Вестник офтальмологии
2026, Т. 142, №5, с. 98–109
https://doi.org/10.17116/oftalma202614205198

Russian Annals of Ophthalmology
2026, vol. 142, №5, pp. 98–109
https://doi.org/10.17116/oftalma202614205198

Биологические основы и клинические возможности модуляторов репарации в хирургии глаукомы

© Сергей Николаевич Светозарский, Игорь Глебович Сметанкин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель настоящего обзора — анализ молекулярных механизмов постоперационного фиброза фильтрационной подушки и критическая оценка фармакологических подходов к модуляции его ключевых медиаторов как основы для разработки более эффективных и безопасных стратегий пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии. В обзоре рассмотрены современные подходы к управлению репаративными процессами в хирургии открытоугольной глаукомы, направленные на предотвращение избыточного фиброзирования путей оттока и пролонгацию гипотензивного эффекта. Глаукома остается ведущей причиной необратимой слепоты, и хирургическое снижение уровня внутриглазного давления является наиболее эффективным методом лечения при недостаточности медикаментозной терапии. Однако до 50% хирургических вмешательств терпят неудачу в течение 5 лет из-за субконъюнктивального и эписклерального фиброза. Рассмотрены ключевые фазы и молекулярные маркеры заживления ран (воспаление, пролиферация, ремоделирование) и роль фибробластов как эффекторных клеток. С позиций соотношения пользы и риска анализируются применяемые в практике методы модуляции процессов заживления, включая стероиды, митомицин-С, 5-фторурацил, иммунодепрессанты и ингибиторы ангиогенеза. Обсуждаются различные способы доставки лекарственных веществ. Несмотря на значительный прогресс, существующие методы не полностью соответствуют критериям безопасности и эффективности, что подчеркивает необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: *глаукома, хирургия глаукомы, антиметаболиты, заживление ран, фильтрационная подушка.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Светозарский С.Н. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-7472-4883
Сметанкин И.Г. — e-mail: ismetankin@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-9111-1408
Автор, ответственный за переписку: Светозарский Сергей Николаевич — e-mail: svetozarskij@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Светозарский С.Н., Сметанкин И.Г. Биологические основы и клинические возможности модуляторов репарации в хирургии глаукомы .*Вестник офтальмологии*. 2026;142(5):98–109. https://doi.org/10.17116/oftalma202614205198

Biological basis and clinical potential of wound healing modulators in glaucoma surgery

© S.N. Svetozarskiy, I.G. Smetankin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

The purpose of this review is to analyze the molecular mechanisms of postoperative fibrosis of the filtering bleb and critically evaluate pharmacological approaches to modulating its key mediators as a basis for developing more effective and safer strategies to prolong the hypotensive effect of trabeculectomy. This review examines current approaches to the management of reparative processes in open-angle glaucoma surgery aimed at preventing excessive fibrosis of the outflow pathways and prolonging the hypotensive effect. Glaucoma continues to be the leading cause of irreversible blindness, and surgical reduction of intraocular pressure is the most effective treatment when medical therapy is insufficient. However, up to 50% of surgical procedures fail within 5 years because of subconjunctival and episcleral fibrosis. The review considers the key phases and molecular markers of wound healing (inflammation, proliferation, and remodeling) and the role of fibroblasts as effector cells. The article also analyzes the methods used in clinical practice to modulate wound healing, including steroids, mitomycin C, 5-fluorouracil, immunosuppressants, and angiogenesis inhibitors, from the standpoint of the benefit-risk ratio, and discusses various methods of drug delivery. Despite considerable progress, existing approaches do not fully meet the criteria of safety and effectiveness, highlighting the need for further experimental and clinical studies.

Keywords: *glaucoma, glaucoma surgery, antimetabolites, wound healing, filtration bleb.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Svetozarskiy S.N. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-7472-4883
Smetankin I.G. — e-mail: ismetankin@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-9111-1408
Corresponding author: Svetozarskiy S.N. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Svetozarskiy SN, Smetankin IG. Biological basis and clinical potential of wound healing modulators in glaucoma surgery.
Russian Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii. 2026;142(5):98–109. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202614205198

Введение

Глаукома является наиболее частой причиной необратимой слепоты в структуре инвалидности по зрению в Российской Федерации. Количество больных глаукомой в России оценивается примерно в 1,25 млн человек, в мире — около 68 млн человек [1, 2]. Единственным модифицируемым фактором риска при глаукоме остается повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД), снижение которого может достигаться с помощью медикаментозной терапии. Хирургическое лечение обеспечивает наиболее стойкое снижение значений ВГД, однако оно сопряжено с рисками различных осложнений, что определяет ее применение в тех случаях, когда желаемый контроль уровня ВГД не достигается медикаментозно. Несмотря на высокие показатели успеха в раннем послеоперационном периоде, около 30% случаев проникающей хирургии глаукомы терпят неудачу в течение 3 лет, а почти 50% — в течение 5 лет после вмешательства [3].

В отличие от многих хирургических вмешательств, условием успеха которых является скорейшее заживление тканей, хирургия глаукомы предполагает дифференцированные потребности к заживлению различных уровней операционной раны. Эписклеральный и субконъюнктивальный фиброз остаются основными препятствиями на пути к успеху фильтрующей хирургии при глаукоме [4].

Фибробласт является эффекторной клеткой и ключевым фактором, определяющим выраженность субконъюнктивального или эписклерального фиброза. Регуляция деления и дифференцировки фибробластов позволяет модулировать процесс рубцевания, что обеспечивает лучший отток жидкости в субконъюнктивальное и субтеноновое пространство, тем самым предотвращая неудачный исход хирургического вмешательства [5]. Факторами риска избыточного фиброзирования путей оттока признают молодой возраст пациентов, высокий уровень исходного ВГД, длительное местное применение комбинированной гипотензивной терапии, наличие воспалительных заболеваний глаз и повторные вмешательства [6].

Целью настоящего обзора является анализ молекулярных механизмов постоперационного фиброза фильтрационной подушки и критическая оценка фармакологических подходов к модуляции его ключевых медиаторов как основы для разработки более эффективных и безопасных стратегий пролонгации гипотензивного эффекта трабекулэктомии.

Заживление ран в хирургии глаукомы

Как и другие хирургические вмешательства, фильтрационная хирургия при глаукоме приводит к травме тканей [7]. Взаимодействие различных факторов, таких как факторы роста, цитокины, сигнальные пути и иммунные регуляторы, имеет решающее значение при репарации дефектов склеры и конъюнктивы. Заживление ран подразделяется на различные и частично совпадающие во времени фазы: воспаления, пролиферации и васкуляризации, а также ремоделирования [4, 8]. Обобщение данных литературы в отношении ключевых маркеров репаративных процессов в области антиглаукомного вмешательства представлено в **таблице** [4—9].

В фазе воспаления белки плазмы способствуют миграции нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов к месту хирургического вмешательства, что инициирует воспалительную фазу [9]. В результате элиминируются поврежденные клетки и патогенные микроорганизмы, останавливается кровотечение. Формирование тромба обеспечивается тромбоцитами и фибрином, а выделяемые цитокины и факторы роста привлекают воспалительные клетки — нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты. Традиционно к числу медиаторов, участвующих в фазе воспаления, относили интерлейкин-1 (IL-1), интерферон-α2b и факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF-β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [10]. Иммуногистохимические исследования последних лет показали, что основными участниками воспалительного процесса после операции являются тучные клетки, макрофаги и миофибробласты [11]. Из числа гуморальных факторов ведущую роль в настоящее время отводят TGF-β [12] и интерлейкину 6 (IL6) [13]. Содержание TGF-β повышается в тканях глаза и орбиты при ряде глазных заболеваний, таких как птеригиум, катаракта, глаукома, пролиферативная витреоретинопатия, субретинальный фиброз при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, пролиферативная диабетическая ретинопатия и эндокринная офтальмопатия [14]. В фиброзе фильтрационной подушке (ФП) после антиглаукомной операции нижестоящие эффекторные звенья пути TGF-β демонстрируют увеличение активности, особенно фактор роста CTGF/CCN2 и антиангиогенные факторы THBS1 и THBS2 [15]. Более того, снижается экспрессия антагонистов пути TGF-β — фактора роста NOV/CCN3 (негативного регулятора CTGF/CCN2), транскрипционного ре-

