опору відтоку та підвищення ВОР [44]. Розуміння основного механізму та ролі клітин каналу Шлемма у модуляції ВОР може привести до розробки ефективних цілей для майбутньої фармакології [47].

1.4. Мітохондріальна дисфункція у хворих на відкритокутову глаукому

Енергетичні потреби сітківки в основному задовольняються за допомогою двох метаболічних шляхів: гліколізу та окисного фосфорилування (OXPHOS) [48]. Порівняно з гліколізом окисне фосфорилування дає значно більший чистий вихід ~32 аденозинтрифосфата (АТФ) порівняно з 2 АТФ при гліколізі [49] і є ключовим джерелом енергії для гангліозних клітин сітківки. За допомогою OXPHOS АТФ утворюється в ланцюзі транспортування електронів, який включає серію з п'яти білкових комплексів (Комплекс I–V), розташованих у ліпідному подвійному шарі внутрішньої мембрани мітохондрій [50]. OXPHOS – це фундаментальний процес у мітохондріях, який пов'язує цикл лимонної кислоти з виробництвом АТФ. Нікотинамідаденіндинуклеотид (NADH), що утворюється в циклі лимонної кислоти, надходить в електротранспортний ланцюг, де він відновлюється до окисненої форми нікотинамідаденіндинуклеотиду (NAD) у Комплексі I. Споживання енергії та кисню в різних компартментах гангліозних клітин сітківки може відрізнятися [51], але усі вони демонструють сильну залежність від мітохондрій із високою експресією мітохондріальних білків, зокрема в аксонах гангліозних клітин сітківки [52, 53].

Гангліозні клітини сітківки особливо вразливі до дефіциту мітохондрій, про що свідчать відомі пов'язані з мітохондріями розлади, які вражають око, зокрема спадкова нейропатія зорового нерва Лебера (LHON) [54] та аутосомно-домінантна атрофія зорового нерва (ADOA) [55, 56]. У LHON приблизно 90% випадків викликані точковими мутаціями в мітохондріальній ДНК [54], а приблизно 75% випадків ADOA пов'язані з мутаціями в OPA1, гені, який також пов'язаний із розвитком глаукоми низького тиску [57].

Останнім часом з'являються поодинокі докази того, що такі мітохондріальні аномалії, як при LHON та ADOA, також існують при первинній відкритокутовій

глаукомі. Було виявлено, що порушення активності комплексу I, який відповідає за утворення АТФ у мітохондріях (OXPHOS), призводить до зниження окисного дихання, і виробництва АТФ в лімфобластах, отриманих від пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою [58, 59].

На тваринних моделях глаукоми відзначали про мітохондріальні аномалії, які виникали до виявлення дегенерації зорового нерва. У мишей DBA/2J секвенування РНК виявило мітохондріальну дисфункцію, яка була підтверджена зменшенням об'єму крист мітохондрій за допомогою електронної мікроскопії, що відбувалося до виявленої дегенерації гангліозних клітин сітківки [60]. Такі мітохондріальні аномалії також були виявлені в посмертній тканині сітківки ока людини з ранньою глаукомою. Були проаналізовані карликові гангліозні клітини сітківки з ділянок сітківки людини, які не виявляли дефіциту поля зору, і було виявлено дендритну дегенерацію зі значним ремоделюванням і перерозподілом мітохондрій [61]. Ці зміни в мітохондріях підтверджують гіпотезу про те, що на ранній стадії глаукоми гангліозні клітини сітківки перебувають під значним метаболічним стресом, що сприяє їх ушкодженню та дегенерації [62-64].

Під час енергетичного стресу внутрішньоклітинний рівень АТФ падає, а аденозинмонофосфат (АМФ) підвищується, що призводить до активації аденозинмонофосфаткінази (АМФК), високоенергетичного показника та важливого метаболічного регулятора. Важливо, що АМФК є потужним інгібітором механічної мішені рапаміцинкінази (mTORC1) [65]. Низка робіт останніх років зафіксували той факт, що гангліозні клітини сітківки, які зазнають очної гіпертензії, мають ранні ознаки біоенергетичного зниження, що характеризується гіперактивацією АМФК і зниженням виробництва АТФ [66, 67].

Крім того, постійна активність АМФК не тільки відображає метаболічне напруження, але також справляє шкідливий вплив на структуру та функцію гангліозних клітин сітківки. Дійсно, стійка активність АМФК викликає дендритну ретракцію гангліозних клітин сітківки та розкладання синапсів, що супроводжується втратою реакцій, викликаних світлом, і порушенням аксонального транспорту, тоді як інгібування АМФК відновлює активність mTORC1, захищає дендрити гангліозних

клітин сітківки та сприяє їх виживанню. Ці результати показують, що АМФК є критично важливим гомеостатичним центром, який, будучи постійно активним, сприяє пошкодженню гангліозних клітин сітківки через припинення енергетичних процесів, таких як синаптичне передання та аксональний транспорт [66].

1.5. Окисний стрес як один із факторів ризику розвитку глаукомної оптичної нейропатії

Однією з найважливіших проміжних стадій, що виникають між підвищенням ВОР та наступними біохімічними змінами в оці, є окисний стрес. Зазвичай це означає дисбаланс між утворенням вільних радикалів / активних форм кисню та/або зниженням захисних систем, які буферизують вільні радикали [68]. Таким чином, клітини заповнюються вільними радикалами, і відбувається пряме та непряме пошкодження клітин, що може призвести до трансформації органів із відповідною втратою функцій. Завдяки зростанню знань про функції клітини, особливо про мітохондрії, визначення окисного стресу нещодавно змінилося, оскільки його визначають, як порушення передання окисно-відновного сигналу та порушення окисно-відновного контролю мітохондрій. Завдяки цим біохімічним процесам структурні зміни відбуваються також на поверхні клітин, що може призвести до імунологічних реакцій, наприклад, до аутоімунних. Крім того, окисний стрес викликає процеси трансформації в гангліозних клітинах сітківки та нервових волокнах, що призводить до прискореного апоптозу клітин [69].

Незалежно від вікових змін у передній камері ока, при ПВКГ помітно знижується захист від вільних радикалів, що призводить до вираженого окисного стресу з усіма наслідками. Етіологія ще повністю не з'ясована. Було досліджено, що хворі на ПВКГ зазвичай мають мітохондріальні аномалії [70], які знижують постачання клітин енергією та можуть призводити до морфологічних і структурних клітинних змін. Дослідження показали, що загальний реактивний антиоксидантний потенціал у водянистій волозі хворих на глаукому на 64% нижчий, ніж у пацієнтів з катарактою тієї ж вікової групи [71]. Це можна пояснити зниженням концентрації

аскорбінової кислоти і глутатіону [72]. Як наслідок, супероксиддисмутаза, з одного боку, реактивно регулюється [72], а з іншого, перекисне окислення ліпідів збільшується [73, 74]. Це викликає пошкодження клітинних мембран, що може істотно вплинути на фізичні і хімічні їхні властивості [75].

Оскільки ТС має рецептори до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [76], слід очікувати впливу прямого порушення окислених ЛПНЩ на ТС. Додатковим фактором є те, що окислені ЛПНЩ можуть активувати інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1) через аутокринну активацію фактора росту TGF- β [77], який виробляється в циліарному тілі [78] і підвищується у водянистій волозі при ПВКГ [79]. Цікаво, що культивовані астроцити з диска зорового нерва також продукують PAI-1 під дією TGF- β [80]. У результаті позаклітинний матрикс lamina cribrosa та ТС може бути активований, а в'язкість водянистої вологи збільшена, що може ускладнити її відтік [80].

Що стосується окисних реакцій у водянистій волозі, то при ПВКГ виникають високі концентрації перекису водню (H_2O_2). H_2O_2 стабільний як проміжний окислювач. Вплив H_2O_2 в оці інтенсивно вивчався. Було досліджено, що через активацію цитозольного кальцію, H_2O_2 викликає вивільнення норадреналіну та активацію синтетази оксиду азоту (NOS) і арахідонової кислоти [81]. Експерименти з перфузією також показали, що H_2O_2 збільшує опір відтоку в ТС, збідненій глутатіоном [82]. З одного боку, це може бути спричинене зменшенням клітин ТС через підвищену концентрацію цитозольного кальцію, а з іншого – реорганізацією віментину та актину, зниженою адгезією клітин ТС до фібронектину, ламініну та колагену I і IV типу, а також активацією фактора активації клітинного ядра NF- κB [83, 84].

Експериментальні дані знайшли підтвердження в низці клінічних досліджень. Підвищені рівні молекул адгезії, а також інформаційної РНК, інтерлейкінів і NF- κB були виявлені в дослідженнях ТС (зразки після трабекулектомії) [85]. Також було досліджено окислювальне пошкодження ДНК у ТС [86], яке ймовірно позитивно корелювало зі ступенем пошкодження поля зору та рівнем ВОР [87]. Крім того

встановлена виражена трансформація як структури, так і функцій ТС, що прискорює старіння клітин та приводить до збільшення опору відтоку рідини [88-90].

1.6. Роль трансформуючого фактора росту в патогенезі глаукоми

Глаукома характеризується незворотною нейропатією зорового нерва, яка постійно прогресує, та є однією з домінуючих причин сліпоти у всьому світі [91]. Підвищення ВОТ є одним з основних факторів ризику, що призводить до розвитку дефектів поля зору, пов'язаних із захворюванням [92].

ВОТ контролюється балансом між секрецією та дренажем водянистої вологи. У людей дренаж водянистої вологи виконується, в основному, клітинами ТС, які розташовані в іридокорнеальному куті. Вважається, що підвищення ВОТ ґрунтується на дисфункції або підвищеній резистентності клітин ТС до відтоку водянистої вологи [93].

Внаслідок цитопатологічних змін, які спричинені експресією та активністю факторів окислювального стресу [94,95], розвивається дисфункція клітин ТС, що, в свою чергу, може призвести до підвищення ВОТ. Повідомлялося, що трабекулярна сітка має високий рівень метаболітів перекисного окислення ліпідів і велику кількість ДНК-аддуктів [96]. Вважається, що окислення та біомолекулярне пошкодження клітин ТС є причиною перешкоди відтоку водянистої вологи.

Як наслідок, прогресування глаукоми було пов'язане з окисним стресом, який може бути результатом зниження експресії та активності антиоксидантних білків. За останні роки з'явилося кілька публікацій, в яких задокументовано збільшення відкладень позаклітинного матрикса (ПМ) в клітинах ТС, що спричиняє підвищення ВОТ [97,98]. Маркери старіння, такі як інгібітори циклін-залежної кінази, p16 і p21, активуються окисним навантаженням. Індукція p16 і p21 корелює з накопиченням рівня АФК у клітинах ТС людей з глаукомою. Усі ці результати свідчать про те, що окисний стрес і глаукома тісно пов'язані [99].

Клітини ТС знаходяться у постійному контакті з водянистою вологою, що, як було продемонстровано, має активні форми кисню (АФК) і змінює фізіологічну

функцію трабекулярної сітки. Попередні дослідження також свідчать, що трансформуючий фактор росту (TGF) відповідає за клітинне передання сигналів у ТС [100]. Було показано, що TGF присутній в очних середовищах людини та інших видів, і вміст TGF зростає у водянистій волозі під час глаукоми [91,101,102].

Слід зауважити, що TGF є багатофункціональним фактором росту, який пов'язаний з такими багатьма біологічними процесами, як клітинний ріст, диференціювання, виживання клітин, адгезія, апоптоз, виробництво ПМ та нейропротекція [91]. TGF активує сигнальну трансдукцію після зв'язування зі своїми рецепторами (серин/треонінкінази, TGF-R). Активація сигнального шляху відбувається за рахунок мітоген-активованої протеїнкінази (МАПК) і фосфорилювання SMAD2/3, що є потенційною супутньою реакцією окислювального стресу. В той же час, незважаючи на невизначену етіологію та патофізіологію глаукоми, багато досліджень показали, що окисний стрес, TGF-сигнальні шляхи та апоптоз тісно пов'язані з патогенезом глаукоми [93,103–105].

Встановлено, що підвищений ВОР є результатом клітинних і молекулярних змін у ТС, які спричинені підвищенням рівня трансформуючого фактора росту (TGF), зокрема TGFb2 у водянистій волозі [106–110]. TGFb2 викликає безліч наступних профіброзних ефектів, зокрема змінення оберту компонентів ПМ, підвищення скорочувальної здатності ТС, утворення перехресно-зв'язаних актинових волокон і аберрантне утворення актинових стресових волокон [106–109]. Попередні дослідження свідчать про зв'язок глаукоми та TGFb2, рівень якого підвищується в водянистій волозі паралельно з прогресуванням глаукоми [100, 107–110].

Однак на сьогодні кількість досліджень, що вивчають рівень TGFb2 в сироватці крові хворих на ПВКГ, є невеликою. В Україні таких досліджень досі не проводили.

В той же час, визначення рівня TGFb2 в сироватці крові пацієнтів може відкрити нові шляхи при ранній субклінічній діагностиці ПВКГ. Оскільки чим раніше ми починаємо діяти на основні фактори ризику розвитку глаукоми, тим швидше можемо вплинути на якість життя таких пацієнтів та відтермінувати настання незворотної сліпоти.

1.7. Роль нейрофіламентів у патогенезі глаукоми

Нормальна функція аксонального транспорту залежить від непорушної організації аксонального цитоскелета, разом із нейрофіламентами, мікротрубочками та пов'язаними з ними білками, що забезпечує молекулярні доріжки для двоспрямованого руху моторних білків та пов'язаного з ними вантажу [111].

Нейрофіламенти (НФ) є переважаючими проміжними філаментами в зрілих нейронах. Вони становлять собою сукупності трьох субодиниць NF-L, NF-M і NF-H [47]. Нейрофіламенти відіграють важливу роль у розвитку, підтримці, регенерації та пластичності нейронного цитоскелета. Останнім часом з'являється все більше доказів того, що НФ можуть впливати на динаміку і, можливо, на функцію інших елементів цитоскелета, таких як мікротрубочки та актинові філаменти [112]. Дезорганізовані НФ можуть індукувати селективну нейрональну дегенерацію та смерть, і втручання в аксональний транспорт було запропоновано як один із можливих механізмів НФ-індукованої патології [113].

Таким чином, після нейропатії спостерігається аномальний розподіл високофосфорильованого білка НФ у сомі та дендритах деяких гангліозних клітинах сітківки ГКС [114]. Крім того, збудливий нейромедіатор глутамат, який демонструє підвищені позаклітинні рівні при таких патологіях, як глаукома, може підвищувати фосфорилування НФ [115] і індукувати накопичення НФ у нейрональній сомі [116]. Було також продемонстровано, що зміни внутрішньоочного тиску можуть змінювати організацію цитоскелета в астроцитах [117] і різних типах очних тканин [118]. Згідно з цим було повідомлено, що накопичення NF-L в ГКС відбувається при підвищеному ВОТ [119].

Було доведено, що аберації в кількох цитоскелетних білках, таких як нейрофіламент і тау, потенційно діють як сурогатні маркери пошкодження аксонів і транспортного пошкодження [120]. Серед них важкий ланцюг нейрофіламенту та його фосфоформи привертають все більше уваги через їхню глибоку участь у підтримці цілісності нейронального цитоскелета та важливу роль у виявленні раннього пошкодження при нейродегенеративних захворюваннях [121-124].

При глаукомі зміни в нейрофіламентах досліджувалися на тваринних моделях, проте результати залишаються досить суперечливими, оскільки деякі дослідження свідчать про зменшення кількості важкого ланцюга нейрофіламентів NF-H (Phospho) при глаукомі [125-126]; а інші – про підвищення рівня дефосфорильованого або фосфорильованого NF-H (Phospho) в деяких моделях при гострій та хронічній офтальмогіпертензії [125, 127].

Такі результати є свідченням того, що зміни рівня NF-H (Phospho) можуть бути різними, якщо вони обумовлені відмінними моделями підвищеного ВОТ. Крім того, зовсім не зрозуміло чи буде вказувати їхня зміна на ранні та не виявлені пошкодження. Отже, всі ці неоднозначні та нез'ясовані питання потребують подальшого вивчення.

1.8. Роль лізилоксидази-1 в патогенезі глаукоми

Лізилоксидаза (LOX) – це фермент, що необхідний для біогенезу еластину та зшивання колагену, полімеризуючи мономери тропоеластину в полімери еластину. Його основна роль полягає в гомеостазі еластину та ремоделюванні матрикса під час травм, фіброзу та розвитку раку [128]. Було ідентифіковано декілька додаткових видів родини лізилоксидаз (LOX1, -2, -3 і -4), які повністю функціонують. Знижена експресія LOX1 спостерігається при розладах еластину, а підвищена експресія спостерігається при фіброзних захворюваннях. Фактори навколишнього середовища, такі як гіпоксія, окисний стрес і вплив ультрафіолетового випромінювання, змінюють експресію LOX1, і, ймовірно, поєднання цих генетичних і екологічних факторів впливає на розвиток і прогресування захворювання [129-131].

Інгібування LOX1 призвело до помітного зменшення кількості активованих фібробластів і ендотеліальних клітин, зниження виробництва факторів росту та цитокінів і зниження сигнального шляху TGF- β . У здорових тканинах ока активність лізилоксидази міститься в склоподібному тілі, райдужці, цилиарному тілі, кришталику, судинній оболонці, пігментному епітелії сітківки [132]. Дослідження виявили непрямий вплив LOX на загоєння ран рогівки, які показали, що введення

TGF- β на очні фібробласти людини може збільшити експресію LOX, а також синтез компонентів ПМ, що викликає його ремоделювання [133]. Дослідження останніх років також показали, що експресія LOX посилюється в клітинах ТС хворих на глаукому, що може бути свідченням потенційної ролі родини LOX у патогенезі цього захворювання.

Підвищена активність LOX відповідає за підвищений опір відтоку водянистої вологи шляхом індукції відкладення матеріалу ПМ всередині ТС. Однак слід пам'ятати, що прогресуючий фіброз може бути пов'язаний не тільки з патогенезом розвитку глаукоми, але й з наслідком її хірургічного лікування для зниження ВОТ. Після хірургічного втручання може відбутися надмірне загоєння післяопераційної рани з подальшим утворенням рубців [134] і в подальшому нівелювати післяопераційний результат. Проте роль LOX1 у процесі загоєння ран після антиглаукоматозної операції все ще не відома і потребує подальшого вивчення.

1.9. Методи лікування первинної відкритокутової глаукоми

1.9.1. Внутрішньоочний тиск як єдиний фактор ризику відкритокутової глаукоми, на який можна вплинути

За даними Американської академії офтальмології, найефективнішим способом діагностики глаукоми є ранній скринінг глаукоми в рамках всебічної оцінки зору дорослої людини [11].

ВОТ є єдиним фактором ризику відкритокутової глаукоми, який піддається лікуванню [11, 19]. Однак бракує даних про результати, які однозначно пов'язували б зниження ВОТ зі збереженням зору [135].

Одне з рандомізованих досліджень [136] показало, що місцеве офтальмологічне гіпотензивне лікування було ефективним у затримці розвитку або запобіганні виникненню відкритокутової глаукоми у пацієнтів із офтальмогіпертензією. Ще два дослідження [137, 138] є свідченням того, що

зниження ВОТ зменшує прогресування глаукоми [Рівень доказовості А, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)].

В той же час загальна мета лікування глаукоми – це не просто знизити ВОТ, а зберегти зір, що є підтверджено результатами проведення периметрії, без небажаних місцевих та загальних ефектів від терапії [11, 139].

Доречність медичного, хірургічного чи лазерного лікування як оптимальної терапії першої вибору першої лінії при відкритокутовій глаукомі є предметом поточних довготермінових РКД [11, 140]. Починаючи лікування, офтальмолог розуміє, що ВОТ, який перед лікуванням сприяв пошкодженню зорового нерва, може спричинити додаткове пошкодження і в майбутньому [11].

Отже, лікар офтальмолог визначає тиск, при якому подальше ушкодження зорового нерву, скоріш за все повинно на якісь час припинитися. Цільовий ВОТ зазвичай на 20-50 % нижчий ніж тиск перед лікуванням. Конкретне число ВОТ залежить від рівня тиску, ступеня ушкодження зорового нерва та змін в полі зору пацієнта (стадії глаукоми) на момент діагностики [11, 141]. Чим глибше відбулися ушкодження, тим має бути нижчий цільовий тиск [11, 16].

Тому, цільовий тиск необхідно постійно динамічно переоцінювати під час спостереження за пацієнтом. Наприклад, якщо спостерігається продовження прогресування захворювання (зміни в голівці зорового нерва або зміни в полях зору), незважаючи на початковий цільовий рівень тиску, його значення повинні бути зниженими. Згідно зі світовими протоколами лікування глаукоми цільовий внутрішньоочний тиск має бути досягнутий за допомогою найменшої кількості ліків і мінімальних побічних ефектів [142].

1.9.2. Медикаментозна терапія глаукоми

Існує кілька різних класів препаратів для зниження тиску. На вибір ліків можуть впливати вартість, побічні ефекти та схеми дозування. Загалом аналоги простагландинів є першою лінією медикаментозної антиглаукомної терапії. Ці препарати знижують внутрішньоочний тиск шляхом зменшення опору відтоку, що

приводить до збільшення потоку водянистої вологи через увеосклеральний шлях [142]. Ці препарати мають гарний гіпотензивний профіль, їх приймають один раз на добу і мають невеликі системні побічні ефекти. Однак інколи вони можуть викликати місцеві несприятливі ефекти, такі як гіперемія кон'юнктиви, вплив на ріст вій та їх пігментацію, втрату орбітального жиру (так звана простагландин-асоційована періорбітопатія), індуковане потемніння райдужної оболонки та пігментацію шкіри навколо очей [142].

Інші класи місцевих гіпотензивних антиглаукомних препаратів менш ефективні для зниження внутрішньоочного тиску, ніж аналоги простагландинів [143]. Вони використовуються як препарати другого ряду вибору, або коли є протипоказання або непереносимість застосування аналогів простагландинів. Всі вони мають певні клітини-мішені гіпотензивної дії. Бета-адреноблокатори знижують ВОТ шляхом зменшення утворення водянистої вологи. Альфа-агоністи діють на увеосклеральний відтік водянистої вологи, а саме шляхом його посилення. Інгібітори карбоангідрази зменшують утворення водянистої вологи шляхом ферментативного інгібування [144].

Встановлено, що аналоги простагландинів та інгібітори карбоангідрази знижують внутрішньоочний тиск як вдень, так і вночі. Інші препарати, такі як β -адреноблокатори та α -агоністи, ефективні лише вдень [145]. Деякі з цих препаратів, наприклад β -адреноблокатори, можуть мати значні системні побічні ефекти та бути протипоказаними пацієнтам із наявністю в анамнезі хронічної легеневої обструктивної хвороби, астми або брадикардії. Щоб зменшити системну абсорбцію місцевих препаратів, пацієнтам рекомендується використовувати обережну точкову оклюзію слезового каналця або просто прикрити повіку протягом 2 хвилин після закапування препарату [145].

Комбіновані препарати (наприклад, комбінація β -адреноблокатору з інгібіторами карбоангідрази, чи з альфа-агоністами або аналогами простагландину) мають більш потужну дію, ніж монотерапія та можуть використовуватися для покращення комплаєнсу [146].

На сьогодні розробляються нові методи лікування глаукоми. Більшість із них спрямовані на зниження ВОТ за рахунок нових механізмів дії препаратів, кращою ефективністю, переносимістю та зручністю.

Одним з нових препаратів є трабодензон – високоселективний агоніст рецептора аденозину-1. Він посилює експресію ММР-2 у ТС, що приводить до ремоделювання позаклітинного матрикса, таким чином знижуючи опір відтоку та посилюючи відтік водянистої вологи [147]. У фазі 2 РКД місцевий трабодензон порівнювали з плацебо та досягли середнього зниження ВОТ на 4,1 мм рт. ст. від вихідного рівня при його гарній переносимості. Однак у дослідженні фази 3, порівняно з плацебо, не було виявлено істотної різниці в зниженні ВОТ між групами [148].

Другий – нетарсудил, що є інгібітором α Rho-кінази та інгібітором транспортера норадреналіну [149]. Було показано, що він спричиняє зниження ВОТ за допомогою кількох механізмів. Насамперед, він викликає розслаблення всередині ТС і скорочення цилиарного м'яза, що призводить до посилення відтоку водянистої вологи через ТС [150]. Він також зменшує утворення рідини та знижує епісклеральний венозний тиск [151,152]. Різні дослідження оцінювали його ефективність окремо [153] та в комбінації з існуючими препаратами, такими як латанопрост [154]. Незважаючи на коротку тривалість спостереження, вони продемонстрували не меншу ефективність порівняно з наявними на цей момент методами лікування, але мають побічні ефекти, такі як гіперемія кон'юнктиви, у великої частки пацієнтів [154].

Також відомий латанопростен бунод – модифікований аналог простагландину, який має подвійний механізм дії. При місцевому введенні в око він гідролізується ендогенними естеразами в латанопростову кислоту, активний компонент латанопросту, і бутандіолу мононітрат, який розпадається на оксид азоту (NO) і неактивний 1,4-бутандіол [155]. Латанопростова кислота збільшує відтік води через увеосклеральний шлях [156], тоді як оксид азоту викликає розслаблення всередині ТС і збільшує відтік води через ТС і Шлеммів канал [157]. Кілька досліджень 3 фази оцінювали латанопростен бунод [158-160] і виявили, що він більш ефективний для

зниження ВОР, ніж місцевий бета-блокатор протягом 3 місяців, зберігаючи профіль безпеки, подібний до інших аналогів простагландинів [160].

Широкий спектр антиглаукомних топічних препаратів є свідченням відсутності єдиної стандартизованої можливості місцевої гіотензивної терапії, мультифакторністю етіологічних та патогенетичних чинників, що спричиняють розвиток різних типів глаукоми та необхідністю подальших досліджень в цьому напрямку.

1.9.3. Аналіз можливості коригування окислювального стресу у хворих на первинну відкритокутову глаукому

Незважаючи на такі ефективні антиоксидантні механізми, наявні в тканині ока, як глутатіон, система супероксиддисмутаза-каталаза або аскорбінова кислота, хворі на глаукому відчують знижений антиоксидантний потенціал, зазнаючи підвищеного пошкодження від окисного стресу [161]. Послідовна ендотеліальна дисфункція змінює виробництво та баланс оксид азоту (NO) та ендотеліну-1 (ET-1) і ще більше посилює пошкодження клітин. Відомо, що накопичені вільні радикали пошкоджують структуру ДНК трабекулярної сітки, адгезію клітин і збільшують опір відтоку [161]. У той же час голівка зорового нерва і проксимальні оптичні шляхи схильні до подібних змін ДНК. Дослідження виявили недостатній дренаж водянистої вологи після впливу перекису водню [162]. Після запуску процес трабекулярної дегенерації призводить до підвищення внутрішньоочного тиску та його наслідків, а саме: до змін позаклітинного матрикса, вивільнення активних форм кисню, обструкції аксоплазматичного потоку та смерті гангліозних клітин сітківки [162].

Глутатіон-S-трансферази (GST) – це клас ферментів, призначених для захисту очей від впливу окисного стресу. Ізоферменти GST, що експресуються в тканинах людини, включають родини генів alpha, mu, pi, theta, kappa, sigma, zeta та omega [163]. Вони є важливими метаболізуючими ферментами фази II, які беруть участь не тільки в детоксикації екзогенних ксенобіотиків, але й в інактивації ендогенних кінцевих

продуктів, що утворюються під час окисного стресу. Основні поліморфізми виявлені в класах GSTM1 і GSTT1 [163].

Зниження рівня глутатіону та підвищення рівня малонового діальдегіду, реактивного катаболіту, що утворюється в ході перекисного окислення ліпідів [164], були виявлені у хворих на глаукому, які не отримували лікування [165]. Крім того, у хворих на глаукому спостерігалось порушення вітамінного балансу, в тому числі зниження рівня вітаміну B1 [165].

Оскільки вітамін B1 бере участь у нейронному метаболізмі глюкози, за нормальних умов найбільше споживання глюкози в будь-якій точці аксона зорового нерва відбувається в диску зорового нерва [166]. Відповідно, якщо в сироватці крові хворих на глаукому міститься занадто мало вітаміну B1, папілярний метаболізм глюкози може бути порушений і сприяти нейродегенеративним процесам. Додатково було виявлено підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові хворих на глаукому натще [167].

Таким чином, визначення можливих шляхів коригування окислювального стресу у хворих на глаукому є перспективним напрямком лікування цієї категорії пацієнтів.

1.9.4. Оцінка впливу біохімічних маркерів на розвиток хронічних нейродегенеративних захворювань

Однак відомо, що у деяких пацієнтів глаукома може прогресувати навіть за наявності нормальних або медично контрольованих значень ВОТ. Це означає, що в патогенезі глаукоми можуть брати участь інші фактори ризику, ніж ВОТ [168]. Підтвердження цієї гіпотези знайшло відображення в декількох дослідженнях, які наводять дані щодо зв'язку між глаукомою та іншими захворюваннями [169, 170].

Показано зв'язок ПВКГ зі змінами серцево-судинної системи, імунної системи, вегетативної нервової системи, кровотоку в сітківці, а також з ендокринними, психологічними розладами та розладами сну [169-172].

Також є повідомлення про зв'язок глаукоми та нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи, таких як хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона. Цей зв'язок було підтверджено дослідженнями з магнітним резонансом, які демонструють транссинаптичну дегенерацію, що впливає на центральні ділянки зорової системи у хворих на глаукому [171, 172]. Це відкрило нову дорогу до знань про хворобу, давши життя новій теорії, згідно з якою хворобу можна розглядати не лише як захворювання очей, але й як більш складний нейродегенеративний процес, який впливає на всю зорову систему [173-177].

Гістопатологічні зміни мозку, пов'язані з хворобою Альцгеймера, а саме нейрональний апоптоз, амілоїдні β -бляшки, нейрофібрилярні сплетення та вакуолярну дегенерацію також спостерігалися в сітківці [178-180].

Дослідження свідчать, що глаукомна нейродегенерація не обмежується оком. Декілька робіт з вивчення магнітно-резонансної томографії (МРТ) у хворих на ПВКГ мають докази глобальної нейродегенерації зі зменшенням об'ємів у всіх структурах центральної зорової системи [181-183]. В експериментальних моделях аномальне відкладення β -амілоїдного білка та тауопатія були значно збільшені в латеральному колінчастому ядрі моделей макак-резусів з глаукомою [184]. Дослідники спостерігали посилення індукованого каспазою аномального процесингу білка-попередника амілоїду та β -амілоїдного білка в гангліозних клітинах сітківки у моделей з хронічною очною гіпертензією [185].

Як хворобу Альцгеймера, так і ПВКГ важко діагностувати через пізні прояви симптомів та варіабельність проявів, особливо на ранніх стадіях захворювання [186], тому чим більше знань ми отримуємо з кожним новим дослідженням, тим більше маємо можливостей впливати на захворювання. Глаукома є своєрідним вироком для людини, але чим раніше ми зможемо почати діяти на основні фактори ризику захворювання, тим швидше ми зможемо на якийсь час загальмувати прогресування хвороби і вплинути на якість життя пацієнтів, що є особливо важливим для таких хворих.

1.9.5. Аналіз сучасних можливостей нейропротекції в офтальмології

Нейропротекція – це терапевтичний підхід, спрямований на збереження нейронної структури та функції [187]. При глаукомі нейропротекція відноситься до втручань, не пов'язаних з ВОР, які можуть запобігти або затримати апоптоз гангліозних клітин сітківки [188]. Хоча важко визначити єдиний причинний фактор розвитку глаукоми, розумний підхід до боротьби з глаукоматозною нейропатією зорового нерва залишається спрямованим на можливі основні механізми пошкодження, включаючи вплив на дефіцит нейротрофічних факторів (NTFs), утворення АФК, окисний стрес, екзотоксичність глутамату, ішемію, гліальну активацію та генетичні детермінанти [189].

На сьогодні нейропротекторне лікування було схвалено для захворювань центральної нервової системи, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз та інші нейродегенеративні захворювання [190]. Для оцінки потенційної клінічної застосовності фармакологічного засобу як нейропротектора при глаукомі було запропоновано чотири критерії [191]: по-перше, у сітківці або зоровому нерві повинні бути специфічні рецептори-мішені; по-друге, повинні бути лабораторні докази того, що засіб має механізм дії, який підвищує стійкість нейронів до пошкоджень; по-третє, засіб повинен проникати до сітківки або до зорового нерву у фармакологічних концентраціях, необхідних для нейропротекторного ефекту; по-четверте, він повинен продемонструвати нейропротекторну активність у проспективних рандомізованих клінічних дослідженнях.

