



Научная статья

УДК 617.7-007.681

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-12-19>

Экспериментальная модель хронического воспаления тканей глазной поверхности, ассоциированного с медикаментозным лечением глаукомы

В.Н. Германова^{1,2}, Е.В. Карлова^{1,2}, И.Ф. Нефедова¹, М.В. Радайкина²

¹Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

²Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского, Самара

РЕФЕРАТ

Цель. Исследовать экспериментальную модель хронического воспаления тканей глазной поверхности, ассоциированного с медикаментозным лечением глаукомы. **Материал и методы.** В течение 3 месяцев кролики породы советская шиншилла (n=40) получали конъюнктивальные инстилляции консервантсодержащего гипотензивного препарата, содержащего аналог простагландина и бета-блокатор (группа АПГ + ББ). Кроликам контрольной группы (n=12) выполняли инстилляцию физиологического раствора в исследуемый глаз. В течение всего периода наблюдения животным проводили регулярное офтальмологическое обследование, включавшее в себя биомикроскопию с определением степени конъюнктивальной гиперемии, диагностику повреждения роговичного эпителия, а также пробу Ширмера I. По окончании эксперимента производили морфологическое изучение тканей конъюнктивы, теноновой капсулы и роговицы. **Результаты.** К концу периода наблюдения фиксировали достоверное увеличение степени конъюнктивальной гиперемии в группе АПГ + ББ: 2,0 (1,0; 2,0) балла против 0,0 (0,0; 0,5) балла в группе контроля. Степень повреждения эпителия роговицы через 3 месяца составила 2,0 (1,0; 2,0) балла по шкале Эфрона в группе АПГ + ББ, в то время как в группе контроля окрашивания роговицы флуоресцеином не наблюдали. Кроме того, в группе кроликов, получавших консервантсодержащий гипотензивный препарат, была снижена слезопродукция согласно результатам пробы Ширмера I: 10,0 (9,5; 11,0) мм против 14,0 (14,0; 15,0) мм в группе контроля. Гистологически были выявлены утолщение конъюнктивы, утолщение и нарушение архитектоники конъюнктивального эпителия, участки моноцитарной инфильтрации, фиброза и неоваскуляризации в конъюнктиве и теноновой капсуле, а также расслоение роговичного эпителия в группе АПГ + ББ. **Заключение.** В результате ежедневных инстилляций консервантсодержащей фиксированной комбинации аналога простагландина и бета-блокатора в течение 3 месяцев на глазах кроликов была получена экспериментальная модель состояния тканей глазной поверхности, ассоциированного с медикаментозным лечением глаукомы. Данное состояние сопровождалось морфологическими признаками хронического воспаления конъюнктивы и теноновой капсулы с клиническими проявлениями синдрома «сухого глаза».

Ключевые слова: медикаментозное лечение глаукомы, консерванты, экспериментальная модель, синдром «сухого глаза», воспаление, конъюнктивита

Для цитирования: Германова В.Н., Карлова Е.В., Нефедова И.Ф., Радайкина М.В. Экспериментальная модель хронического воспаления тканей глазной поверхности, ассоциированного с медикаментозным лечением глаукомы. Точка зрения. Восток – Запад. 2022;2: 12–19. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-12-19>

Автор, ответственный за переписку: Виктория Николаевна Германова, vikaprokhorenko@gmail.com

Original article

Experimental model of eye surface chronic inflammation, associated with glaucoma medications

V.N. Germanova^{1,2}, E.V. Karlova^{1,2}, I.F. Nefedova¹, M.V. Radaykina²

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

²Eroshevskiy Eye Hospital, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To study experimental model of eye surface chronic inflammation, associated with glaucoma medication. **Material and methods.** 40 rabbits received glaucoma medication containing prostaglandin analogue (PGA), beta-blocker (BB) and preservative benzalkonium chloride (PGA + BB group) for 3 months. Rabbits of control group (n=12) received drops of normal saline for the same period of time. All the rabbits underwent regular ophthalmic examination including biomicroscopy, conjunctival hyperemia scoring, corneal examination involving fluorescein staining as well as Shirmer's test I. In 3 months tissues of conjunctiva, Tenon's capsule and cornea were histologically investigated by means of microscopy. **Results.** Median score of conjunctival hyperemia was significantly higher at PGA + BB group by the end of the study: 2.0 (1.0; 2.0) vs 0.0 (0.0;