Молекулярные и клеточные компоненты репаративного процесса в зоне антиглаукомной операции
Molecular and cellular components of the reparative process in the glaucoma surgery site

Репаративный процесс	Иммуногистохимический маркер	Геномный и генетический маркер
Воспаление: гуморальный и клеточный ответ	Тучные клетки (триптаза↑), макрофаги (CD68↑), гуморальный ответ (IL6↑, TGF-β↑)	Интерлейкины (IL1↓, IL6↑, IL13RA2↑, IL33↓), хемокины (CCL11↑), интегрины (ITGA2↑, ITGB5↑), факторы роста (CTGF/CCN2↑, HGF↑, AGT↑, IGFBP5↓, FGFR3↓), пути TGF-β (CTGF/CCN2↑, NOV/CCN3↓, WISP2/CCN5↓, THBS1↑, THBS2↑, BMP7↓)
Пролиферация фибробластов и дифференцировка в миофибробласты	Активность фибробластов (αSMA/ACTA2↑)	Активность фибробластов (αSMA/ACTA2↑), дифференцировка (MYOCD↑), пролиферация/апоптоз (DUSP5↓, RELB↑, PPP1R13L↑, LMO3↑, MYB↑, BIRC3↑, RASSF2↓)
Ангиогенез в фильтрационной подушке	Артериальные сосуды (CD31↑), лимфатические сосуды (PDPN ↑, LYVE↓)	Артериальные сосуды (CD34↓)
Ремоделирование тканей	Состав межклеточного матрикса (PRG4↑, SPARC/ON↑, FBN↑, COL1↓, COL3↓, DCN↓, LUM↓, CS↓), обновление межклеточного матрикса (MMP1*↑, MMP2*↑, MMP3*↑, MMP9*↑, TIMP2*↑, TIMP3↑)	Состав межклеточного матрикса (PRG4↓, SPARC/ON↑, FBN↑, FBLN1↑, COL3A1↑, COL6A6↑), обновление межклеточного матрикса (MMP1↑, MMP3↑, MMP8↑, MMP10↓, MMP12↓, MMP13↑, MMP24↓, TIMP3↑, SERPINE1↑, SERPINA1↓, LOX↑)

Примечание. Знаком вверх (↑) отмечены маркеры, характеризующиеся повышением концентрации в соответствующей фазе процесса; знаком вниз (↓) отмечены маркеры, характеризующиеся снижением концентрации; звездочкой (*) отмечены молекулы, ассоциированные с функционирующей фильтрационной подушкой.

гулятора WISP2/CCN5 и фактора семейства TGF-β BMP7 [13, 15]. Ключевая роль TGF-β подтверждается также результатами исследований образцов водянистой влаги пациентов, где сообщалось, что содержание TGF-β2 и THBS повышается у пациентов с неудачным исходом после трабекулэктомии [16].

Кроме того, результаты генетических исследований показали, что множество иных молекул вовлечены в воспалительный ответ после антиглаукомных вмешательств, в частности уровни интерлейкинов IL13RA2 повышаются, IL1 и IL33 снижаются, содержание интегринов (ITGA2 и ITGB5) и факторов роста (CTGF/CCN2, HGF и AGT) повышается, а IGFBP5 и FGFR3 снижается [13,15]. Эти изменения указывают на наличие аутокринных триггеров, т. е. секретируемых клеткой сигнальных веществ, которые связываются с аутокринными рецепторами в той же клетке, поддерживая активность процесса фиброзирования [17].

В фазе пролиферации фибробласты и эндотелиальные клетки мигрируют к месту повреждения. Ключевыми процессами в этой фазе являются ангиогенез и формирование грануляционной ткани. Количество фибробластов увеличивается, нейтрофилы и моноциты выделяют протеолитические ферменты (прежде всего металлопротеиназы и сериновые протеазы), которые способствуют очищению раневой поверхности от некротических тканей и клеточного детрита, создавая условия для последующей пролиферации и заживления. Фагоциты увеличивают количество факторов роста и цитокинов, таких как TGF-β, что способствует активации фибробластов. VEGF-A способствует образованию кровеносных сосудов, а PDGF стимулирует фибробласты [18—20].

TGF-β играет основную роль в индуцировании дифференциации фибробластов в миофибробласты через Smad-зависимые и Smad-независимые пути (например, пути mTOR и фосфоинозитид-3-киназы PI3K/Akt) [14]. Нарастание концентрации контрактильного белка αSMA в фиброзированных ФП указывает на ключевую роль миофибробластов как клеточного компонента дисфункции ФП [15]. Геномный анализ РНК показал, что следующие гены, способствующие конвертации и пролиферации миофибробластов, активируются в процессе фиброза: *MYOCD*, кодирующий миокардин — транскрипционный коактиватор для SRF; транскрипционный фактор RELB; *PPP1R13L*, кодирующий ингибитор, связанный с RELA, который уменьшает функцию p53/TP53; онкогены *LMO3*, *MYB* и *BIRC3*. И, наоборот, ген *DUSP5*, который отрицательно регулирует экспрессию белков семейства MAPK (ассоциированных с пролиферацией фибробластов и миофибробластов), и ген *RASSF2* (супрессор опухоли) снижают свою экспрессию [8].

Процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза в области ФП изучены в меньшей степени. Существуют данные о том, что ангиогенез в зоне ФП инициируется после начальной воспалительной фазы и теряет свою интенсивность с началом фибротических явлений [9]. В исследовании R. Siggel и соавторов с иммуногистохимическим анализом нефункционирующих ФП была обнаружена положительная иммунореактивность биомаркеров, связанных с кровеносными сосудами, таких как молекула адгезии CD31, эндотелиальный рецептор лимфатических сосудов LYVE1 и подопланин [11]. Отсутствие колокализации LYVE1 и подопланина указывало на наличие кровеносных сосудов и отсутствие лимфатических сосудов. Эти данные кон-

трастировали с результатами аналогичного исследования, которое описывало аваскулярный профиль нефункционирующих ФП, характеризующийся отсутствием CD31 [18]. Негативная иммунореактивность CD34 указывала на отсутствие артериоподобных сосудов в фиброзно измененных ФП [13]. Эти противоречивые выводы отражают сложность и многообразие фенотипов васкуляризации ФП.

В фазе ремоделирования образуется рубцовая ткань, поскольку кровеносные сосуды со временем регрессируют, а фибробласты индуцируют сшивание коллагена I типа и эластина [8]. Эта фаза опосредована матриксными металлопротеиназами (MMP), которые синтезируются макрофагами, нейтрофилами и фибробластами. MMP участвуют в образовании суперспиралей коллагена и превращении грануляционной ткани в рубцовую [20, 21]. Высвобождение TGF-β индуцирует активацию мезенхимальных клеток и фибробластов, их возвращение в клеточный цикл, миграцию и трансформацию в миофибробласты. Последние вырабатывают множество медиаторов, участвующих в ремоделировании и разрушении внеклеточного матрикса. Ремоделирование внеклеточного матрикса связано с чрезмерным накоплением компонентов матрикса, состоящего из взаимосвязанной сети коллагена с другими компонентами, такими как протеогликаны и гликозаминогликаны (GAG). Миофибробласты вырабатывают сократительные белки, способствующие реорганизации внеклеточного матрикса и потере функциональности тканей. Миофибробласты образуются из TGF-β-активированных мезенхимальных клеток, т. е. путем трансдифференцировки субконъюнктивальных фибробластов в месте повреждения ткани. Эпителиальные или эндотелиальные клетки также могут подвергаться дедифференцировке и трансформации в миофибробластный фенотип после повреждения, что указывает на существование нескольких потенциальных источников миофибробластов. Подавление миофибробластов является ключевым фактором управления фазой ремоделирования, поскольку их активность приводит к избыточному рубцеванию тканей [20].