З відомих фармакологічних засобів, що можуть мати ці критерії слід визначити:

- 1) антиглаукомні препарати: альфа-2 адренергічні агоністи; аналоги простагландинів; бета-блокатори; інгібітори карбоангідази; інгібітори Rho-кінази;
- 2) антиоксиданти: екстракт гінгко білоби; антагоніст NMDA-рецептора; цитиколін; мелатонін; *Crocus sativus*.
- 3) судинорозширювальні засоби: блокатори кальцієвих каналів; інгібітори карбоангідази.

Нейропротекція може відігравати вирішальну роль у лікуванні глаукоми. Зменшення загибелі клітин може не тільки уповільнити прогресування захворювання, але навіть відновити зорову функцію за рахунок регенерації тканин. Хоча в експериментальних або клінічних дослідженнях щодо глаукоми кілька методів лікування виявляють нейропротекторний ефект, лише деякі з них привели до клінічно затвердженої терапії, і шлях до нейропротекції глаукоми залишається довгим. Загалом у клінічних сценаріях, таких де пацієнти, які не переносять гіпотензивні препарати або не мають змоги отримувати лазерне чи хірургічне втручання, або мають швидке прогресування глаукоми, незважаючи на добре контрольований ВОТ, такі засоби, як екстракт гінко білоби, цитиколін, антиоксидант Q10 та нікотинамід, можуть бути розглянуті, якщо вони доступні і не шкідливі для здоров'я пацієнта [192].

Бримонідин також може бути використаний на розсуд лікаря. Клінічне використання та ефективність блокаторів кальцієвих каналів, мемантину та статину ще потребують подальшого вивчення та належного обґрунтування. Нейротрофічні фактори, терапія стовбуровими клітинами та генна терапія також вимагають подальших досліджень, перш ніж їх можна буде застосовувати пацієнтам. Прогресу в еволюції нейропротекторної терапії сприятимуть значні інвестиції в генетичні та біомолекулярні дослідження [192].

1.9.6. Лазерна трабекулопластика та хірургічна трабекулектомія як одні із методів лікування первинної відкритокутової глаукоми

За неефективності медикаментозної терапії, відсутності компенсації ВОТ та прогресуванні самого захворювання, а також за наявності у пацієнта побічних ефектів, показані лазерні або хірургічні втручання. Пацієнтам із тяжким перебігом захворювання лазерне втручання іноді може бути запропоноване як терапія першої лінії [15].

Лазерна трабекулопластика або хірургічна трабекулектомія показані, коли цільовий внутрішньоочний тиск медикаментозно не може бути досягнутий [15], або коли прогресує пошкодження зорового нерва, незважаючи на досягнення цільового

внутрішньоочного тиску за допомогою максимальної медикаментозної терапії, або коли пацієнт не може дотримуватися або переносити медикаментозну терапію [16].

Лазерна трабекулопластика та трабекулектомія є амбулаторними хірургічними процедурами. Тривають довгострокові рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки хірургічних та лазерних процедур як рутинного основного лікування замість медикаментозного [15].

Лазерна трабекулопластика знижує внутрішньоочний тиск шляхом індукції біологічних змін у трабекулярній сітці, що приводить до збільшення відтоку водянистої рідини. Процедура має гарний профіль безпеки і не потребує стаціонарного лікування [193].

Відтоді, як у 2001 році селективна лазерна трабекулопластика отримала схвалення FDA, її дедалі частіше застосовують у клінічній практиці [193]. Клінічні переваги очевидні; процедура є швидкою, проводиться амбулаторно з мінімальним часом відновлення та хорошим профілем безпеки. Крім того, селективна лазерна трабекулопластика дозволяє уникнути безлічі побічних ефектів, пов'язаних із місцевим лікуванням. Селективну лазерну трабекулопластику досліджували в різних клінічних сценаріях, починаючи від первинного лікування пацієнтів із вперше діагностованою відкритокутовою глаукомою або офтальмогіпертензією [194-198] і закінчуючи додатковим лікуванням у пацієнтів, які отримують супутню медикаментозну терапію [199, 200].

Було проведено [201] рандомізоване контрольоване дослідження, де 40 пацієнтів із нещодавно діагностованими офтальмогіпертензією або первинною відкритокутовою глаукомою були обрані для отримання або проведення 360° селективної лазерної трабекулопластики, або прийому місцево 0,005% латанопросту. Було виявлено, що селективна лазерна трабекулопластика знижує ВОТ у середньому на лише на 4,7 мм рт. ст. (95% довірчий інтервал (ДІ), 3,6–5,7 мм рт. ст.; $p < 0,01$) з аналогічним зниженням, що було досягнуте при застосуванні місцево латанопросту [201].

Однак, незважаючи на те, що у більшості пацієнтів можна досягти значного зниження внутрішньоочного тиску, ефект з часом поступово зменшується, приблизно від 10% до 40% пацієнтів на рік мають нестійкість ефекту [202-204].

В той же час, існує декілька різних хірургічних втручань для зниження ВОТ при глаукомі – проникаюча (наприклад, трабекулектомія) і непроникаюча хірургія (наприклад, глибока склеректомія, каналопластика). Їх використання в клінічній практиці є поєднанням уподобань та можливостей хірурга (з огляду на доказовість зниження ВОТ та профіль безпеки кожної процедури) та стану пацієнта. Хірургія катаракти також має ефект зниження ВОТ [205], тому інколи клініцисти можуть розглядати факоемульсифікацію катаракти як дієвий хірургічний варіант лікування для пацієнтів із нещодавно діагностованою первинно відкритокутовою глаукомою або офтальмогіпертензією із візуально помітною катарактою, які також потребують подальшого зниження ВОТ.

Трабекулектомія є найпоширенішою хірургічною процедурою, що виконується для зниження внутрішньоочного тиску. Вона складається з висічення невеликої частини трабекулярної сітки та/або прилеглої корнеосклеральної тканини, щоб забезпечити дренажний шлях відтоку водянистої вологи зсередини ока до кон'юнктиви, де далі вона всмоктується [206]. Однак трабекулектомія несе значні ризики для зору і зазвичай призначена для пацієнтів, у яких медикаментозне та лазерне лікування не дали результатів [15].

Рандомізоване контрольоване дослідження The Treatment of Advanced Glaucoma Study (TAGS) зараз вивчає, чи може хірургічне втручання бути найбільш сприятливим варіантом лікування у пацієнтів із нещодавно діагностованою первинною відкритокутовою глаукомою на пізніх стадіях захворювання; шляхом порівняння ефективності медикаментозного лікування з проведенню трабекулектомією у пацієнтів із пізньою стадією глаукоми з точки зору стану здоров'я та функції зору, клінічних результатів та економічної ефективності через 24 місяці [207]. Дослідження з цього напрямку ще тривають.

Резюме до розділу 1

Отже, аналіз вітчизняної та закордонної літератури є свідченням того, що проблема підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на ПВКГ залишається актуальним і не вирішеним завданням сучасної офтальмології в Україні, оскільки глаукома є однією з основних причин і рівнів первинної інвалідності по зору. Тяжкість перебігу і результати лікування хворих на глаукому в значній мірі залежать від швидкості діагностики, якості і ефективності патогенетично спрямованого лікування.

Встановлено, що у хворих на ПВКГ клітинність трабекулярної сітки зменшується, знижує фізіологічну функцію тканини трабекулярної сітки, а дисфункція та блокування основного шляху відтоку рідини можуть призвести до підвищеного опору відтоку, підвищення ВОТ і, зрештою, до розвитку глаукоми. Однак на сьогодні повністю не з'ясовані патогенетичні механізми, що спричиняють зарощення каналів, і розробка та впровадження сучасних пристроїв (клапанів) не розв'язує проблеми.

Проведені нечисельні дослідження щодо вивчення біохімічних маркерів клітинних змін трабекулярної сітки та нейродегенерації у хворих з ПВКГ. Встановлено, що рівень TGF зростає у водянистій волозі хворих на ПВКГ. Як наслідок, трабекулярна сітка зазнає клітинних і молекулярних змін, що призводять до декомпенсації захворювання та швидкого прогресування.

Однак сьогодні в доступній нам літературі відсутні дослідження, які б вивчали рівень TGF β 2 в сироватці хворих на ПВКГ як діагностичні маркери розвитку та прогресування глаукоми. В той же час, кількість антиглаукомних реоперативних втручань зростає, а післяопераційний гіпотензивний ефект залишається нестабільним, а іноді і неефективним. Таким чином, більш детальне вивчення структурних змін у куті передньої камери ока, а саме в трабекулярній сітці та в ділянці, де виконується антиглаукоматозне хірургічне втручання, допоможе стати на ще один крок ближче в питанні успішності лікування глаукоми.

Наступним важливим питанням є нейродегенеративні зміни, які відбуваються в

зоровому аналізаторі людей з ПВКГ. Є переконлива кількість досліджень, які свідчать, що глаукома це не локальне, а загальне складне нейродегенеративне захворювання. На тваринних моделях з глаукомою було встановлено факт процесингу індукованого каспазою аномального білка-попередника амілоїду та β -амілоїдного білка, а також тауопатію в гангліозних клітинах сітківки.

Багато досліджень свідчать і про певну роль нейрофіламентів у регенерації та пластичності нейронного цитоскелета, що можуть виступати діагностичними маркерами пошкодження аксонів і транспортного пошкодження. Однак, кількість таких досліджень недостатня. Крім того, роботи, які вивчали визначення нейрофіламентів у хворих на глаукому відсутні взагалі. Тому подальше визначення використання нейрофіламентів, а саме pNF-H, як маркера діагностики ПВКГ, потребує більш глибокого вивчення.

На сьогодні, все більше досліджень спрямовані на вивчення можливості застосування нейропротекції при глаукомі. Вважається, що це є одним із основних підтримувальних факторів при лікуванні ПВКГ. Тому визначення біохімічного маркера pNF-H в сироватці крові пацієнтів може допомогти в правильній корекції такої стратегії лікування, а також визначити терміни в необхідності додаткового призначення та тривалість їх застосування. Таких досліджень серед доступної літератури немає.

Таким чином, пошук та дослідження нових методів діагностики та лікування хворих на ПВКГ, особливо тих, які вже мали в анамнезі антиглаукоматозну операцію і її ефективність втратилася з часом, є актуальним, своєчасним і не розв'язаним питанням практичної сучасної офтальмології. Вирішенню цих завдань і присвячена дисертаційна праця.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження. Загальна характеристика роботи

Дослідження складалося з двох частин, I етап – гістологічне обстеження, проводили визначення структурних змін перилімбальних тканин ока; II етап – імуноферментне обстеження, проводили визначення функціональних змін у хворих на глаукому.

Усі пацієнти дали письмову добровільну інформовану згоду на участь в обстеженні та використання отриманих даних у дисертаційній роботі.

Усі клінічні дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року.

Матеріали дисертаційної роботи були розглянуті на засіданні комісії з питань біоетики, при плануванні роботи (НУОЗУ імені П. Л. Шупика, Протокол № 11 від 16.11.2021 року) та після завершення роботи (НМУ імені О. О. Богомольця, протокол №189 від 25.11.2024 року).

2.2. Матеріал I етапу клінічного (гістологічного) дослідження

В I-му (гістологічному) етапі дослідження взяли участь 29 пацієнтів (29 очей). Усі пацієнти були обізнані про характер дослідження та підписали інформовану згоду. Протягом дослідження пацієнти були розподілені на дві групи. Основну групу склали 22 пацієнти (22 ока) з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ), які проходили комбіноване лікування глаукоми та вікової катаракти.

Усі оперативні втручання пацієнтам, які були залучені в основну групу та групу порівняння були виконані одним хірургом, науковим керівником, д.мед.н. професором І.В.Шаргородською за однією методикою. Для нормалізації ВОТ хворим на глаукому виконували оперативне антиглаукомне втручання – тунельну трабекулопунктуру з синусосклероклейзисом за модифікацією, запропонованою чл.-кор.НАМН України професором М.М.Сергієнком. Оперативне втручання щодо катаракти – факоемульсифікацію катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи проводили за загальноприйнятою методикою.

Основна група пацієнтів була поділена на дві підгрупи. У першій підгрупі основної групи досліджувалася тенова оболонка ділянки, у якій виконували антиглаукоматозне втручання. У пацієнтів другої підгрупи основної групи проводили обстеження трабекули. Гендерна і вікова характеристика пацієнтів основної групи виглядала так: серед обстежених було 10 чоловіків (45,5 %) і 12 жінок (54,5 %), у віці від 53 до 72 років, середній вік яких становив 65 ± 4 років.

У групу порівняння увійшли 7 пацієнтів (7 очей), які мали вікову катаракту та не мали глаукоми. У пацієнтів групи порівняння було обстежено тенову оболонку. Вік пацієнтів від 55 до 87 років, середній вік 66 ± 9 років, жінок у контрольній групі було 4 (57,1 %), чоловіків – 3 (42,9 %). Обидві групи були порівняні за віком та статтю.

Протягом дослідження всім пацієнтам проводили комплексне офтальмологічне обстеження, у яке входили:

- збір анамнезу
- визначення гостроти зору
- біомікроскопія (Carl Zeiss, Topcon)
- офтальмоскопія (Topcon Corporation, Japan; Ocular MaxField® 78D, USA)
- гоніоскопія (Ocular, USA)
- тонометрія (Topcon, Japan, Icare IC 200)
- авторефрактометрія (Topcon, Japan)
- пахіметрія (OCT Visante, Ziess)
- уз-ехобіометрія (Sonomed, USA)

- комп'ютерна периметрія (Humphrey 750I, Zeiss)
- оптична когерентна томографія (ОКТ) та ангіо-ОКТ диска зорового нерва, шару гангліозних клітин і макули (REVO NX Version 10.0.0 Device SN: 2570793/06; Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss).

2.3. Матеріал II етапу клінічного (імуноферментного) дослідження

В II-му (імуноферментному) етапі дослідження взяли участь 88 пацієнтів. Усі пацієнти були обізнані про характер дослідження та підписали інформовану згоду на участь у ньому. Пацієнти були розподілені на дві групи. Основну групу склали 56 пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою. Гендерна і вікова характеристика пацієнтів основної групи була така: серед обстежених було 26 чоловіків (46,4 %) і 30 жінок (53,6 %), у віці від 41 до 88 років, середній вік яких становив 61 ± 11 років.

У групу порівняння увійшло 32 пацієнти без глаукоми. Вік пацієнтів від 49 до 77 років, середній вік 58 ± 9 років, жінок у контрольній групі було 17 (53,1 %), чоловіків – 15 (46,9 %). Обидві групи були порівняні за віком та статтю.

Протягом дослідження всім пацієнтам проводили комплексне офтальмологічне обстеження, у яке входили:

- збір анамнезу
- визначення гостроти зору
- біомікроскопія (Carl Zeiss, Topcon)
- офтальмоскопія (Topcon Corporation, Japan; Ocular MaxField® 78D, USA)
- гоніоскопія (Ocular, USA)
- тонометрія (Topcon, Japan, Icare IC 200)
- авторефрактометрія (Topcon, Japan)
- пахіметрія (OCT Visante, Ziess)
- уз-ехобіометрія (Sonomed, USA)
- комп'ютерна периметрія (Humphrey 750I, Zeiss)

- оптична когерентна томографія (ОКТ) та ангіо-ОКТ диска зорового нерва, шару гангліозних клітин і макули (REVO NX Version 10.0.0 Device SN: 2570793/06; Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss).

2.4. Клінічна характеристика досліджуваних груп пацієнтів

Планування та виконання I етапу дослідження відбувалося в 2019-2020 рр. на базі кафедри офтальмології НМАПО імені П. Л. Шупика, проведення гістологічного дослідження було на базі кафедри гістології та ембріології НМУ імені О. О. Богомольця. Клінічні дослідження II етапу були проведені на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: медичному центрі «ОСНІ клінік» (2022-2024) та медичному центрі «Оберіг» (2022-2024).

Під час I етапу дослідження застосовували такі критерії відбору:

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік від 50 років та старші;
- клінічно встановлений діагноз первинної відкритокутової глаукоми (основна група) або її відсутність (група порівняння);
- вікова катаракта;
- інформована письмова згода пацієнта (представника пацієнта) на проведення дослідження та участь у динамічному спостереженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критерії невключення:

- вік до 50 років;
- неможливість проведення візуалізації заднього відрізка ока (офтальмоскопії, ОКТ, ангіо-ОКТ тощо);
- наявність супутніх офтальмологічних захворювань, які можуть знижувати зорові функції;
- опероване відшарування сітківки;

- наявність в анамнезі черепно-мозкової травми;
- наявність ендокринних захворювань в анамнезі (цукровий діабет тощо);
- наявність аутоімунних захворювань в анамнезі;
- наявність психічних захворювань та неврологічних розладів, які заважатимуть пацієнтові розуміти умови участі в дослідженні.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження:

- відмова пацієнтів проходити певні етапи діагностичних досліджень, або недотримання строків проходження досліджень.

Відповідно до завдань дослідження, всі пацієнти, які проходили обстеження в рамках I-го етапу даної дисертаційної роботи, були розділені на групи. Розподіл досліджуваних пацієнтів в групах залежно від статі та віку наведений в таблиці 1.1. Основна група поділялася на I та II підгрупи.

Таблиця 1.1

Розподіл пацієнтів на групи, n=29 (29 очей)

Показник		Стать		Середній вік, років
		Чоловіки	Жінки	
Абс. / %	Основна група I підгрупа, n= 12 (12 очей)	6 / 27,3 %	6 / 27,3 %	59±4
	Основна група II підгрупа, n= 10 (10 очей)	4 / 18,1 %	6 / 27,3 %	65±4
	Група порівняння, n= 7 (7 очей)	3 / 42,9 %	4 / 57,1 %	67±9
	Рівень значущості відмінності, p	0,22		-

Згідно з даними в таблиці 1.1 статистично значущої відмінності розподілу пацієнтів за статтю та віком в основній та групі порівняння не виявлено.

Під час II-го етапу дослідження застосовували такі критерії відбору:

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік від 40 років та старші;
- клінічно встановлений діагноз первинної відкритокутової глаукоми (основна група) або її відсутність (група порівняння);
- інформована письмова згода пацієнта (представника пацієнта) на проведення дослідження та участь у динамічному спостереженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критерії невключення:

- вік до 40 років;
- неможливість проведення візуалізації заднього відрізка ока (офтальмоскопії, ОКТ, ангіо-ОКТ тощо);
- наявність супутніх офтальмологічних захворювань, які можуть знижувати зорові функції;
- опероване відшарування сітківки;
- наявність в анамнезі черепно-мозкової травми;
- наявність ендокринних захворювань в анамнезі (цукровий діабет тощо);
- наявність аутоімунних захворювань в анамнезі;
- наявність психічних захворювань та неврологічних розладів, які заважатимуть пацієнтові розуміти умови участі в дослідженні.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження:

- відмова пацієнтів проходити певні етапи діагностичних досліджень або недотримання строків проходження досліджень.

Відповідно до завдань дослідження, всі пацієнти, які проходили обстеження в рамках II етапу дисертаційної роботи, були розділені на групи. Розподіл досліджуваних пацієнтів в групах в залежно від статі, віку наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Розподіл пацієнтів на групи, n=88 (176 очей)

Показник		Стать		Середній вік, років
		Чоловіки	Жінки	
Абс. / %	Основна група I підгрупа, n= 56 (112 очей)	26 / 46,4 %	30 / 53,6 %	61±10
	Група порівняння, n= 32 (64 очей)	15 / 46,9 %	17 / 53,1 %	58±11
	Рівень значущості відмінності, p	0,2		-

Згідно з даними в таблиці 1.2 статистично значущої відмінності розподілу пацієнтів за статтю та віком в основній та групі порівняння не виявлено.

2.5. Методи клінічного дослідження

Під час виконання дисертаційного дослідження всім пацієнтам проводили комплексне офтальмологічне обстеження:

- *Збір анамнезу.* Опитування пацієнтів та виявлення факторів ризику проводили згідно з рекомендаціями Європейського галукомного товариства щодо хворих на глаукому [208]. Особливої уваги приділяли скаргам на зниження гостроти зору, підвищення ВОТ, звуження полів зору пацієнтів, які вказують на патологію зорового нерва.
- *Візометрія.* За стандартною загальноприйнятою методикою з відстані 5 метрів з використанням таблиць logMAR досліджували гостроту зору без корекції та з максимальною корекцією.
- *Периметрія.* Периферичні межі та центральні поля зору оцінювали за допомогою набору стандартних програм «Central 30-2», «White White», «Full Screening», «Peripheral 60-4», «FF-120 Screening», «Standard 30 kinetic»

комп'ютерного периметра (Humphrey 750I, Zeiss) з використанням стимулів, відтворених світлодіодами [209]. Дослідження проводили в стандартних умовах, при зниженому освітленні в кімнаті, для кращої візуалізації стимулів, пацієнт був у сидячому положенні. Завдяки програмам автоматичного аналізу отримували карту полів зору, яка допомагала виявити скотоми (випадіння поля) в центральному зорі. Зміни порівнювали із прописаною нормативною базою та кількісно оцінювали в абсолютних величинах [209].

- *Біомікроскопія ока.* Біомікроскопію переднього та заднього відрізків ока проводили за допомогою щілинної лампи на вузьку зіницю, а також, при відсутності протипоказів, в умовах медикаментозного мідріазу за стандартною методикою [210] (Carl Zeiss, Topcon №13410971). Наявність змутнення рогівки, скловидного тіла, що значно знижувало зір та перешкоджало візуалізації заднього відрізка та проведенню оптичної когерентної томографії, ангіо-ОКТ, було критерієм невключення в дослідження. Біомікроскопію заднього відрізка ока (за стандартною методикою) проводили із застосуванням асферичних лінз 78 дптр та 90 дптр. Після фундускопії всім пацієнтам виконували ОКТ, ангіо-ОКТ макулярної ділянки та зони диска зорового нерва.
- *Гоніоскопія.* Дослідження проводили, використовуючи гоніолінзи типу Goldman або Van Boineingen, які допомагали візуалізувати кут передньої камери ока. Проводили оцінку ширини кута, ступінь пігментації трабекули, профіль кута, наявність або відсутність гоніосинехій. Зміни оцінювали кількісно за п'ятибальною системою. Ширину кута передньої камери та його пігментацію оцінювали за методикою Scheie з невеликими модифікаціями [211].
- *Тонометрія.* Внутрішньоочний тиск вимірювали за стандартною методикою [212] із застосуванням безконтактного методу на автоматичному пневмотонометрі (СТ-80 №1572841, «TOPCON Corporation», Японія) та використовуючи рикошетну тонометрію (ICare IC 200, Фінляндія). Вимірювання виконували тричі, для кожного ока окремо, обчислювали середнє значення. Отримані результати з використанням обох методів порівнювали.

- *Пахіметрія.* Визначення центральної товщини рогівки проводили за стандартизованою методикою (ОСТ Visante, Ziess). Результати пахіметрії враховувались при оцінці показників внутрішньоочного тиску.
- *Аutoreфрактометрія.* Дослідження проводили за допомогою autoreфрактометра (RM-8800 №5027306, «Topcon Corporation», Японія), на якому визначали об'єктивну рефракцію. Підбір оптичної сили окулярної корекції проводили із застосуванням стандартних методик дослідження згідно з рекомендаціями інструкцій щодо роботи з приладом [213].
- *УЗ-ехобіометрію* виконували на ультразвуковому діагностичному комплексі (Sonomed, USA).
- *Оптична когерентна томографія* (ОКТ, optical coherence tomography). Дослідження у всіх пацієнтів проводили на безконтактному апараті REVO NX Version 10.0.0 Device SN: 2570793/06. Далі вивчали морфологічні особливості диска зорового нерва (ДЗН), перипапільної ділянки сітківки, шару гангліозних клітин та центральної зони сітківки (макули). Сучасні діагностичні технології дали змогу отримати зображення зрізів сітківки з високою роздільною здатністю та за допомогою світлового сигналу виміряти їх товщину. Методика дозволяла виявляти ранні порушення анатомо-функціонального стану сітківки та оцінювати ступінь цих змін [214].

Проводили аналіз результатів вимірювань та особливу увагу отримали параметри: горизонтальне співвідношення екскавація-диск; вертикальне співвідношення екскавація-диск; наявність перипапільної атрофії β -зони; визначення виймки нейроретинального паса в нижньому сегменті; вогнищеву втрату шару нервових волокон сітківки (RNFL). Визначали кількісну оцінку гангліонарного комплексу в перипапільній і парамакулярній ділянках, досліджували перипапільний шар нервових волокон у темпоральному секторі, вимірювали обсяг нейроретинального паса та їх співвідношення з якісними характеристиками відповідних ділянок.

На рис. 2.1 представлені фото фундусскопії та результати обстеження ОКТ ДЗН пацієнта Г., 65 років, з діагнозом ПБКГ III стадії правого ока, II стадії лівого ока.

2.6. Методи гістологічного дослідження

Після комбінованого оперативного втручання (антиглаукоматозної операції, тунельної трабекулопунктури та факоемульсифікації катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи), нами були проведені гістологічні дослідження перилімбальних тканин ока (тенонова оболонка) та трабекули пацієнтів.

Було проведено взяття та фіксація матеріалу на лабораторних скельцях з подальшим зневодненням та ущільненням зразків. Далі зразки поміщали у суміш ксилолу з парафіном і в чистий рідкий парафін, який при охолодженні твердне.

Перед забарвленням зрізи депарафінували послідовно у ксилолі, спиртах та розміщували у воді. Забарвлення зрізів проводилося гематоксилін-еозином, після чого зрізи знову промивали, просвітлювали та поміщували у бальзам.

2.7. Методи імуноферментного дослідження

Рівень біомаркерів TGFb2, LOX1 та pNF-H визначали у плазмі пацієнтів методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Плазму відбирали в окрему пробірку «Епіндорф» в клініко-діагностичній лабораторії, як залишки після стандартних досліджень, яку отримували за стандартним протоколом шляхом центрифугування. Матеріал заморожували при -20°C та доставляли в наукову лабораторію із дотриманням холодового ланцюга під час транспортування.

Вміст TGF beta-2 визначали за допомогою набору тест-системи Human TGF B-2 ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Scientific, USA, Catalog No: EHTGFB2, Lot 0189071124, чутливість 15 пг/мл), вміст NF-H (Phospho) – за допомогою тест-системи Human pNF-H ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Scientific, USA, Catalog No: EEL191, Lot WP090Z405829, чутливість 46,88 пг/мл), вміст LOX-1 – за допомогою тест-системи Human LOX-1 ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Scientific, USA, Catalog No: EHOLR1, Lot 371031324, чутливість 2 пг/мл) згідно з інструкціями, наданими виробником.

На рис. 2.3 наведена схема проведення розведення.

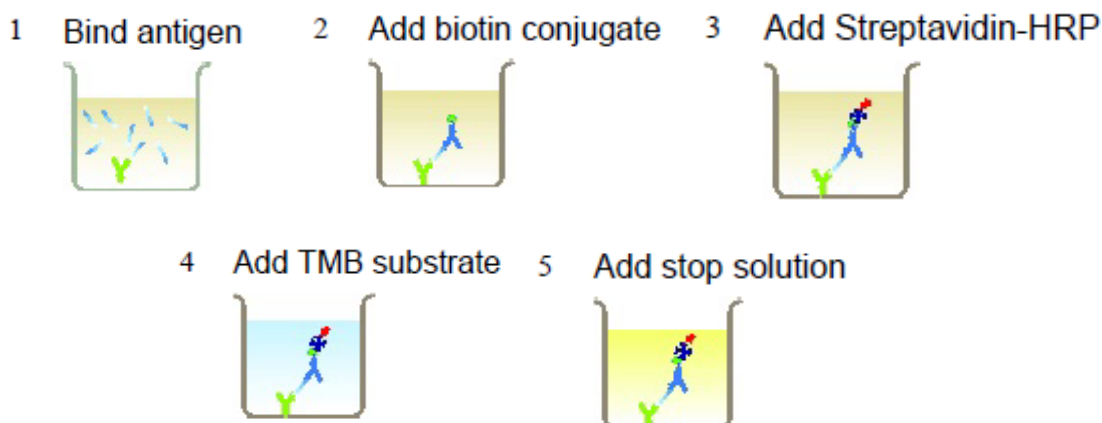


Рис. 2.3 Схема розведення біомаркерів,

де 1 – Bind antigen – зв'язати антиген; 2 – Add biotin conjugate – додати біотиновий кон'югат; 3 – Add Streptavidin-HRP – додати стрептавідин-HRP; 4 – Add TMB substrate – додати субстрат TMB; 5 – Add stop solution – додати стоп-розчин

Дослідження проводили із використанням термошейкера для мікропланшетів PST-60HL-4 (Biosan, Латвія), автоматичного планшетного промивача 3D-IW8 Inteliwasher (Biosan, Латвія) та фотоелектричного імуноферментного аналізатора HiPo MPP-96, Biosan, Латвія.

2.8. Методи статистичного аналізу та математичної обробки результатів дослідження

Отримані результати обробляли статистично за допомогою ліцензійного програмного пакета EZR (R-statistics) і Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). Рівень значущості відмінностей між групами спостережень був розрахований за допомогою критерію Фішера. Критичне значення рівня значущості приймали рівним 0,05 [215]. Проводили ROC-аналіз для визначення оптимальних значень величин порогу. Основою цього аналізу була побудова ROC-кривих, що дозволяють отримати кількісну характеристику чутливості діагностичних тестів, які застосовуються при

заданих рівнях їх специфічності. Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних із вихідною змінною було використано метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise).

У випадках відмінності закону розподілу від нормального використовували непараметричні критерії: Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Matched Pairs Test. При визначенні кореляційних зв'язків між досліджуваними клініко-фізіологічними показниками застосовували обчислення коефіцієнта простої кореляції Пірсона, що дозволив визначити кореляційну залежність між ознаками, які мають різні одиниці виміру. При необхідності аналізу кількісної оцінки величини ефекту для якісних ознак обчислення проводили за показником відношення шансів (ВШ; Odds Ratio – OR). Для узагальнення отриманих результатів розраховували 95% вірогідний інтервал ($\pm 95\%$ BI; Confidence limit for means Interval – CI). [215].

2.9. Дотримання етичних норм дослідження

Участь пацієнтів у дослідженні була цілком добровільною. Обстеження пацієнти проходили під час амбулаторного прийому, планового хірургічного лікування та стаціонарного спостереження на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: Універсальній клініці «Оберіг» та медичному центрі «Очі Клінік».

Всі пацієнти були повної мірою обізнані про характер дослідження і підписали інформовану згоду на проведення діагностичного обстеження, хірургічного лікування та використання персональних даних згідно із дизайном клінічного дослідження, затвердженого засіданням комісії з питань етики НУОЗУ імені П. Л. Шупика (Протокол № 11 від 16.11.2021 року).

Під час першого етапу дослідження (гістологічного) було обстежено перилімбальні тканини ока (тенонову оболонку) та трабекулу, тканини, що підлягають видаленню (як стандартний підхід до оперативного лікування глаукоми), не були предметом патанатомічного вивчення, утилізували. У пацієнтів групи контролю досліджували тільки тенонову оболонку, частину якої видаляли під час

одного зі стандартних етапів хірургічного лікування катаракти.

Під час другого етапу дослідження (імуноферментного) були використані залишки крові, яку пацієнти здавали під час лікування на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії ІПО НМУ імені О. О. Богомольця «ОСНІ clinic» та «ОБЕРІГ». Контрольна група пацієнтів (здорових пацієнтів), які проходили профілактичний огляд та погодилися здати кров для дослідження.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 року, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 року) та чинними нормативно- правовими актами України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017).

На завершальному засіданні комісії з питань етики НМУ імені О. О. Богомольця розглянули звіт та інші матеріали про закінчене дослідження (Протокол №189 від 25.11.2024 року), та схвалили проведене клінічне дослідження, оскільки воно відповідає міжнародним нормативним актам та законам України.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ, ЩО ПРИЗВОДЯТЬ ДО ЗМІНИ ТЕНОНОВОЇ ОБОЛОНКИ ТА ТРАБЕКУЛИ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ

Сьогодні існує лише невелика кількість наукових досліджень, що описують морфологічну будову тенонової оболонки ока. Тенонова оболонка – це сполучна тканина, яка починається в ділянці заднього відділу ока в місці входу зорового нерва, і рухається вперед, покриваючи очне яблуко. Передній її край має зрощення з кон'юнктивою ока в корнеосклеральній ділянці. Тенонова оболонка має білий колір, вона товста, блискуча у молодих людей, і стає тоншою з віком [216]. Крім того, передня частина тенонової оболонки товща порівняно із задньою частиною. Тенонова оболонка складається з радіально розташованих колагенових волокон, а також кровоносних судин і фібробластів. Вона виконує дуже важливу функцію передавання сигналу від екстраокулярних м'язів до склери під час рухів ока [217].