0.5) points in control group. Corneal epithelium damage score according to Efron grading scales was 2.0 (1.0; 2.0) points in PGA+BB group, while corneas of control group rabbits didn't show signs of fluorescein staining. Rabbits under topical glaucoma medication had lower results of Shirmer's test I: 10.0 (9.5; 11.0) mm vs 14.0 (14.0; 15.0) mm at animals of control group by the end of experiment. Histological examination revealed thickened conjunctiva, thickened conjunctival epithelium with disorganization of its layers, lesions of monocyte infiltration, fibrosis and neoangiogenesis in conjunctiva and Tenon's capsule, as well as local detachment of upper layers of corneal epithelium in PGA + BB group. **Conclusion.** We received experimental model of eye surface disease, associated with glaucoma medication, as a result of daily 3-months administration of fixed combination of PGA and BB containing preservative in rabbit eyes. Eye surface disorder was characterized by morphological signs of chronic inflammation of conjunctiva and Tenon's capsule with clinical manifestations of dry eye disease. **Key words:** *glaucoma medication, preservatives, experimental model, dry eye disease, inflammation, conjunctiva*

For quoting: Germanova V.N., Karlova E.V., Nefedova I.F., Radaykina M.V. Experimental model of eye surface chronic inflammation, associated with glaucoma medications. Point of view. East - West. 2022;2: 12-19. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-2-12-19>

Corresponding author: Viktoriya N. Germanova, vikaprokhorenko@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

На данный момент не существует стандартизованного определения или классификации заболеваний глазной поверхности, ассоциированных с местным медикаментозным лечением глаукомы [1]. G. Hollo и соавт. определили данные состояния как «дисбаланс гомеостаза глазной поверхности, вызванный токсическим эффектом длительной местной терапии, который приводит к нестабильности слезной пленки, повреждению эпителия и развитию воспаления» [2]. При этом клинически наблюдают симптомокомплекс, характерный для синдрома «сухого глаза» или токсико-аллергического конъюнктивита [1–6].

Ухудшение состояния глазной поверхности у пациентов, страдающих глаукомой, может быть связано как непосредственно с заболеванием, так и с влиянием действующих веществ гипотензивных препаратов либо консервантов, входящих в состав капель [1, 3]. Так, применением аналогов простагландинов связывают с увеличением частоты развития дисфункции мейбомиевых желез в сравнении с другими гипотензивными препаратами [7]. Применение консервантсодержащих препаратов ассоциировано с повышением уровней провоспалительных цитокинов во влаге передней камеры и в слезной пленке (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-17, TNF- α) [8–14]. Бесконсервантная терапия глаукомы в гораздо меньшей степени влияет на состояние тканей глазной поверхности, однако ее доступность для пациентов на сегодняшний день остается достаточно низкой [2–4, 14, 15].

Доказано, что длительная местная терапия глаукомы, предшествующая хирургическому лечению, ухудшает исходы операции [8, 16–18]. Согласно исследованию С. Voimer и соавт., успех гипотензивных вмешательств зависел от количества используемых консервантсодержащих препаратов и от дозы бензалкония хлорида, получаемой пациентом в день. Каждая дополнительная ка-

пля препарата, содержащего бензалкония хлорид, увеличивала риск неудачи операции на 21% [19]. По данным разных исследователей, ухудшение результатов хирургии глаукомы на фоне гипотензивной терапии было связано с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов внутриглазной жидкости (TGF-2, ИЛ-6, TNF- α , VEGF) [8, 16–18], а также со сниженным содержанием металлопротеиназ, способствующих деградации экстрацеллюлярного матрикса, в строме и эпителии конъюнктивы (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9) [20].

Поскольку проблема послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы остается нерешенной на данный момент, многие исследования способов его коррекции проводят *in vivo*. При этом в качестве экспериментальных животных чаще всего используются кролики. В условиях, когда большинство пациентов подвергаются хирургии глаукомы на фоне длительной гипотензивной медикаментозной терапии, ухудшающей ее исходы, исследование различных методов профилактики послеоперационного рубцевания целесообразно проводить на глазах животных с состоянием тканей глазной поверхности, соответствующим таковому у оперируемых пациентов. Поэтому актуальным является исследование способов моделирования данного состояния тканей конъюнктивы и теноновой капсулы у лабораторных животных, а также изучение патологических процессов, лежащих в основе наблюдаемых под действием консервантсодержащих гипотензивных препаратов изменений для разработки патофизиологически обоснованных методов коррекции заживления операционной раны и последующего улучшения исходов хирургии глаукомы.

ЦЕЛЬ

Исследование экспериментальной модели хронического воспаления тканей глазной поверхности, ассоциированного с медикаментозным лечением глаукомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе кафедры офтальмологии, биотехнологического центра «БиоТех» и Института экспериментальной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в соответствии с современными требованиями гуманного обращения с экспериментальными животными.