Таким образом, ингибирование медиаторов воспаления, подавление миграции, пролиферации и дифференцировки фибробластов и миофибробластов, ингибирование неоангиогенеза и отдельных компонентов внеклеточного матрикса могут являться точками приложения для различных методов пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций.

Фармакологическая модуляция заживления тканей в хирургии глаукомы

Глюкокортикостероиды. Применению стероидных препаратов уделяется особое внимание при подготовке к операции и в послеоперационном периоде. Стероиды могут иметь ряд положительных эффектов, таких как уменьшение проницаемости сосудов, отека и фагоцитоза, подавление высвобождения факторов роста и ингибирование фибробластов, цитокинов и макрофагов, что может препятствовать образованию избыточных рубцов. С другой стороны, стероиды вызывают подавление местного иммунитета, ускоряют формирование задней субкапсулярной катаракты и могут приводить к повышению уровня ВГД у ряда пациентов. Высокая чувствительность к стероидам может наблюдаться у пациентов с семейным анамнезом первичной открытоугольной глаукомы, сахарного диабета, близорукости высокой степени и заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит. Более восприимчивы пожилые люди, а также дети в возрасте до 6 лет. Повышение уровня ВГД , обусловленное инстилляциями стероидов после фильтрующей операции, принято считать минимальным [22]. В то же время, по данным рандомизированного исследования, у 19% пациентов отмечается снижение уровня ВГД на 4 и более мм рт. ст. после отмены дексаметазона в послеоперационном периоде [23].

Предоперационная подготовка в объеме 2—4 нед инстилляций стероидов, в частности фторметалона, обеспечивает лучший результат гипотензивных операций [24, 25]. Применение лотепреднола этаборната до трабекулэктомии приводило к усилению гиперемии и усугублению тяжести синдрома сухого глаза, что актуализирует потребность в избирательном персонализированном подходе к назначению местной терапии [26].

В нескольких исследованиях изучались методы введения стероидов, отличные от глазных капель, для повышения их биодоступности и эффективности в подавлении воспалительной реакции. Для улучшения доставки стероидов в эксперименте применялись синтетические макромолекулы, такие как глюкозамины и циклодекстрины. Инкапсуляция лекарственных препаратов в коллоидные липосомы и наночастицы увеличивает проникновение через клеточные мембраны и предотвращает ферментативную деградацию [27]. Глазной имплантат с дексаметазоном, который традиционно используется для лечения отека сетчатки, был применен в качестве средства против образования рубцов в пилотном исследовании, в котором приняли участие пациенты, перенесшие трабекулэктомию. Во время операции на склеру позади склерального лоскута был аппликирован имплантат с дексаметазоном замедленного действия в дозе 0,7 мг. При визуальном контроле имплантат постепенно уменьшал свои размеры, и через 2 мес его было невозможно обнаружить визуально. В этих глазах рубцевание конъюнктивы на месте ФП отсутствовало. Побочных эффектов со стороны глаз или послеоперационных осложнений не наблюдалось благодаря

гидрогелям из поли-2-гидроксиэтилметакрилата, которые обеспечивали равномерное высвобождение лекарственного средства [28].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Стероиды ингибируют фосфолипазу А2 и последующее высвобождение арахидоновой кислоты, препятствуя ее метаболизму, тогда как НПВС ингибируют превращение доступной арахидоновой кислоты в лейкотриены и простагландины. По результатам рандомизированного исследования, инстилляции НПВС (диклофенака), глюкокортикостероида (дексаметазона) и их комбинации обеспечивают равнозначный противовоспалительный эффект по итогам 12 месяцев наблюдения [29].

В исследовании J. Sim и соавторов, включавшем 273 пациента с высоким риском фиброзирования путей оттока, оценивали возможности перорального приема НПВС. Пациентам основной группы назначали таблетированный ибупрофен после операции (длительность приема ибупрофена 4,08±2,28 нед); инстилляции дексаметазона применялись как в основной, так и в контрольной группе пациентов. В группе, принимавшей ибупрофен, наблюдались значительно более выраженное послеоперационное снижение уровня ВГД на 1-й неделе и через 1 мес, а также значительно более низкая вероятность декомпенсации ФП по сравнению с показателями в группе, не принимавшей ибупрофен. Различий в частоте нежелательных явлений, связанных с гипотонией глаза, не наблюдалось. Таким образом, пероральные НПВС могут быть безопасным способом улучшения выживаемости ФП после трабекулэктомии в глазах с высоким риском [30]. Возможный синергетический эффект пероральных НПВС и НПВС в инстилляциях в отношении пролонгации эффекта антиглаукомных операций представляется недостаточно исследованным и требует оценки в проспективных клинических исследованиях [31].

Митомицин-С (ММС)

Митомицин-С — это алкилирующий агент, воздействующий на ДНК, РНК, белки и липиды. ММС обладает свойствами антибиотика, реагента для кросслинкинга и ингибитора синтеза нуклеиновых кислот. Помимо специфического ингибирования синтеза ДНК вследствие алкилирования, подавление синтеза РНК и белка, по-видимому, является неспецифическим проявлением цитотоксичности ММС. Использование ММС в качестве противоопухолевого средства или в качестве антифибротического/антиадгезионного агента также основано на образовании ковалентных связей ММС с ДНК. Применение ММС для улучшения результатов трабекулэктомии с начала 1990-х годов привело к улучшению долгосрочного контроля уровня ВГД благодаря его антифибротическому действию. В настоящее время интраоперационная аппликация ММС в субтеноновое пространство с помощью губки, пропитанной ММС, является «золотым стандартом» профилактики фиброза ФП при трабекулэктомии в США [32].

Важно отметить, что ММС подавляет пролиферацию фибробластов теноновой капсулы, но вызывает значительные побочные эффекты [33]. Применение ММС может привести к различным местным осложнениям, в основном связанным с цитотоксичностью и образованием типичных тонкостенных ФП, которые включают ликедж (наружную фильтрацию из ФП), блебит, эндофтальмит, образование персистирующих дефектов эпителия и декомпенсацию эндотелия роговицы, гипотонию с последующим снижением и потерей зрения. Механизм цитотоксического действия ММС является относительно выраженным и неспецифичным, подавляя рост клеток, которые могли бы оказывать благоприятное воздействие на область вмешательства, например субконъюнктивальные кровеносные и лимфатические сосуды. Эти обстоятельства определяют актуальность дальнейших разработок и поиска более безопасного метода пролонгации гипотензивного эффекта антиглаукомных операций.

Сравнению различных способов и условий доставки ММС в область ФП посвящен ряд работ последних лет. M. Guimarães и соавторы провели ретроспективное обсервационное исследование на 79 глазах 64 участников, перенесших трабекулэктомию с использованием ММС [34]. Для введения ММС использовали губку, пропитанную 0,03% раствором ММС, на 3 мин поверх склерального лоскута (1-я группа) или субтеноновую инъекцию 0,1 мл 0,03% раствора ММС (2-я группа). В 1-й группе уровень ВГД снизился с 18,0±11,0 мм рт. ст. на исходном этапе до 10,0±3,0 мм рт. ст. на последнем визите, а во 2-й группе — с 16,0±10,0 до 13,0±6,0 мм рт. ст., $p<0,001$. Между группами не было выявлено существенных различий в демографических показателях, медиане наблюдения, исходном уровне ВГД, снижении количества препаратов местной гипотензивной терапии, достижении принятых критериев успеха, послеоперационных вмешательствах, хирургических осложнениях и потребности в новых процедурах ($p>0,05$). Сопоставимые результаты были достигнуты D. Maheshwari и соавторами в проспективном рандомизированном исследовании у 137 пациентов, 66 из которых выполняли субконъюнктивальную инъекцию ММС [35]. Таким образом, субтеноновая или субконъюнктивальная инъекция ММС оказались безопасными и не менее эффективными, чем традиционный метод аппликации пропитанной

ММС губки во время трабекулэктомии. Инъекционный метод сокращает время операции и риски, связанные с использованием губки, при эквивалентной хирургической эффективности.