Відомо, що коливання ВОР можуть мати важливий вплив на активність фібробластів, які містить тенонова оболонка. Фібробласти мають потенціал впливати на механіку на рівні тканин двома шляхами: повільним або непрямим шляхом через експресію молекул позаклітинного матрикса, і швидшим або прямим шляхом через силову трансдукцію позаклітинного матриксу із внутрішньоклітинного цитоскелета. Було описано, що навантаження високої величини або високої частоти сприяє диференціації культивованих фібробластів людини в скоротливі міофібробласти, це вказує на те, що фібробласти тенонової оболонки людини чутливі до механічного подразнення. Нещодавні дослідження показали збільшення кількості клітин міофібробластів у теноновій оболонці та склері мишей з експериментальною глаукомою [218, 219].

Компоненти тенонової оболонки змінюються залежно від наявності гладком'язових клітин, так у передній її частині вони наявні, тоді як задній сегмент позбавлений цих клітин і утворюється шляхом конденсації волокон колагену. Було

описано, що структура колагену відрізняються в моделях тварин, які зазнали тривалого підвищення ВОТ, а саме змінюється організація колагенових волокон. При чому структура колагену тенової оболонки стає більш однорідною прямо пропорційно до прогресування самої глаукоми [220].

Враховуючи відсутність в доступній нам вітчизняній та закордонній літературі клінічних робіт, що вивчали б вплив морфологічної будови перилімбальних тканин ока хворих на глаукому, на величину ВОТ, ми поставили перед собою за мету вивчити гістологічні зміни структури тенової оболонки у хворих на первинну відкритокутову глаукому, залежно від стадії захворювання, змін гоніоскопічної картини кута передньої камери, змін показників оптичної когерентної томографії та комп'ютерної периметрії, рівня ВОТ та кількості проведених реоперативних втручань.

3.1. Морфофункціональні особливості тенової оболонки ока

Передусім, задля визначення морфологічних особливостей тенової оболонки хворих на глаукому, ми провели дослідження тенової оболонки пацієнтів з групи порівняння, які не хворіли на глаукому та проходили планове оперативне лікування вікової катаракти на клінічній базі кафедри.

На рис. 3.1 представлений знімок гістологічного препарату – зрізу тканини тенової оболонки – пацієнта без глаукоми (група порівняння).

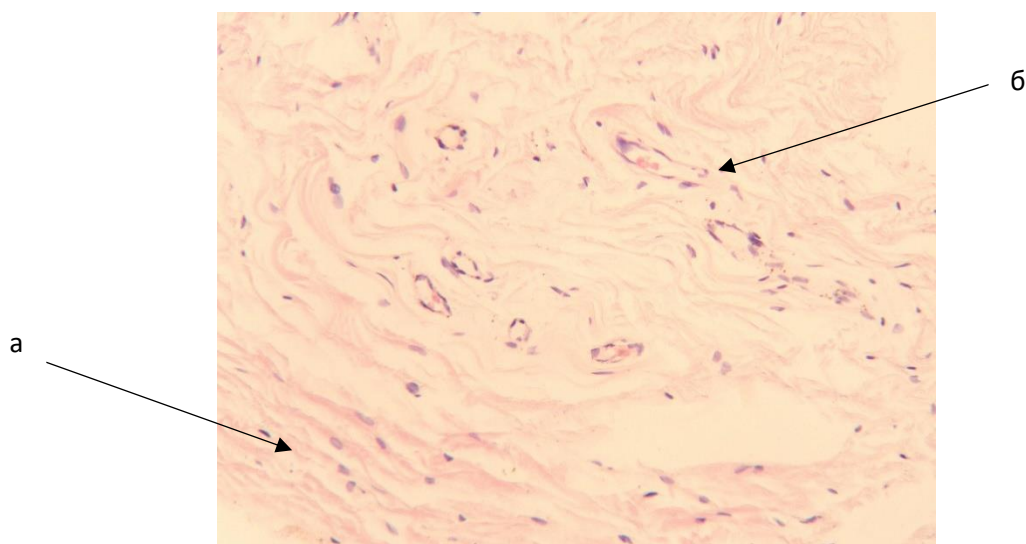


Рис. 3.1 Гістологічний препарат тенової оболонки пацієнта без глаукоми (група порівняння). Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а – рівномірна структура тканини; б – поодинокі судини

Аналіз гістологічної картини демонструє рівномірну структуру тканини тенової оболонки без ознак набряку та запалення (рис. 3.1). Всі клітини препарату мають однаковий розмір з рівномірним фарбуванням. Наявні поодинокі судини невеликого діаметру із незначними залишками еритроцитарної маси. Фібрили тканини пропорційні одна одній, однакового розміру з паралельним розташуванням (рис. 3.1).

3.2. Особливості змін тенової оболонки у хворих із первинною відкритокутовою глаукомою

Проведені гістологічні дослідження перилімбальних тканин ока (тенова оболонка) хворих на ПВКГ (основна група). Під час аналізу отриманих результатів у хворих на ПВКГ порівняно із гістологічною структурою тканини пацієнтів без глаукоми (група порівняння) були виявлені певні відмінності та особливості структури тканини. На гістологічних зразках тенової оболонки хворих на ПВКГ виявлено змінені ядра клітин волокнистої тканини, а саме збільшені за розміром та інтенсивніше забарвлені, що є ознакою проліферації. У хворих на глаукому це може

вказувати на зміни функцій клітин тканини, яка досліджувалася і, в подальшому, як наслідок, може впливати на післяопераційне рубцювання в ділянці проведення антиглаукоматозного хірургічного втручання (рис. 3.2, 3.3) [221, 222].

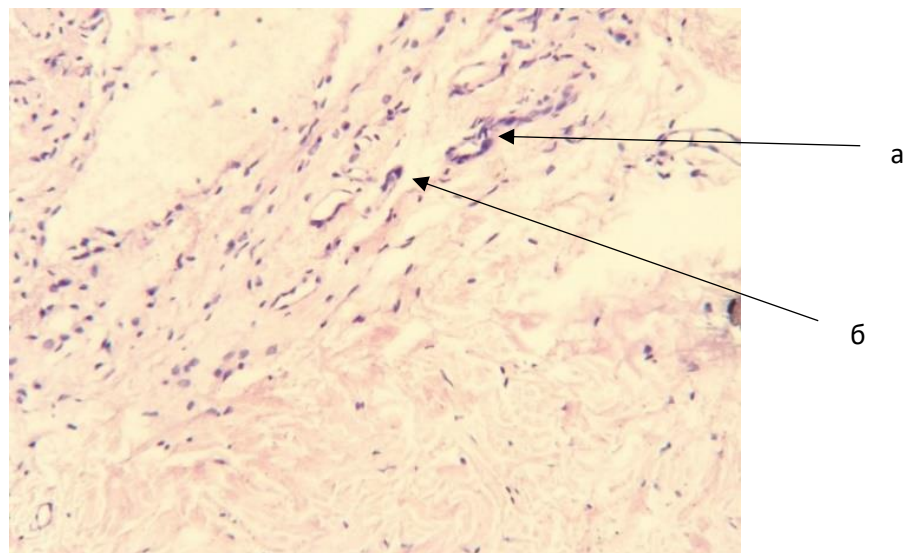


Рис. 3.2 Гістологічний препарат тенової оболонки хворого на ПВКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а – гіпертрофія ядер клітин; б – збільшена інтенсивність забарвлення ядер клітин

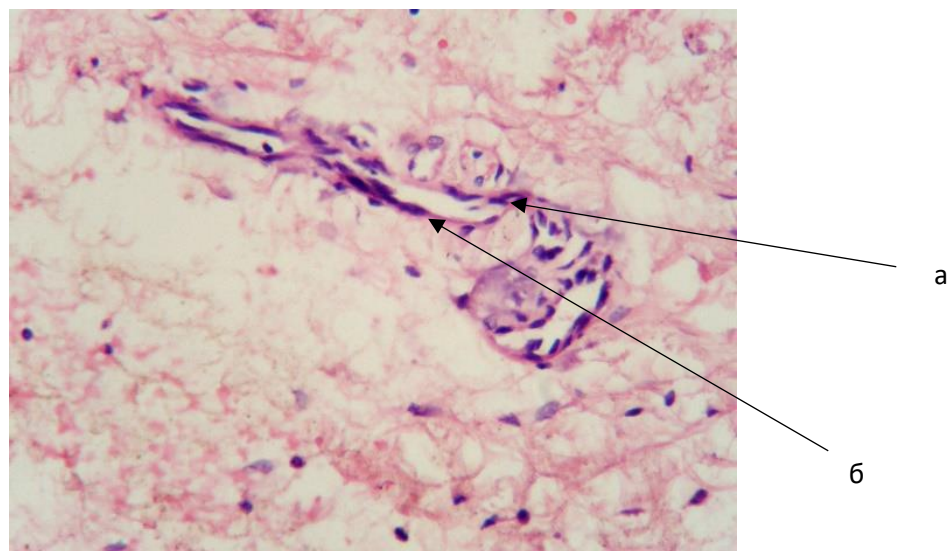


Рис. 3.3 Гістологічний препарат тенової оболонки хворого на ПВКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а – гіпертрофія ядер клітин; б – збільшена інтенсивність забарвлення ядер клітин

Крім того, слід зазначити, що на препаратах хворих на ПВКГ (основна група) спостерігали збільшення кількості фібрил меншого діаметру та зменшення кількості фібрил більшого діаметру. Сама колагенова структура була менш організованою, більше однорідною, а ступінь вирівнювання колагенових волокон зменшувався (рис. 3.4).

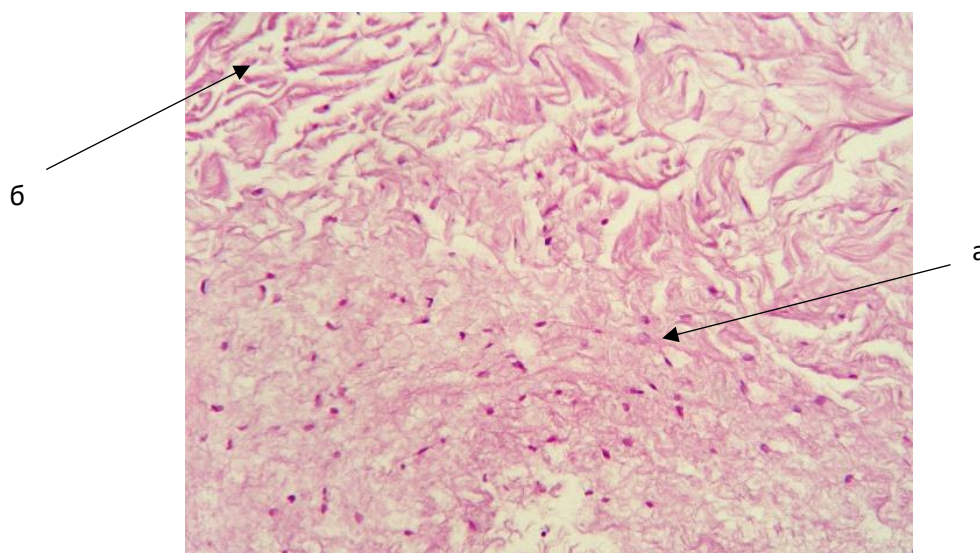


Рис. 3.4 Гістологічний препарат тенової оболонки хворого на ПВКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а – фібрили меншого діаметру; б – дезорганізація колагенових волокон

Водночас ми встановили (рис. 3.5), що фіброваскулярна проліферація переднього сегмента спричинює утворення прогресуючих периферичних передніх синехій в куті передньої камери, які закривають кут та викликають підвищення ВОТ, і нівелюють післяопераційний результат.

На рис. 3.5 наведено фото гоніоскопічної картини пацієнта М., 65 років, з ПВКГ (основна група), якому було виконано антиглаукомне хірургічне втручання, однак упродовж лікування у нього розвинувся запальний процес, який спричинив розвиток передніх синехій, які представлені на рисунку 3.5.

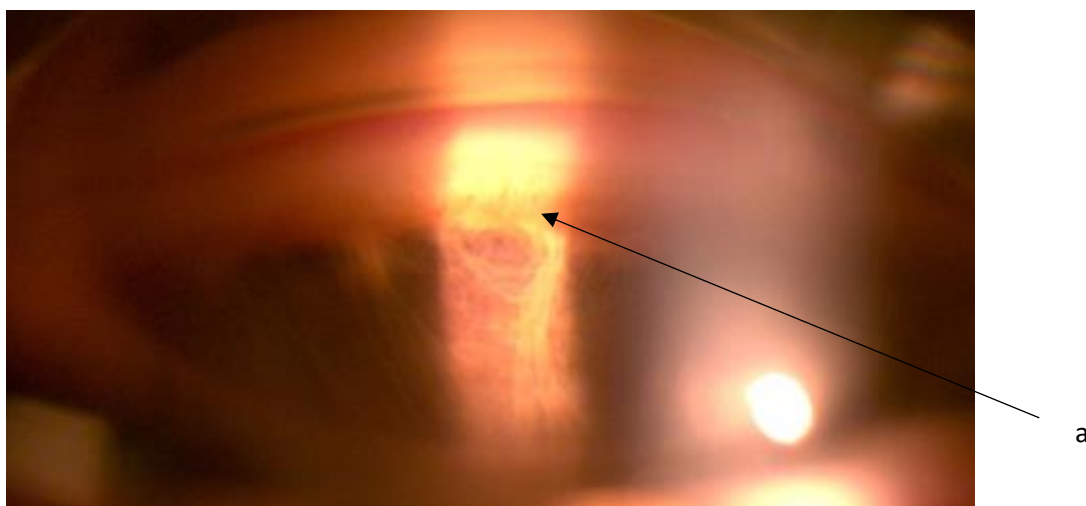


Рис. 3.5 Фото гоніоскопічної картини пацієнта М., 65 років, з ПВКГ.

а – гоніосинехії

Протягом дослідження встановлено, що на окремих гістологічних зразках перилімбальних тканин (тенової оболонки) пацієнтів основної групи з ПВКГ спостерігалася зміна жорсткості колагенового волокна в бік його збільшення (рис. 3.6).

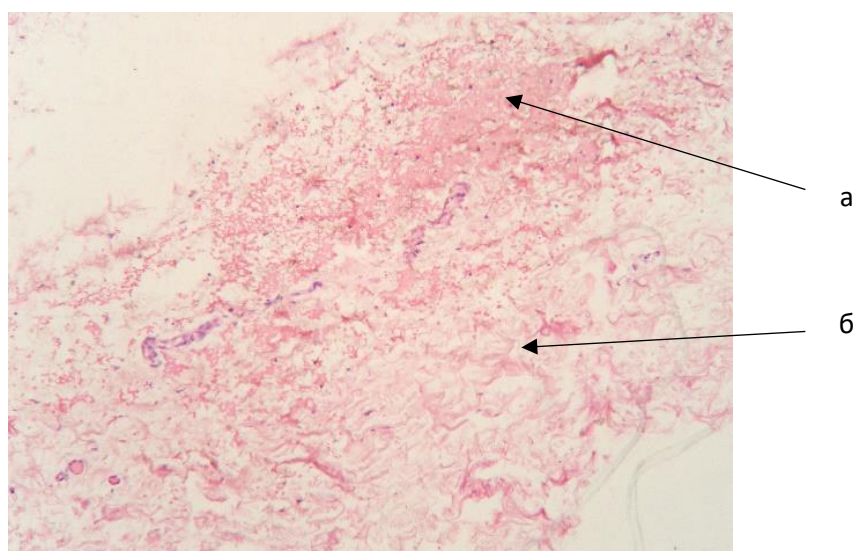


Рис. 3.6 Гістологічний препарат тенової оболонки хворого на ПВКГ.

Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а, б – різна жорсткість колагенових

волокон

На рис. 3.7 представлено фото результатів ОКТ та комп'ютерної периметрії пацієнта С., 64 років (основна група), які були проведені до оперативного антиглаукомного втручання. Отримані результати гістології кореспондують з даними ОКТ, а саме з рівнем пошкодження зорового нерва правого ока, ішемією перипапільярної ділянки, проривом екскавації, а також з даними комп'ютерної периметрії, а саме парацентральною скотомами в полі зору.

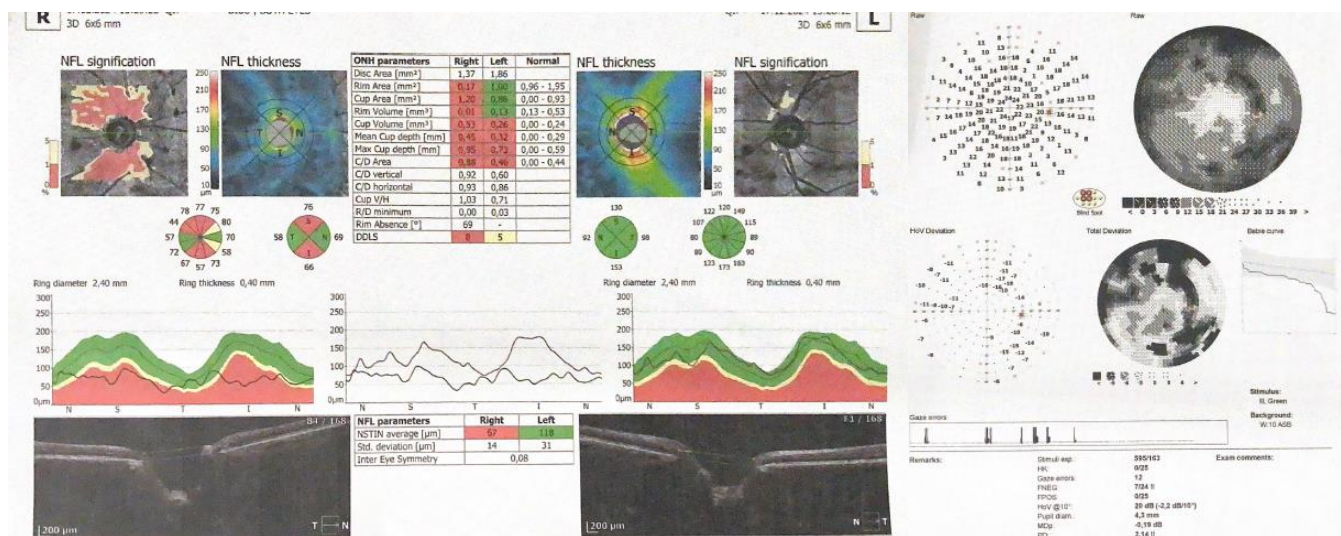


Рис. 3.7 Фото ОКТ дисків зорових нервів обох очей та комп'ютерної периметрії правого ока пацієнта С., 64 років, з ПВКГ

Крім того, дослідження інших зразків перилімбальних тканин хворих на глаукому (основна група) встановили наявність навколо розташованого набряку, який патологічно змінює саму структуру тканини, що, на нашу думку, і призводило до збільшення опору відтоку, окисного стресу та підвищення ВОТ.

На рис. 3.8 наведено гістологічний препарат хворого на ПВКГ (основна група), у якого описаний вище стан супроводжувався нестабільним рівнем ВОТ та, відповідно, великою кількістю проведених реоперативних втручань спрямованих на стабілізацію ВОТ [223, 224].

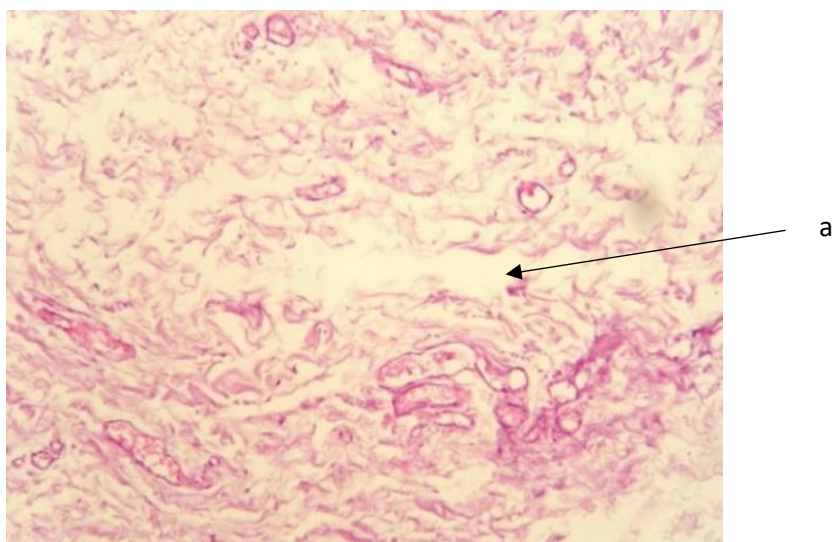


Рис. 3.8 Гістологічний препарат тенової оболонки хворого на ПВКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а – пухка структура тканини із просвітленням

Слід також зазначити, що на більшості гістологічних зразків тенової оболонки хворих на ПВКГ (основна група) в перилімбальній ділянці спостерігали ознаки неоваскуляризації, що, на нашу думку, є рефлєкторно-наслідковим процесом зміни тканини при хронічному запаленні, і призводило до зарощення шляхів відтоку очної рідини та нівелювання післяопераційного результату (рис. 3.9, 3.10) [225, 226].

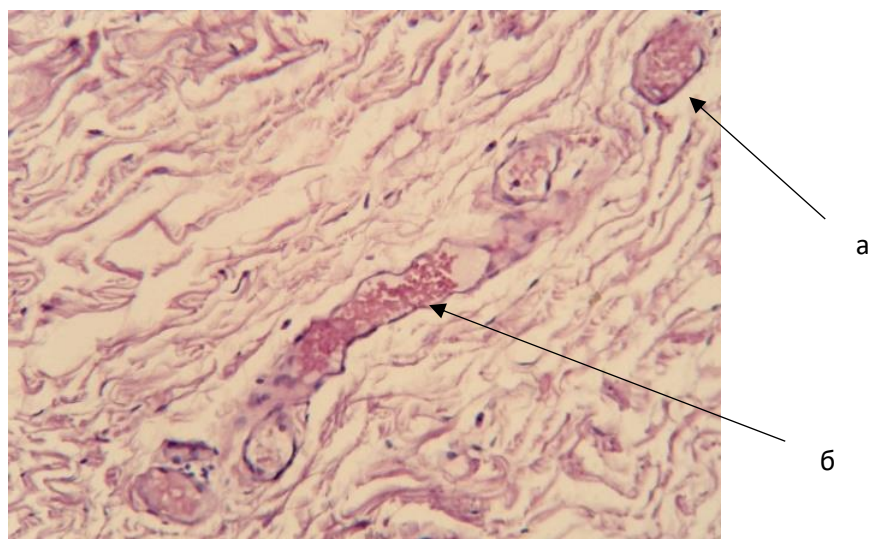


Рис. 3.9 Гістологічний препарат тенової оболонки хворого на ПВКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а, б – судини в стані ділятації

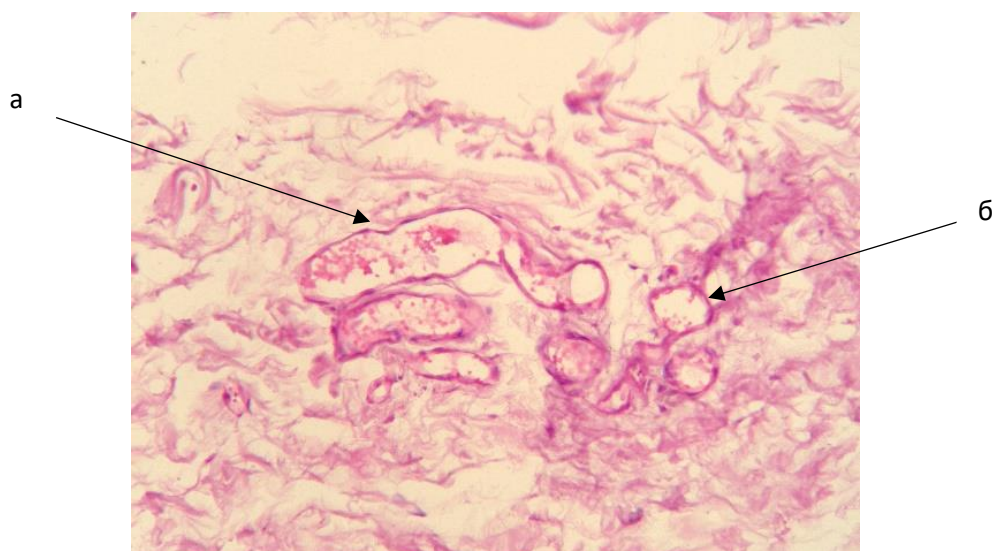


Рис. 3.10 Гістологічний препарат тенової оболонки хворого на ПВКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а, б – судини в стані ділятації

3.3. Морфофункціональні особливості трабекулярної сітки

Низка робіт останніх років присвячена вивченню морфологічної будови трабекулярної сітки [227, 228]. Клітини трабекулярної сітки – особливі клітини, що поєднують у собі властивості ендотеліальних клітин, міофібробластів і макрофагів. Клітини трабекули мають високу синтетичну активність. Вони синтезують матеріал базальних мембран, колаген і глікозаміноглікани. Найбільш важливою функцією трабекулярних клітин є їхня бар'єрна функція на шляху внутрішньоочної рідини. Ця функція забезпечується структурними особливостями клітин і залежить від їхньої біологічної активності [227, 228].

Попередні дослідження свідчать про здатність трабекулярних клітин синтезувати волокнистий матеріал, особливо після травми чи застосування кортикостероїдів. Клітини трабекули мають також фібринолітичні властивості. Вони синтезують в певній кількості активатор плазміногену [229].

Відомо, що трабекулярні клітини мають високу фагоцитарну активність. Нерідко в них можна знайти зерна пігменту й інші частини, кількість яких може збільшуватися з віком та при патологічних таких станах, як глаукома [229, 230].

Трабекула утворена колагеном I, II та IV типів. Колагенові фібрили розташовуються вздовж довгої осі трабекул. Еластичні волокна трабекули в основному містяться в центрі та складаються із волокнистого та аморфного компонентів. В цій області імуногістохімічно визначається велика кількість мікрофібрилярного білка, який близький до еластану, – фібриліну. Еластичний компонент відіграє не останню роль в здатності трабекули скорочуватися. Цьому сприяє наявність в трабекулярних клітинах міофіламентів (актин). Саме ця здатність дозволяє віднести трабекулярні клітини до міофібробластів. Поодинокі дослідження свідчать, що кількість міофібробластів зменшується у хворих на глаукому [231].

Механорецептори, які містить трабекулярна тканина за будовою схожі на барорецептори, що специфічно фарбуються на наявність білків нейрофіламентів і синаптофізін – маркери синаптичних бульбашок. Результати низки робіт свідчать [232], що кількість та щільність розміщення механорецепторів збільшується при розвиненій глаукомі. Крім того, встановлено, що механорецептори трабекули можуть виконувати низку важливих функцій, зокрема функцію пропріоцепції сухожилля війкового м'яза, і можуть впливати на скорочення міофібробластоподібних клітин склеральної шпори, а також функціонувати як барорецептори при зміні ВОТ [232].

При ПВКГ опір відтоку внутрішньоочної рідини аномально підвищений [233]. Дослідження показали, що ця підвищена резистентність пов'язана з механізмом трабекулярної жорсткості, що включає старіння та апоптоз трабекулярних клітин і ремоделювання позатклітинного матрикса [234-236].

Маючи результати невеликого досвіду закордонних колег, ми поставили перед собою мету вивчити гістологічні зміни структури трабекули у хворих на первинну відкритокутову глаукому в українській популяції та дослідити можливий взаємозв'язок гоніоскопічних змін картини кута передньої камери ока з механізмами, які ведуть до повторних реоперативних антиглаукомних втручань за відсутності стабізації ВОТ.

Але передусім нам потрібно було мати матеріал для порівняння (групу порівняння). Оскільки медичних показів для видалення трабекули у пацієнтів без глаукоми не існує. В якості групи порівняння ми обрали результати дослідження

закордонних колег (літературні джерела) [237], які описали гістологічні зразки трабекули пацієнтів без глаукоми.

На рис. 3.11 представлено фото гістологічного препарату трабекули пацієнта без глаукоми [237].

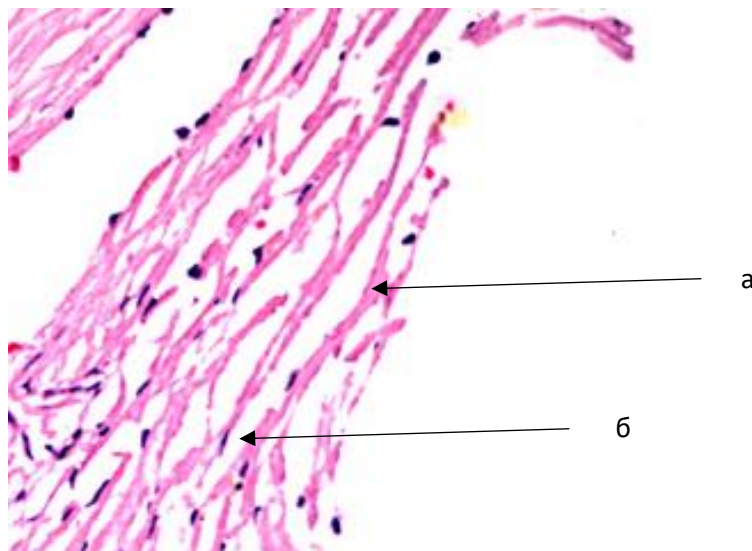


Рис. 3.11 Гістологічний препарат трабекули пацієнта без глаукоми [237].

Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10.

а – рівномірно розташовані ламелі; б – поодинокі клітини трабекули

Аналіз препарату свідчить про рівномірність структури трабекулярної сітки із пропорційно розташованими одна щодо одної ламелями (трабекулярні пластинки). Відзначена відсутність, або поодинокі включення пігменту. Клітини трабекулярної сітки однакового розміру з рівномірним фарбуванням (рис. 3.11) [237].

3.4. Особливості змін трабекули у хворих на первинну відкритокутову глаукому

Проведені гістологічні дослідження трабекули хворих на ПВКГ (основна група) виявили низку відмінностей у структурі тканини. На гістологічних зразках трабекули пацієнтів основної групи було визначено потовщення оболонок еластичних волокон. На поперечних зрізах вони виглядали як позаклітинні «бляшки» (рис. 3.12).

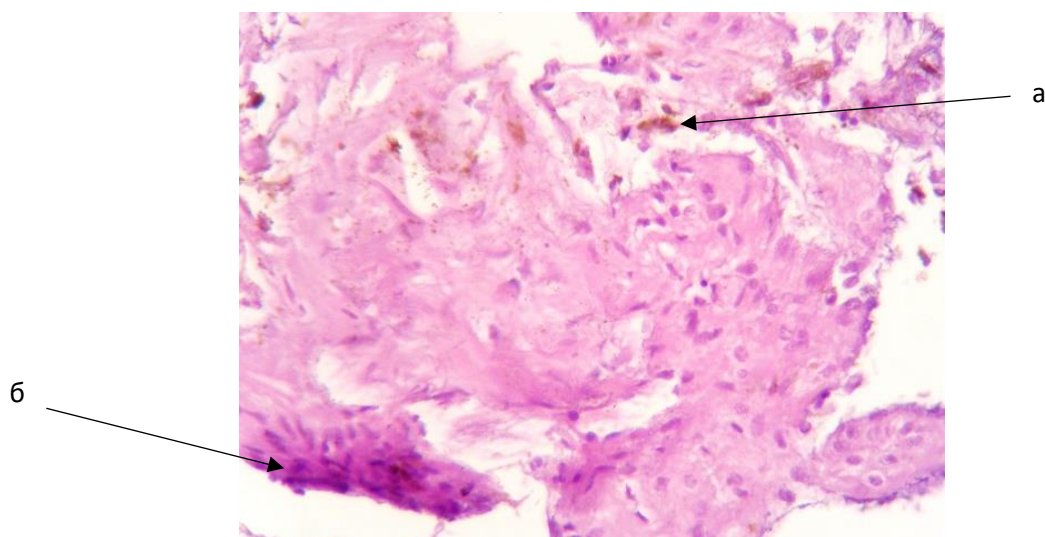


Рис. 3.12 Гістологічний препарат трабекули хворого на ПБКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10.

а – позаклітинні «бляшки»; б – потовщення оболонки

Спостерігалися зниження щільності трабекулярних клітин, що призводило до зрощення та потовщення трабекулярних пластинок, паралельно з цим виявляли інфільтрацію трабекулярної сітки лімфоцитами, як ознаку хронічного запального процесу (рис. 3.13).