Эксперимент проведен на 52 кроликах породы шиншилла (на правых глазах каждого животного): 40 кроликов ежедневно получали конъюнктивальные инстилляции гипотензивного препарата, содержащего комбинацию аналога простагландина (АПГ) и бета-блокатора (ББ), а также бензалкония хлорид 0,01% в качестве консерванта (группа АПГ + ББ). 12 кроликам контрольной группы ежедневно выполняли инстилляцию физиологического раствора в исследуемый глаз.

В течение 3 месяцев кроликам проводили регулярное офтальмологическое обследование, включавшее в себя биомикроскопию с определением степени конъюнктивальной гиперемии в баллах от 0 до 3, проведение теста Ширмера I, а также определение степени повреждения роговичного эпителия при исследовании в синем свете с флуоресцеином в баллах от 0 до 4 по шкале Эфрона. По истечении срока наблюдения по 4 животных в каждой группе выводили из эксперимента для морфологического изучения тканей конъюнктивы, теноновой капсулы и роговицы. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также альциановым синим с гематоксилином для визуализации бокаловидных клеток.

Статистический анализ данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В связи с распределением, отличным от нормального, в дальнейшем были применены непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)). Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Манна–Уитни. При исследовании зависимых выборок применяли критерий Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе офтальмологического наблюдения за животными выявлено постепенное увеличение степени конъюнктивальной гиперемии у кроликов, получавших комбинированный консервантсодержащий препарат с АПГ и ББ. Достоверные различия в сравнении с исходной оценкой были обнаружены уже через 2 недели после начала эксперимента, когда у половины животных сте-

пень гиперемии была оценена как легкая, а в 12,5% случаев – как средняя. Через 1 месяц лишь у 5 животных из 40 не наблюдали гиперемии конъюнктивы. В то же время в контрольной группе не наблюдали достоверно выраженных изменений данного показателя, и к концу периода наблюдения лишь на 3 глазах была легкая гиперемия (рис. 1).

При биомикроскопии в синем свете с флуоресцеином выявляли точечные дефекты эпителия роговицы у 32,5% кроликов группы АПГ + ББ уже через 2 недели после начала эксперимента. Через 1 месяц степень повреждения эпителия оценивали в 1 или 2 балла у 55% животных. К концу периода наблюдения у 87,5% кроликов наблюдали повреждение роговичного эпителия от точечных до сливных очагов. В группе контроля ни у одного животного не было выявлено окрашивания эпителия роговицы флуоресцеином за весь период наблюдения (рис. 2).

Применение АПГ + ББ сопровождалось достоверным снижением слезопродукции согласно результатам пробы Ширмера I. Исходные значения пробы были сопоставимы в обеих группах и варьировали в пределах 12–16 мм. Через 1 месяц после начала эксперимента у животных, которые получали комбинированный препарат, наблюдали снижение слезопродукции до 12,0 (12,0; 13,0) мм, а через 3 месяца – до 10,0 (9,5; 11,0) мм. В то же время в контрольной группе значения данного показателя не подверглись значительным изменениям и составили 15,0 (14,0; 15,0) мм, причем как через 1 месяц, так и через 3 месяца (рис. 3).

Результаты, полученные при офтальмологическом обследовании животных, соответствовали данным литературы, согласно которым применение консервантсодержащих гипотензивных препаратов способствует возникновению комплекса симптомов, сходных с синдромом «сухого глаза». При этом для пациентов, находящихся на длительной медикаментозной гипотензивной терапии консервантсодержащими препаратами, характерны конъюнктивальная гиперемия, особенно в случае применения АПГ, эпителиопатия с точечным окрашиванием роговицы, снижение слезопродукции и уменьшение времени разрыва слезной пленки [1–6].

Морфологическое исследование тканей глазной поверхности выявило изменения, свидетельствующие о развитии хронического воспаления в конъюнктиве и теноновой капсуле у животных, подвергшихся инстилляциям АПГ + ББ. На глазах данной группы было выявлено утолщение конъюнктивального эпителия. При этом архитектура его слоев была нарушена в сравнении с препаратами контрольной группы. Собственная пластинка конъюнктивы кроликов данной группы также была утолщена, инфильтрирована мононуклеарами, содержала участки фиброза и неоваскуляризации (рис. 4А). У кроликов группы контроля конъюнктивальная структура сохраняла нормальное строение (рис. 4Б). Также у кроликов группы АПГ + ББ наблюдали увеличение плотности бокало-