Субконъюнктивальное применение ММС в конце трабекулэктомии при сравнении с интратеноновым введением до операции показывает равную эффективность в снижении уровня ВГД при первичной и вторичной глаукоме при сходных профилях безопасности и морфологии ФП [36]. Субконъюнктивальное введение ММС (группа А) обеспечивало больший процент полного успеха (95%) по сравнению с интратеноновым введением ММС (группа В, 75%). При этом бессосудистые микрокистозные ФП (70% в группе А и 45% в группе В) встречались чаще, чем бессосудистые белые ФП (15% в группе А и 35% в группе В).

В метаанализе, включавшем 1276 пациентов из 15 исследований, сравнивали эффективность и безопасность применения ММС в виде инъекций и губок у пациентов с глаукомой [37]. Метаанализ не выявил существенной разницы в снижении уровня ВГД между пациентами, получавшими инъекции ММС и аппликации губок. Были обнаружены значительные различия в оценках морфологии ФП, при этом наблюдалась существенная неоднородность в результатах проведенных исследований. Потребность в использовании противоглаукомных препаратов была значительно ниже в группе инъекций, однако не было выявлено существенных различий в показателях полного успеха, квалифицированного успеха и неудачи.

В более масштабном метаанализе, включавшем 7899 пациентов из 7 исследований, сравнивали эффективность и безопасность применения ММС в виде субтеноновых инъекций и аппликации губок [38]. Анализ показал, что субтеноновые инъекции не уступают интраоперационному применению губок с ММС с точки зрения безопасности и достижения успеха в контроле уровня ВГД в течение 1 года, при этом используется меньшее количество топических препаратов, улучшается морфология ФП и снижается длительность операции.

В исследовании M. Pakravan и соавторов применение ММС в виде глазных капель сравнивали по безопасности и эффективности с инъекциями 5-фторурацила (5-ФУ) для лечения раннего фиброзирования ФП после трабекулэктомии [39]. Авторы обнаружили, что капли ММС сравнимы с инъекциями 5-ФУ с точки зрения влияния на значения ВГД, морфологию ФП, вероятность успеха, количество применяемых антиглаукомных препаратов, остроту зрения и количество осложнений. Полный успех был одинаковым в обеих группах и достигался в 68,4 и 77,8% случаях в группах ММС и 5-ФУ соответственно. Таким образом, применение ММС 0,02% в виде глазных капель было сопоставимо по безопасности и эффективности с субконъюнктивальными инъекциями 5-ФУ, однако капли ММС 0,02% для местного применения более удобны для использования.

В отношении данного исследования остаются некоторые нерешенные вопросы. Во-первых, токсичность применяемого местно на неповрежденный эпителий конъюнктивы ММС значительно ниже, чем при нанесении на обнаженную склеру. В будущих исследованиях может быть выяснено, связано ли это различие с разной продолжительностью применения (капли имеют относительно короткий период контакта с поверхностью глаза), различиями в эффективных концентрациях препарата (капли могут разбавляться слезами) и/или с защитным эффектом неповрежденного эпителия конъюнктивы. Во-вторых, пока неясно, может ли длительное местное применение ММС вызвать недостаточность стволовых клеток роговицы, приводящую к проблемам с эпителизацией роговицы или сухостью глаз из-за повреждения бокаловидных клеток конъюнктивы. В-третьих, можно дополнительно снизить риск системных побочных эффектов глазных капель с ММС из-за всасывания через слизистую оболочку носослезного протока. Поскольку применение глазных капель с ММС значительно удобнее, они потенциально могут быть альтернативой послеоперационным субконъюнктивальным инъекциям 5-ФУ [40].

Анализ системного воздействия ММС, используемого при фильтрационной хирургии глаукомы среди женщин репродуктивного возраста, показал, что ММС не был обнаружен ни в одном из проанализированных образцов плазмы, поскольку его концентрация была ниже предела обнаружения (<1,56 нг/мл) используемого метода жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектроскопией [41]. Можно сделать вывод, что системная абсорбция ММС незначительна или его концентрация в плазме составляет менее 1,56 нг/мл (в 1000 раз меньше концентрации, при которой системная токсичность не наблюдалась). При этом проблемы стандартизации дозы препарата и сравнительного анализа эффективности применяемых концентраций (преимущественно в диапазоне 0,02—0,04%) сохраняют свою актуальность для будущих исследований.

5-Фторурацил (5-ФУ)

5-Фторурацил — это противоопухолевое (цитостатическое) средство, относящееся к группе антиметаболитов, блокирующих синтез ДНК. Препарат применяется во время или после хирургического вмешательства с целью предотвращения рубцевания конъюнктивы и склеры. Интраоперационно 5-ФУ аппликируют на склеру, в послеоперационном периоде 5-ФУ вводится в виде субконъюнктивальных инъекций, доза и режим введения которых сильно варьируют. Важно отметить, что различия в технике

введения 5-ФУ могут существенно влиять на безопасность и отдаленные исходы хирургии [42].

Первое клиническое исследование 5-ФУ для модуляции процесса заживления ран после трабекулэктомии опубликовано в 1984 г. [43]. Вскоре после этого была создана Исследовательская группа по хирургическому лечению глаукомы с 5-ФУ (FFSSG) и предпринято первое крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование [44]. Последующие лабораторные исследования показали, что однократного интраоперационного применения 5-ФУ может быть достаточно для контроля послеоперационного разрастания рубцовой ткани в месте операции, однако клиническая практика не подтвердила данные предположения [45]. Считается, что интраоперационное применение антиметаболитов не влияет на удовлетворенность пациента, однако добавление режима послеоперационных инъекций значительно ухудшает восприятие пациентом медицинской помощи в связи с количеством посещений и стойким дискомфортом или болью в месте инъекций [46]. Кроме того, существует повышенный риск развития эрозий роговицы вследствие эпителиотоксичности 5-ФУ. В этой связи, по данным опроса, проведенного Американским обществом глаукомы, 5-ФУ находит ограниченное применение в мировой практике хирургического лечения глаукомы в настоящее время [47]. В то же время применение 5-ФУ в отдаленном послеоперационном периоде для коррекции факторов риска фиброзирования путей оттока показало высокую безопасность и эффективность [48].

Циклоспорин А

Циклоспорин А — иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты, оказывающий иммуномодулирующее и противовоспалительное действие; он также эффективно ингибирует деление фибробластов [49]. Помимо этого, циклоспорин А ингибирует кальциневрин, за счет чего снижает выработку медиаторов воспаления, которые активируют CD4 и CD8 Т-клетки, в частности интерлейкина-2 [50]. Циклоспорин А также может ингибировать синтез других лимфокинов (например, гамма-интерферона) и факторов ангиогенеза, оказывая дозозависимый антипролиферативный эффект на фибробласты теноновой капсулы человека *in vitro* [51]. В исследовании на мышиных клетках при сравнении с интерферонами 2-альфа и 5-ФУ только циклоспорин А оказывал значительное ингибирующее действие на пролиферацию клеток путем индукции апоптоза [52]. G. Bagci и соавторы сообщали о выраженном ингибировании пролиферации фибробластов в культуре субконъюнктивальных фибробластов кролика, зависящем от экспозиции и дозы циклоспорина А [53].

Механизмы влияния циклоспорина А на репаративные процессы после антиглаукомных операций частично раскрыты в экспериментальной работе P. Daull и соавторов, где оценивалась эффективность различных препаратов циклоспорина А для местного применения в отношении маркеров воспаления роговицы на мышиной модели сухого глаза [54]. Было установлено, что применение циклоспорина А в концентрациях 0,05%, 0,1% и 1% приводит к снижению экспрессии 12, 18, 17 генов, ассоциированных с воспалением, соответственно. Среди них были следующие гены со значительно сниженной регуляцией: *IL1A*, *IL1R1* и *TLR4* для 0,05% циклоспорина А; *H2-Eb1, IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, TGFB2, TGFB3, TLR2, TLR3* и *TLR4* для 0,1% циклоспорина А; *IL1B, IL6, TGFB3* и *TLR4* для 1% циклоспорина А. *TGFB1* и *TGFBR1* были единственными генами, которые были активированы во всех группах, но только активация *TGFB1* была статистически значимой. Уровень *IL6RA* был значительно повышен при использовании 0,05% циклоспорина А. Таким образом, применение различных концентраций циклоспорина А в виде глазных капель приводит к специфическим изменениям профиля генной активности, что определяет необходимость дифференцированного подхода к его применению при синдроме сухого глаза и в сфере глаукомной хирургии.