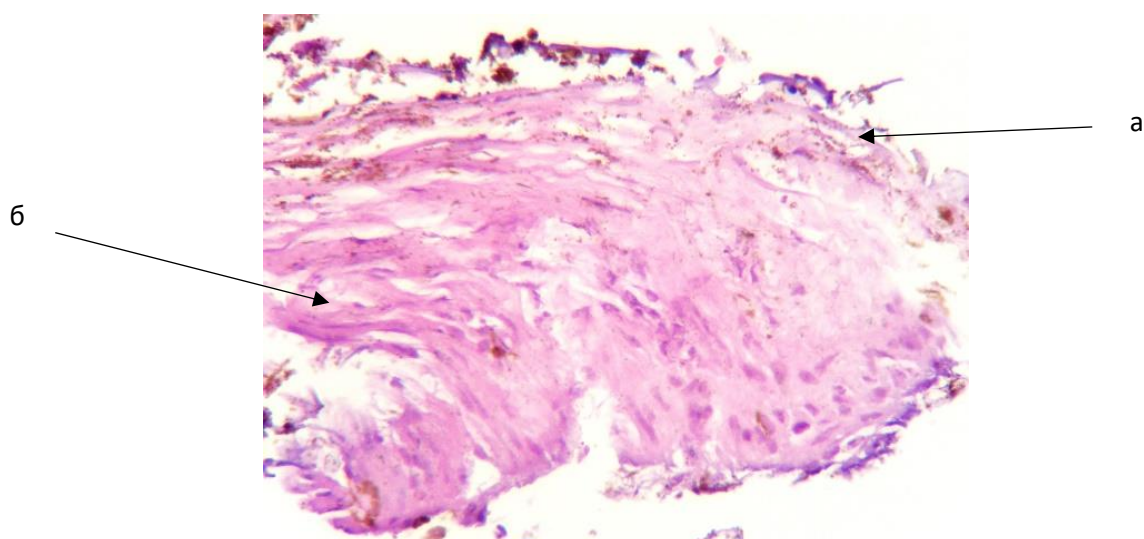


Рис. 3.13 Гістологічний препарат трабекули хворого на ПБКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10.

а – поодинокі лімфоцити; б – зрощення та потовщення трабекулярних пластинок

Крім того, на гістологічних препаратах пацієнтів основної групи мікроскопічно виявлено нерівномірність структури тканини трабекули з невеликими світлими просвітами заповненими пігментом (Рис. 3.14, 3.15), зміни якої збігаються із якісними ознаками макроскопічного препарату – гоніоскопічними змінами в куті передньої камери ока цього пацієнта (Рис. 3.16).

Також на гістологічних препаратах пацієнтів основної групи з ПВКГ зафіксовано збільшення та реорганізацію позаклітинного матрикса, що приводило до зміцнення внутрішньої стінки тканини, що, на нашу думку, може бути причиною нестабільності та підвищення ВОТ у хворих на глаукому [238, 239].

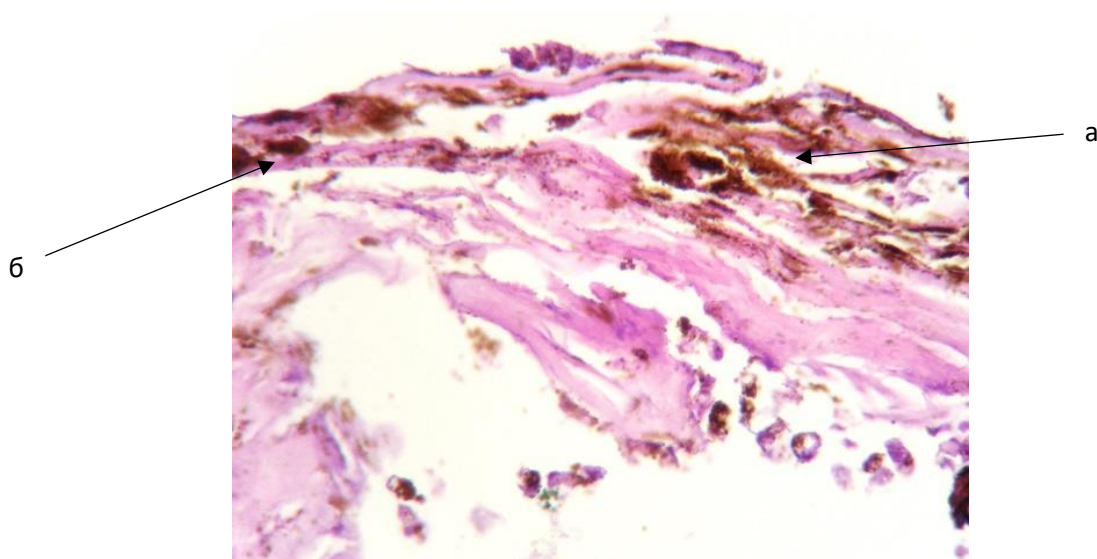


Рис. 3.14 Гістологічний препарат трабекули хворого на ПВКГ.

Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10.

а, б – нерівномірна структура тканини із просвітленнями,
заповненими пігментом

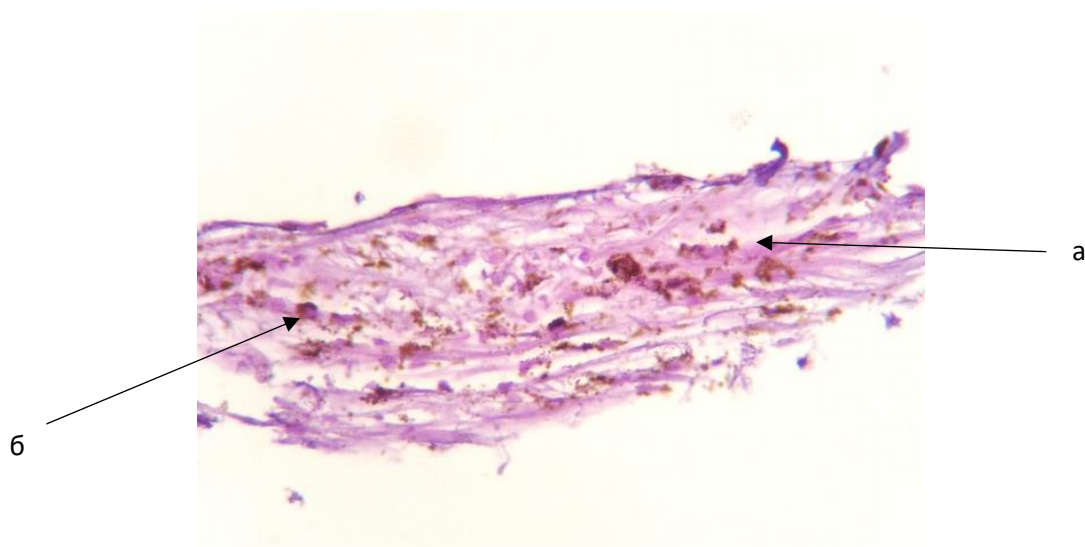


Рис. 3.15 Гістологічний препарат трабекули хворого на ПВКГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об.20, ок.10. а, б – нерівномірна структура тканини із просвітленнями, заповненими пігментом.

На рис. 3.16 представлено фото гоніоскопічної картини кута передньої камери (КПК) пацієнта А., 62 роки, ПВКГ (основна група), на якому стрілкою указана пігментація трабекули III ступеня. Зазначимо, що дані гоніоскопічної картини КПК кореспондують з даними гістологічних змін тієї ж ділянки, які є причиною порушення шляху відтоку внутрішньоочної рідини, та цим самим спричинюють нівелювання післяопераційного результату після антиглаукоматозної операції.

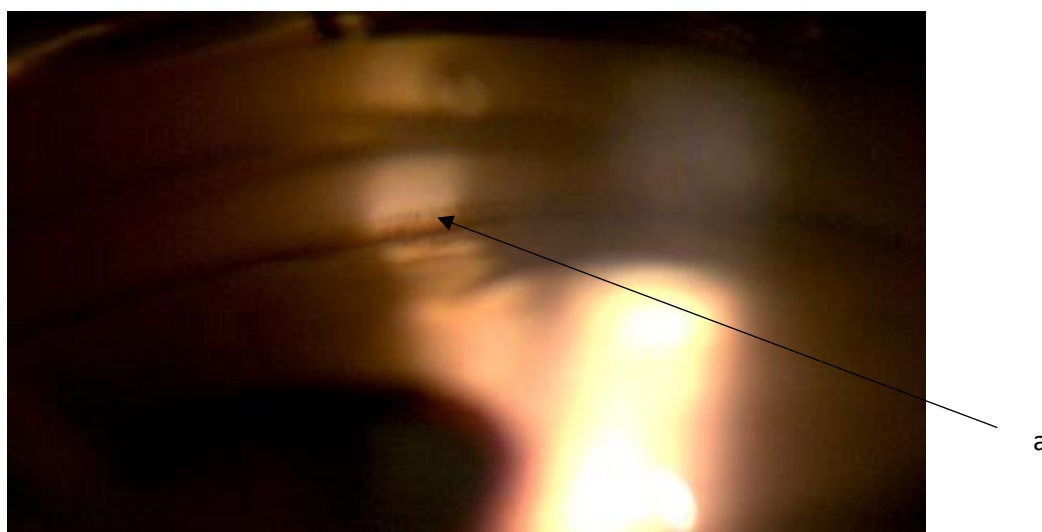


Рис. 3.16 Фото гоніоскопічної картини КПК пацієнта А., 62 роки, ПВКГ.

а – пігментація трабекули

Отже, описані гістологічні та морфологічні зміни, згодом приведуть до закупорки основного шляху відтоку внутрішньоочної рідини з ока та блокування післяопераційного результату антиглаукоматозного втручання і, в подальшому, це спричинить прогресування глаукоми.

Резюме до розділу 3

У результаті проведених досліджень встановлено гістологічні зміни перилімбальних тканин хворих на ПВКГ після проведеного антиглаукомного втручання. На гістологічних препаратах перилімбальних тканин пацієнтів основної групи, на відміну від групи порівняння, було виявлено ознаки хронічного запального процесу: неоваскуляризація із проліферацією ендотеліоцитів, що стало причиною зарощення шляхів відтоку внутрішньоочної рідини та нівелювання післяопераційного результату антиглаукоматозного втручання.

Встановлено, що фіброваскулярна проліферація переднього сегмента пацієнтів основної групи спричиняла утворення прогресуючих периферичних передніх синехій, які закривали кут передньої камери та викликали підвищення ВОТ, і нівелювали післяопераційний результат.

Отримані результати показали, що на гістологічних препаратах перилімбальних тканин пацієнтів основної групи, на відміну від групи порівняння, виявлено змінені навколо розташовані ядра клітин волокнистої тканини, а саме збільшені за розміром та інтенсивніше забарвлені, що вказувало на зміни функцій клітин тканини, яку досліджували і, в подальшому, як наслідок, впливало на післяопераційне рубцювання. Також встановлено значний набряк навколишньої тканини, що патологічно змінювало і саму структуру тканини, і призводило до збільшення опору відтоку та підвищення ВОТ. Таких змін не було на гістологічних зразках тенової оболонки пацієнтів групи порівняння без глаукоми.

Результати показали, що на гістологічних препаратах трабекули пацієнтів основної групи визначалося патологічне відкладення дифузно розташованого пігмента, що також стало основною причиною закупорки шляху відтоку

внутрішньоочної рідини, підвищення ВОТ та блокування післяопераційного результату і, як наслідок, подальше прогресування глаукоми.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. [221] Rykov S, Novak L, Shargorodska I, Novak N, Lichman L, Dufynets V, Lugovskyi O, Sharhorodskyi S, Sas O. Benefits of a combined surgical technique for patients with secondary neovascular glaucoma. Wiad Lek. 2024;77(5):1011-1017. DOI:<https://doi.org/10.36740/WLek202405121>
2. [222] Shargorodska I, Sas O. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. Abstract for the 19th South-East European Ophthalmological Society Congress, Chisinau, Republic of Moldova on October 18-19, 2024, e-poster presentation. *(форма участі: публікація тез, стендова доповідь)*
3. [223] Sas O, Shargorodska I. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024;150(4):89-95. DOI:[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).
4. [224] Сас ОС. Дослідження нових методів лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань рогівки. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2022; 2022 Черв 11; Київ; 2022, с.50. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*
5. [225] Шаргородська ІВ, Сас ОС. Аналіз стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2023; 2023 Черв 9-10; Київ; 2023, с.87-89. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*
6. [226] Шаргородська ІВ, Сас ОС. Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`23; 2023

Жовт. 10-11; Київ: Київ; 2023, с.104-105. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

7. [238] Шаргородська ІВ, Сас ОС. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси. 2024;Випуск 4:150–154. DOI:<https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

8. [239] Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами та лікарями-офтальмологами дитячими на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали Х наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2024; 2024 Черв 8-9; Київ; 2024, с.66-68. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО АНТИГЛАУКОМНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ

Глаукома – це нейропатія зорового нерва, пов’язана з підвищенням ВОТ через підвищений опір відтоку водянистої рідини в трабекулярній сітці ТС. Очевидно, що збільшене відкладення ПМ у ТС відповідає за підвищення ВОТ [241]. ПМ становить собою гетерогенну групу макромолекул, зокрема колаген, неколагенові глікопротеїни, еластичні волокна та протеоглікани. ПМ перебуває в стадії безперервної модернізації шляхом синтезу компонентів матриці з різною швидкістю обертання. Структурна цілісність ПМ залежить від поперечних зв’язків колагену та еластину [242].

Лізилоксидаза-1 (LOX1) є членом родини ферментів лізилоксидази, які каталізують ковалентне перехресне зшивання колагену та еластину в сполучних тканинах шляхом окисного дезамінування бічних ланцюгів лізину або гідроксилізину. Утворення колагенових або еластинових поперечних зв’язків призводить до збільшення міцності і структурної цілісності сполучної тканини, що є важливим для нормального функціонування [243].

Попередні дослідження свідчать про збільшення експресії та локалізації LOX, LOX1 та LOX2 у тканинах хворих на ПВКГ. Також виявлено, що LOX1 є основним компонентом фібрилярних агрегатів ПМ і локалізується разом з різними компонентами еластичних волокон. Ці результати є доказами участі LOX1 у початкових стадіях аномального фіброгенезу в тканинах хворих на глаукому. Зміни активації, обробки та/або субстратної специфічності LOX1 можуть сприяти аномальній агрегації компонентів еластичних волокон у характерні фібрили тканин ока [244].

Враховуючи дані літератури, щодо збільшення частоти утворення фіброзу

тканин після оперативного антиглаукомного втручання, та, як наслідок, нестабільності ефекту хірургічного лікування, ми вирішили провести аналіз клінічних та біохімічних факторів, які можуть впливати на декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ.

4.1. Аналіз клінічних факторів, які впливають на рівень внутрішньоочного тиску у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання

Для початку ми дослідили зв'язок декомпенсації ВОТ після оперативного втручання зі статтю. В таблиці 4.1 представлено відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від статі.

Таблиця 4.1

Відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від статі, абс. (%)

Стать	Частота декомпенсації ВОТ
Жіноча (n = 30)	14 (46,7 %)
Чоловіча (n = 26)	14 (53,8 %)
p=0,789	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

В табл. 4.1 видно, що немає зв'язку між виникненням декомпенсації ВОТ і статтю (p=0,789).

На наступному етапі ми вирішили з'ясувати частоту виникнення декомпенсації ВОТ залежно від віку хворих на ПВКГ. У літературі описано, що чим раніше розвивається ПВКГ, тим більш злоякісний характер має розвиток глаукоми в подальшому [245].

У таблиці 4.2 представлено відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від віку.

Таблиця 4.2

**Відсутність стабілізації BOT у хворих на ПВКГ
залежно від віку, абс. (%)**

	Вік до 60 років (n = 26)	Вік старше ніж 60 років (n = 30)
Частота декомпенсації BOT	13 (50,0 %)	15 (50,0 %)
p=1,000		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

В табл. 4.2 наведено, що немає зв'язку між частотою виникнення декомпенсації BOT і віком (p=1,000).

Відомо, що чим більша тривалість глаукоми, тим помітніше розвиваються функціональні зміни тканин ока, які несуть незворотні зміни, та можуть впливати на ефект лікування [245].

У табл. 4.3 представлений проведений аналіз відсутності стабілізації BOT у хворих на ПВКГ залежно від тривалості глаукоми.

Таблиця 4.3

**Відсутність стабілізації BOT у хворих на ПВКГ
залежно від тривалості глаукоми, абс. (%)**

	Тривалість глаукоми до 5 років (n = 32)	Тривалість глаукоми від 5 років (n = 24)
Частота декомпенсації BOT	12 (37,5 %)	16 (66,7 %)
p<0,05		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

Отже, в табл. 4.3 видно, що є статистично значуща різниця між частотою

виникнення декомпенсації ВОТ від тривалості глаукоми ($p < 0,05$). У пацієнтів, у яких тривалість глаукоми більша ніж 5 років, декомпенсація ВОТ після оперативного втручання розвивається частіше.

Багато робіт пов'язані із дослідженням поверхні ока, як основного фактора ризику, що впливає на ефект лікування хворих на ПВКГ [246].

Ми вирішили з'ясувати відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від хвороби «сухого ока» в анамнезі. У табл. 4.4 наведені результати.

Таблиця 4.4

Відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від хвороби «сухого ока» в анамнезі, абс. (%)

	Хвороба «сухого ока» наявна (n = 40)	Хвороба «сухого ока» відсутня (n = 16)
Частота декомпенсації ВОТ	25 (62,5 %)	3 (18,8 %)
$p < 0,05$		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

Отже, в табл. 4.4 показано, що є статистично значуща різниця між частотою виникнення декомпенсації ВОТ від наявності хвороби «сухого ока» в анамнезі ($p < 0,05$). У пацієнтів з хворобою «сухого ока» декомпенсація ВОТ після оперативного втручання виникає частіше.

Відомо, що один із основних факторів ризику розвитку глаукоми є ВОТ [246]. А, отже, і його показники до оперативного втручання можуть мати вплив на відсутність декомпенсації після. У табл. 4.5 ми вирішили проаналізувати відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від значення ВОТ до операції.

Таблиця 4.5

**Відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ
залежно від значення ВОТ до операції, абс. (%)**

	ВОТ (до 20 мм рт ст) (n = 20)	ВОТ (21 мм рт ст і вище) (n = 36)
Частота декомпенсації ВОТ	1 (5,0 %)	27 (75,0 %)
$p < 0,05$		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

Згідно з даними в табл. 4.5 є статистично значуща різниця між частотою виникнення декомпенсації ВОТ залежно від значення ВОТ до операції ($p < 0,05$).

На рисунку 4.1 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації ВОТ у пацієнтів після оперативного втручання залежно від значення ВОТ у даних пацієнтів до оперативного втручання. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.895$ (95% ВІ 0.813 – 0.978). Чутливість 96,4%, специфічність 75%.

Таким чином, значення ВОТ більше або дорівнює 21.0 мм рт. ст. у хворих на ПВКГ до оперативного втручання є ризиком прогнозування декомпенсації ВОТ після оперативного втручання ($p < 0,05$).

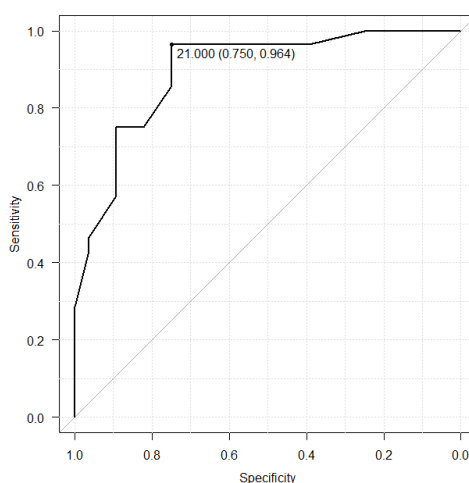


Рис. 4.1 ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації ВОТ у пацієнтів після оперативного втручання залежно від значення ВОТ до операції.

$AUC=0.895$

Наступним кроком у дослідженні відсутності стабілізації BOT після оперативного втручання у хворих на ПВКГ було з'ясування залежності від величини ПЗВ ока. У таблиці 4.6 представлені результати відсутності стабілізації BOT у хворих на ПВКГ залежно від величини ПЗВ ока.

Таблиця 4.6

**Відсутність стабілізації BOT у хворих на ПВКГ
залежно від величини ПЗВ ока, абс. (%)**

	ПЗВ до та дорівнював 23 мм (n = 14)	ПЗВ більше ніж 23,1 мм (n = 42)
Частота декомпенсації BOT	5 (35,7 %)	23 (54,8 %)
p=0,355		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

Згідно з даними в табл. 4.6 немає статистично значущої різниці між частотою виникнення декомпенсації BOT залежно від значення ПЗВ ока (p=0,355).

На рисунку 4.2 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації BOT у пацієнтів після оперативного втручання залежно від значення ПЗВ ока у цих пацієнтів до оперативного втручання. Площа під ROC-кривою AUC = 0.603 (95% ВІ 0.453 – 0.754).

Таким чином, не виявлено зв'язку між розміром ПЗВ ока до оперативного втручання і декомпенсації BOT після оперативного втручання (p > 0,05).

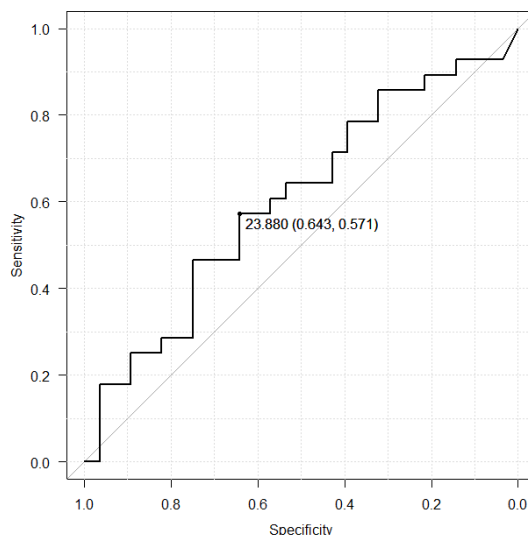


Рис. 4.2 ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації ВОТ у пацієнтів після оперативного втручання залежно від значення ПЗВ. AUC = 0.603

Далі ми вирішили з'ясувати відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від факоморфічного синдрому. У таблиці 4.7 наведені результати.

Таблиця 4.7

Відсутність стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ залежно від факоморфічного синдрому, абс. (%)

	Факоморфічний синдром наявний (n = 23)	Факоморфічний синдром відсутній (n = 33)
Частота декомпенсації ВОТ	12 (52,2 %)	16 (48,5 %)
p=1,000		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

Згідно з даними в табл. 4.7 немає статистично значущої різниці у виникненні декомпенсації ВОТ залежно від факоморфічного синдрому (p=1,000).

На рисунку 4.3 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації ВОТ у пацієнтів після оперативного втручання залежно від

розміру LENS ока у цих пацієнтів до оперативного втручання. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.499$ (95% BI 0.332 – 0.667).

Таким чином, не виявлено зв'язку між розміром LENS ока до оперативного втручання залежно від декомпенсації BOT після оперативного втручання ($p > 0,05$).

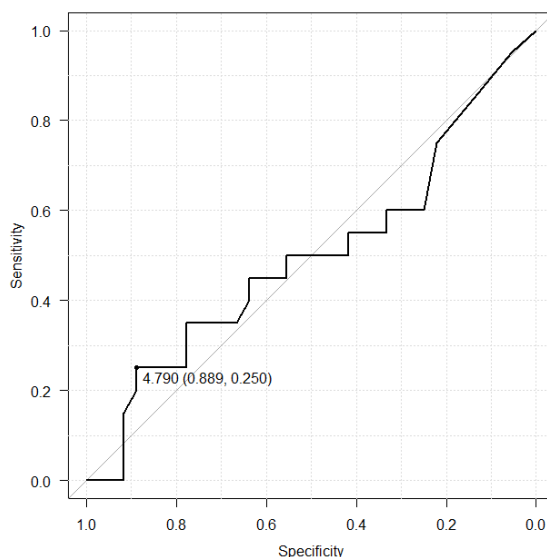


Рис. 4.3 ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації BOT у пацієнтів після оперативного втручання залежно від розміру LENS. $AUC = 0.499$

4.2. Аналіз біохімічних показників, які впливають на рівень внутрішньоочного тиску у хворих на ПБКГ після оперативного антиглаукомного втручання

У літературі багато даних, щодо впливу великих значень LOX1 в плазмі крові на загальний хронічний запальний процес [247]. Описано, що рівень LOX1 значно підвищений у внутрішньоочній рідині хворих на ПБКГ [248]. Проте даних щодо значень LOX1 в плазмі крові у хворих на ПБКГ та їх вплив на ефективність лікування недостатньо. Останнім часом надають мало уваги ділянці, де вже відбулося оперативне втручання щодо глаукоми [249]. Також відомим фактом є підвищення рівня TGFb2 у внутрішньоочній рідині хворих на ПБКГ та його вплив на розвиток фіброзу тканин після оперативного втручання [250]. Але даних щодо значень TGFb2 в плазмі крові у хворих на ПБКГ та їх вплив на ефективність лікування недостатньо.

ПВКГ – це хронічне нейродегенеративне захворювання [251].

Дослідження вказують на накопичення в плазмі крові нейрофіламентів, а саме рNF-H, при розвитку нейродегенеративного процесу. Однак даних щодо вмісту рNF-H в плазмі крові у хворих на ПВКГ недостатньо.

Ми проводили ROC-аналіз для визначення оптимальних значень величин порогу відсутності стабілізації BOT після оперативного втручання [252]. Основою цього аналізу є побудова ROC-кривих, які дозволяють нам отримати кількісну характеристику чутливості діагностичних тестів, які ми застосовуємо при заданих рівнях їх специфічності.

Нами було проаналізовано відсутність стабілізації BOT у хворих на ПВКГ залежно від показників рівня LOX1 у плазмі крові. На рисунку 4.4 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації BOT у пацієнтів після оперативного втручання від рівня LOX1 в плазмі крові у даних пацієнтів до оперативного втручання.

Таким чином, у пацієнтів без стабілізації BOT показник cut-off $\geq 131,408 \pm 27,8$ pg/ml з чутливістю 96,4%, специфічністю 35,7% (рис. 4.4). Площа під ROC-кривою AUC = 0.662 (95% BI 0.518 - 0.806) $p < 0,05$, що свідчить про високу якість тесту.

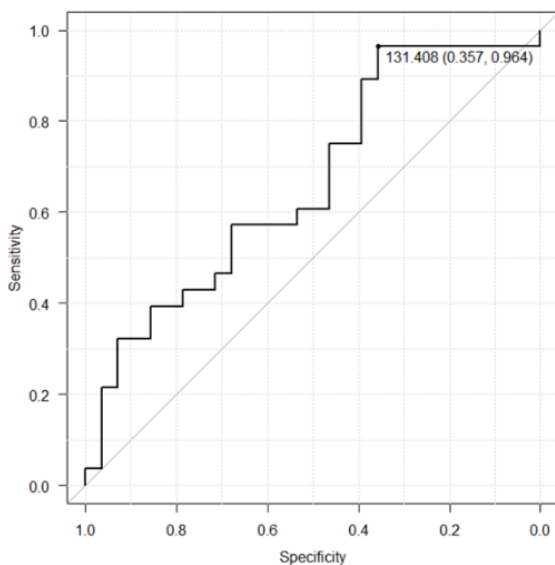


Рис. 4.4 ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації BOT у пацієнтів після оперативного втручання залежно від значення LOX1. AUC = 0.662

Наступним чином, нами був проведений аналіз відсутності стабілізації BOT у хворих на ПВКГ залежно від показників рівня TGFb2 в плазмі крові. На рисунку 4.5 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації BOT у пацієнтів після оперативного втручання відносно рівня TGFb2 в плазмі крові у даних пацієнтів до оперативного втручання.

Таким чином, не виявлено зв'язку відсутності стабілізації BOT відносно рівня TGFb2 в плазмі крові (рис. 4.5). Площа під ROC-кривою $AUC=0.473$ (95% BI 0.318 – 0.629), $p>0,05$.

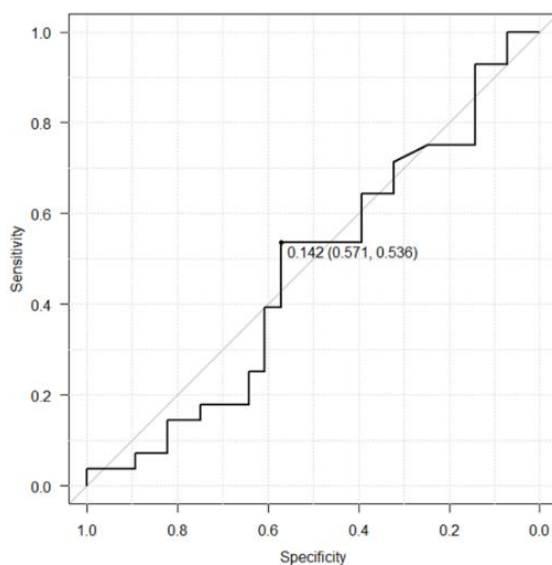


Рис. 4.5 ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації BOT у пацієнтів після оперативного втручання відносно значення TGFb2. $AUC = 0.473$

Наступним кроком було проаналізовано відсутність стабілізації BOT у хворих на ПВКГ залежно від показників рівня рNF-H в плазмі крові. На рисунку 4.6 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації BOT у пацієнтів після оперативного втручання відносно рівня рNF-H в плазмі крові у даних пацієнтів до оперативного втручання.

Таким чином, не виявлено зв'язку відсутності стабілізації BOT і рівня рNF-H в плазмі крові (рис. 4.6). Площа під ROC-кривою $AUC= 0.462$ (95% BI 0.305 - 0.618), $p>0,05$.

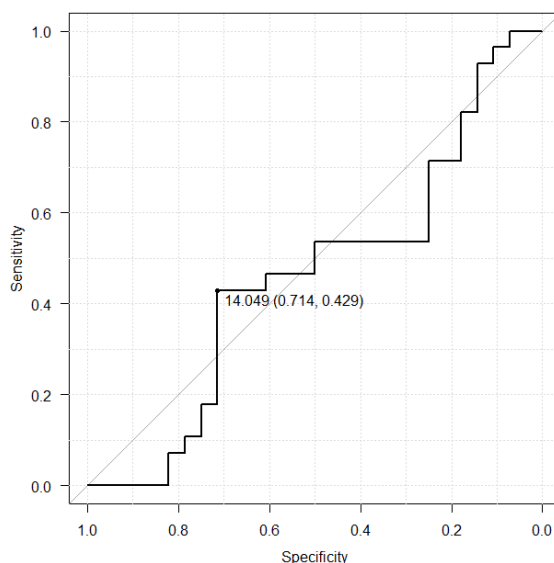


Рис. 4.6 ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації ВОТ у пацієнтів після оперативного втручання відносно значення рNF-H. AUC = 0.462

Резюме до розділу 4

Отже, проаналізувавши отримані протягом нашого дослідження результати, ми встановили, що в основній групі обстежених хворих на ПВКГ серед 56 пацієнтів частота декомпенсації ВОТ становила 50 % і не відрізнялася від статі ($p=0,789$). Ми продовжили обстеження і виявили, що так само не було залежності виникнення частоти декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання від віку ($p=1,000$). Проте відсутність стабілізації ВОТ зростала залежно від тривалості ПВКГ, і була вищою у віковій групі із тривалістю захворювання більше ніж 5 років ($p<0,05$). Далі ми з'ясовували залежність виникнення декомпенсації ВОТ від розмірів ПЗВ ока та наявності в анамнезі факоморфічного синдрому, зв'язку не було ($p>0,05$). Також ми встановили, що статистично значуще збільшення частоти декомпенсації ВОТ залежало від наявності в анамнезі хвороби «сухого ока» ($p<0,05$). Дослідивши зв'язок виникнення декомпенсації ВОТ залежно від його рівня у пацієнтів до операції, ми отримали статистично значущий результат зі значенням ВОТ до операції 21 мм рт. ст. та вище ($p<0,05$).

Наступним етапом нашого дослідження, було визначити залежність частоти

декомпенсації BOT від показників біохімічних маркерів в плазмі пацієнтів, а саме LOX1, TGFb2 та pNF-H. Ми проводили ROC-аналіз для визначення оптимальних значень величин порогу відсутності стабілізації BOT після оперативного втручання. Було виявлено, що для LOX1, показник cut-off $\geq 131,408 \pm 27,8$ pg/ml з чутливістю 96,4%, специфічністю 35,7%. Щодо значень TGFb2 та pNF-H, то відсутність стабілізації BOT не була залежна від їх рівня в плазмі крові ($p > 0,05$).