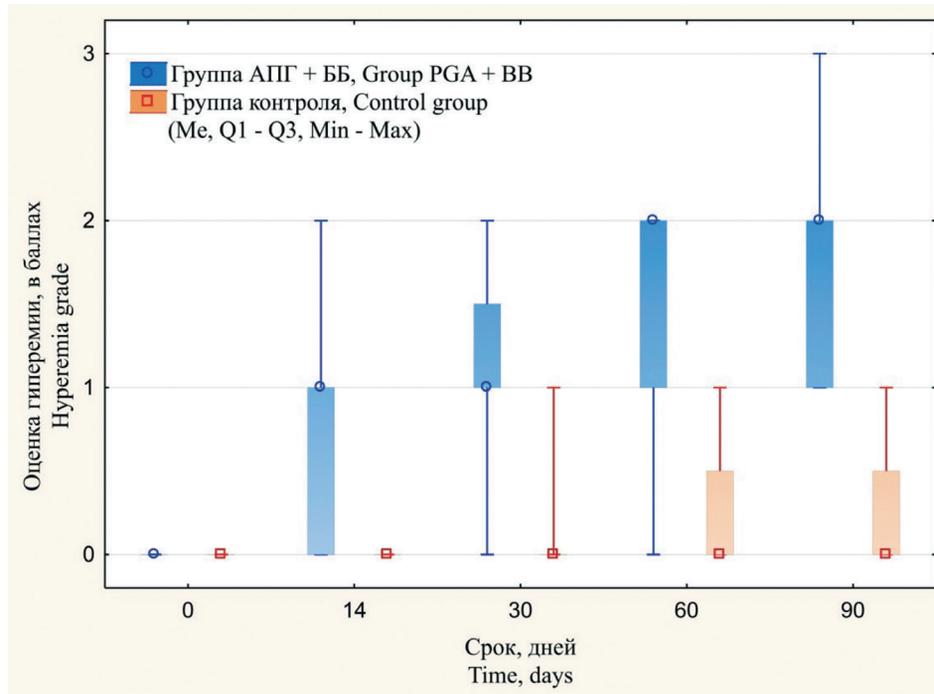


Рис. 1. График изменения оценки степени гиперемии конъюнктивы у животных исследуемых групп

Fig. 1. Graph representing dynamics of conjunctival hyperemia grade at animals of study groups

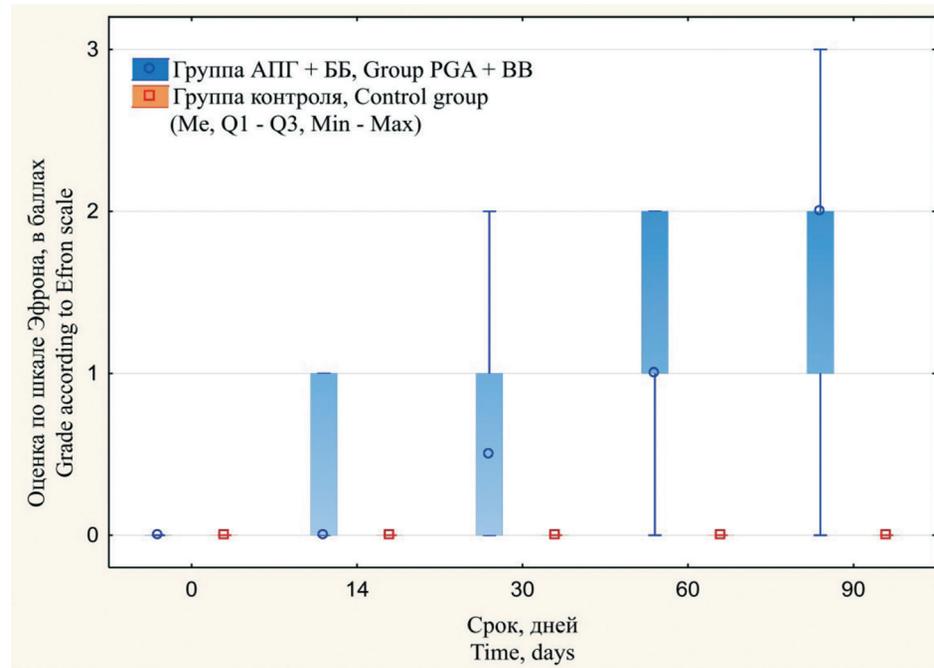


Рис. 2. График изменения оценки степени повреждения роговичного эпителия по Эфрону у животных исследуемых групп

Fig. 2. Graph representing dynamics of corneal epithelium damage grade according to Efron scale at animals of study groups