R. Nuzzi и соавторы были пионерами в использовании 2% циклоспорина А для модуляции заживления ран после трабекулэктомии на кроликах [55], которым закапывали 2% циклоспорин А в один глаз сразу после операции дважды в день в течение 40 дней. Они сообщили о стабильном снижении значений ВГД в глазу, получавшем циклоспорин А, в то время как уровень ВГД в контрольном глазу вернулся к исходному дооперационному значению через 14 дней. Кроме того, при приеме циклоспорина А в глазу наблюдалась более выраженная высокая ФП с меньшим воспалением и фибробластической реакцией. Интересно, что ФП в группе циклоспорина А не были гиповаскулярными или тонкими. Основываясь на своих обнадеживающих результатах, авторы предложили использовать циклоспорин А вместо ММС или 5-ФУ для трабекулэктомии [55].

Разрабатываемые в Самаре отечественные имплантаты с пролонгированным высвобождением эверолимуса и циклоспорина продемонстрировали выраженный антипролиферативный эффект в отношении фибробластов теноновой капсулы без признаков цитотоксичности в концентрациях, обеспечиваемых имплантатами [56]. Сходные результаты были получены в исследованиях Z. Dai и соавторы при субконъюнктивальном введении инкапсулированного депо циклоспорина и при покрытии дренажных устройств циклоспорин-содержащим составом в эксперименте на кроликах [57, 58]. Таким образом, применение имплантатов, насыщенных иммунодепрессантами,

улучшает результаты хирургического лечения глаукомы *in vivo*, что определяет потенциал их дальнейшей клинической разработки.

E. Turacli и соавторы впервые применили циклоспорин А при трабекулэктомии у человека [59]. Их проспективное рандомизированное исследование включало 86 пациентов, которым была выполнена стандартная трабекулэктомия с аппликацией губки с 0,04% ММС у 30 пациентов и губки с 2% циклоспорином А в течение 4 мин у 28 пациентов, 28 пациентов были в контрольной группе. Успешность операции определялась при снижении послеоперационного уровня ВГД менее чем на 20 мм рт. ст. или более чем на 25%. Операция была успешной у 90% пациентов из группы ММС, у 85,7% — из группы, получавшей циклоспорин А, и у 71,4% — из контрольной группы [59].

В другом исследовании, посвященном циклоспорину А после трабекулэктомии, G. Fakhraei и соавторы сравнили влияние послеоперационного применения глазных капель циклоспорина А 0,05% и искусственной слезы на исход операции и состояние глазной поверхности после трабекулэктомии [50]. Всем включенным пациентам была выполнена стандартная трабекулэктомия, дополненная применением 0,04% ММС или 5% 5-ФУ, а после операции были назначены стероидные препараты и антибиотики. В исследуемых группах не было существенных различий в контроле уровня ВГД или морфологии ФП. Кроме того, по результатам теста Ширмера не было выявлено статистически значимой разницы между показателями группы, получавшей циклоспорин А, и группы, получавшей искусственную слезу. Однако у пациентов, получавших циклоспорин А, значения индекса поражения глазной поверхности (OSDI) были значительно ниже [50]. Более низкий показатель OSDI указывает на меньшую выраженность синдрома сухого глаза и его влияния на зрительные функции. Следует отметить, что в данной работе использовалась наиболее низкая концентрация циклоспорина А, а группа пациентов включала различные типы глаукомы, трабекулэктомия проводилась в разных модификациях, использовались как ММС, так и 5-ФУ. Значительные различия в хирургических методах и нозологических единицах вносят ряд противоречивых факторов в анализ успешности хирургического вмешательства, учитывая ограниченный размер выборки.

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании E. Babaei и соавторов изучалось влияние послеоперационных инстилляций циклоспорина А на уровень ВГД и успешность трабекулэктомии по сравнению с послеоперационными инстилляциями стероидов [49]. Исследуемые глазные капли — 0,1% бетаметазон либо 2% эмульсия циклоспорина А — инстиллировали каждые 4 ч в течение 1-й недели, а затем каждые 6 ч в течение следующих 3 нед. У пациентов из группы циклоспорина А 2% уровень ВГД был стабильно ниже, принималось меньшее количество топических антиглаукомных препаратов, показатели гипотензивного успеха были выше в течение как минимум 24 мес после операции. В группе циклоспорина А чаще отмечался полный успех, а в первые 3 мес после операции наблюдались более диффузные и высокие ФП с меньшей васкуляризацией. Это сопровождалось меньшим количеством и меньшей выраженностью симптомов сухого глаза в группе, принимавшей циклоспорин, в течение первых 3 мес. Следует отметить, что в работе применена высокая концентрация циклоспорина А, которая кратно отличается от зарегистрированных офтальмологических препаратов (капли глазные циклоспорин А 0,05% и капли глазные циклоспорин А 0,1%) и имеет доказанный уровень системной абсорбции и ассоциированной токсичности [60]. Кроме того, небольшой объем выборки (40 пациентов) является ограничением данной работы и определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Ингибиторы ангиогенеза. Ангиогенез является важной составляющей в заживлении ран, а VEGF-A играет ключевую роль в формировании патологических кровеносных сосудов. Известно, что VEGF-A избыточно экспрессируется во внутриглазной жидкости пациентов с глаукомой и кроликов, перенесших хирургическое вмешательство, а также стимулирует пролиферацию фибробластов теноновой капсулы в клеточных культурах [4]. Было показано, что антагонист VEGF-A бевацизумаб ингибирует пролиферацию фибробластов и уменьшает рубцевание ФП за счет снижения ангиогенеза и отложения коллагена [4].

В метаанализе S. Ramji и соавторов были обобщены результаты 16 клинических исследований, посвященных использованию ингибиторов ангиогенеза, в которых приняли участие 1002 пациента. Через 12 местрабекулэктомия с сочетанным применением ММС и анти-VEGF-препаратов показала значительно более высокие шансы на достижение полного успеха (ОШ=1,90, p=0,01). В частности, применение внутрикамерного или интравитреального бевацизумаба было связано с повышением шансов на полный успех через 12 мес, при этом доза 1,25 мг обеспечивала статистически значимый эффект (ОШ=1,58, p=0,03). Кроме того, трабекулэктомия с применением ММС и бевацизумаба значительно снизила потребность в топических гипотензивных препаратах (ДИ=0,34, p=0,008). Данный метаанализ подчеркивает потенциал анти-VEGF-терапии как ценного дополнения к хирургии глаукомы, хотя для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования со стандартизированными протоколами [65].

Перспективным направлением в применении анти-VEGF-терапии представляется переход

от инъекционных путей введения к топическому — в форме глазных капель. При сравнении в эксперименте на кроликах различных способов доставки бевацизумаба, включая аппликации, субконъюнктивальное введение и инстилляции, было установлено, что бевацизумаб значительно снижает послеоперационный уровень ВГД и увеличивает выживаемость ФП, особенно в группе с применением бевацизумаба в инстилляциях. Гистологические результаты также показали наименьший уровень рубцевания и фиброза в группе с применением бевацизумаба в инстилляциях. Локальные уровни экспрессии VEGF-A, IL-1α и TNF-α после применения бевацизумаба в инстилляциях снижались в сочетании с подавлением TGF-β1 и α-SMA. Таким образом, послеоперационное применение бевацизумаба в форме глазных капель оказалось эффективным методом улучшения результатов хирургического лечения после трабекулэктомии у кроликов. Это определяет высокую актуальность дальнейших исследований и клинической разработки анти-VEGF-препаратов в форме глазных капель для клинического применения [66].