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. [249] Shargorodska I, Sas O. Study of factors that affect the stability of intraocular pressure after surgical antiglaucoma intervention in patients with primary open-angle glaucoma. Grail of Science. 2025;49:1119–1124. DOI:<https://doi.org/10.36074/grail-of-science.21.02.2025.160>.
2. [252] Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові методи оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`24; 2024 Лист. 1-2; Київ: Київ; 2024, с.91-93. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО АНТИГЛАУКОМНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ВІДКРИТОКУТОВУ ГЛАУКОМУ

Глаукома є основною причиною незворотної сліпоти як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [253], і прогнозують, що до 2040 року її поширення охопить 111,8 мільйона осіб [254]. Це хронічне захворювання, що характеризується прогресуючою нейропатією зорового нерва, яка спричинена пошкодженням гангліозних клітин сітківки (ГКС) [255]. Пошкодження ГКС виникає внаслідок багатьох факторів, зокрема підвищення ВОТ, ішемії/реперфузійного пошкодження, оксидативного стресу, депривації нейротрофічного фактора росту, активації аутоімунітету та нейротоксичності глутамату [256-259].

Дотепер єдиним модифікованим фактором ризику глаукоми є підвищений ВОТ; отже, як правило, медикаментозне і хірургічне лікування спрямовані на зниження ВОТ, щоб зупинити прогресування глаукоми [260]. Однак результати досліджень свідчать про те, що багато антиглаукоматозних оперативних втручань не досягають своєї мети, фільтраційні подушки в місці проведеної операції мають тенденцію до рубцювання та зарощення, імпланти та дренажі забиваються, пошкодження зорового нерва продовжує тривати, незважаючи на ефективне зниження ВОТ під час антиглаукоматозної операції [260].

Таким чином, враховуючи актуальність проблеми, одними із завдань нашого дослідження були аналіз клінічних та біохімічних факторів ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання, дослідження патогенетичних чинників, що спричиняють нівелювання результату та визначення можливих шляхів впливу для їх коригування та стабілізації хвороби.

5.1. Аналіз клінічних факторів, які впливають на прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання

Під час дослідження ми проводили аналіз прогресування ПВКГ залежно від віку та статі пацієнтів, у таблиці 5.1 та в таблиці 5.2 представлені його результати.

Таблиця 5.1

Прогресування ПВКГ після проведеного оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від віку пацієнтів, абс. (%)

	Вік до 60 років (n = 26)	Вік старше ніж 60 років (n = 30)
Частота прогресування глаукоми	11 (42,3 %)	9 (30,0 %)
p=0,408		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера

Таблиця 5.2

Прогресування ПВКГ після проведеного оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від статі пацієнтів, абс. (%)

Стать	Частота прогресування ПВКГ
Жіноча (n = 30)	10 (33,3 %)
Чоловіча (n = 26)	10 (38,5 %)
p=0,783	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера

Згідно з отриманими результатами (табл. 5.1 та табл. 5.2), не був встановлений зв'язок між частотою виникнення прогресування глаукоми і віку та статі пацієнтів

($p=0,408$ та $p=0,783$ (відповідно)).

Відомо, що хвороба «сухого ока» негативно впливає на поверхню ока, а у хворих на ПВКГ може знижувати ефективність застосування місцевої антиглаукомної терапії [246], тому наступним кроком нашого аналізу стало визначення прогресування глаукомної оптичної нейропатії залежно від наявності у пацієнтів в анамнезі хвороби «сухого ока». В таблиці 5.3 представлені результати.

Таблиця 5.3

Прогресування ПВКГ після проведеного оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від наявності у пацієнтів хвороби «сухого ока» в анамнезі, абс. (%)

	Хвороба «сухого ока» наявна (n = 40)	Хвороба «сухого ока» відсутня (n = 16)
Частота прогресування ПВКГ	20 (50,0 %)	0 (0 %)
$p<0,05$		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера.

Отже, аналізуючи результати (табл. 5.3), ми отримали статистично значущий показник, що свідчить про прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від наявності у пацієнтів хвороби «сухого ока» в анамнезі ($p<0,05$).

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналізу прогресування ПВКГ залежно від наявності у пацієнтів фактоморфічного синдрому. Результати аналізу представлені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Прогресування ПВКГ після проведеного оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від наявності у пацієнтів факоморфічного синдрому, абс. (%)

	Факоморфічний синдром наявний (n = 23)	Факоморфічний синдром відсутній (n = 33)
Частота прогресування ПВКГ	11 (33,3 %)	9 (39,1 %)
p=0,779		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера

Отримані результати свідчать (табл. 5.4) про відсутність взаємозв'язку між частотою виникнення прогресування глаукоми та наявності у пацієнтів факоморфічного синдрому ($p=0,779$).

На рисунку 5.1 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування глаукоми залежно від розміру LENS ока у хворих на ПВКГ. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.499$ (95% ВІ 0.332 - 0.667).

Таким чином, не виявлено взаємозв'язку між розміром LENS ока та частотою прогресування глаукоми у хворих на ПВКГ ($p > 0,05$).

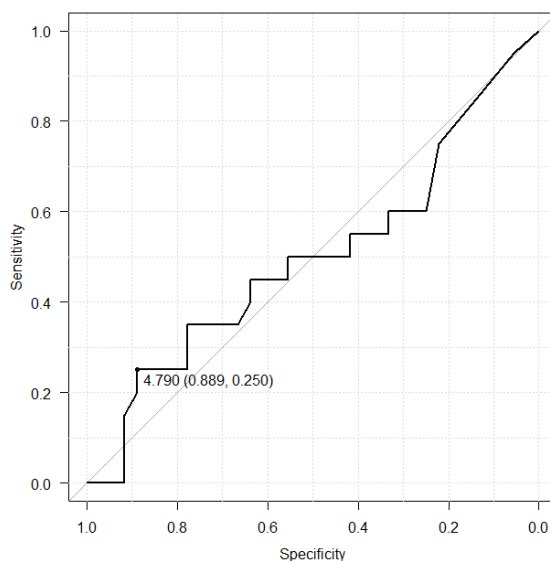


Рис. 5.1 ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від розміру LENS. AUC = 0.499

Наступним кроком наших досліджень було з'ясування прогресування глаукоми після оперативного антиглаукоматозного втручання у хворих на ПВКГ залежно від величини ПЗВ ока. В таблиці 5.5 представлені результати аналізу.

Таблиця 5.5

Прогресування ПВКГ після проведеного оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від величини ПЗВ ока, абс. (%)

	ПЗВ $\leq$ 23 мм (n = 14)	ПЗВ > 23,1 мм (n = 42)
Частота прогресування глаукоми	3 (21,4 %)	17 (40,5 %)
p=0,334		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера

Аналіз результатів демонструє (табл. 5.5) відсутність взаємозв'язку між частотою прогресування глаукоми після оперативного антиглаукоматозного втручання та величини ПЗВ ока ($p=0,334$).

На рисунку 5.2 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування глаукоми після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від розміру ПЗВ ока у хворих на ПВКГ. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.597$ (95% BI 0.442 - 0.752).

Таким чином, не виявлено взаємозв'язку між розміром ПЗВ ока та частотою прогресування глаукоми після оперативного антиглаукоматозного втручання у хворих на ПВКГ ($p > 0,05$).

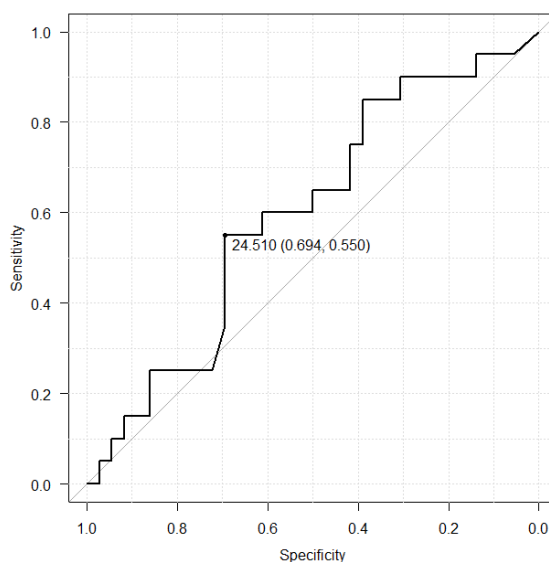


Рис. 5.2 ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від розміру LENS.

$AUC = 0.499$

Одним із важливих кількісних морфометричних показників прогресування глаукомної оптичної нейропатії є розміри площі нейроретинального паска. Під час дослідження ми також визначили взаємозв'язок між частотою прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання з даними розмірів площі нейроретинального паска до операції. У табл. 5.6 наведені результати.

Таблиця 5.6

**Прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання
залежно від розмірів площі нейроретинального паска до операції, абс. (%)**

	Площа нейроретинального паска $\leq 0,7 \text{ мм}^2$ (n = 23)	Площа нейроретинального паска $> 0,7 \text{ мм}^2$ (n = 33)
Частота прогресування глаукоми	18 (78,3 %)	2 (6,1 %)
p<0,05		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера

Отримані результати дослідження свідчать про наявність взаємозв'язку між розмірами площі нейроретинального паска до оперативного втручання та частотою прогресування ПВКГ після антиглаукоматозної операції (p<0,05).

На рисунку 5.3 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування глаукоми після антиглаукоматозної операції залежно від площі нейроретинального паска у хворих на ПВКГ до оперативного втручання. Площа під ROC-кривою AUC = 0.824 (95% ВІ 0.716 - 0.932). Чутливість 95,0%, специфічність 66,7%.

Таким чином, величина площі нейроретинального паска у хворих на ПВКГ, що $\leq 0,7 \text{ мм}^2$, є фактором ризику прогресування глаукоми після оперативного антиглаукоматозного втручання (p<0,05).

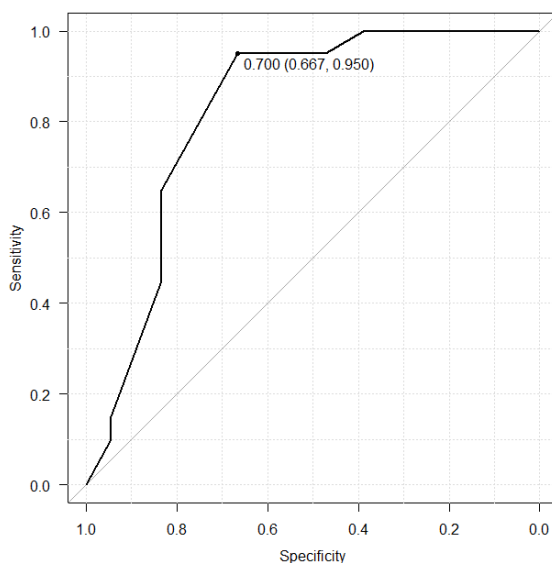


Рис. 5.3 ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від розмірів площі нейроретинального паска до операції. AUC = 0.824

Згідно з результатами закордонних досліджень [259, 260] саме показник ВОТ є одним із основних модифікованих факторів ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії. Виконуючи дослідження, ми також перевіряли прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від значення ВОТ до операції. Результати отриманих даних наведені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від значення ВОТ до операції, абс. (%)

	ВОТ < 25 мм рт. ст. (n = 20)	ВОТ ≥ 25 мм рт. ст. (n = 36)
Частота прогресування глаукоми	2 (10,0 %)	18 (50,0 %)
p=0,03		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Фішера

Отримані результати є свідченням залежності частоти прогресування глаукоми після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання від вихідного рівня ВОТ до операції, при $\text{ВОТ} \geq 25$ мм рт. ст. прогресування ПВКГ було визначене в 50,0% випадків ($p < 0,05$) (табл. 5.5).

Ми також провели ROC-аналіз значення ВОТ, яке впливало на частоту прогресування глаукоми. На рисунку 5.4 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування глаукоми після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від значення ВОТ у хворих на ПВКГ до операції. Площа під ROC-кривою $\text{AUC} = 0.822$ (95% ВІ 0.706 - 0.937.) Чутливість 80,0%, специфічність 77,8%. Таким чином, значення ВОТ у хворих на ПВКГ ≥ 25 мм рт. ст. є визначеним фактором ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного втручання ($p < 0,05$).

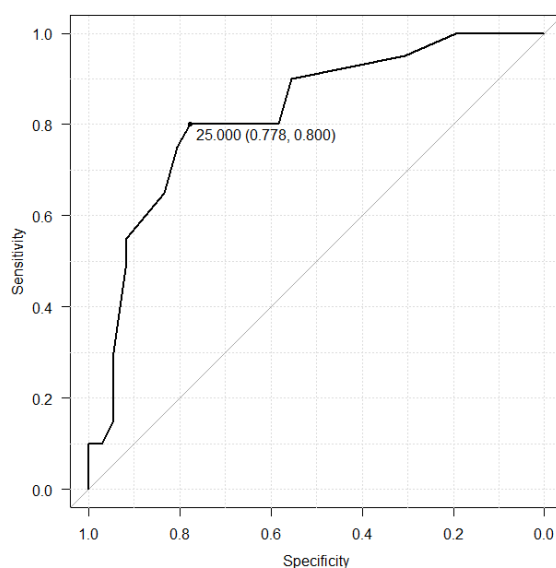


Рис. 5.4 ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від значення ВОТ до операції. $\text{AUC} = 0.822$

5.2. Вплив біомаркерів на прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПБКГ після оперативного втручання

Під час дослідження ми визначали можливий вплив біомаркерів LOX1, TGFb2 та рNF- κ B в плазмі крові хворих на глаукому до оперативного втручання на частоту прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеної антиглаукоматозної операції. Щоб визначити оптимальні значення величин порогу прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного втручання, ми задіяли ROC-аналіз. Оскільки основою цього аналізу є побудова ROC-кривих, які дозволяють нам отримати кількісну характеристику чутливості діагностичних тестів, які ми застосовуємо при заданих рівнях їх специфічності.

По-перше, ми оцінювали можливість впливу на прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеної антиглаукоматозної операції значення показника рівня LOX1 в плазмі крові хворих на ПБКГ до операції. На рисунку 5.5 представлена ROC-крива логістичної моделі оцінки прогнозування ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПБКГ після оперативного втручання залежно від рівня LOX1 в плазмі крові у цих пацієнтів до операції.

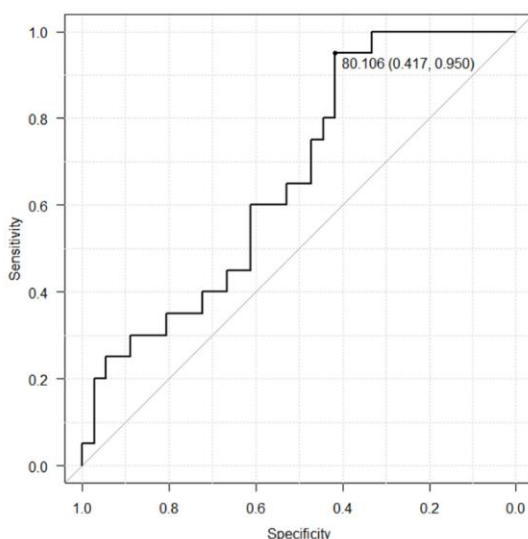


Рис. 5.5 ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування ПБКГ після проведеної антиглаукоматозної операції залежно від значення LOX1 в крові хворих на глаукому до операції. AUC = 0.664

Результати свідчать, що у хворих на глаукому показник рівня LOX1 в плазмі крові $\text{cut-off} \geq 80,106 \pm 27,3 \text{ pg/ml}$ є фактором можливого ризику виникнення прогресування глаукомної оптичної нейропатії в післяопераційному періоді з чутливістю 95,0% та специфічністю 41,7% (рис. 5.5). Площа під ROC-кривою $\text{AUC} = 0.664$ (95% BI 0.52 – 0.808) $p < 0,05$, що свідчить про високу якість тесту.

По друге, ми проводили аналіз залежності прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеної антиглаукоматозної операції у хворих на ПВКГ відносно показників рівня TGFb2 в плазмі крові цих пацієнтів до операції. На рисунку 5.6 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від рівня TGFb2 в плазмі крові у цих пацієнтів до операції.

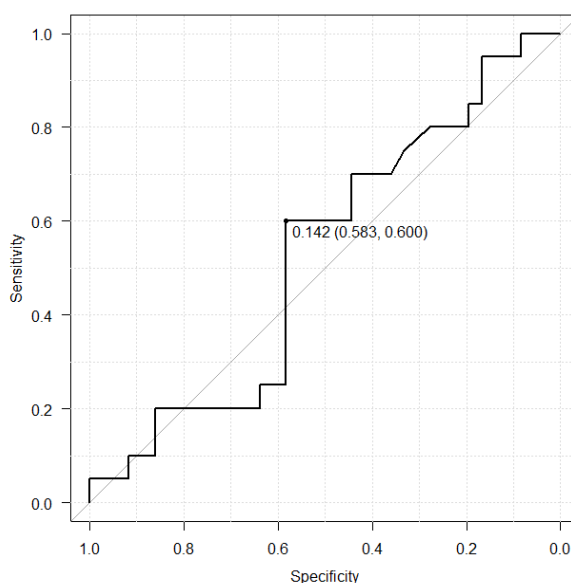


Рис. 5.6 ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування ПВКГ після проведеної антиглаукоматозної операції залежно від значення TGFb2 в крові хворих на глаукому до операції. $\text{AUC} = 0.526$

Результати свідчать (рис. 5.6) про відсутність взаємозв'язку прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після проведеної антиглаукоматозної операції відносно показників рівня TGFb2 в плазмі крові

пацієнтів до операції. Площа під ROC-кривою $AUC=0.526$ (95% BI 0.368 - 0.683), $p>0,05$.

По третє, ми проаналізували залежність частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеної антиглаукоматозної операції у хворих на ПВКГ відносно показників рівня рNF-H в плазмі крові цих пацієнтів до операції. На рисунку 5.7 представлена ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від рівня рNF-H в плазмі крові у цих пацієнтів до операції.

Аналіз результатів не виявив зв'язку частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеної антиглаукоматозної операції у хворих на ПВКГ та рівня рNF-H в плазмі крові цих пацієнтів до операції (рис. 5.7). Площа під ROC-кривою $AUC= 0.525$ (95% BI 0.369 - 0.681), $p>0,05$.

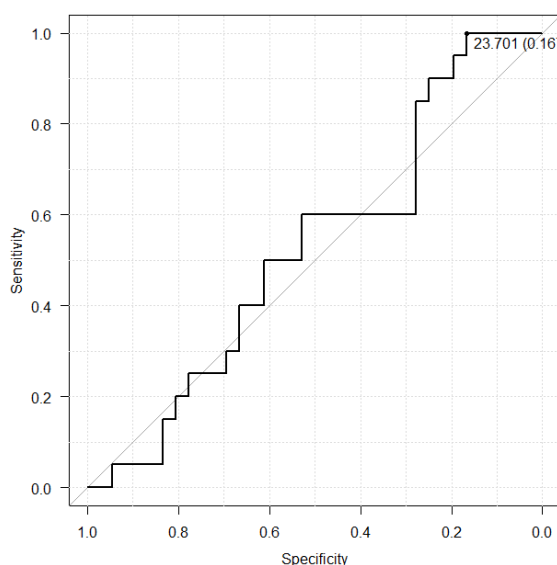


Рис. 5.7 ROC-крива логістичної моделі прогнозування частоти прогресування ПВКГ після проведеної антиглаукоматозної операції залежно від значення рNF-H в крові хворих на глаукому до операції. $AUC = 0.525$

Крім того, цікавим є факт, який ми отримали порівнюючи значення рівнів показника LOX1 в плазмі крові хворих на глаукому (основна група) та пацієнтів без

глаукоми (група порівняння) і здійснивши ROC-аналіз для визначення ризиків розвитку та прогресування глаукомної оптичної нейропатії. Аналіз отриманих результатів свідчить, що рівень показників LOX1 в плазмі крові є не тільки визначальним для хворих на глаукому показником, що може бути маркером визначення частоти дестабілізації ВОТ та частоти розвитку прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання, значення LOX1 в плазмі крові $\text{cut-off} \geq 63,634 \pm 20,3 \text{ pg/ml}$ є фактором ризику розвитку дебюту глаукоми з чутливістю 84,4%, специфічністю 41,7%. Площа під ROC-кривою $\text{AUC} = 0.634$ (95% ВІ 0.51 – 0.758) $p < 0,05$, що свідчить про високу якість тесту.

На нашу думку, не дуже високий рівень специфічності тесту може бути пов'язаний по-перше, з не дуже великою кількістю пацієнтів, які були включені в дослідження, а по-друге, з тим, що глаукома є мультифакторним захворюванням і рівень показника LOX1 в плазмі крові є одним з додаткових можливих патогенетичних чинників розвитку захворювання, але не єдиним уніфікованим фактором розвитку глаукоми. Такі пацієнти повинні бути віднесені до групи високого ризику розвитку глаукоми і потребують більшої уваги лікарів-офтальмологів та динамічного контролю.

Резюме до розділу 5

Аналіз отриманих результатів дослідження клінічних та біохімічних факторів, які впливають на прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання, встановив відсутність залежності частоти прогресування глаукоми серед 56 хворих на ПВКГ основної групи від віку ($p = 0,408$) та статі ($p = 0,783$). Також не виявлено взаємозв'язку частоти прогресування ПВКГ від розмірів ПЗВ ока та наявності у пацієнтів факоморфічного синдрому ($p > 0,05$).

Крім того, встановлено, що частота прогресування глаукоми зростала та була статистичною значущою залежно від наявності в анамнезі хвороби «сухого ока», розмірів площі нейроретинального паска та значення ВОТ до операції. При значеннях площі нейроретинального паска $\leq 0,7 \text{ мм}^2$ та значеннях ВОТ $\geq 25 \text{ мм рт. ст.}$ до

операції, частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії після антиглаукоматозного оперативного втручання зростала ($p < 0,05$).

Шляхом застосування ROC-аналізу встановлено, що рівень LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції $\geq 80,106 \pm 27,3$ pg/ml є фактором ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання з чутливістю 95,0%, специфічністю 41,7%. Отримані результати свідчать про відсутність взаємозв'язку частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеної антиглаукоматозної операції у хворих на ПВКГ залежно від рівня TGF β 2 та рівня pNF- κ B в плазмі крові цих пацієнтів до операції ($p > 0,05$).

Встановлено, що значення LOX1 в плазмі крові пацієнтів cut-off $\geq 63,634 \pm 20,3$ pg/ml є фактором ризику можливого розвитку дебюту глаукоми з чутливістю 84,4%, специфічністю 41,7%.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. [256] Shargorodska I, Sas O. New application possibilities in the Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations. World Ophthalmology Congress 2022, Virtual, 09-12 September 2022: abstract book. Virtual, 2022:1835. (*форма участі: стендова доповідь та тези*)
2. [258] Шаргородська ІВ, Сас ОС. Можливості застосування оксигенотерапії для лікування дегенерацій рогівки. Ukrainian Journal Ophthalmology. 2021;4(15):40-50. DOI:<https://DOI.org/10.30702/Ophthalmology28122021-15.4.41-51/17-085.8>.
3. [259] Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, Сас ОС, Шульга АВ, винахідники; Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, патентовласники. Ультразвуковий пристрій для отримання лікувальної води. Патент України на корисну модель 154599. 2023 Лист 29. Бюл.48:12.

РОЗДІЛ 6

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВИЗНАЧЕНИХ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ДЕСТАБІЛІЗАЦІЮ ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ АНТИГЛАУКОМНИХ ОПЕРАЦІЙ

Одне із провідних завдань практикуючого офтальмолога – сформувати адекватний персоналізований менеджмент ведення пацієнта з урахуванням чинних затверджених вітчизняних та закордонних профільних настанов та протоколів надання високоспеціалізованої офтальмологічної допомоги [11,12,145,156]. Для вирішення цього завдання після проведеного аналізу факторів, що впливають на прогресування глаукомної оптичної нейропатії, а також на декомпенсацію ВОТ після проведеного оперативного антиглаукомного втручання, ми поставили перед собою за мету виділити найбільш впливові ознаки, які зможуть надати в майбутньому відповіді на запитання щодо неефективності проведеного лікування та на їх основі сформувати математичну модель персоналізованого менеджменту хворого на ПВКГ.

Враховуючи той факт, що ПВКГ – багатофакторне постійно прогресуюче захворювання, дуже важливо встановити більшість наявних факторів ризику у даного конкретного пацієнта, щоб, в подальшому, спланувати арсенал дій та знайти відповіді на запитання, щодо ефективності вже проведеного лікування та можливих резервів організму задля припинення можливого прогресування глаукомної оптичної нейропатії в майбутньому [261, 262].

6.1. Аналіз факторних ознак, що впливають на дестабілізацію ВОТ у хворих на ПВКГ

Одним із завдань нашого дисертаційного дослідження було створити математичну модель прогнозування можливості декомпенсації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання. Задля вирішення цього

завдання ми сортували всі показники, які були визначенні протягом проведення досліджень за ступенем їхньої значущості.

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних із вихідною змінною, було використано метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise).

При побудові трифакторної моделі аналізу причин дестабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання виявлено залежність ризику дестабілізації очного тиску від найбільш значущих факторних ознак. У таблиці 6.1 наведені результати оцінки коефіцієнтів моделі.

Таблиця 6.1

Показник	Значення коефіцієнта моделі	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник ВІІ (95% ВІ)
Const	-2.9±1.03	0.004	-
Рівень ВОТ до операції (А)	4.04±1.1	0.0002	57.0 (6.7-488)
Тривалість захворювання (В)	0.03±0.8	При тривалості захворювання ≥5 років, частота декомпенсації ВОТ зростала	
Рівень LOX1 в плазмі крові (С)	-0.16±0.82	При рівні LOX1 в плазмі крові ≥131,408 pg/ml частота декомпенсації ВОТ зростала	

На рисунку 6.1 представлена ROC-крива логістичної трифакторної моделі аналізу причин дестабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від найбільш значущих факторних ознак.

Площа під ROC-кривою $AUC = 0.83$ (95% BI 0.716 - 0.944).

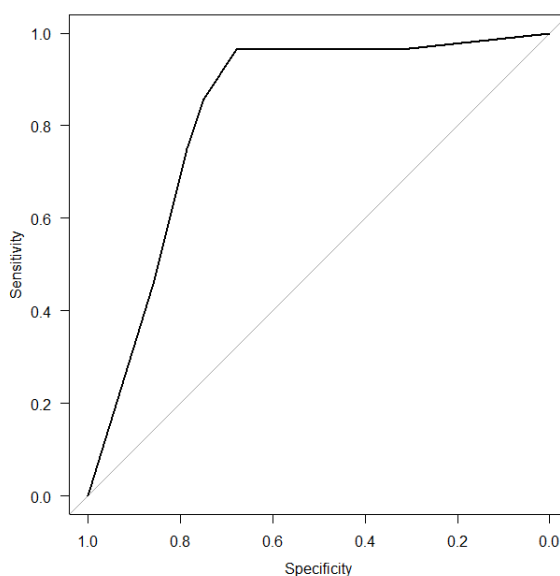


Рис. 6.1 Площа під ROC-кривою логістичної трифакторної моделі аналізу причин дестабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання $AUC = 0.83$ (95% BI 0.716 - 0.944)

Таким чином, найбільшою мірою виникнення частоти дестабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання було пов'язане із рівнем ВОТ до операції, тривалістю глаукомного процесу та рівнем LOX1 в плазмі крові у хворих на ПВКГ до операції [263].

На підставі отриманої залежності була розрахована математична модель прогнозування дестабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання, яка наведена у формулі 6.1:

$$K = - 2.9 + 4.04 \times A + 0.03 \times B + (- 0.16) \times C \quad (6.1)$$

де, А – рівень ВОТ до операції (мм рт. ст.): 0,001 – до 20 мм рт. ст.; 1 – 21 мм рт. ст. і вище;

В – тривалість захворювання (в роках): 0,001 – до 5 років; 1 – 5 років і вище;

С – рівень LOX1 в плазмі крові до операції (pg/ml): 0,001 – до 131,408 pg/ml; 1

– 131,408 pg/ml і вище.

Таким чином, під час наших досліджень встановлено, що ризик розвитку декомпенсації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання зростає зі збільшенням значення ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст., із вищою тривалістю глаузного процесу до операції ≥ 5 років та із підвищенням рівня LOX1 в плазмі крові у хворих на ПВКГ до операції $\geq 131,408$ pg/ml.

6.2. Аналіз факторних ознак, що впливають на прогресування ПВКГ

Наступним та не менш важливим завданням нашого дисертаційного дослідження було створення математичної моделі прогнозування частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання.

Для відбору мінімального необхідного набору факторних ознак, які пов'язані з вихідною змінною, ми також використали метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise).

При побудові трифакторної моделі аналізу причин частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання виявлено залежність ризику прогресування від найбільш значущих факторних ознак. У таблиці 6.2 наведені результати оцінки коефіцієнтів розробленої моделі.

На рисунку 6.2 представлена ROC-крива логістичної трифакторної моделі аналізу причин частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від найбільш значущих факторних ознак. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.828$ (95% ВІ 0.73 – 0.92).

Таблиця 6.2

Показник	Значення коефіцієнта моделі	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник ВШ (95% ВІ)
Const	-2.9±1.1392	0.01	-
Розміри площі нейроретинального паска (A)	3.49±1.41	0.01	32.7 (2.06-518)
Рівень BOT (B)	-0.02±1.27	При рівні BOT ≥ 25 мм рт. ст. ПВКГ прогресувала	
Рівень LOX1 в плазмі крові (C)	-0.49±0.89	При рівні LOX1 в плазмі крові $\geq 80,106$ pg/ml ПВКГ прогресувала	

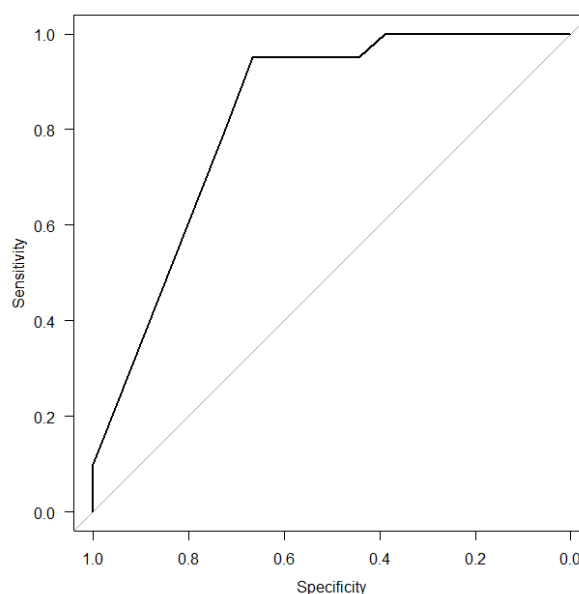


Рис. 6.2 Площа під ROC-кривою логістичної трифакторної моделі аналізу причин частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після проведення оперативного антиглаукоматозного втручання

AUC = 0.828 (95% ВІ 0.73 – 0.92)

Отже, найбільшою мірою частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання була пов'язана із розмірами площі нейроретинального паска, рівнем ВОТ до операції та рівнем LOX1 в плазмі крові у хворих на ПВКГ до операції.

На підставі отриманої залежності була розрахована математична модель прогнозування частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання, яка наведена у формулі 6.2:

$$K = - 2.9 + 3.49 \times A + (- 0.02) \times B + (- 0.49) \times C \quad (6.2)$$

де, А – розміри площі нейроретинального паска (мм²): 0,001 – вище 0,7 мм²; 1 – 0,7 мм² та нижче;

В – рівень ВОТ до операції (мм рт. ст.): 0,001 – до 25 мм рт. ст.; 1 – 25 мм рт. ст. і вище;

С – рівень LOX1 в плазмі крові до операції (pg/ml): 0,001 – до 80,106 pg/ml; 1 – 80,106 pg/ml і вище.

Таким чином, завдяки проведеним дослідженням встановлено, що ризик виникнення частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання зростає зі зменшенням розмірів нейроретинального паска $\leq 0,7$ мм² до операції, із вищим рівнем ВОТ до операції ≥ 25 мм рт. ст. та із підвищенням рівня LOX1 в плазмі крові у пацієнтів до операції $\geq 80,106$ pg/ml.

Резюме до розділу 6

Шляхом математичного моделювання визначені основні фактори, що впливають на дестабілізацію ВОТ та прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання. Встановлено, що виникнення частоти дестабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного

антиглаукоматозного втручання пов'язано із рівнем ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст., тривалістю захворювання ≥ 5 років та рівнем LOX1 в плазмі крові у хворих на ПВКГ до операції $\geq 131,408$ pg/ml. Площа під ROC-кривою AUC = 0.83 (95% ВІ 0.716 - 0.944).