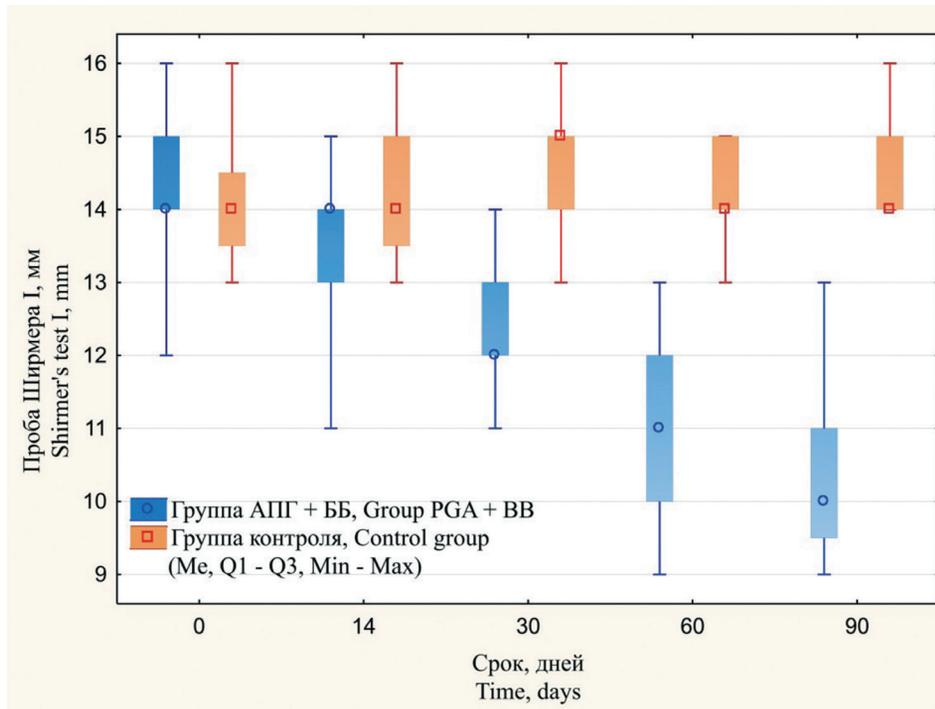


Рис. 3. График изменения результатов пробы Ширмера I у животных исследуемых групп

Fig. 3. Graph representing dynamics of Shirmers's test I results at animals of study groups

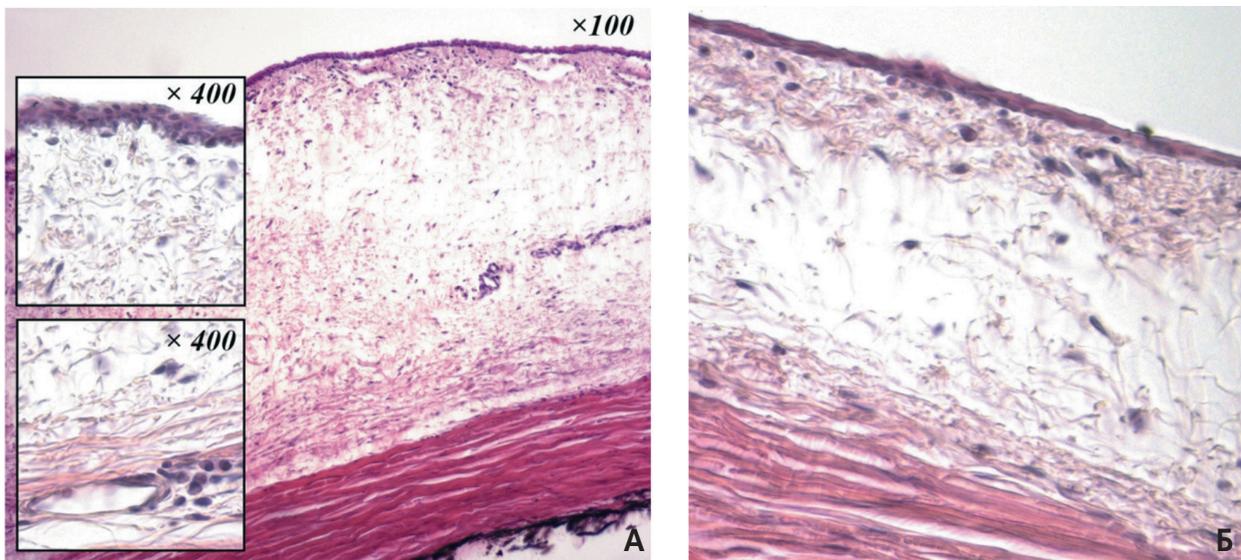


Рис. 4. Конъюнктивa кроликов исследуемых групп. Окраска: гематоксилин, эозин. А. Группа АПГ + ББ. Увеличение $\times 100$, $\times 400$. Конъюнктивa и ее эпителий утолщены, архитектоника эпителия нарушена. Участки фиброза, неoангиогенеза, инфильтрации моноцитами. Б. Группа контроля

Fig. 4. Rabbits' conjunctival tissue. Stain: hematoxylin, eosin. A. PGA + BB group. Magnification: $\times 100$, $\times 400$. Conjunctiva and its epithelium are thickened. Epithelium structure is impaired. Lesions of fibrosis, neoangiogenesis, monocytes infiltration. Б. Control group. Magnification: $\times 400$

видных клеток (рис. 5) и повреждение эпителия роговицы. На гистологических препаратах выявляли участки его расслоения и слущивания (рис. 6А). У кроликов контрольной группы послойное строение роговицы нарушено не было (рис. 6Б).