В клиническом исследовании, включавшем 23 участника, оценивалась эффективность и безопасность топического бевацизумаба после трабекулэктомии для предотвращения несостоятельности ФП [67]. На следующий день после операции 2 капли бевацизумаба (0,25 мг в 0,01 мл) инстиллировали на область послеоперационной раны с помощью туберкулинового шприца (1 мл). На медиальный угол глазной щели оказывалось давление, чтобы предотвратить попадание бевацизумаба в слезные пути. Аналогичные процедуры повторялись через 1, 2, 3 и 4 нед. Таким образом, всего выполнялось 5 инстилляций бевацизумаба. Впоследствии пациенты наблюдались с интервалом в 1 мес в течение 6 мес. Целевой уровень ВГД был достигнут во всех глазах и поддерживался в течение периода исследования (6 мес) без антиглаукомных препаратов. После операции формировалась выраженная разлитая ФП, которая оставалась неизменной в течение всего периода исследования, что, предположительно, опосредовано модуляцией раны бевацизумабом на всех этапах репарации (стадии воспаления, пролиферации и ремоделирования). Однако существенным ограничением данного исследования является отсутствие группы сравнения.

В проспективном клиническом сравнительном исследовании были обследованы 40 пациентов (40 глаз) с неконтролируемой открытоугольной глаукомой после первичной трабекулэктомии с ММС (0,02% в течение 2 мин) [68]. После операции в экспериментальной группе топический бевацизумаб (4 мг/мл) применялся в течение 2 нед 4 раза в день. Из 32 глаз, наблюдавшихся не менее 6 мес, 16 получили адъювантное местное лечение бевацизумабом. В обеих группах наблюдалось выраженное снижение уровня ВГД на 54,4 и 43,7% соответственно (p=0,18). Кистозный тип ФП встречался реже в экспериментальной группе (p=0,043). У одного пациента в группе с применением бевацизумаба через 1,5 мес после операции развилась стрептококковая язва роговицы. Авторы пришли к выводу, что местное применение бевацизумаба 4 мг/мл в течение 2 нед после трабекулэктомии с митомицином-С не оказывает существенного влияния на динамику показателей ВГД, но значительно уменьшает вероятность формирования кистозного типа ФП в краткосрочной перспективе, при этом оценка параметров безопасности требует дальнейших исследований.

В российском проспективном рандомизированном исследовании субконъюнктивальное введение ранибизумаба 0,05 мл (0,5 мг) в область ФП повышало гипотензивную эффективность синустрабекулэктомии в течение 1 года после вмешательства в сравнении с результатами контрольной группы, при этом выполнение инъекции на 2-е сутки имело преимущество в сравнении с инъекцией на 7-е сутки [69]. В целях пролонгации эффекта препарата в Уфимском НИИ глазных болезней была разработана технология получения гидрогелевого дренажа с ранибизумабом *ex tempore* на основе диальдегида гиалуроновой кислоты и сукцината хитозана непосредственно перед операцией. В эксперименте *in vitro* и *in vivo* было доказано, что ранибизумаб, введенный в составе 0,1 мл гидрогелевого дренажа в зону антиглаукомной операции, постепенно высвобождался в течение 3 нед, подавляя васкуляризацию и рубцевание операционной зоны, поддерживая функционирование интрасклеральной полости [70].

Таким образом, параллельно с совершенствованием хирургических техник и разработкой новых устройств для лечения глаукомы развиваются и методы фармакологического сопровождения гипотензивных вмешательств [71]. Противовоспалительные препараты, антиметаболиты и ингибиторы ангиогенеза привлекают интерес исследователей в свете новых способов доставки и режимов применения, комплексной оценки безопасности и сравнения эффективности в рандомизированных исследованиях [72]. При этом на новом уровне изучается влияние модификаторов заживления на процессы репарации, включая изменение уровней наиболее значимых маркеров воспаления и пролиферации [73].

Заключение

Проблема совершенствования хирургических и фармакологических аспектов оперативного лечения глаукомы остается актуальной со времен первых гипотензивных операций, выполненных в XIX веке. Для предотвращения избыточной активации фибробластов в процессе заживления раны и улучшения результатов антиглаукомных операций наиболее

широкое применение получили стероиды, антиметаболиты, такие как митомицин-С и 5-фторурацил, а также ингибиторы ангиогенеза, такие как бевацизумаб и ранибизумаб. Каждый из этих препаратов имеет свои риски и преимущества. Используемый в клинической практике арсенал фармакологических воздействий на основные механизмы репарации послеоперационной раны в хирургии глаукомы требует расширения, что определяет актуальность дальнейшего изучения механизмов развития послеоперационного фиброза путей оттока и поиска новых подходов к управлению репаративными процессами в области фильтрационной подушки, сочетающих высокую эффективность с благоприятным профилем безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Филиппова О.М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2024;17(3):7-12.
Neroev VV, Mikhaylova LA, Malishevskaya TN, Petrov SYu, Filippova OM. Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2024;17(3):7-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12
2. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: A meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021; 11:13762.
https://doi.org/10.1038/s41598-021-92971-w
3. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:789-803.e2.
https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.026
4. Shao CG, Sinha NR, Mohan RR, Webel AD. Novel Therapies for the Prevention of Fibrosis in Glaucoma Filtration Surgery. *Biomedicines*. 2023 Feb 21;11(3):657.
https://doi.org/10.3390/biomedicines11030657
5. Германова В.Н., Карлова Е.В., Золотарев А.В. Медикаментозная профилактика послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):130-137.
Germanova VN, Karlova EV, Zolotarev AV. Medicated prevention of scarring after glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4): 130-137. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041130
6. Измайлова Н.С., Петров С.Ю., Епхиева А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 2. Факторы риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2025;18(1):145-149.
Izmailova NS, Petrov SYu, Epkhieva AD. Wound healing in glaucoma surgery. Part 2. Risk factors. *Russian Ophthalmological Journal*. 2025;18(1): 145-149. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-145-149
7. Измайлова Н.С., Петров С.Ю., Дзебисова А.Д. Избыточное рубцевание в хирургии глаукомы. Часть 1. Морфология рубцового процесса. *Российский офтальмологический журнал*. 2024;17(4):116-120.
Izmailova NS, Petrov SYu, Dzebisova AD. Wound healing in glaucoma surgery. Part 1. Wound healing morphology. *Russian Ophthalmological Journal*. 2024;17(4):116-120. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-116-120
8. Sacchi M, Tomaselli D, Ruggeri ML, Aiello FB, Sabella P, Dore S, Pinna A, Mastropasqua R, Nubile M, Agnifili L. Fighting bleb fibrosis after glaucoma surgery: Updated Focus on Key Players and Novel Targets for Therapy. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2327.
https://doi.org/10.3390/ijms26052327
9. Khaw PT, Bouremel Y, Brocchini S, Henein C. The control of conjunctival fibrosis as a paradigm for the prevention of ocular fibrosis-related blindness. "Fibrosis has many friends". *Eye (Lond)*. 2020;34(12):2163-2174.
https://doi.org/10.1038/s41433-020-1031-9
10. Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):11-31.
https://doi.org/10.1038/s41584-019-0324-5
11. Siggel R, Schroedl F, Dietlein T, Koch KR, Platzl C, Kaser-Eichberger A, Cursiefen C, Heindl LM. Absence of lymphatic vessels in non-functioning bleb capsules of glaucoma drainage devices. *Histol Histopathol*. 2020;35(12): 1521-1531.
https://doi.org/10.14670/HH-18-300
12. Mahale A, Fikri F, Al Hati K, Al Shahwan S, Al Jadaan I, Al Katan H, Khandekar R, Maktabi A, Edward DP. Histopathologic and immunohistochemical features of capsular tissue around failed Ahmed glaucoma valves. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187506.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187506
13. Yu-Wai-Man C, Tagalakis AD, Meng J, Bouremel Y, Lee RMH, Virasami A, Hart SL, Khaw PT. Genotype-phenotype associations of IL6 and PRG4 with conjunctival fibrosis after glaucoma surgery. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(11):1147-1155.
https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.3407
14. Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: the dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:44-65.
https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.08.001
15. Mahale A, Othman MW, Al Shahwan S, Al Jadaan I, Owaydha O, Khan Z, Edward DP. Altered expression of fibrosis genes in capsules of failed Ahmed glaucoma valve implants. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122409.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122409
16. Gajda-Deryło B, Stahnke T, Struckmann S, Warsow G, Birke K, Birke MT, Hohberger B, Rejdak R, Fuellen G, Jünemann AG. Comparison of cytokine/chemokine levels in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients with positive or negative outcome following trabeculectomy. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20181894.
https://doi.org/10.1042/BSR20181894
17. Esnault C, Stewart A, Gualdrini F, East P, Horswell S, Matthews N, Treisman R. Rho-actin signaling to the MRTF coactivators dominates the immediate transcriptional response to serum in fibroblasts. *Genes Dev*. 2014 May 1;28(9):943-58.
https://doi.org/10.1101/gad.239327.114
18. Välimäki J, Uusitalo H. Matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-9, and TIMP-1, TIMP-2 and TIMP-3) and markers for vascularization in functioning and non-functioning bleb capsules of glaucoma drainage implants. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):450-456.
https://doi.org/10.1111/aos.12654
19. Van Bergen T, Van de Velde S, Vandewalle E, Moons L, Stalmans I. Improving patient outcomes following glaucoma surgery: State of the art and future perspectives. *Clin. Ophthalmol*. 2014;8:857-867.
https://doi.org/10.2147/OPTH.S48745
20. Lama P.J., Fechtner R.D. Antifibrotics and Wound Healing in Glaucoma Surgery. *Surv. Ophthalmol*. 2003;48:314-346.
https://doi.org/10.1016/s0039-6257(03)00038-9
21. Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, Cagini C, Ferraro LL, Cillino G. Biodegradable collagen matrix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: Five-year follow-up. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:24.
22. Collotta D, Colletta S, Carlucci V, Fruttero C, Fea AM, Collino M. Pharmacological Approaches to Modulate the Scarring Process after Glaucoma Surgery. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jun 19;16(6):898.
https://doi.org/10.3390/ph16060898
23. Ahmadzadeh A, Kessel L, Schmidt BS, Bach-Holm D. Steroid Response after Trabeculectomy-A Randomized Controlled Trial Comparing Dexamethasone to Diclofenac Eye Drops. *J Clin Med*. 2022;11(24):7365.
https://doi.org/10.3390/jcm11247365
24. Huang OS, Sim JJL, Htoon HM, Chew ACY, Chong RS, Husain R, Perera S, Wong TT. Study of Effects of Topical Fluorometholone on Tear MCP-1 in Eyes Undergoing Trabeculectomy: Effect on Early Trabeculectomy Outcomes in Asian Glaucoma Patients. *J Clin Med*. 2025;14(22):8057.
https://doi.org/10.3390/jcm14228057
25. Николаенко В.П., Антонова А.В., Бржеский В.В. Пути повышения эффективности фильтрующей хирургии глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2024;17(2):99-107.