Крім того, встановлено, що ризик виникнення частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукоматозного втручання зростає із значенням розмірів нейроретинального паска до операції $\leq 0,7$ мм², із підвищенням рівня ВОТ до операції ≥ 25 мм рт. ст. та із підвищенням рівня LOX1 в плазмі крові у хворих на ПВКГ до операції $\geq 80,106$ pg/ml. Площа під ROC-кривою AUC = 0.828 (95% ВІ 0.73 – 0.92).

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. [262] Shargorodska I, Sas O. The Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations in Glaucoma Patients. Abstract, E-poster, oral presentation for the Asia-Pacific Glaucoma Congress 2022.
2. [263] Сас ОС, Шаргородська ІВ. Аналіз чинників, що нівелюють результат хірургічного втручання у хворих на глаукому. Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія. 2024;50(4):16-22. DOI:10.26683/2786-4855-2024-4(50)-16-22.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загальновідомо, що первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) — це хронічне, багатфакторне, незворотне захворювання, яке характеризується відкритим кутом передньої камери ока, характерними змінами диска зорового нерва, потоншенням шару нервових волокон сітківки та прогресуючою втратою полів зору [264]. Захворювання зазвичай двостороннє, але може бути асиметрія, що залежить від етіологічних чинників.

Підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) є одним з важливих факторів ризику прогресування глаукоми [265]. Дослідження показали, що існує два основних механізми, за допомогою яких підвищений ВОТ сприяє розвитку глаукомної оптичної нейропатії. Перший механізм – судинна дисфункція, що призводить до ішемії зорового нерва, і другий – біомеханічна дисфункція, яка виникає внаслідок стиснення аксонів в *lamina cribrosa*. Відомо, що рівень внутрішньоочного тиску взаємопов'язаний із загибеллю гангліозних клітин сітківки.

Крім того, попередні дослідження виявили ділянку трабекулярної сітки (ТС), як основного місця опору відтоку рідини [27-30], що впливає на формування рівня ВОТ. Якщо у пацієнта ПВКГ супроводжується підвищеним ВОТ, зазвичай вважають, що причиною цього є дисфункція відтоку водянистої вологи через трабекулярну сітку[51].

Усі сучасні методи лікування глаукоми спрямовані передусім на зниження внутрішньоочного тиску [2,3]. На сьогоднішній день першою стратегією лікування глаукоми залишаються антиглаукомні місцеві топічні препарати, що знижують ВОТ і залишаються єдиним клінічно перевіреним методом лікування глаукоми [2,9,11,12]. У низці досліджень доведено, що зниження ВОТ на 20-40 % зменшує швидкість прогресуючої втрати полів зору у глаукомних хворих удвічі [8,13,15]. Не дивлячись на те, що перші краплі проти глаукоми були представлені ще в 1875 році, і на даний момент існує кілька десятків типів очних крапель, які знижують ВОТ і використовуються для лікування глаукоми, однак, очевидно, що у значної кількості

хворих на глаукому хвороба все одно прогресує, незважаючи на залучений арсенал терапії [12,16,17,21].

Останнім часом було визначено багато механізмів, які є вирішальними в патогенезі глаукоми, однак, жоден з них не характеризує захворювання достатньою мірою, і багатофакторна етіологія глаукоми залишається на сьогодні фундаментальною проблемою та вимагає пошук та розробку нових стратегій лікування [18-23].

У випадках коли не працює перша лінія вибору, медикаментозне лікування глаукоми, лікарі додають лазерне лікування, а за неспроможності останнього знизити ВОТ до бажаного цільового рівня, вдаються до хірургічного втручання [11,13]. Плани хірургічного лікування можуть відрізнятися залежно від типу глаукоми та індивідуальних особливостей пацієнта. Хірургічні варіанти, такі як трабекулектомія та імплантація трубкового шунта, розглядаються, як правило, у випадках коли інші методи лікування не дають результатів [2,5,8].

Останнім часом дуже популярними завдяки своїй менш інвазивній природі та підвищеній безпеці стають мінімально інвазивні операції з лікування глаукоми (MIGS). Як правило, MIGS спрямовані на різні шляхи зниження ВОТ, забезпечуючи ефективне зниження очного тиску з підвищеною безпекою [10,11,14]. Однак, не дивлячись на істотні переваги, досить часто ефект зниження ВОТ після операційного антиглаукоматозного втручання нівелюється. Як свідчать дослідження останніх років, відсоток регресу результату стабілізації ВОТ після хірургічного лікування у хворих на ПВКГ може сягати більше 50 % [11,13,16]. Незважаючи на сучасні технології і інноваційні хірургічні матеріали, сформовані при оперативному втручанні фільтраційні подушечки кон'юнктиви та тенонової оболонки рубцюються, пори та сформовані отвори в трабекулярній сітці забиваються пігментом, новоутвореними судинами та синехіями.

На сьогодні не існує уніфікованої стандартизованої операції при глаукомі, і, навіть, оперативні втручання одного типу, які виконує один і той ж самий хірург, різняться від одного хворого до іншого.

Враховуючи актуальність питання, першим завданням нашої дисертаційної роботи було дослідження змін перилімбальних тканин ока у хворих на ПВКГ. Всі оперативні дослідження були виконані одним хірургом (науковим керівником, професором І.В.Шаргородською) за одними стандартними методиками, які були затверджені локальними клінічними протоколами клінічних баз кафедри, на яких проходили лікування пацієнти, що були включені в дослідження.

Після оперативного антиглаукомного втручання, ми брали матеріал (тканину) тенової тканини та трабекули для подальшого гістологічного дослідження. Проводилося вивчення гістологічних змін структури тенової оболонки у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою при різних стадіях захворювання, які визначалися відповідно за результатами гоніоскопічної картини, оптичної когерентної томографії та комп'ютерної периметрії. Крім того, аналізували гістологічні зміни в залежності від рівнів, тривалості стабілізації ВОТ, кількості проведених реоперативних втручань та тривалості захворювання.

Аналіз отриманих результатів у пацієнтів основної групи свідчив про наявність ознак тривалого хронічного запального процесу: неоваскуляризація із проліферацією ендотеліоцитів, що, на нашу думку, і було причиною зарощення шляхів відтоку внутрішньоочної рідини та нівелювання післяопераційного результату. Встановлена фіброваскулярна проліферація переднього сегмента, що спричиняла утворення прогресуючих периферичних передніх синехій, які закривали кут передньої камери та викликали підвищення ВОТ, і зводили нанівець післяопераційний результат [223-226].

Встановлено, на гістологічних препаратах пацієнтів основної групи виявлено змінені навколо розташовані ядра клітин волокнистої тканини, а саме збільшені за розміром та інтенсивніше забарвлені, що вказувало на зміни функцій клітин тканини, яка досліджувалася і, в подальшому, як наслідок, впливало на післяопераційне рубцювання. Також спостерігався значний набряк навколишньої тканини, який патологічно змінював і саму структуру тканини, що призводило до збільшення опору відтоку та підвищення ВОТ [223-226]. Отримані під час нашого дослідження і описані зміни були відсутні на гістологічних зразках тенової оболонки групи порівняння.

Окрім дослідження зразків тенової тканини, під час роботи над дисертацією, ми проводили обстеження видаленого при антиглаукоматозному оперативному втручанні матеріалу трабекули. Аналізуючи отримані тканини, ми відмітили, що характерною особливістю змін тканини у пацієнтів основної групи було патологічне відкладення дифузно розташованого зміненого пігмента, що, на нашу думку, і стало причиною підвищення ВОТ внаслідок закупорки основного шляху відтоку внутрішньоочної рідини та блокування післяопераційного результату і, як наслідок, прогресування в подальшому глаукоми [238-239].

Таким чином, ми отримали підтвердження нашої попередньої гіпотези щодо можливих патогенетичних чинників розвитку та прогресування глаукоми. Виконання I (гістологічного) етапу поточного дослідження дозволило нам отримати підтвердження наявності хронічного запального процесу, який відбувається в тканинах ока хворих на глаукому і спричинює зарощення сформованих при оперативному лікуванні каналів (додаткових шляхів відтоку) і завдяки чому відбувається нівелювання отриманого при хірургічному лікуванні рівня ВОТ і, як наслідок, в подальшому прогресування захворювання і зниження зорових функцій.

Однак, загальновідомо про існування доволі високого відсотка позитивного результату після проведення антиглаукоматозних операцій, особливо при мінімально інвазивній хірургії і, особливо, коли оперативне втручання виконане на ранніх стадіях глаукомного процесу [11,14,23,142,161]. З'ясуванню патогенетичних чинників, які можуть впливати на тривалість стабілізації рівня ВОТ в післяопераційному періоді при хірургічному лікуванні ПВКГ, і відповідно призводити до прогресування або стабілізації глаукомного процесу, був присвячений II (клінічний) етап нашого дисертаційного дослідження.

Встановлено, що глаукоматозне ураження голівки зорового нерва можуть спричиняти численні фактори, і визнано, що найбільш коригованим фактором ризику є ВОТ [264,265]. Вважають, що причиною підвищення ВОТ при ПВКГ є збільшення накопичення матеріалу ПМ у ТС. З поточних схвалених ліків від глаукоми лише аналоги простагландинів можуть відігравати роль у модуляції молекулярних змін, які відбуваються в ТС хворих на глаукому [240-242].

Оскільки важливість ВОТ у прогресуванні глаукоми доведена [11-13], поточні нові стратегії лікування спрямовані загалом на його зниження. Серед усіх стратегій існують два основні підходи, які намагаються збільшити відтік внутрішньоочної рідини через ТС [180,240,241]. Перша стратегія спрямована на модулювання скорочувальної здатності ТС. Дослідження демонструють, що ТС володіє властивостями, подібними до клітин гладкої мускулатури, і що скоротливі властивості ТС можуть регулюватися кількома ферментами [207,233,234].

Друга, терапевтична концепція, включає зміну поведінки ТС, а стратегії впливу на форму та послаблення міжклітинного з'єднання та/або адгезії клітина-ПМ у ТС стають експериментальними цілями та точками впливу для зниження ВОТ [131,235].

Як правило, більшість методів лікування глаукоми спрямовані на зниження внутрішньоочного тиску шляхом зменшення утворення водянистої рідини в оці або, як у випадку фільтраційної хірургії глаукоми, шляхом збільшення відтоку рідини з ока [259]. Враховуючи аналіз даних літератури [236,237], щодо збільшення частоти утворення фіброзу тканин фільтраційної подушки після оперативного антиглаукомного втручання, та, як наслідок нестабільності ефекту хірургічного лікування, і власний клінічний досвід, наступним завданням нашого дисертаційного дослідження став аналіз клінічних та біохімічних факторів, які можуть впливати на декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ.

Шляхом аналізу отриманих результатів було встановлено, що в частоті розвитку декомпенсації ВОТ після антиглаукомного оперативного втручання, статистично значущої різниці між різними статями не фіксувалося. Частота декомпенсації ВОТ після операції була однаковою як в чоловіків, так і в жінок ($p=0,789$). Хоча доведено результатами багатьох досліджень, що вік пацієнтів є одним із встановлених і основних факторів ризику розвитку глаукоми [266], результати, отримані під час нашого дослідження, свідчать про те, що не було визначено взаємозв'язку частоти виникнення декомпенсації ВОТ після антиглаукомного оперативного втручання та віку пацієнтів – вона була однаковою, що в групі пацієнтів до 60 років, так і у хворих на ПВКГ старших ніж 60 років ($p=1,000$) [249,252].

В той же час отримані нами результати демонстрували, що відсутність стабілізації ВОР після антиглаукомного оперативного втручання зростала в залежності від тривалості ПВКГ до операції. І була вищою у хворих на глаукому із тривалістю захворювання більше ніж 5 років ($p < 0,05$). Таким чином, тривалість глаукоми є встановленим фактором ризику, який можна використовувати разом з іншими даними для обчислення шансів подальшого прогресування глаукоми і можливого регресу результату стабілізації ВОР після проведеної хірургії глаукоми [249,252].

Слід зазначити, що результати світових досліджень останніх років є свідченням того, що так само як і ПВКГ, хвороба «сухого ока» стає більш поширеною із віком. Дослідження доводять, що 40-75% хворих на глаукому, мають хворобу «сухого ока», і жінки хворіють частіше, ніж чоловіки [136-139]. Аналізуючи отримані протягом дослідження результати, ми виявили також статистично значущий результат залежності розвитку декомпенсації ВОР після антиглаукомного оперативного втручання від наявності у хворих на ПВКГ хвороби «сухого ока» в анамнезі ($p < 0,05$). У хворих на ПВКГ та супутню хворобу «сухого ока» декомпенсація ВОР після оперативного антиглаукомного втручання виникала частіше. В нашому дослідженні декомпенсація ВОР після операції була виявлена в 62,5% пацієнтів основної групи, які мали хворобу «сухого ока» в анамнезі ($p < 0,05$) [249,252].

Багато досліджень доводять, що ВОР є єдиним фактором ризику первинної відкритокутової глаукоми, який піддається лікуванню [11, 19]. Крім того вони демонструють, що зниження ВОР впливає на зменшення прогресування глаукомної оптичної нейропатії [266]. Починаючи лікування, кожен лікар офтальмолог повинен намагатися визначити цільовий ВОР для кожного окремого пацієнта, при якому подальше ушкодження зорового нерва, швидше за все, припиниться [11]. Тому наступним завданням нашого дослідження було визначити взаємозв'язок виникнення декомпенсації ВОР після антиглаукомного оперативного втручання із рівнем ВОР хворих на ПВКГ до операції. Аналіз отриманих результатів свідчив, що в 75,0% випадків, коли рівень ВОР до оперативного антиглаукоматозного втручання перевищував 21 мм рт.ст., було отримано незадовільний результат ВОР після операції

($p < 0,05$). Таким чином, значення ВОР, що більше або дорівнює 21.0 мм рт. ст. у хворих на ПВКГ до оперативного антиглаукоматозного втручання, є ризиком прогнозування декомпенсації ВОР після операції. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.895$ (95% ВІ 0.813 – 0.978). Чутливість 96,4%, специфічність 75% [249,252].

Однак ми не виявили статистично значущої різниці між частотою дестабілізації ВОР після антиглаукомної операції у хворих на ПВКГ і розміром передньо-задньої вісі ока до операції ($p = 0,355$) і наявністю фактоморфічного синдрому в анамнезі ($p = 1,000$) [249,252].

За даними Американської академії офтальмології, найефективнішим способом діагностики глаукоми є скринінг [11]. Встановлено, що підвищений ВОР є результатом клітинних і молекулярних змін у трабекулярній сітці. ВОР контролюється балансом між секрецією та дренажем водянистої вологи. Дренаж водянистої вологи виконується, в основному, клітинами трабекули, які розташовані в іридокорнеальному куті. Вважається, що підвищення ВОР ґрунтується на дисфункції або підвищеній резистентності клітин трабекули до відтоку водянистої вологи [93]. Однією з найважливіших проміжних стадій, що виникають між підвищенням ВОР та наступними біохімічними змінами в оці, є окисний стрес. При ПВКГ помітно знижується захист від вільних радикалів, що призводить до вираженого окисного стресу. Як наслідок, прогресування глаукоми, що пов'язане з окисним стресом, який може бути результатом зниження експресії та активності антиоксидантних білків [11,93,266].

Останніми роками з'явилося декілька публікацій, в яких визначено взаємозв'язок збільшення відкладень ПМ в клітинах ТС з підвищенням ВОР [97,98]. Ціла низка інших досліджень встановили відповідальність трансформуючого фактора росту (TGF) за клітинну передачу сигналів у ТС [100]. Крім того, інші дослідники описали підвищення вмісту TGF β 2 у водянистій волозі передньої камери ока хворих на ПВКГ [91,101,102]. Однак, в доступній нам закардонній та вітчизняній літературі ми не знайшли досліджень, які проводили визначення вмісту TGF β 2 в плазмі крові хворих на ПВКГ. А визначення цього маркера стало б дуже корисним для з'ясування

можливих нових ланок патогенетичного впливу на рівень ВОТ та, відповідно, на розвиток, стабілізацію та прогресування глаукоми.

Тому наступним завданням нашої дисертації стало визначення залежності відсутності стабілізації ВОТ після антиглаукомного оперативного втручання у хворих на ПВКГ відносно показників рівня TGFb2 в плазмі крові до операції. Отримані результати свідчили про відсутність взаємозв'язку рубцювання фільтраційних подушок та нівелювання ВОТ після оперативного антиглаукоматозного втручання залежно від рівня TGFb2 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції. Площа під ROC-кривою AUC=0.473 (95% ВІ 0.318 – 0.629), $p>0,05$ [249,252].

У низці праць закордонних фахівців виявили [181-183,266], що глаукомна оптична нейродегенерація при ПВКГ не обмежується оком. Крім того, декілька досліджень магнітно-резонансної томографії (МРТ) у хворих на ПВКГ демонструють докази глобальної нейродегенерації зі зменшенням об'ємів у всіх структурах центральної зорової системи [181-183]. В той же час встановлено [113,115-117,122], що саме нейрофіламенти відіграють важливу роль у розвитку, підтримці, регенерації та пластичності нейронного цитоскелета. Дезорганізовані нейрофіламенти можуть індукувати селективну нейрональну дегенерацію та апоптоз [113]. А нам відомо, що ПВКГ – це хронічне нейродегенеративне захворювання [261]. Крім того, деякі дослідження вказують на можливість накопичення в плазмі крові нейрофіламентів, а саме pNF-H, при розвиненні нейродегенеративного процесу [124,127].

Таким чином, наступним кроком наших досліджень став аналіз залежності відсутності стабілізації ВОТ після антиглаукомного оперативного втручання у хворих на ПВКГ залежно від показників рівня pNF-H в плазмі крові цих пацієнтів до операції. Отримані результати не виявили взаємозв'язку відсутності стабілізації ВОТ після операції та рівня pNF-H в плазмі крові хворих на ПВКГ до оперативного антиглаукомного втручання. Площа під ROC-кривою AUC= 0.462 (95% ВІ 0.305 - 0.618), $p>0,05$ [249,252].

В той же час, інші дослідження встановили, що структурна цілісність ПМ залежить від поперечних зв'язків колагену та еластину [242]. Попередні дослідження фахівців свідчать про збільшення експресії та локалізації LOX, LOX1 та LOX2 у

тканинах хворих на ПВКГ [132,134]. Також виявлено [244,248], що LOX1 є основним компонентом фібрилярних агрегатів ПМ і локалізується разом з різними компонентами еластичних волокон. Ці результати є доказами участі LOX1 у початкових стадіях аномального фіброгенезу в тканинах хворих на глаукому[132,242].

Враховуючи цей факт, а також отримані результати нашого I (гістологічного) етапу дослідження, які свідчили, що перилімбальні тканини, які ми видалили у хворих на глаукому, що мали оперативне антиглаукоматозне втручання і в подальшому у них нівелювався результат і отриманий післяопераційний рівень ВОТ був не тривалим і не стійким, мали ознаки хронічного аномального специфічного запального процесу, наступним кроком наших досліджень стало визначення рівня LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до оперативного втручання.

Шляхом застосування ROC-аналізу логістичної моделі прогнозування для визначення оптимальних значень величин порогу відсутності стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання було встановлено, що для LOX1, показник cut-off $\geq 131,408 \pm 27,8$ pg/ml з чутливістю 96,4%, специфічністю 35,7%. Площа під ROC-кривою AUC = 0.662 (95% ВІ 0.518 - 0.806) $p < 0,05$, що свідчить про високу якість тесту [249,252].

Доведеним є той факт, що патогенез відкритокутової глаукоми – це прогресуюче зменшення кількості гангліозних клітин сітківки, коли нервові волокна в місці виходу зорового нерва затискаються та атрофуються [11,13,142,156]. Цей стан призводить до потоншення нейроретинального паска зорового нерва та прогресуючого розширення екскавації диску зорового нерва. Втрата нервових волокон призводить до постійного зниження зору [21,158,160]. Незважаючи на численні дослідження, точні механізми розвитку глаукоми залишаються неясними. Однак накопичені дані вказують на те, що основними факторами ризику для цього стану є підвищений ВОТ, похилий вік, генетична схильність, тонка центральна товщина рогівки, перипапілярна атрофія бета-зони диску зорового нерва, збільшення вертикального співвідношення екскавація/диск, системні судинні фактори, травми очей, тривале використання кортикостероїдів тощо [13,159,264].

Під час поточного дослідження ми також проводили аналіз залежності прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання від низки клінічних факторів. Ми не виявили статистично значущої різниці між частотою прогресування ПВКГ після антиглаукомної операції і віком пацієнтів ($p=0,408$), розміром передньо-задньої вісі ока до операції ($p=0,334$), наявністю факоморфічного синдрому ($p=0,709$).

Однак одним із важливих і доведених показників прогресування глаукомної оптичної нейропатії є розміри площі нейроретинального паска [11,145].

Ми перевірили взаємозв'язок між частотою прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання з даними розмірів площі нейроретинального паска хворих на глаукому до операції. Отримані результати свідчили про позитивну кореляцію та статистично вірогідний взаємозв'язок між розмірами площі нейроретинального паска до оперативного втручання та частотою прогресування ПВКГ після проведеної антиглаукоматозної операції в 78,3% випадків ($p<0,05$). Встановлено, що площа нейроретинального паска у хворих на ПВКГ, що менша або дорівнює $0,7 \text{ мм}^2$ є ризиком прогнозування прогресування глаукоми. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.824$ (95% ВІ 0.716 - 0.932). Чутливість 95,0%, специфічність 66,7% [249,252].

Загальновідомо, що основним фактором ризику виникнення та розвитку різних проявів глаукоми, в тому числі ПВКГ, є підвищення ВОТ [158]. У той же час як повне розуміння патогенезу глаукоми залишається повністю не з'ясоване, рівень ВОТ має істотний вплив на дисфункцію та потенційний апоптоз гангліонарних клітин сітківки[11].

Застосовуючи ROC-аналіз, ми будували логістичні моделі для визначення значення ВОТ, яке впливало на частоту прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після проведеного оперативного антиглаукомного лікування. Встановлено, що значення ВОТ у хворих на ПВКГ $\geq 25 \text{ мм рт. ст.}$ є фактором високого ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії ($p<0,05$). Площа під ROC-кривою $AUC = 0.822$ (95% ВІ 0.706 - 0.937.) Чутливість 80,0%, специфічність 77,8% [249,252].

Наступним етапом наших досліджень стало визначення залежності прогресування ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання від біохімічних маркерів крові пацієнтів, а саме TGFb2, LOX1 та pNF-H до операції. Отримані результати не визначили взаємозв'язку прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного лікування та рівня TGFb2 та pNF-H в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції ($p > 0,05$).

Однак отримані результати свідчили про статистично значущу залежність рівня LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції з частотою прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного лікування. Встановлена висока частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ при показнику LOX1 в плазмі крові $\geq 80,106 \pm 27,3$ pg/ml з чутливістю 95,0%, специфічністю 41,7%. Площа під ROC-кривою AUC=0.664 (95% ВІ 0.52 – 0.808), що свідчить про високу якість тесту ($p < 0,05$) [249,252].

Крім того, протягом дослідження ми провели порівняння значення рівнів показника LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ (основана група) та пацієнтів без глаукоми (група порівняння). Встановлено, що у хворих на ПВКГ показник LOX1 в плазмі крові був $\geq 63,634 \pm 20,3$ pg/ml з чутливістю 84,4%, специфічністю 41,7%. Площа під ROC-кривою AUC=0.634 (95% ВІ 0.51 – 0.758) $p < 0,05$, що свідчило про високу якість тесту ($p < 0,05$) [249,252].

Отримавши негативні результати щодо відсутності взаємозв'язку показників рівнів TGFb2 та pNF-H в плазмі крові хворих на ПВКГ з результатами нівелювання рівня ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання та відсутності впливу на подальше прогресування глаукомної оптичної нейропатії, ми все-таки вважаємо цей напрямок дуже перспективним для подальшого дослідження. На нашу думку, негативний результат може бути пов'язаним з дуже специфічним дизайном нашого дослідження. Більшою частиною ми включали в основну групу хворих на глаукому, які зазнали поразки після оперативного антиглаукомного втручання. Можливо, в подальшому було б більш доцільно провести визначення маркерів TGFb2 та pNF-H у іншій категорії пацієнтів, наприклад тих, які мали ПВКГ, але не мали в анамнезі хірургії глаукоми. Також, вважаємо, для подальших досліджень слід розширити

кількість пацієнтів основної групи, або включити хворих на глаукому інших типів, наприклад вторинну, псевдоексfolіативну тощо. Оскільки визначення рівнів TGFb2 та pNF-H у внутрішньоочній рідині передньої камери закордонними колегами виявили їх позитивну кореляцію з глаукомним процесом, ці маркери можуть стати дуже корисними для моніторингу глаукомного процесу. Ці всі питання можуть стати напрямком для нових досліджень.

Крім того слід відмітити, що створення математичних моделей є дуже корисним на сучасному етапі розвитку медицини, оскільки вони дають змогу продемонструвати розвиток хвороби, її можливі наслідки і, найголовніше головне, вчасно проінформувати пацієнта про перші прояви захворювання та перспективи подальшого розвитку. Математичні моделі в медицині і саме в офтальмології використовують деякі базові припущення в галузі медицини та математичні перетворення, для того, щоб знайти параметри для різних захворювань, та використати ці параметри для обчислення наслідків від можливих заходів, таких як, наприклад, масове впровадження штучного інтелекту [12,13].

Таким чином, враховуючи актуальність питання останнім завданням нашого дисертаційного дослідження стало створення математичних моделей прогнозу розвитку декомпенсації ВОТ у хворих на ПВКГ і частоти прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання, які могли би використовувати на своєму щоденному поліклінічному прийомі пересічні лікарі офтальмологи задля збереження зорових функцій хворих на глаукому та відтермінування сліпоты. Для створення таких моделей серед всіх показників, які ми досліджували протягом виконання роботи, ми обрали найбільш значущі факторні ознаки і на їх основі шляхом застосування методу покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise) виконували математичне моделювання.

Вперше розроблено логістичну трифакторну модель прогнозування дестабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання: $K = - 2.9 + 4.04 \times A + 0.03 \times B + (- 0.16) \times C$.

Вперше встановлено, що ризик розвитку декомпенсації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання зростає зі збільшенням значення

$\text{BOT} \geq 21$ мм рт. ст. до операції, із тривалістю глаукоми ≥ 5 років до операції та із підвищенням рівня LOX1 в плазмі крові у хворих на ПВКГ $\geq 131,408$ pg/ml до оперативного антиглаукомного втручання. Площа під ROC-кривою $\text{AUC} = 0.83$ (95% ВІ 0.716 – 0.944), що є свідчення високої специфічності та чутливості розробленої моделі [249,252].

Шляхом математичного моделювання також вперше розроблено логістичну трифакторну модель прогнозування прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання: $K = -2.9 + 3.49 \times A + (-0.02) \times B + (-0.49) \times C$.

Вперше встановлено, що ризик прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ після оперативного антиглаукомного втручання зростає із значенням розмірів нейроретинального паска $\leq 0,7$ мм² до операції, із підвищенням рівня $\text{BOT} \geq 25$ мм рт. ст. до операції та із підвищенням рівня LOX1 в плазмі крові у хворих на ПВКГ $\geq 80,106$ pg/ml до оперативного антиглаукомного втручання. Площа під ROC-кривою $\text{AUC} = 0.83$ (95% ВІ 0.73 – 0.92), що є свідчення високої чутливості та специфічності розробленої моделі [249,252].

Таким чином, впровадження в клінічній практиці нових можливостей прогнозування випадків декомпенсації BOT у хворих на ПВКГ і частоти подальшого прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання є розв'язанням актуального науково-прикладного завдання сучасної офтальмології, оскільки несвоєчасне та неефективне лікування глаукоми може мати негативні наслідки для індивідуального та громадського здоров'я. Інтеграція розроблених математичних моделей в роботу закладів охорони здоров'я України забезпечить комплексний підхід до запобігання порушенням зору або сліпоти у хворих на глаукому.

ВИСНОВКИ

1. Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) – це важке офтальмологічне захворювання, яке посідає одне з перших місць серед причин сліпоти в усьому світі та в Україні. Дослідження патогенезу глаукоми досить залишається невирішеною проблемою сучасної офтальмології (Dietze J, 2024; Завгородня НГ, 2024; Miller NR, 2023; Бездітко ПА, 2023; Karimi A, 2023; Michels TC, 2023; Ekici E, 2023; Weinreb RN, 2016). Взаємозв'язок змін стану перилімбальних тканин ока з невдачами хірургічного антиглаукомного лікування хворих на ПВКГ на сьогодні залишається маловивченим. Застосування нових біохімічних маркерів крові для визначення ризиків розвитку декомпенсації внутрішньоочного тиску (ВОТ) та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ є вирішенням актуального науково-прикладного завдання сучасної офтальмології.
2. Проведено гістологічну оцінку стану перилімбальних тканин ока хворих на ПВКГ. Встановлено морфологічні відмінності тенової оболонки та трабекули хворих на ПВКГ, що лежать в основі хронічного запального процесу: неоваскуляризація із проліферацією ендотеліоцитів, змінені за розміром та інтенсивно забарвлені ядра клітин волокнистої тканини, значний набряк навколишньої тканини, патологічне відкладення дифузно розташованого пігмента, що призводять до фіброваскулярної проліферації переднього сегмента ока, утворення прогресуючих периферичних передніх синехій та, як наслідок, післяопераційного рубцювання, зарощення шляхів та збільшення опору відтоку внутрішньоочної рідини, підвищення ВОТ, нівелювання післяопераційного результату та прогресування глаукомної оптичної нейропатії.
3. Встановлено, що частота розвитку декомпенсації ВОТ у хворих на ПВКГ української популяції після оперативного антиглаукомного втручання становила 50% і не залежала від статі ($p=0,789$), віку хворих ($p=1,000$), розмірів

ПЗВ ока до операції ($p=0,355$) та наявності в анамнезі факоморфічного синдрому ($p=1,000$). Однак зростала при тривалості глаукоми ≥ 5 років ($p<0,05$), наявності в анамнезі хвороби «сухого ока» ($p<0,05$) та при значенні ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст. ($p<0,05$).

4. Шляхом застосування ROC-аналізу встановлено, що найбільші ризики для виникнення декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання має рівень маркера LOX1 в крові хворих на ПБКГ української популяції до операції $\geq 131,408 \pm 27,8$ pg/ml при чутливості 96,4% та специфічності 35,7%. Площа під ROC-кривою $AUC=0.662$ (95% ВІ 0.518 – 0.806) $p<0,05$. Відсутній взаємозв'язок між значеннями маркерів TGFb2 та pNF-H в крові хворих на ПБКГ української популяції до операції та частотою відсутності стабілізації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання у цих пацієнтів ($p>0,05$).
5. Виявлено, що частота прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПБКГ української популяції після оперативного антиглаукомного втручання становила 35,7 % і не залежала від віку ($p=0,408$), статі хворих ($p=0,783$), величини ПЗВ ока до операції ($p=0,334$) та наявності в анамнезі факоморфічного синдрому ($p=0,779$). Однак зростала за наявності хвороби «сухого ока» в анамнезі хворих ($p<0,05$), при площі нейроретинального паска $\leq 0,7$ мм² ($p<0,05$) та при значенні ВОТ до операції ≥ 25 мм рт. ст. ($p<0,05$).
6. Шляхом застосування ROC-аналізу встановлено, що найбільші ризики для прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання має рівень маркера LOX1 в крові хворих на ПБКГ української популяції до операції $\geq 80,106 \pm 27,3$ pg/ml при чутливості 95,0% та специфічності 41,7%. Площа під ROC-кривою $AUC=0.664$ (95% ВІ 0.52 – 0.808) $p<0,05$. Відсутній взаємозв'язок між значеннями маркерів TGFb2 та pNF-H в крові хворих на ПБКГ української популяції до операції та частотою прогресування глаукомної оптичної нейропатії після оперативного антиглаукомного втручання у цих пацієнтів ($p>0,05$). Встановлено, що значення LOX1 в плазмі крові пацієнтів $\geq 63,634 \pm 20,3$ pg/ml є фактором ризику

можливого розвитку дебюту глаукоми з чутливістю 84,4% і специфічністю 41,7% ($p < 0,05$).