Согласно результатам гистологического исследования, как и в ранее опубликованных работах, были выявлены утолщение конъюнктивы и конъюнктивального эпителия, инфильтрация конъюнктивы и теноновой капсулы моноцитами, неангиогенез и участки фиброза в собственном веществе конъюнктивы. Также полностью соответствовали данным литературы выявленные участки повреждения роговичного эпителия [21–27].

В нашем исследовании было также выявлено увеличение плотности бокаловидных клеток в эпителии конъюнктивы, связанное, вероятно, с применением латанопроста в составе комбинированного препарата, поскольку, согласно ранее опубликованным данным, применение бензалкония хлорида и ББ было ассоциировано со снижением плотности данных клеток [21, 26, 27]. Напротив, некоторыми авторами ранее было получено увеличение плотности бокаловидных клеток при применении АПГ, в частности латанопроста, травопроста и тафлупроста, а также при исследовании фиксированных комбинация АПГ + ББ [22, 23]. Возможно, данная реакция конъюнктивального эпителия является компенсаторной при снижении общей слезопродукции.

Среди выявленных морфологических изменений конъюнктивы и теноновой капсулы субстратом для последующего ухудшения исходов операции по поводу глаукомы может быть повышенная инфильтрация мононуклеарами, неангиогенез и участки фиброза, которые связывают с повышенной провоспалительной и профибротической готовностью конъюнктивы и теноновой капсулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате ежедневных инстилляций консервант-содержащей фиксированной комбинации аналога простагландина и бета-блокатора в течение 3 месяцев на глазах кроликов была получена экспериментальная модель состояния тканей глазной поверхности, ассоциированного с медикаментозным лечением глаукомы. Данное состояние сопровождалось морфологическими признаками хронического воспаления конъюнктивы и теноновой капсулы с клиническими проявлениями синдрома «сухого глаза».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Banitt M, Jung H. Ocular Surface Disease in the Glaucoma Patient. *Int Ophthalmol Clin.* 2018;58(3): 23–33. doi: 0.1097/IO.0000000000000232

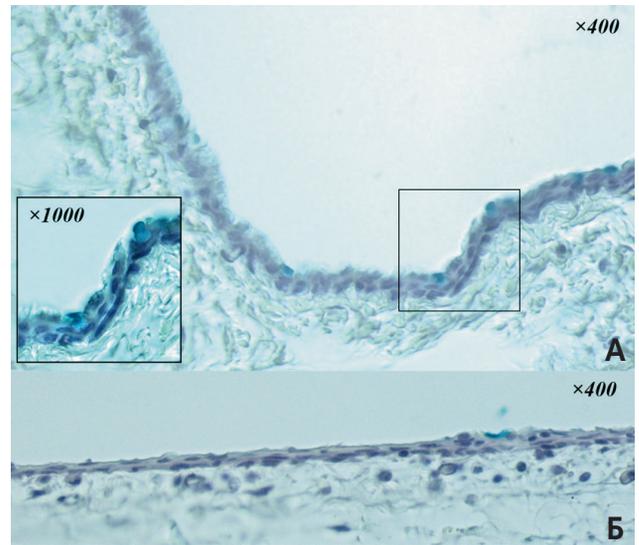


Рис. 5. Бокаловидные клетки конъюнктивы (окрашены синим). Окраска: альциановый синий, гематоксилин. А. Группа АПГ + ББ. Увеличение: $\times 400$, $\times 1000$ (иммерсия). Б. Группа контроля. Увеличение: $\times 400$

Fig. 5. Conjunctival goblet cells (blue color). Stain: Alcian blue, hematoxylin. A. PGA + BB group. Magnification: $\times 400$, $\times 1000$. B. Control group. Magnification: $\times 400$