Nikolaenko VP, Antonova AV, Brzhesky VV. Ways to improve the effectiveness of glaucoma filtering surgery. *Russian Ophthalmological Journal*. 2024; 17(2):99-107. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-99-107

26. Fares NT, Portela RC, Machado LF, Polizelli M, Freitas D, Paranhos A Jr, Prata TS, Gracitelli CPB. Effect of steroid eyedrops after trabeculectomy in glaucoma patients: a keratograph analysis. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(4): 345-351.
https://doi.org/10.5935/0004-2749.20210050

27. Sánchez-López E, Esteruelas G, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, Cano A, Calpena AC, Ettcheto M, Camins A, et al. Dexibuprofen Biodegradable Nanoparticles: One Step Closer towards a Better Ocular Interaction Study. *Nanomaterials*. 2020;10:720.

28. Furino C, Boscia F, Cicinelli M, Sborgia A, Alessio G. Subconjunctival sustained-release dexamethasone implant as an adjunct to trabeculectomy for primary open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64:251-252.

29. Ahmadzadeh A, Kessel L, Schmidt BS, Kolko M, Bach-Holm D. Steroids and/or Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs as Postoperative Treatment after Trabeculectomy-12-Month Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2024;13(3):887.
https://doi.org/10.3390/jcm13030887

30. Sim JJL, Man REK, Foo RCM, Huang OS, Betzler BK, Husain R, Ho CL, Boey PY, Perera SA, Low JR, Aung T, Lamoureux EL, Wong TT. Oral Ibuprofen is Associated With Reduced Likelihood of Early Bleb Failure After Trabeculectomy in High-Risk Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2023 Apr 1;32(4):237-244.
https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000002188

31. Almatlouh A, Bach-Holm D, Kessel L. Steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the postoperative regime after trabeculectomy — which provides the better outcome? A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2019 Mar;97(2):146-157.
https://doi.org/10.1111/aos.13919

32. Wolters JEJ, van Mechelen RJS, Al Majidi R, Pinchuk L, Webers CAB, Beckers HJM, Gorgels TGMF. History, presence, and future of mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 Mar 1;32(2):148-159.
https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000729

33. Fuchs H, Hu X, Meister R, Huang Y, Bartram MC, Pielen A, Junker B, Tode J, Framme C. Selective toxicity of ascorbic acid and hydrogen peroxide on human tenon cells without harming scleral cells in vitro: A possible alternative to non-selective mitomycin C? *PLoS One*. 2025 Apr 2;20(4): e0320558.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0320558

34. Guimarães ME, de Pádua Soares Bezerra B, de Miranda Cordeiro F, Carvalho CH, Danif DN, Prata TS, Dorairaj SK, Kanadani FN. Glaucoma Surgery with Soaked Sponges with Mitomycin C vs Sub-Tenon Injection: Short-term Outcomes. *J Curr Glaucoma Pract*. 2019;13(2):50-54.
https://doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1254

35. Maheshwari D, Pillai MR, Hm P, Ramakrishnan R, Kader MA, Pawar N. Long-term outcomes of Mitomycin-C augmented trabeculectomy using subconjunctival injections versus soaked sponges: a randomised controlled trial. *Eye (Lond)*. 2024;38(5):968-972.
https://doi.org/10.1038/s41433-023-02816-1

36. Gupta VP, Beri N, Rohatgi J. Comparative evaluation of outcomes of novel approach of subconjunctival Mitomycin C (MMC) injection at the end of trabeculectomy versus intraTenon injection of MMC prior to the initial conjunctival incision — A pilot study. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Dec;70(12): 4194-4200.
https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_935_22

37. Zheng J, Zhang A. Efficacy and safety of intraoperative injection of mitomycin C during trabeculectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2024 Sep 6;44(1):372.
https://doi.org/10.1007/s10792-024-03291-7

38. Ghirardi A, Fan S, Mercieca K, Virgili G, De Cillà S, Rabiolo A. Comparison of Methods to Deliver Mitomycin C in Trabeculectomy Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025:S2589-4196(25)00072-9.
https://doi.org/10.1016/j.ogla.2025.04.004

39. Pakravan M, Miraftabi A, Yazdani S, Koohestani N, Yaseri M. Topical Mitomycin-C versus Subconjunctival 5-Fluorouracil for Management of Bleb Failure. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011 Apr;6(2):78-86.

40. Jonas JB. Postoperative bleb management with topical mitomycin-C. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011 Apr;6(2):77.

41. Angmo D, Mahalingam K, Gowtham L, Elancheliyan P, Velpandian T, Sihota R, Dada T. Analysis of the Systemic Exposure of Mitomycin C Used in Glaucoma Filtering Surgery Among Women in the Reproductive Age Group. *Curr Eye Res*. 2023 Jul;48(7):660-661.
https://doi.org/10.1080/02713683.2023.2189636

42. Светозарский С.Н., Андреев А.Н., Швайкин А.В., Щербакова С.В. Профилактика роговичных осложнений послеоперационного адъювантного применения антиметаболитов после непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия*. 2024;142(1):44-50.
Svetozarskii SN, Andreev AN, Shvaikin AV, Scherbakova SV, Smetankin IG. Prevention of corneal complications after post-operative application of antimetabolites following non-penetrating deep sclerectomy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2024;142(1): 44-50.(In Russ.).
https://doi.org/10.25276/0235-4160-2024-1-44-50

43. Heuer DK, Parrish RK 2nd, Gressel MG, Hodapp E, Palmberg PF, Anderson DR. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II. A pilot study. *Ophthalmology*. 1984 Apr;91(4):384-394.
https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34291-9

44. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Risk factors for suprachoroidal haemorrhage after filtering surgery. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(5): 501-507.