7. Шляхом математичного моделювання визначено основні фактори, що впливають на дестабілізацію ВОР та прогресування глаукомної оптичної нейропатії у хворих на ПВКГ української популяції після оперативного антиглаукоматозного втручання. Встановлено, що ризики дестабілізації ВОР збільшуються при рівні ВОР до операції ≥ 21 мм рт. ст., тривалості глаукоми ≥ 5 років та рівні LOX1 в плазмі крові до операції $\geq 131,408$ pg/ml. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.83$ (95% ВІ 0.716 - 0.944) $p < 0,05$. Встановлено, що ризики прогресування глаукомної оптичної нейропатії зростають при значенні розміру нейроретинального паска до операції $\leq 0,7$ мм², рівні ВОР до операції ≥ 25 мм рт. ст. та рівні LOX1 в плазмі крові до операції $\geq 80,106$ pg/ml. Площа під ROC-кривою $AUC = 0.828$ (95% ВІ 0.73 – 0.92) $p < 0,05$.
8. Наукові здобутки дисертації впроваджені в лікувальний процес закладів охорони здоров'я: ТОВ «Медичного центру «Очі клінік»» (м. Київ), ТОВ «Медичного центру «ВЕРУМ»» (м. Київ), Комунального некомерційного підприємства «Вишгородська центральна районна лікарня» Вишгородської міської ради (м. Вишгород), Медичного центру ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР» (м. Полтава), Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ» (м. Київ); включені в програму лекцій, семінарських та практичних занять на кафедрах офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, офтальмології Дніпровського національного медичного університету, оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету. За темою дисертаційної роботи отримано всього 9 актів впровадження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Розроблена математична модель для застосування при лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому для прогнозування ризику розвитку декомпенсації ВОТ після проведеного оперативного антиглаукомного втручання. При рівні ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст., тривалості глаукоми ≥ 5 років та рівні LOX1 в плазмі крові хворих на ПВКГ до операції $\geq 131,408$ pg/ml ризику дестабілізації ВОТ збільшуються. Чутливість запропонованої моделі прогнозу декомпенсації ВОТ становить 94,4 %, специфічність 71,6 %.

Розроблена математична модель для застосування при лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому для прогнозування ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії після проведеного оперативного антиглаукомного втручання. При розмірі нейроретинального паска до операції $\leq 0,7$ мм², рівні ВОТ до операції ≥ 25 мм рт. ст. та рівні LOX1 в плазмі крові до операції $\geq 80,106$ pg/ml ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії збільшуються. Чутливість запропонованої моделі прогнозу прогресування глаукомної оптичної нейропатії становить 92 %, специфічність 73%.

Це дозволить рекомендувати розроблені моделі на поліклінічному етапі для відбору хворих на ПВКГ перед оперативним антиглаукомним втручанням для подальшого персоналізованого менеджменту.

У пацієнтів з груп ризику доцільно визначати рівень LOX1 в плазмі крові оскільки при його значенні $\geq 63,634 \pm 20,3$ pg/ml ризику можливого розвитку дебюту глаукоми збільшуються при чутливості методу 84,4% і специфічності 41,7% ($p < 0,05$).

Визначені гістологічні особливості стану перилімбальних тканин ока хворих на ПВКГ можуть бути рекомендовані для включення в програми навчання лікарів-інтернів, підвищення кваліфікації лікарів-офтальмологів, гістологів, морфологів як маркери хронічного специфічного запального процесу з метою порівняння та визначення ефективності лікування хворих на глаукому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tang Y, Pan Y, Chen Y, et al. Metabolomic Profiling of Aqueous Humor and Plasma in Primary Open Angle Glaucoma Patients Points Towards Novel Diagnostic and Therapeutic Strategy. *Front Pharmacol.* 2021;12:621146. Published 2021 Apr 14. DOI:10.3389/fphar.2021.621146
2. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus.* 2020;12(11):e11686. Published 2020 Nov 24. DOI:10.7759/cureus.11686
3. Miller NR, Tsai RK. Optic Neuropathies: Current and Future Strategies for Optic Nerve Protection and Repair. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6977. Published 2023 Apr 10. DOI:10.3390/ijms24086977
4. Hann CR, Bentley MD, Vercnocke A, Roy Chowdhury U, Fautsch MP. Evaluation of neural innervation in the human conventional outflow pathway distal to Schlemm's canal. *Exp Eye Res.* 2022;221:109132. DOI:10.1016/j.exer.2022.109132
5. Karimi A, Crouch DJ, Razaghi R, et al. Morphological and biomechanical analyses of the human healthy and glaucomatous aqueous outflow pathway: Imaging-to-modeling. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023;236:107485. DOI:10.1016/j.cmpb.2023.107485
6. Xu D, Wu F, Yu Y, et al. Sympathetic activation leads to Schlemm's canal expansion via increasing vasoactive intestinal polypeptide secretion from trabecular meshwork. *Exp Eye Res.* 2022;224:109235. DOI:10.1016/j.exer.2022.109235
7. Martin EA, Johnstone MA. A Novel Technique Identifies Valve-Like Pathways Entering and Exiting Schlemm's Canal in *Macaca nemestrina* Primates With Similarities to Human Pathways. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:868029. Published 2022 Jul 4. DOI:10.3389/fcell.2022.868029
8. Lewczuk K, Jabłońska J, Konopińska J, Mariak Z, Rękas M. Schlemm's canal: the outflow 'vessel'. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(4):e881-e890. DOI:10.1111/aos.15027
9. Tovar-Vidales T, Clark AF, Wordinger RJ. Transforming growth factor-beta2 utilizes the canonical Smad-signaling pathway to regulate tissue transglutaminase expression in

- human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res.* 2011;93(4):442-451. DOI:10.1016/j.exer.2011.06.011
10. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 5 Years of Follow-up. *Ophthalmology.* 2022;129(12):1344-1356. DOI:10.1016/j.opthta.2022.07.003
 11. Weinreb RN, Leung CK, Crowston JG, et al. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16067. Published 2016 Sep 22. DOI:10.1038/nrdp.2016.67
 12. Моїсеєнко РО, Голубчиков МВ, Слабкий ГО, Риков СО. Офтальмологічна допомога в Україні за роки незалежності. Аналітично-статистичний довідник. Кропивницький: Поліум; 2019; 368 с.
 13. Сергієнко ММ, Шаргородська ІВ. Перспективи в лікуванні глаукоми. *Український медичний часопис.* 2002; 1:148-152
 14. Faiq M, Sharma R, Dada R, Mohanty K, Saluja D, Dada T. Genetic, Biochemical and Clinical Insights into Primary Congenital Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2013;7(2):66-84. DOI:10.5005/jp-journals-10008-1140
 15. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. *J Ophthalmol.* 2016;2016:6509809. DOI:10.1155/2016/6509809
 16. Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines [published correction appears in *Ophthalmology.* 2018 Jun;125(6):949. DOI: 10.1016/j.opthta.2018.03.048.]. *Ophthalmology.* 2016;123(1):P41-P111. DOI:10.1016/j.opthta.2015.10.053
 17. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new?. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(3):223-226. DOI:10.1016/j.jcjo.2012.02.003
 18. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2021;128(1):P71-P150. DOI:10.1016/j.opthta.2020.10.022
 19. Alward WL. Medical management of glaucoma. *N Engl J Med.* 1998;339(18):1298-1307. DOI:10.1056/NEJM199810293391808

20. Infeld DA, O'Shea JG. Glaucoma: diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 1998;74(878):709-715. DOI:10.1136/pgmj.74.878.709
21. Grierson I. The patient with primary open-angle glaucoma. *Practitioner*. 2000;244(1612):654-658.
22. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-649. DOI:10.1001/archopht.1981.03930010635009
23. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-1911. DOI:10.1001/jama.2014.3192
24. Minckler DS, Spaeth GL. Optic nerve damage in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1981;26(3):128-148. DOI:10.1016/0039-6257(81)90061-8
25. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology*. 1984;91(6):564-579. DOI:10.1016/s0161-6420(84)34248-8
26. Gabelt BT, Kaufman PL. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(5):612-637. DOI:10.1016/j.preteyeres.2004.10.003
27. GRANT WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1963;69:783-801. DOI:10.1001/archopht.1963.00960040789022
28. Mäepea O, Bill A. The pressures in the episcleral veins, Schlemm's canal and the trabecular meshwork in monkeys: effects of changes in intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 1989;49(4):645-663. DOI:10.1016/s0014-4835(89)80060-0
29. Ethier CR. The inner wall of Schlemm's canal. *Exp Eye Res*. 2002;74(2):161-172. DOI:10.1006/exer.2002.1144
30. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?'. *Exp Eye Res*. 2006;82(4):545-557. DOI:10.1016/j.exer.2005.10.011
31. Ramos RF, Hoying JB, Witte MH, Daniel Stamer W. Schlemm's canal endothelia, lymphatic, or blood vasculature?. *J Glaucoma*. 2007;16(4):391-405. DOI:10.1097/IJG.0b013e3180654ac6

32. Dietlein TS, Jacobi PC, Lüke C, Krieglstein GK. Morphological variability of the trabecular meshwork in glaucoma patients: implications for non-perforating glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1354-1359. DOI:10.1136/bjo.84.12.1354
33. Karl MO, Fleischhauer JC, Stamer WD, et al. Differential P1-purinergic modulation of human Schlemm's canal inner-wall cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(4):C784-C794. DOI:10.1152/ajpcell.00333.2004
34. Castro A, Du Y. Trabecular Meshwork Regeneration - A Potential Treatment for Glaucoma. *Curr Ophthalmol Rep*. 2019;7(2):80-88. DOI:10.1007/s40135-019-00203-2
35. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res*. 2009;88(4):648-655. DOI:10.1016/j.exer.2009.02.007
36. Osmond MJ, Krebs MD, Pantcheva MB. Human trabecular meshwork cell behavior is influenced by collagen scaffold pore architecture and glycosaminoglycan composition. *Biotechnol Bioeng*. 2020;117(10):3150-3159. DOI:10.1002/bit.27477
37. Zhou EH, Krishnan R, Stamer WD, et al. Mechanical responsiveness of the endothelial cell of Schlemm's canal: scope, variability and its potential role in controlling aqueous humour outflow. *J R Soc Interface*. 2012;9(71):1144-1155. DOI:10.1098/rsif.2011.0733
38. Grierson I, Lee WR, Abraham S. Effects of pilocarpine on the morphology of the human outflow apparatus. *Br J Ophthalmol*. 1978;62(5):302-313. DOI:10.1136/bjo.62.5.302
39. Sit AJ, Coloma FM, Ethier CR, Johnson M. Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(8):1517-1525.
40. Johnson M, Chan D, Read AT, Christensen C, Sit A, Ethier CR. The pore density in the inner wall endothelium of Schlemm's canal of glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(9):2950-2955.
41. Fautsch MP, Johnson DH. Aqueous humor outflow: what do we know? Where will it lead us?. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4181-4187. DOI:10.1167/iovs.06-0830
42. Ethier CR, Read AT, Chan D. Biomechanics of Schlemm's canal endothelial cells: influence on F-actin architecture. *Biophys J*. 2004;87(4):2828-2837. DOI:10.1529/biophysj.103.038133

43. Ashpole NE, Overby DR, Ethier CR, Stamer WD. Shear stress-triggered nitric oxide release from Schlemm's canal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8067-8076. Published 2014 Nov 13. DOI:10.1167/iovs.14-14722
44. Stamer WD, Braakman ST, Zhou EH, et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction. *Prog Retin Eye Res.* 2015;44:86-98. DOI:10.1016/j.preteyeres.2014.08.002
45. VanderWyst SS, Perkumas KM, Read AT, Overby DR, Stamer WD. Structural basement membrane components and corresponding integrins in Schlemm's canal endothelia. *Mol Vis.* 2011;17:199-209. Published 2011 Jan 19.
46. Braakman ST, Moore JE Jr, Ethier CR, Overby DR. Transport across Schlemm's canal endothelium and the blood-aqueous barrier. *Exp Eye Res.* 2016;146:17-21. DOI:10.1016/j.exer.2015.11.026
47. Stack T, Vahabikashi A, Johnson M, Scott E. Modulation of Schlemm's canal endothelial cell stiffness via latrunculin loaded block copolymer micelles. *J Biomed Mater Res A.* 2018;106(7):1771-1779. DOI:10.1002/jbm.a.36376
48. Casson RJ, Chidlow G, Crowston JG, Williams PA, Wood JPM. Retinal energy metabolism in health and glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2021;81:100881. DOI:10.1016/j.preteyeres.2020.100881
49. Granchi C, Bertini S, Macchia M, Minutolo F. Inhibitors of lactate dehydrogenase isoforms and their therapeutic potentials. *Curr Med Chem.* 2010;17(7):672-697. DOI:10.2174/092986710790416263
50. Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet.* 2001;2(5):342-352. DOI:10.1038/35072063
51. Сердюк ВН. Состояние мембран лизосом сетчатки и зрительного нерва при развитии экспериментальной глаукомы. *Харківська хірургічна школа.* 2015;(1):41-44.
52. Chidlow G, Wood JPM, Sia PI, Casson RJ. Distribution and Activity of Mitochondrial Proteins in Vascular and Avascular Retinas: Implications for Retinal Metabolism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(1):331-344. DOI:10.1167/iovs.18-25536

53. Wang L, Dong J, Cull G, Fortune B, Cioffi GA. Varicosities of intraretinal ganglion cell axons in human and nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):2-9. DOI:10.1167/iovs.02-0333
54. Starikovskaya E, Shalaurova S, Dryomov S, et al. Mitochondrial DNA Variation of Leber's Hereditary Optic Neuropathy in Western Siberia. *Cells.* 2019;8(12):1574. Published 2019 Dec 4. DOI:10.3390/cells8121574
55. Alexander C, Votruba M, Pesch UE, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet.* 2000;26(2):211-215. DOI:10.1038/79944
56. Cho DH, Nakamura T, Lipton SA. Mitochondrial dynamics in cell death and neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(20):3435-3447. DOI:10.1007/s00018-010-0435-2
57. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies [published correction appears in *J Med Genet.* 2011 Apr;48(4):284]. *J Med Genet.* 2009;46(3):145-158. DOI:10.1136/jmg.2007.054270
58. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF, Akbar AN, Khaw PT. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(1):49-68. DOI:10.1016/s0039-6257(00)00135-1
59. Van Bergen NJ, Crowston JG, Craig JE, et al. Measurement of Systemic Mitochondrial Function in Advanced Primary Open-Angle Glaucoma and Leber Hereditary Optic Neuropathy. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140919. Published 2015 Oct 23. DOI:10.1371/journal.pone.0140919
60. Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, et al. Vitamin B₃ modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science.* 2017;355(6326):756-760. DOI:10.1126/science.aal0092
61. Tribble JR, Vasalauskaite A, Redmond T, et al. Midget retinal ganglion cell dendritic and mitochondrial degeneration is an early feature of human glaucoma. *Brain Commun.* 2019;1(1):fcz035. DOI:10.1093/braincomms/fcz035

62. Osborne NN, Núñez-Álvarez C, Joglar B, Del Olmo-Aguado S. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharmacol.* 2016;787:127-133. DOI:10.1016/j.ejphar.2016.04.032
63. Inman DM, Harun-Or-Rashid M. Metabolic Vulnerability in the Neurodegenerative Disease Glaucoma. *Front Neurosci.* 2017;11:146. Published 2017 Mar 30. DOI:10.3389/fnins.2017.00146
64. Williams PA, Harder JM, John SWM. Glaucoma as a Metabolic Optic Neuropathy: Making the Case for Nicotinamide Treatment in Glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26(12):1161-1168. DOI:10.1097/IJG.0000000000000767
65. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2043. Published 2018 Jul 13. DOI:10.3390/ijms19072043
66. Belforte N, Agostinone J, Alarcon-Martinez L, et al. AMPK hyperactivation promotes dendrite retraction, synaptic loss, and neuronal dysfunction in glaucoma. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):43. Published 2021 Jun 29. DOI:10.1186/s13024-021-00466-z
67. Quintero H, Shiga Y, Belforte N, et al. Restoration of mitochondria axonal transport by adaptor Disc1 supplementation prevents neurodegeneration and rescues visual function. *Cell Rep.* 2022;40(11):111324. DOI:10.1016/j.celrep.2022.111324
68. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82(2):291-295. DOI:10.1113/expphysiol.1997.sp004024
69. Jones DP. Disruption of mitochondrial redox circuitry in oxidative stress. *Chem Biol Interact.* 2006;163(1-2):38-53. DOI:10.1016/j.cbi.2006.07.008
70. Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2533-2541. DOI:10.1167/iovs.05-1639
71. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):62-69. DOI:10.1016/s0002-9394(03)00788-8
72. Bunin AIa, Filina AA, Erichev VP. Defitsit glutationa pri otkrytougol'noï glaukome i podkhody k ego korrektsii [A glutathione deficiency in open-angle glaucoma and the approaches to its correction]. *Vestnik oftalmologii.* 1992;108(4-6):13-15.

73. Babizhayev MA, Bunin AYa. Lipid peroxidation in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67(4):371-377. DOI:10.1111/j.1755-3768.1989.tb01617.x
74. Kuryшева NI, Vinetskaia MI, Elichev VP, Demchuk ML, Kuryшев SI. Rol' svobodnoradikal'nykh reaktsii kamernoi vlagi v razvitii pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy [Contribution of free-radical reactions of chamber humor to the development of primary open-angle glaucoma]. *Vestnik oftalmologii*. 1996;112(4):3–5.
75. Kourie JJ. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am J Physiol*. 1998;275(1):C1-C24. DOI:10.1152/ajpcell.1998.275.1.C1
76. Yu WY, Sheridan C, Grierson I, et al. Progenitors for the corneal endothelium and trabecular meshwork: a potential source for personalized stem cell therapy in corneal endothelial diseases and glaucoma. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:412743. DOI:10.1155/2011/412743
77. Song CY, Kim BC, Hong HK, Lee HS. Oxidized LDL activates PAI-1 transcription through autocrine activation of TGF-beta signaling in mesangial cells. *Kidney Int*. 2005;67(5):1743-1752. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00271.x
78. Meyer MW, von Depka M, Wilhelm C, Schröder A, Erb C. Plasminogen activator inhibitor-1 mRNA expression in cultured pigmented ciliary epithelial cells of the porcine eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(8):679-686. DOI:10.1007/s00417-002-0510-y
79. Dan J, Belyea D, Gertner G, Leshem I, Lusky M, Miskin R. Plasminogen activator inhibitor-1 in the aqueous humor of patients with and without glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(2):220-224. DOI:10.1001/archopht.123.2.220
80. Neumann C, Yu A, Welge-Lüssen U, Lütjen-Drecoll E, Birke M. The effect of TGF-beta2 on elastin, type VI collagen, and components of the proteolytic degradation system in human optic nerve astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1464-1472. DOI:10.1167/iovs.07-1053
81. Ohia SE, Opere CA, Leday AM. Pharmacological consequences of oxidative stress in ocular tissues. *Mutat Res*. 2005;579(1-2):22-36. DOI:10.1016/j.mrfmmm.2005.03.025

82. Kahn MG, Giblin FJ, Epstein DL. Glutathione in calf trabecular meshwork and its relation to aqueous humor outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24(9):1283-1287.
83. Zhou L, Li Y, Yue BY. Oxidative stress affects cytoskeletal structure and cell-matrix interactions in cells from an ocular tissue: the trabecular meshwork. *J Cell Physiol.* 1999;180(2):182-189. DOI:10.1002/(SICI)1097-4652(199908)180:2<182::AID-JCP6>3.0.CO;2-X
84. Erb C. Bedeutung des nukleären Faktors kappaB für das primäre Offenwinkelglaukom--eine Hypothese [Importance of the nuclear factor kappaB for the primary open angle glaucoma--a hypothesis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(2):120-127. DOI:10.1055/s-0029-1245132
85. Wang N, Chintala SK, Fini ME, Schuman JS. Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype. *Nat Med.* 2001;7(3):304-309. DOI:10.1038/85446
86. Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.* 2003;114(8):638-646. DOI:10.1016/s0002-9343(03)00114-1
87. Saccà SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(4):458-463. DOI:10.1001/archoph.123.4.458
88. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006;612(2):105-114. DOI:10.1016/j.mrrev.2005.11.001
89. Veach J. Functional dichotomy: glutathione and vitamin E in homeostasis relevant to primary open-angle glaucoma. *Br J Nutr.* 2004;91(6):809-829. DOI:10.1079/BJN20041113
90. Zhao J, Wang S, Zhong W, Yang B, Sun L, Zheng Y. Oxidative stress in the trabecular meshwork (Review). *Int J Mol Med.* 2016;38(4):995-1002. DOI:10.3892/ijmm.2016.2714
91. Tsukamoto T, Kajiwarra K, Nada S, Okada M. Src mediates TGF- β -induced intraocular pressure elevation in glaucoma. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1730-1744. DOI:10.1002/jcp.27044

92. Chhunchha B, Singh P, Stamer WD, Singh DP. Prdx6 retards senescence and restores trabecular meshwork cell health by regulating reactive oxygen species. *Cell Death Discov.* 2017;3:17060. Published 2017 Sep 11. DOI:10.1038/cddiscovery.2017.60
93. Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS, Keller KE. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2015;133:112-125. DOI:10.1016/j.exer.2014.07.014
94. Wentz-Hunter K, Kubota R, Shen X, Yue BY. Extracellular myocilin affects activity of human trabecular meshwork cells. *J Cell Physiol.* 2004;200(1):45-52. DOI:10.1002/jcp.10478
95. Wang N, Chintala SK, Fini ME, Schuman JS. Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF-kappaB response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(5):1977-1981. DOI:10.1167/iovs.02-0631
96. Saccà SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res.* 2007;84(3):389-399. DOI:10.1016/j.exer.2006.10.008
97. Petrova NV, Velichko AK, Razin SV, Kantidze OL. Small molecule compounds that induce cellular senescence. *Aging Cell.* 2016;15(6):999-1017. DOI:10.1111/accel.12518
98. Fatma N, Kubo E, Toris CB, Stamer WD, Camras CB, Singh DP. PRDX6 attenuates oxidative stress- and TGFbeta-induced abnormalities of human trabecular meshwork cells. *Free Radic Res.* 2009;43(9):783-795. DOI:10.1080/10715760903062887
99. Abbadie C, Pluquet O, Pourtier A. Epithelial cell senescence: an adaptive response to pre-carcinogenic stresses?. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(24):4471-4509. DOI:10.1007/s00018-017-2587-9
100. Fleenor DL, Shepard AR, Hellberg PE, Jacobson N, Pang IH, Clark AF. TGFbeta2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(1):226-234. DOI:10.1167/iovs.05-1060
101. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGFbeta activation. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 2):217-224. DOI:10.1242/jcs.00229

102. Costanza B, Rademaker G, Tiamiou A, et al. Transforming growth factor beta-induced, an extracellular matrix interacting protein, enhances glycolysis and promotes pancreatic cancer cell migration. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1570-1584. DOI:10.1002/ijc.32247
103. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Kameda T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Oxidative stress response signaling pathways in trabecular meshwork cells and their effects on cell viability. *Mol Vis*. 2013;19:1332-1340. Published 2013 Jun 12.
104. Ammar DA, Hamweyah KM, Kahook MY. Antioxidants Protect Trabecular Meshwork Cells From Hydrogen Peroxide-Induced Cell Death. *Transl Vis Sci Technol*. 2012;1(1):4. Published 2012 May 31. DOI:10.1167/tvst.1.1.4
105. Suri F, Yazdani S, Elahi E. LTBP2 knockdown and oxidative stress affect glaucoma features including TGF β pathways, ECM genes expression and apoptosis in trabecular meshwork cells. *Gene*. 2018;673:70-81. DOI:10.1016/j.gene.2018.06.038
106. Suri F, Yazdani S, Elahi E. LTBP2 knockdown and oxidative stress affect glaucoma features including TGF β pathways, ECM genes expression and apoptosis in trabecular meshwork cells. *Gene*. 2018;673:70-81. DOI:10.1016/j.gene.2018.06.038
107. Keller KE, Aga M, Bradley JM, Kelley MJ, Acott TS. Extracellular matrix turnover and outflow resistance. *Exp Eye Res*. 2009;88(4):676-682. DOI:10.1016/j.exer.2008.11.023
108. Wordinger RJ, Sharma T, Clark AF. The role of TGF- β 2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(2-3):154-162. DOI:10.1089/jop.2013.0220
109. Stamer WD, Acott TS. Current understanding of conventional outflow dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):135-143. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff23e
110. Prendes MA, Harris A, Wirostko BM, Gerber AL, Siesky B. The role of transforming growth factor β in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(6):680-686. DOI:10.1136/bjophthalmol-2011-301132
111. Chidlow G, Ebner A, Wood JP, Casson RJ. The optic nerve head is the site of axonal transport disruption, axonal cytoskeleton damage and putative axonal regeneration failure in a rat model of glaucoma. *Acta Neuropathol*. 2011;121(6):737-751. DOI:10.1007/s00401-011-0807-1

112. Perrone Capano C, Pernas-Alonso R, di Porzio U. Neurofilament homeostasis and motoneurone degeneration. *Bioessays*. 2001;23(1):24-33. DOI:10.1002/1521-1878(200101)23:1<24::AID-BIES1004>3.0.CO;2-H
113. Julien JP, Mushynski WE. Neurofilaments in health and disease. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1998;61:1-23. DOI:10.1016/s0079-6603(08)60823-5
114. Dieterich DC, Trivedi N, Engelmann R, Gundelfinger ED, Gordon-Weeks PR, Kreutz MR. Partial regeneration and long-term survival of rat retinal ganglion cells after optic nerve crush is accompanied by altered expression, phosphorylation and distribution of cytoskeletal proteins. *Eur J Neurosci*. 2002;15(9):1433-1443. DOI:10.1046/j.1460-9568.2002.01977.x
115. Asahara H, Taniwaki T, Ohyagi Y, Yamada T, Kira J. Glutamate enhances phosphorylation of neurofilaments in cerebellar granule cell culture. *J Neurol Sci*. 1999;171(2):84-87. DOI:10.1016/s0022-510x(99)00256-7
116. Ackerley S, Grierson AJ, Brownlees J, et al. Glutamate slows axonal transport of neurofilaments in transfected neurons. *J Cell Biol*. 2000;150(1):165-176. DOI:10.1083/jcb.150.1.165
117. Salvador-Silva M, Ricard CS, Agapova OA, Yang P, Hernandez MR. Expression of small heat shock proteins and intermediate filaments in the human optic nerve head astrocytes exposed to elevated hydrostatic pressure in vitro. *J Neurosci Res*. 2001;66(1):59-73. DOI:10.1002/jnr.1197
118. Wax MB, Tezel G, Kobayashi S, Hernandez MR. Responses of different cell lines from ocular tissues to elevated hydrostatic pressure. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(4):423-428. DOI:10.1136/bjo.84.4.423
119. Vickers JC, Schumer RA, Podos SM, Wang RF, Riederer BM, Morrison JH. Differential vulnerability of neurochemically identified subpopulations of retinal neurons in a monkey model of glaucoma. *Brain Res*. 1995;680(1-2):23-35. DOI:10.1016/0006-8993(95)00211-8
120. Sleight JN, Rossor AM, Fellows AD, Tosolini AP, Schiavo G. Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(12):691-703. DOI:10.1038/s41582-019-0257-2

121. Stone JR, Singleton RH, Povlishock JT. Intra-axonal neurofilament compaction does not evoke local axonal swelling in all traumatically injured axons. *Exp Neurol*. 2001;172(2):320-331. DOI:10.1006/exnr.2001.7818
122. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci*. 2005;233(1-2):183-198. DOI:10.1016/j.jns.2005.03.015
123. Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential role of pNF-H, a biomarker of axonal damage in the central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairment. *Clin Cancer Res*. 2015;21(6):1348-1352. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2775
124. Vickers JC, Kirkcaldie MT, Phipps A, King AE. Alterations in neurofilaments and the transformation of the cytoskeleton in axons may provide insight into the aberrant neuronal changes of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 2016;126(Pt 3):324-333. DOI:10.1016/j.brainresbull.2016.07.012
125. Wang L, Mao X. Role of Retinal Amyloid- β in Neurodegenerative Diseases: Overlapping Mechanisms and Emerging Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2360. Published 2021 Feb 26. DOI:10.3390/ijms22052360
126. Balaratnasingam C, Morgan WH, Bass L, Cringle SJ, Yu DY. Time-dependent effects of elevated intraocular pressure on optic nerve head axonal transport and cytoskeleton proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(3):986-999. DOI:10.1167/iovs.07-1090
127. Kashiwagi K, Ou B, Nakamura S, Tanaka Y, Suzuki M, Tsukahara S. Increase in dephosphorylation of the heavy neurofilament subunit in the monkey chronic glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1):154-159. DOI:10.1167/iovs.02-0398
128. Acott TS, Kelley MJ. Extracellular matrix in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res*. 2008;86(4):543-561. DOI:10.1016/j.exer.2008.01.013
129. Deng S, Wang M, Yan Z, et al. Autophagy in retinal ganglion cells in a rhesus monkey chronic hypertensive glaucoma model. *PLoS One*. 2013;8(10):e77100. Published 2013 Oct 15. DOI:10.1371/journal.pone.0077100
130. Drewry MD, Challa P, Kuchtey JG, et al. Differentially expressed microRNAs in the aqueous humor of patients with exfoliation glaucoma or primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(7):1263-1275. DOI:10.1093/hmg/ddy040

131. Inatani M, Tanihara H, Katsuta H, Honjo M, Kido N, Honda Y. Transforming growth factor-beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(2):109-113. DOI:10.1007/s004170000241
132. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M. The role of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) in exfoliation syndrome and glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019;189:107818. DOI:10.1016/j.exer.2019.107818
133. Wallace DM, Murphy-Ullrich JE, Downs JC, O'Brien CJ. The role of matricellular proteins in glaucoma. *Matrix Biol*. 2014;37:174-182. DOI:10.1016/j.matbio.2014.03.007
134. Sethi A, Wordinger RJ, Clark AF. Gremlin utilizes canonical and non-canonical TGF β signaling to induce lysyl oxidase (LOX) genes in human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*. 2013;113:117-127. DOI:10.1016/j.exer.2013.05.011
135. Nucci C, Russo R, Martucci A, et al. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. *Eur J Pharmacol*. 2016;787:119-126. DOI:10.1016/j.ejphar.2016.04.030
136. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701-830. DOI:10.1001/archopht.120.6.701
137. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-1279. DOI:10.1001/archopht.120.10.1268
138. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56. DOI:10.1001/archopht.121.1.48
139. Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011;16(2):293-307. DOI:10.1517/14728214.2011.563733.
140. Tom LK. 2009 Current Medical Diagnosis and Treatment. *Yale J Biol Med*. 2010;83(2):109.

141. King A, Migdal C. Clinical management of glaucoma. *J R Soc Med*. 2000;93(4):175-177. DOI:10.1177/014107680009300405
142. Gatton DD, Sagara T, Lindsey JD, Gabelt BT, Kaufman PL, Weinreb RN. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F(2 alpha)-isopropyl ester treatment. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8):1165-1170. DOI:10.1001/archopht.119.8.1165
143. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1117-1122.e1. DOI: 10.1016/j.optha.2007.10.004. PMID: 18082886.
144. Tsai JC, Kanner EM. Current and emerging medical therapies for glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2005;10(1):109-118. DOI:10.1517/14728214.10.1.109
145. Liu JH, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):389-395. DOI:10.1016/j.ajo.2004.04.022
146. Gugleta K, Orgül S, Flammer J. Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(4):330-335. DOI:10.1185/030079903125001820
147. Li G, Torrejon KY, Unser AM, et al. Trabodenoson, an Adenosine Mimetic With A1 Receptor Selectivity Lowers Intraocular Pressure by Increasing Conventional Outflow Facility in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(1):383-392. DOI:10.1167/iovs.17-23212
148. Myers JS, Sall KN, DuBiner H, et al. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of 2 and 4 Weeks of Twice-Daily Ocular Trabodenoson in Adults with Ocular Hypertension or Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(8):555-562. DOI:10.1089/jop.2015.0148
149. Liebmann JM, Lee JK. Current therapeutic options and treatments in development for the management of primary open-angle glaucoma. *Am J Manag Care*. 2017;23(15 Suppl):S279-S292.