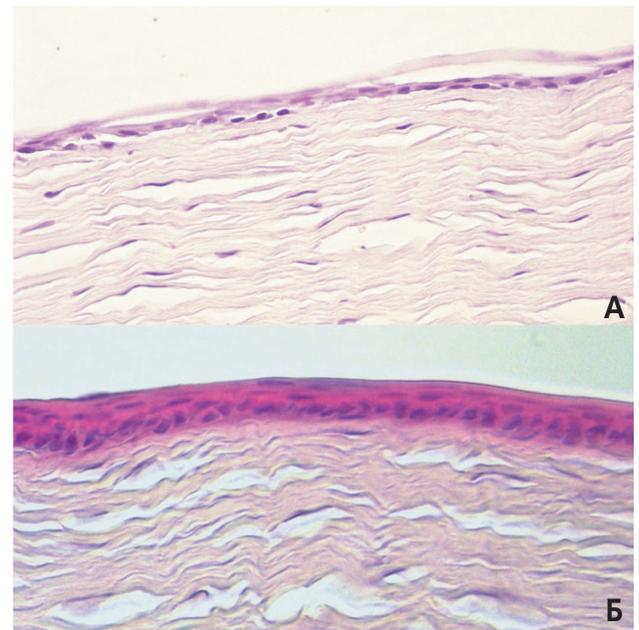


Рис. 6. Роговица исследуемых групп. Окраска: гематоксилин, эозин. Увеличение $\times 400$. А. Группа АПГ+ББ. Повреждение роговичного эпителия. Б. Группа контроля

Fig. 6. Rabbits cornea. Stain: hematoxylin, eosin. Magnification: $\times 400$. A. PGA+BB group. Damage of corneal epithelium. Б. Control group

2. Hollo G, Katsanos A, Boboridis KG, et al. Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages. *Drugs*. 2018;78: 39–64.
3. Еричев В.П., Волжанин А.В. Бесконсервантная терапия глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020;19(1): 69–78. [Erichov VP, Volzhanin AV. Non-preservative glaucoma treatment. *Nacional'nyj zhurnal glaukoma*. 2020;19(1): 69–78. (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.01.10
4. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В. и др. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6): 42–51. [Neroev VV, Zolotarev AV, Karlova EV, Kiseleva OA, Shishkin MM, Germanova VN. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(6): 42–51. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913506142
5. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;17(2): 74–82. [Abysheva LD, Avdeev RV, Aleksandrov AS, et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMZH. Klinicheskaja oftalmologija*. 2017;17(2): 74–82. (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
6. Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Селезнев А.В. и др. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Национальный журнал Глаукома*. 2017;16(3): 71–80. [Kuroyedov AV, Nagornova ZM, Seleznev AV, et al. Influence of different local hypotensive therapy regimens on the development and progression of the «dry eye» syndrome. *Nacional'nyj zhurnal glaukoma*. 2017;16(3): 71–80. (In Russ.)].
7. Mocan MC, Uzunosmanoglu E, Kocabeyoglu S, et al. The Association of Chronic Topical Prostaglandin Analog Use With Meibomian Gland dysfunction. *J Glaucoma*. 2016 Sep;25(9): 770–774. doi: 10.1097/IJG.0000000000000495
8. Csász É, Deák E, Tóth N, et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019 May;9(5): 1020–1028. doi: 10.1002/2211-5463.12637
9. Gupta D, Wen JC, Huebner JL, et al. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2017;11: 411–416. doi: 10.2147/OPHT.S125364
10. Agarwal P, Daher AM, Agarwal R. Aqueous humor TGF- β 2 levels in patients with open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Mol Vis*. 2015;21: 612–620.
11. Lopilly Park HY, Kim JH, Lee KM, Park CK. Effect of prostaglandin analogues on tear proteomics and expression of cytokines and matrix metalloproteinases in the conjunctiva and cornea. *Exp Eye Res*. 2012 Jan;94(1): 13–21. doi: 10.1016/j.exer.2011.10.017
12. Benitez-Del-Castillo J, Cantu-Dibildox J, Sanz-González SM, et al. Cytokine expression in tears of patients with glaucoma or dry eye disease: A prospective, observational cohort study. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Jul;29(4): 437–443. doi: 10.1177/1120672118795399
13. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В. и др. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1): 257–265. [Chernykh VV, Konenkov VI, Ermakova OV, et al. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2019;18(1): 257–265. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265
14. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. *Ocul Surf*. 2017 Oct;15(4): 723–729. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.004
15. Mohammed I, Kulkarni B, Faraj LA, et al. Profiling ocular surface responses to preserved and non-preserved topical glaucoma medications: A 2-year randomized evaluation study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Sep;48(7): 973–982. doi: 10.1111/ceo.13814
16. Петров С.Ю., Ловпаче Д.Н., Лоскутов И.А. и др. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза и исход фистулизирующей хирургии глауком. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(4): 41–47. [Petrov SYu, Lovpache DzhN, Loskutov IA, et al. The influence of local IOP-lowering therapy on the anterior segment tissues and outcome of glaucoma filtering surgery. *Oftalmologicheskiye vedomosti*. 2017;10(4): 41–47 (in Russ.)]. doi: 10.17816/OV10441-47
17. Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю. и др. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал Глаукома*. 2019;18(4): 96–107. [Nagornova ZM, Kuroyedov AV, Petrov SYu, et al. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *Nacional'nyj zhurnal glaukoma*. 2019;18(4): 96–107. (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2019.04.08
18. Cvenkel B, Kopitar AN, Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010: 939602. doi: 10.1155/2010/939602
19. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma*. 2013;22(9): 730–735. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825af67d
20. Helin-Toiviainen M, Rönkkö S, Puustjärvi T, et al. Conjunctival matrix metalloproteinases and their inhibitors in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2015 Mar;93(2): 165–171. doi: 10.1111/aos.12550
21. Ji H, Zhu Y, Zhang Y, et al. The Effect of Dry Eye Disease on Scar Formation in Rabbit Glaucoma Filtration Surgery. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6): 1150. doi: 10.3390/ijms18061150
22. de Faria NV, Russ HH, Rose P, et al. Conjunctival changes and inflammatory aspects in rabbits' conjunctivas induced by fixed combinations of prostaglandin analogues and timolol maleate. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1): 22. doi: 10.1186/1869-5760-3-22
23. Russ HH, Costa VP, Ferreira FM, et al. Conjunctival changes induced by prostaglandin analogues and timolol maleate: a

- histomorphometric study. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(6): 910–916. doi: 10.1590/s0004-27492007000600005
24. Kai M, Chengjuan Y, Zhenyong Z. Effect of long-term topical administration of prostaglandins on bulbar conjunctival thickness in rabbits. *Chin J Exp Ophthalmol.* 2021;39(10): 857–862. doi: 10.3760/cma.j.cn115989-20200707-00481
25. Liang H, Kessal K, Baudouin C, et al. Evaluation of bak-free prostaglandin analogues in a rabbit model of repeated instillations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* April 2014;55: 4892.
26. Carpena-Torres C, Pintor J, Jesús M, et al. Optimization of a Rabbit Dry Eye Model Induced by Topical Instillation of Benzalkonium Chloride. *Journal of Ophthalmology.* 2020; 7204951: 10. doi:10.1155/2020/7204951
27. Faria NVL, Sampaio MOB, Viapiana GN, et al. Effects of benzalkonium chloride and cyclosporine applied topically to rabbit conjunctiva: a histomorphometric study. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82(4): 310–316. doi: 10.5935/0004-2749.20190062

Информация об авторах

Виктория Николаевна Германова – аспирант кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 3 (микрохирургического глаукомного), <https://orcid.org/0000-0002-0497-9813>

Елена Владимировна Карлова – д.м.н., доцент кафедры офтальмологии, заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию, <https://orcid.org/0000-0003-4929-8832>

Ирина Феликсовна Нефедова – зав. лабораторией экспериментальной морфологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий, <https://orcid.org/0000-0002-7453-3120>

Мария Владимировна Радайкина – зав. офтальмологическим отделением № 3 (микрохирургическим глаукомным), <https://orcid.org/0000-0002-3644-6296>

Information about the authors

Viktoriya N. Germanova – postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ophthalmologist of Ophthalmological Department No. 3 (Glaucoma Microsurgery), <https://orcid.org/0000-0002-0497-9813>

Elena V. Karlova – Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Deputy Head Doctor for Innovative Technological Development, <https://orcid.org/0000-0003-4929-8832>

Irina F. Nefedova – Head of the Laboratory of Experimental Morphology of the Institute of Experimental Medicine & Biotechnology, <https://orcid.org/0000-0002-7453-3120>

Mariya V. Radaikina – Head of Ophthalmological Department No. 3 (Glaucoma Microsurgery), <https://orcid.org/0000-0002-3644-6296>.

Вклад авторов в работу:

В.Н. Германова: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Е.В. Карлова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

И.Ф. Нефедова: анализ и обработка материала, написание, редактирование.

М.В. Радайкина: сбор, анализ и обработка материала, написание, редактирование.

Authors' contribution:

V.N. Germanova: collection, analysis and processing of material, statistical processing of data, writing, editing, final approval of the version to be published.

E.V. Karlova: significant contribution to the concept and design of the work, final approval of the version to be published.

I.F. Nefedova: analysis and processing of material, writing, editing.

Mariya V. Radaikina: collection, analysis and processing of material, writing, editing.

Финансирование: Научно-исследовательская работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Самарской области, Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Financial Disclosure: This research is supported by the Ministry of Health and Science of the Samara Region, the Foundation for the Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology.

Conflict of interest: None.

Поступила: 01.03.2022

Переработана: 24.03.2022

Принята к печати: 01.04.2022

Originally received: 01.03.2022

Final revision: 24.03.2022

Accepted: 01.04.2022