150. Ren R, Li G, Le TD, Kopczynski C, Stamer WD, Gong H. Netarsudil Increases Outflow Facility in Human Eyes Through Multiple Mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6197-6209. DOI:10.1167/iovs.16-20189
151. Wang RF, Williamson JE, Kopczynski C, Serle JB. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma*. 2015;24(1):51-54. DOI:10.1097/IJG.0b013e3182952213
152. Kiel JW, Kopczynski CC. Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(3):146-151. DOI:10.1089/jop.2014.0146
153. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, et al. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol*. 2018;186:116-127. DOI:10.1016/j.ajo.2017.11.019
154. Lewis RA, Levy B, Ramirez N, et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [published correction appears in *Br J Ophthalmol*. 2016 Jul;100(7):1016. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306778corr1.]. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(3):339-344. DOI:10.1136/bjophthalmol-2015-306778
155. Garcia GA, Ngai P, Mosaed S, Lin KY. Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2035-2050. Published 2016 Oct 18. DOI:10.2147/OPTH.S103985
156. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 1:S53-S64. DOI:10.1016/s0039-6257(02)00306-5
157. Cavet ME, Vittitow JL, Impagnatiello F, Ongini E, Bastia E. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):5005-5015. Published 2014 Aug 14. DOI:10.1167/iovs.14-14515
158. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular

- Hypertension: The APOLLO Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):965-973. DOI:10.1016/j.opthta.2016.01.019
159. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Weinreb RN. Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The LUNAR Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:250-259. DOI:10.1016/j.ajo.2016.05.012
160. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, Araie M; JUPITER Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. *Adv Ther*. 2016;33(9):1612-1627. DOI:10.1007/s12325-016-0385-7
161. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):257-266. DOI:10.4103/0301-4738.53049
162. Fernández-Durango R, Fernández-Martínez A, García-Feijoo J, et al. Expression of nitrotyrosine and oxidative consequences in the trabecular meshwork of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(6):2506-2511. DOI:10.1167/iovs.07-1363
163. Truscott RJ. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res*. 2005;80(5):709-725. DOI:10.1016/j.exer.2004.12.007
164. Yildirim O, Ateş NA, Ercan B, et al. Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2005;19(5):580-583. DOI:10.1038/sj.eye.6701565
165. Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):877-883. DOI:10.1167/iovs.04-0777
166. Sperber GO, Bill A. Blood flow and glucose consumption in the optic nerve, retina and brain: effects of high intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 1985;41(5):639-653. DOI:10.1016/0014-4835(85)90036-3
167. Elisaf M, Kitsos G, Bairaktari E, Kalaitzidis R, Kalogeropoulos C, Psilas K. Metabolic abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(2):129-132. DOI:10.1034/j.1600-0420.2001.079002129.x

168. Nucci C, Varesi C, Martucci A, et al. Efficacy of Timolol 0.1% Gel and a Prostaglandin Analog in an Unfixed Combination Compared to the Corresponding Fixed Combinations. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5):683-689. DOI:10.5301/ejo.5000292
169. Mancino R, Martucci A, Cesareo M, et al. Glaucoma and Alzheimer Disease: One Age-Related Neurodegenerative Disease of the Brain. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):971-977. DOI:10.2174/1570159X16666171206144045
170. Tsybulska TY, Gorbachova SV & Zavgorodnia T. (2019). Clinical and diagnostic value of impairments in electrolyte metabolism in children with acquired myopia. *J ophthalmol (Ukraine)*, 3, 14-19.
171. Gupta N, Greenberg G, de Tilly LN, Gray B, Polemidiotis M, Yücel YH. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):56-60. DOI:10.1136/bjo.2008.138172
172. Yücel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res*. 2008;173:465-478. DOI:10.1016/S0079-6123(08)01132-1
173. Sivak JM. The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):871-880. Published 2013 Jan 30. DOI:10.1167/iovs.12-10827
174. Nucci C, Martucci A, Cesareo M, et al. Brain involvement in glaucoma: advanced neuroimaging for understanding and monitoring a new target for therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):128-133. DOI:10.1016/j.coph.2012.08.004
175. Cesareo M, Martucci A, Ciuffoletti E, et al. Association Between Alzheimer's Disease and Glaucoma: A Study Based on Heidelberg Retinal Tomography and Frequency Doubling Technology Perimetry. *Front Neurosci*. 2015;9:479. Published 2015 Dec 18. DOI:10.3389/fnins.2015.00479
176. Martucci A, Cesareo M, Napoli D, et al. Evaluation of pupillary response to light in patients with glaucoma: a study using computerized pupillometry. *Int Ophthalmol*. 2014;34(6):1241-1247. DOI:10.1007/s10792-014-9920-1
177. Lebrun-Julien F, Di Polo A. Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2008;85(6):417-424. DOI:10.1097/OPX.0b013e31817841f7

178. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol.* 1981;10(2):122-126. DOI:10.1002/ana.410100203
179. van de Nes JA, Nafe R, Schlote W. Non-tau based neuronal degeneration in Alzheimer's disease -- an immunocytochemical and quantitative study in the supragranular layers of the middle temporal neocortex. *Brain Res.* 2008;1213:152-165. DOI:10.1016/j.brainres.2008.03.043
180. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1986;315(8):485-487. DOI:10.1056/NEJM198608213150804
181. Hernowo AT, Boucard CC, Jansonius NM, Hooymans JM, Cornelissen FW. Automated morphometry of the visual pathway in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2758-2766. Published 2011 Apr 25. DOI:10.1167/iovs.10-5682
182. Lee JY, Jeong HJ, Lee JH, et al. An investigation of lateral geniculate nucleus volume in patients with primary open-angle glaucoma using 7 tesla magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3468-3476. Published 2014 Apr 10. DOI:10.1167/iovs.14-13902
183. Jiang MM, Zhou Q, Liu XY, Shi CZ, Chen J, Huang XH. Structural and functional brain changes in early- and mid-stage primary open-angle glaucoma using voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e6139. DOI:10.1097/MD.00000000000006139
184. Yan Z, Liao H, Chen H, et al. Elevated Intraocular Pressure Induces Amyloid- β Deposition and Tauopathy in the Lateral Geniculate Nucleus in a Monkey Model of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(12):5434-5443. DOI:10.1167/iovs.17-22312
185. McKinnon SJ, Lehman DM, Kerrigan-Baumrind LA, et al. Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(4):1077-1087.
186. Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23(4):306-314. DOI:10.1097/WAD.0b013e3181a6bebc

187. Casson RJ, Chidlow G, Ebner A, Wood JP, Crowston J, Goldberg I. Translational neuroprotection research in glaucoma: a review of definitions and principles. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):350-357. DOI:10.1111/j.1442-9071.2011.02563.x
188. Kuo CY, Liu CJ. Neuroprotection in Glaucoma: Basic Aspects and Clinical Relevance. *J Pers Med*. 2022;12(11):1884. Published 2022 Nov 10. DOI:10.3390/jpm12111884
189. Pietrucha-Dutczak M, Amadio M, Govoni S, Lewin-Kowalik J, Smedowski A. The Role of Endogenous Neuroprotective Mechanisms in the Prevention of Retinal Ganglion Cells Degeneration. *Front Neurosci*. 2018;12:834. Published 2018 Nov 15. DOI:10.3389/fnins.2018.00834
190. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?. *Nat Med*. 2004;10 Suppl:S18-S25. DOI:10.1038/nrn1434
191. Michels TC, Ivan O. Glaucoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2023;107(3):253-262.
192. Ru W, Pang Y, Gan Y, Liu Q, Bao J. Phenolic Compounds and Antioxidant Activities of Potato Cultivars with White, Yellow, Red and Purple Flesh. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(10):419. Published 2019 Sep 20. DOI:10.3390/antiox8100419
193. Arora KS, Robin AL, Corcoran KJ, Corcoran SL, Ramulu PY. Use of Various Glaucoma Surgeries and Procedures in Medicare Beneficiaries from 1994 to 2012. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1615-1624. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.04.015
194. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):e1. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31503-X.]. *Lancet*. 2019;393(10180):1505-1516. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32213-X
195. Melamed S, Ben Simon GJ, Levkovitch-Verbin H. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(7):957-960. DOI:10.1001/archopht.121.7.957
196. Nagar M, Ogunyomade A, O'Brart DP, Howes F, Marshall J. A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control

- of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1413-1417. DOI:10.1136/bjo.2004.052795
197. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CM. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2006;15(2):124-130. DOI:10.1097/00061198-200604000-00009
198. Завгородня НГ, Сичова КС. Ефективність селективної лазерної трабекулопластики при первинній відкритокутовій глаукомі в залежності від функціонального стану шлеміва каналу; 2024.
199. Weinand FS, Althen F. Long-term clinical results of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(1):100-104. DOI:10.1177/112067210601600116
200. Woo DM, Healey PR, Graham SL, Goldberg I. Intraocular pressure-lowering medications and long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(4):320-327. DOI:10.1111/ceo.12452
201. Nagar M, Luhishi E, Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):497-501. DOI:10.1136/bjo.2008.148510
202. Prasad N, Murthy S, Dagianis JJ, Latina MA. A comparison of the intervisit intraocular pressure fluctuation after 180 and 360 degrees of selective laser trabeculoplasty (SLT) as a primary therapy in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(2):157-160. DOI:10.1097/IJG.0b013e3181752c97
203. Odberg T, Sandvik L. The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(2):176-181. DOI:10.1034/j.1600-0420.1999.770212.x
204. Shingleton BJ, Richter CU, Bellows AR, Hutchinson BT, Glynn RJ. Long-term efficacy of argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology*. 1987;94(12):1513-1518. DOI:10.1016/s0161-6420(87)33253-1
205. Баран ТВ, Барінов ЮВ, Бездітко ПА, Благун ІВ, Боброва НФ, Варівончик ДВ, Шаргородська ІВ. КАТАРАКТА; 2017.

206. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5):789-803.e2. DOI:10.1016/j.ajo.2011.10.026
207. King AJ, Fernie G, Azuara-Blanco A, et al. Treatment of Advanced Glaucoma Study: a multicentre randomised controlled trial comparing primary medical treatment with primary trabeculectomy for people with newly diagnosed advanced glaucoma-study protocol. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(7):922-928. DOI:10.1136/bjophthalmol-2017-310902
208. Terminology and guidelines for glaucoma 5th Edition / *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun;105 (Suppl 1):1-169.
209. Brusini P, Salvétat ML, Zeppieri M, Parisi L. Frequency Doubling Technology perimetry with the Humphrey Matrix 30-2 test. *Glaucoma.* 2006;15 (2):77-83.
210. Reminick LR, Finger PT, Ritch R, Weiss S, Ishikawa H. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis and management of anterior segment tumors. *J Am Optom Assoc.* 1998;69(9):575-582.
211. Nesterov AP, Khasanova NK, Batmanov YuE. Gonioscopy in the differential diagnosis of glaucoma. *Journal of Ophthalmology.* 1971;4:246-250.
212. Бакбардін ЮВ, Кондратенко ЮМ. ТонOMETричні, тонографічні та гоніоскопічні методи дослідження. 1998. Київ; Здоров'я:75с.
213. Bassey ChE, Siguenza CA. Refractometry measurements for industrial quality control. *Biophysical Journal.* 2010;98(3):1:408.
214. Greig EC, Duker JS, Waheed NK. A practical guide to optical coherence tomography angiography interpretation. *Int J Retina Vitreous.* 2020;6(1):55. Published 2020 Nov 13. DOI:10.1186/s40942-020-00262-9
215. Garg M, Rummyantsev PO, Saenko VA, Rummyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods of analysis in clinical practice. *Problems of Endocrinology.* 2009 Oct 15;55(6):48-56.
216. Kakizaki H, Takahashi Y, Nakano T, et al. Anatomy of Tenons capsule. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(6):611-616. DOI:10.1111/j.1442-9071.2011.02745.x

217. Erol YO, Atilla P, Acaroglu G, Muftuoglu S, Karakaya J. A histopathological investigation of Tenon's capsule in diabetic eyes. *Int Ophthalmol*. 2017;37(3):627-633. DOI:10.1007/s10792-016-0316-2
218. Fuchshofer R, Kottler UB, Ohlmann AV, et al. SPARC is expressed in scars of the Tenon's capsule and mediates scarring properties of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Mol Vis*. 2011;17:177-185. Published 2011 Jan 19.
219. Ran W, Zhu D, Feng Q. TGF- β 2 stimulates Tenon's capsule fibroblast proliferation in patients with glaucoma via suppression of miR-29b expression regulated by Nrf2. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):4799-4806. Published 2015 May 1.
220. Боброва НФ, Вит ВВ, Сорочинская ТА, Бахмацкая НИ. Меланома цилиарного тела и радужки у ребенка 4-х лет. *Офтальмологический журнал*. 2015;1:134-139.
221. Rykov S, Novak L, Shargorodska I, Novak N, Lichman L, Dufynets V, Lugovskyi O, Sharhorodskyi S, Sas O. Benefits of a combined surgical technique for patients with secondary neovascular glaucoma. *Wiad Lek*. 2024;77(5):1011-1017. DOI:<https://DOI.org/10.36740/WLek202405121>
222. Shargorodska I, Sas O. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. Abstract for the 19th South-East European Ophthalmological Society Congress, Chisinau, Republic of Moldova on October 18-19, 2024, e-poster presentation. (форма участі: публікація тез, стендова доповідь)
223. Sas O, Shargorodska I. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2024;150(4):89-95. DOI:[https://DOI.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://DOI.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).
224. Сас ОС. Дослідження нових методів лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань рогівки. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2022; 2022 Черв 11; Київ; 2022, с.50. (форма участі: публікація тез, усна доповідь)
225. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Аналіз стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор.

Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2023; 2023 Черв 9-10; Київ; 2023, с.87-89. (форма участі: публікація тез, усна доповідь)

226. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`23; 2023 Жовт. 10-11; Київ: Київ; 2023, с.104-105. (форма участі: публікація тез, усна доповідь)

227. Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell. *Exp Eye Res.* 2017;158:112-123. DOI:10.1016/j.exer.2016.07.009

228. Cvekl A, Tamm ER. Anterior eye development and ocular mesenchyme: new insights from mouse models and human diseases. *Bioessays.* 2004;26(4):374-386. DOI:10.1002/bies.20009

229. Венгер ГЮ, Ульянова НА. Результати комплексного консервативного лікування хворих на вікову катаракту. *ІААÑÜÊÈÉ ÌÄÄÈ.* 2005:52.

230. Вит ВВ. Опухолевая патология органа зрения. Одесса. Астропринт. 2009;1:610.

231. Peotter JL, Phillips J, Tong T, Dimeo K, Gonzalez JM Jr, Peters DM. Involvement of Tiam1, RhoG and ELMO2/ILK in Rac1-mediated phagocytosis in human trabecular meshwork cells. *Exp Cell Res.* 2016;347(2):301-311. DOI:10.1016/j.yexcr.2016.08.009

232. Yun H, Zhou Y, Wills A, Du Y. Stem Cells in the Trabecular Meshwork for Regulating Intraocular Pressure. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(5):253-260. DOI:10.1089/jop.2016.0005

233. Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(2-3):102-109. DOI:10.1089/jop.2013.0179

234. Wang C, Dang Y, Loewen RT, et al. Impact of pigment dispersion on trabecular meshwork cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(6):1217-1230. DOI:10.1007/s00417-019-04300-7

235. Kalouche G, Beguier F, Bakria M, et al. Activation of Prostaglandin FP and EP2 Receptors Differently Modulates Myofibroblast Transition in a Model of Adult Primary

- Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):1816-1825. DOI:10.1167/iovs.15-17693
236. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183142. Published 2017 Aug 29. DOI:10.1371/journal.pone.0183142
237. Lewis CJ, Hedberg-Buenz A, DeLuca AP, Stone EM, Alward WLM, Fingert JH. Primary congenital and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R28-R36. DOI:10.1093/hmg/ddx205
238. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси. 2024;Випуск 4:150–154. DOI:<https://DOI.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.
239. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами та лікарями-офтальмологами дитячими на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2024; 2024 Черв 8-9; Київ; 2024, с.66-68. (форма участі: публікація тез, усна доповідь)
240. Gallego-Pinazo R, Pinazo-Duran MD, Vinuesa Silva I, et al. Oxidative Stress in the Aqueous Humor of Primary Open Angle Glaucoma Patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(13):5545.
241. Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS, Keller KE. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2015;133:112-125. DOI:10.1016/j.exer.2014.07.014
242. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci.* 2010;123(Pt 24):4195-4200. DOI:10.1242/jcs.023820
243. Kumari S, Panda TK, Pradhan T. Lysyl Oxidase: Its Diversity in Health and Diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2017;32(2):134-141. DOI:10.1007/s12291-016-0576-7
244. Van Bergen T, Marshall D, Van de Veire S, et al. The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5788-5796. Published 2013 Aug 27. DOI:10.1167/iovs.13-11696

245. Dietze J, Blair K, Zeppieri M, Havens SJ. Glaucoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 16, 2024.
246. Wagner IV, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the Diagnosis and Management of Glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022;6(6):618-635. Published 2022 Nov 16. DOI:10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.007
247. Vallet SD, Guérault M, Belloy N, Dauchez M, Ricard-Blum S. A Three-Dimensional Model of Human Lysyl Oxidase, a Cross-Linking Enzyme [published correction appears in *ACS Omega*. 2020 Jun 02;5(23):14202. DOI: 10.1021/acsomega.0c02236.]. *ACS Omega*. 2019;4(5):8495-8505. Published 2019 May 14. DOI:10.1021/acsomega.9b00317
248. Laczko R, Csiszar K. Lysyl Oxidase (LOX): Functional Contributions to Signaling Pathways. *Biomolecules*. 2020;10(8):1093. Published 2020 Jul 22. DOI:10.3390/biom10081093
249. Shargorodska I, Sas O. Study of factors that affect the stability of intraocular pressure after surgical antiglaucoma intervention in patients with primary open-angle glaucoma. *Grail of Science*. 2025;49:1119–1124. DOI:https://DOI.org/10.36074/grail-of-science.21.02.2025.160
250. Ozcan AA, Ozdemir N, Canataroglu A. The aqueous levels of TGF-beta2 in patients with glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2004;25(1):19-22. DOI:10.1023/b:inte.0000018524.48581.79
251. Calkins DJ. Adaptive responses to neurodegenerative stress in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2021;84:100953. DOI:10.1016/j.preteyeres.2021.100953
252. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові методи оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`24; 2024 Лист. 1-2; Київ: Київ; 2024, с.91-93. (форма участі: публікація тез, усна доповідь)
253. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844-851.
254. 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):2081-2090. DOI:10.1016/j.opthta.2014.05.013

255. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-1377. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61423-7
256. Shargorodska I, Sas O. New application possibilities in the Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations. *World Ophthalmology Congress 2022, Virtual*, 09-12 September 2022: abstract book. Virtual, 2022:1835. (форма участі: стендова доповідь та тези)
257. Ocakoğlu Ö, Balcı H, Özkök A et al. Role of oxidative stress in patients with primary open angle glaucoma and senil cataract - Original Article. *Turk J Ophthalmol*. 2008 Jul;38(4):292-297.
258. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Можливості застосування оксигенотерапії для лікування дегенерацій рогівки. *Ukrainian Journal Ophthalmology*. 2021;4(15):40-50. DOI:<https://DOI.org/10.30702/Ophthalmology28122021-15.4.41-51/17-085.8>.
259. Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, Сас ОС, Шульга АВ, винахідники; Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, патентовласники. Ультразвуковий пристрій для отримання лікувальної води. Патент України на корисну модель 154599. 2023 Лист 29. Бюл.48:12.
260. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(11):1943-1953. DOI:10.1016/s0161-6420(01)00873-9
261. Mullany S, Xiao L, Qassim A, et al. Normal-tension glaucoma is associated with cognitive impairment. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(7):952-956. DOI:10.1136/bjophthalmol-2020-317461
262. Shargorodska I, Sas O. The Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations in Glaucoma Patients. Abstract, E-poster, oral presentation for the Asia-Pacific Glaucoma Congress 2022.
263. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Аналіз чинників, що нівелюють результат хірургічного втручання у хворих на глаукому. Українська інтервенційна

нейрорадіологія та хірургія. 2024;50(4):16-22. DOI:10.26683/2786-4855-2024-4(50)-16-22.

264. Ekici E, Moghimi S. Advances in understanding glaucoma pathogenesis: A multifaceted molecular approach for clinician scientists. *Mol Aspects Med*. Published online October 27, 2023. DOI:10.1016/j.mam.2023.101223

265. Mursch-Edlmayr AS, Bolz M, Strohmaier C. Vascular Aspects in Glaucoma: From Pathogenesis to Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4662. Published 2021 Apr 28. DOI:10.3390/ijms22094662

266. Moazzeni H, Khani M, Elahi E. Insights into the regulatory molecules involved in glaucoma pathogenesis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(3):782-827. DOI:10.1002/ajmg.c.31833

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1.

Патент на корисну модель



Продовження додатку 1



УКРАЇНА

 (19) UA (11) 154599 (13) U
 (-51) МПК

 C02F 1/68 (2023.01)
 C02F 1/72 (2023.01)
 C02F 1/36 (2023.01)
 B05B 17/06 (2006.01)

 НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"


(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

 (21) Номер заявки: а 2020 04535
 (22) Дата подання заявки: 20.07.2020
 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 30.11.2023
 (41) Публікація відомостей: 26.01.2022, Бюл. № 4 про заявку
 (46) Публікація відомостей: 29.11.2023, Бюл. № 48 про державну реєстрацію

 (72) Винахідник(и):
 Рижов Сергій Олександрович (UA),
 Шаргородська Ірина Василівна (UA),
 Гурська Дар'я Дмитрівна (UA),
 Лутовський Олександр Федорович (UA),
 Гришко Ігор Анатолійович (UA),
 Зілінський Андрій Іванович (UA),
 Сас Ольга Сергіївна (UA),
 Шупьга Аліна Вікторівна (UA)
 (73) Власодільці (власодільці):
 Рижов Сергій Олександрович,
 пров. Чеховський, 11, кв. 3, м. Київ, 01012 (UA),
 Шаргородська Ірина Василівна,
 вул. Володимира Покопика, 5, кв. 408, м. Київ, 03148 (UA),
 Гурська Дар'я Дмитрівна,
 вул. Ахметової, 31, кв. 72, м. Київ, 02068 (UA),
 Лутовський Олександр Федорович,
 бул. Вацлава Гавела, 31, кв. 24, м. Київ, 03065 (UA),
 Гришко Ігор Анатолійович,
 пров. Ковальський, 22а, кв. 305, м. Київ, 03058 (UA),
 Зілінський Андрій Іванович,
 вул. Клавдієвська, 40а, кв. 70, м. Київ, 03164 (UA)

UA 154599 U

(54) УЛЬТРАЗВУКОВИЙ ПРИСТРІЙ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ВОДИ

(57) Реферат:

Ультразвуковий пристрій для отримання лікувальної води містить замкнену колоноподібну камеру для розпилення, в верхній частині якої герметично вмонтований щонайменше один ультразвуковий розпилювач з можливістю розпилення в замкнену колоноподібну камеру згори до низу, систему підведення води до поверхні розпилення щонайменше одного ультразвукового розпилювача, систему герметичного відведення рідини з нижньої частини замкненої колоноподібної камери та систему підведення газу до замкненої колоноподібної камери. Система підведення газу виконана з двох трубопроводів, один з яких входить в замкнену колоноподібну камеру в її верхній частині і призначений для підведення водню, а другий, призначений для підведення кисню, входить в замкнену колоноподібну камеру в її нижній частині. Замкнена колоноподібна камера оснащена двома трубопроводами для відведення газу з камери, які встановлені в верхній та нижній частинах замкненої камери, всі трубопроводи оснащені вентилями, на трубопроводах для відведення газу встановлені ще і

ДОДАТОК 2.

Акти впровадження результатів роботи у науковий обіг та практичну діяльність

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України
д.мед.н., професор Сергій ЗЕМСКОВ

« 20 » _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

Джерело інформації: Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

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

Термін впровадження: протягом 2023-2024 навчального року, Протокол №1 засідання кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти від 13.01.2025 року.

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

Завідувач кафедри офтальмології
та оптометрії післядипломної освіти
чл.-кор. НАМН України,
д.мед.н., професор

Сергій РИКОВ

Продовження додатку 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
та післядипломної освіти
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України
член-кор. НАМН України д.мед.н., професор
Науменко О.М.



202__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

Джерело інформації: Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

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

Термін впровадження: з 2023 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри офтальмології
д.мед.н., професор

Жабоедов Д.Г.

Продовження додатку 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університетуд.мед.н., професор
Олександр ГУДАР'ЯН

...20__ р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

3. Джерело інформації: Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпровський державний медичний університет, кафедра офтальмології.

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

6. Термін впровадження: протягом 2022-2024 навчального року, Протокол №10 засідання кафедри офтальмології від 15.01.2025.

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

Відповідальний за впровадження:
Асистент кафедри офтальмології
Дніпровського державного
медичного університету
д.мед.н., професор



Продовження додатку 2

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету
д.мед.н., професор
Валентин ДВОРНИК
_____ 202__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Пропозиція для впровадження: Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

2.Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка,13 м.Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

3.Джерело інформації: Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

4.Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавський державний медичний університет.

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

6.Термін впровадження: протягом 2024-2025 навчального року.

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

Протокол №10 засідання кафедри оториноларингології з офтальмологією від 09.01.2025 року.

Відповідальний за впровадження:
Професор закладу вищої освіти кафедри
оториноларингології з офтальмологією
д.мед.н., професор

Зав. кафедри оториноларингології з
офтальмологією

 Ірина БЕЗКОРОВАЙНА
 Михайло БЕЗЕГА

Продовження додатку 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Медичний центр
«ОЧІ КЛІНІК»» (м. Київ)Жмурик Т.М.
« 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

Установа-розробник, автор. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

Джерело інформації. Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

Базова установа, що впроваджує. ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ).

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження. 2023-2024 роки.

Ефективність впровадження. Запропоновані автором рекомендації дозволили в індивідуальному порядку підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою.

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

Відповідальний за впровадження:

головний лікар

ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК»

д.мед.н.

Жмурик Д.В.

Продовження додатку 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Медичного центру ТОВ ОКТАР
«Центр оптичної реабілітації ОКТАР»

І. І. Рассудова

«16» січня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

Джерело інформації: Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Медичний центр ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР».

Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: січень 2023 – березень 2024 року.

Зауваження та пропозиції: впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та дозволить зробити обґрунтований вибір тактики лікування пацієнтів з офтальмогіпертензією, первинною відкритокутовою глаукомою.

Відповідальний за впровадження:

Лікар офтальмолог вищої
кваліфікаційної категорії

О. В. Крючко

Продовження додатку 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
ТОВ «МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
«ВЕРУМ»» (м. Київ)В. Дариса ОРЛОВА
« » 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження. Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

Установа-розробник, автор. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

Джерело інформації. Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

Базова установа, що впроваджує. ТОВ «Медичний центр «ВЕРУМ»» (м. Київ).

Форми впровадження. Матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження. 2023-2024 роки.

Ефективність впровадження. Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та дозволить зробити обґрунтований вибір тактики лікування пацієнтів з офтальмогіпертензією, первинною відкритокутовою глаукомою.

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

Відповідальний за впровадження:
Заступник медичного директора
ТОВ «Медичний центр «ВЕРУМ»»

Галина ПЕТРОВА

Продовження додатку 2



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ
«ОХМАТДИТ»
 (НДСЛ «Охматдит» МОЗ України)
 ЄДРПОУ 01994089

01135 м. Київ
 вул. В. Чорновола 28/1

тел. 239-87-71, 239-87-61
 e-mail: office@ohmatdyt.com.ua

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

2. Установа-розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

3. Джерело інформації: Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Національна дитяча спеціалізована лікарня МОЗ України «ОХМАТДИТ».

5. Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

6. Термін впровадження: протягом 2023-2024 року.

7. Зауваження та пропозиції: Запропоновані автором рекомендації дозволять в індивідуальному порядку підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення дитячої
 офтальмології та мікрохірургії ока



Олена ЗАБРОДСЬКА

В/о генерального директора

Олександр УРІН

Продовження додатку 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
Комунального некомерційного
підприємства «Вишгородська центральна
районна лікарня»
Вишгородської міської ради
Іван КЛЮЗКО

202 p.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому.

Установа – розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України (бульвар Тараса Шевченка, 13 м. Київ, 01601), автор – Сас Ольга Сергіївна.

Джерело інформації: Sas, O., & Shargorodska, I. (2024). Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 89-95. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).

Шаргородська, І. В., & Сас, О. С. (2024). Нові можливості оцінки стану перидімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. *Медицина та фармація: освітні дискурси*, (4), 150–154. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.

Базова установа, яка проводить впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Вишгородська центральна районна лікарня» Вишгородської міської ради.

Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: 2023 – 2024 рр.

Зауваження та пропозиції: впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та дозволить зробити обґрунтований вибір тактики лікування пацієнтів з офтальмогіпертензією, первинною відкритокутовою глаукомою.

Відповідальний за впровадження:
Лікар-офтальмолог



Ілля КАЛІНІЧЕНКО

ДОДАТОК 3

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Аналіз чинників, що нівелюють результат хірургічного втручання у хворих на глаукому. Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія. 2024;50(4):16-22. DOI:10.26683/2786-4855-2024-4(50)-16-22.
2. Rykov S, Novak L, Shargorodska I, Novak N, Lichman L, Dufynets V, Lugovskyi O, Sharhorodskyi S, Sas O. Benefits of a combined surgical technique for patients with secondary neovascular glaucoma. Wiad Lek. 2024;77(5):1011-1017. DOI:<https://doi.org/10.36740/WLek202405121>.
3. Sas O, Shargorodska I. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024;150(4):89-95. DOI:[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.89-95).
4. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для опанування лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. Медицина та фармація: освітні дискурси. 2024;Випуск 4:150–154. DOI:<https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-23>.
5. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Можливості застосування оксигенотерапії для лікування дегенерацій рогівки. Ukrainian Journal Ophthalmology. 2021;4(15):40-50. DOI:<https://doi.org/10.30702/Ophthalmology28122021-15.4.41-51/17-085.8>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Shargorodska I, Sas O. Study of factors that affect the stability of intraocular pressure after surgical antiglaucoma intervention in patients with primary open-angle glaucoma. Grail of Science. 2025;49:1119–1124. DOI:<https://doi.org/10.36074/grail-of-science.21.02.2025.160>.
7. Риков СО, Шаргородська ІВ, Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, Сас ОС, Шульга АВ, винахідники; Риков СО, Шаргородська ІВ,

Гурська ДД, Луговський ОФ, Гришко ІА, Зілінський АІ, патентовласники. Ультразвуковий пристрій для отримання лікувальної води. Патент України на корисну модель 154599. 2023 Лист 29. Бюл.48:12.

8. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові методи оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`24; 2024 Лист. 1-2; Київ: Київ; 2024, с.91-93. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

9. Shargorodska I, Sas O. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. Abstract for the 19th South-East European Ophthalmological Society Congress, Chisinau, Republic of Moldova on October 18-19, 2024, e-poster presentation. *(форма участі: публікація тез, стендова доповідь)*

10. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Нові можливості оцінки стану перилімбальних тканин ока для вивчення лікарями-офтальмологами та лікарями-офтальмологами дитячими на циклах післядипломної освіти. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2024; 2024 Черв 8-9; Київ; 2024, с.66-68. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

11. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Особливості стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. уч. Рефракційний пленер`23; 2023 Жовт. 10-11; Київ: Київ; 2023, с.104-105. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

12. Шаргородська ІВ, Сас ОС. Аналіз стану перилімбальних тканин ока при хірургічному лікуванні хворих на відкритокутову глаукому. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2023; 2023 Черв 9-10; Київ; 2023, с.87-89. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

13. Shargorodska I, Sas O. New application possibilities in the Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations. World Ophthalmology Congress 2022, Virtual, 09-12 September 2022: abstract book. Virtual, 2022:1835. *(форма участі: стендова доповідь та тези)*

14. Shargorodska I, Sas O. The Use of Oxygen Therapy for the Treatment of Corneal Degenerations in Glaucoma Patients. 6th Asia-Pacific Glaucoma Congress 2022, Kuala Lumpur (Malaysia), 5–7 August 2022: abstract book. Kuala Lumpur, 2022:1311. *(форма участі: стендова доповідь, тези)*
15. Сас ОС. Дослідження нових методів лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань рогівки. В: Риков СО, редактор. Матеріали X наук.-практ. конф. дит. офт. та оптом. України з міжн. уч. Своє дитинство треба бачити`2022; 2022 Черв 11; Київ; 2022, с.50. *(форма участі: публікація тез, усна доповідь)*

Додаток № 4. Апробації дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були викладені й обговорені на:

- The Asia-Pacific Glaucoma Congress (Singapore, 5 - 7 August, 2022);
- The 38th World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology (Amsterdam, The Netherlands, 16 - 19 August, 2022);
- The 19th South-East European Ophthalmological Society Congress (Chisinau, Republic of Moldova, 18-19 October, 2024);
- науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2022»;
- науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2023»;
- науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2024»;
- науково-практичній конференції з міжнародною участю Рефракційний пленер`22
- науково-практичній конференції з міжнародною участю Рефракційний пленер`23
- науково-практичній конференції з міжнародною участю Рефракційний пленер`24
- 1-й конгрес оптометристів України` 25