45. Khaw PT, Sherwood MB, MacKay SL, Rossi MJ, Schultz G. Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(8): 1150-1154.

46. Green E, Wilkins M, Bunce C, Wormald R. 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD001132.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD001132.pub2

47. Vinod K, Gedde SJ, Feuer WJ, Panarelli JF, Chang TC, Chen PP, Parrish RK 2nd. Practice Preferences for Glaucoma Surgery: A Survey of the American Glaucoma Society. *J Glaucoma*. 2017;26(8):687-693.
https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000720

48. Светозарский С.Н., Андреев А.Н., Швайкин А.В., Щербакова С.В. Фармакологическая профилактика рубцевания зоны непроникающей глубокой склерэктомии после факоэмульсификации катаракты. *Офтальмохирургия*. 2025;3(146): 6-13.
Svetozarskii SN, Andreev AN, Shvaikin AV, Scherbakova SV. Pharmacological prevention of non-penetrating deep sclerectomy bleb failure after cataract phacoemulsification. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2025; 3(146):6-13. (In Russ.).
https://doi.org/10.25276/0235-4160-2025-3-6-13

49. Babaei E, Eslampoor A, Daneshvar R. Comparison of postoperative cyclosporine 2.0% versus betamethasone 0.1% eye drops following trabeculectomy: A randomized clinical trial. *Indian J Ophthalmol*. 2025 Mar 1;73(Suppl 2):S272-S281.
https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_345_24

50. Fakhraie G, Lopes JF, Spaeth GL, Almodin J, Ichhpujani P, Moster MR. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% (Restasis) following glaucoma surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37:842-848.
https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02134.x

51. White AJ, Kelly E, Healey PR, Crowston JG, Mitchell P, Zoellner H. P-glycoprotein blockers augment the effect of Mitomycin C on human Tenon's fibroblasts. *Transl Vis Sci Technol*. 2013;2:1.
https://doi.org/10.1167/tvst.2.5.1

52. Pescosolido N, Scarsella G, Risuleo G. An in vitro model for post-trabeculectomy: Evaluation of drugs differently controlling cell proliferation. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002;236:59.
https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.80.s236.37.x

53. Bagci G, Yucel I, Duranoglu Y. The effect of cyclosporin A on cultured rabbit subconjunctival fibroblast proliferation. *Ophthalmologica*. 1999;213: 114-119.
https://doi.org/10.1159/000027403

54. Daull P, Barabino S, Feraille L, Kessal K, Docquier M, Parsadaniantz SM, Baudouin C, Garrigue JS. Modulation of Inflammation-Related Genes in the Cornea of a Mouse Model of Dry Eye upon Treatment with Cyclosporine Eye Drops. *Curr Eye Res*. 2019;44(5):476-485.
https://doi.org/10.1080/02713683.2018.1563197

55. Nuzzi R, Cerruti A, Finazzo C. Cyclosporine C: A study of wound-healing modulation after trabeculectomy in rabbit. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1998:48-49.
https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1998.tb00884.x

56. Germanova VN, Karlova EV, Volova LT, Zolotarev AV, Rossinskaya VV, Zakharov ID, Korigodskiy AR, Boltovskaya VV, Nefedova IF, Radaykina MV. PLA-PEG Implant as a Drug Delivery System in Glaucoma Surgery: Experimental Study. *Polymers (Basel)*. 2022;14(16):3419.
https://doi.org/10.3390/polym14163419

57. Dai Z, Yu X, Sun J, Sun X. Grooved Glaucoma Drainage Devices That Continuously Deliver Cyclosporine A Decrease Postsurgical Scar Formation in Rabbit Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(3):1692-1701. https://doi.org/10.1167/iovs.16-21065

58. Dai ZX, Song XL, Yu XB, Sun JG, Sun XH. Cyclosporine A-loaded drug delivery systems inhibit scar formation after glaucoma surgery in rabbits. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(11):1381-1384. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000234

59. Turacli E, Gunduz K, Aktan G, Tamer C. A comparative clinical trial of mitomycin C and cyclosporin A in trabeculectomy. *Eur J Ophthalmol.* 1996;6:398-401. https://doi.org/10.1177/112067219600600410

60. Bellot JL, Alió JL, Ruiz Moreno JM, Artola A. Corneal concentration and systemic absorption of cyclosporin-A following its topical application in the rabbit eye. *Ophthalmic Res.* 1992;24(6):351-356. https://doi.org/10.1159/000267193

61. Group C-TS. A phase III study of subconjunctival human anti-transforming growth factor β2 monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time trabeculectomy. *Ophthalmology.* 2007;114:1822-1830. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.050

62. Yuan HP, Li XH, Yang BB, Shao ZB, Yan LP. [Expression of connective tissue growth factor after trabeculectomy in rabbits]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009;45:168-174.

63. Wang JM, Hui N, Fan YZ, Xiong L, Sun NX. Filtering bleb area and intraocular pressure following subconjunctival injection of CTGF antibody after glaucoma filtration surgery in rabbits. *Int J Ophthalmol.* 2011;4:480-483. https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2011.05.04

64. Hassanpour K, Kanavi MR, Daftarian N, Samaeili A, Suri F, Pakravan M, Doozandeh A, Aski SA, Fakhri M, Moghaddasi A, Ahmadieh H, Esfandiari H. The Inhibitory Effect of Connective Tissue Growth Factor Antibody on Postoperative Fibrosis in a Rabbit Model of Trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2022;17(4):486-496. https://doi.org/10.18502/jovr.v17i4.12300

65. Ramji S, Tan JCK, Jarrar ZA, Hamid S, Gazzard G, Ansari AS. Trabeculectomy Augmented With Anti-VEGF Improves Surgical Outcomes in Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol.* 2025;277:184-202. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.005

66. Jiang C, Yin X, Chang J, Liu G, Lu P. Topical Administration of Bevacizumab to Facilitate the Functional Filtering Bleb After Trabeculectomy in the Rabbit. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2023;39(10):716-724. https://doi.org/10.1089/jop.2023.0046

67. Bhasker SK, Saxena S, Singh K. Post-trabeculectomy topical bevacizumab preventing bleb failure: a preliminary study. *J Ocul Biol Dis Infor.* 2013;5(3-4):89-95. https://doi.org/10.1007/s12177-013-9108-3

68. Zarei R, Masoumpour M, Moghimi S, Fakhraei G, Eslami Y, Mohammadi M. Evaluation of topical bevacizumab as an adjunct to mitomycin C augmented trabeculectomy. *J Curr Ophthalmol.* 2016;29(2):85-91. https://doi.org/10.1016/j.joco.2016.10.003

69. Мамиконян В.Р., Петров С.Ю., Мазурова Ю.В., Сафонова Д.М., Сорокин А.С. Послеоперационное применение ранибизумаба в повышении эффективности синустрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома.* 2016;15(2):61-73.
Mamikonyan VR, Petrov SYu, Mazurova YuV, Safonova DM, Sorokin AS. Postoperative adjuvant subconjunctival ranibizumab in enhancing trabeculectomy efficacy. *National Journal glaucoma.* 2016;15(2):61-73. (In Russ.).

70. Хуснитдинов И.И. Результаты экспериментального исследования гидрогелевого дренажа, содержащего ранибизумаб при антиглаукомных операциях. *Точка зрения. Восток — Запад.* 2021;(2):63-67.
Khusnitdinov I. Results of an experimental study of hydrogel drainage containing ranibizumab in antiglaucoma operations. *Point of View. East—West.* 2021(2):63-67. (In Russ.).
https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-2-63-67

71. Юсеф Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Овсепян С.А., Можаровская М.В. Современные устройства для микроинвазивной хирургии глауком. *Вестник офтальмологии.* 2025;141(5):101-108.
Yusef Yu, Antonov AA, Makarova AS, Ovsepyan SA, Mozharovskaya MV. Modern devices for microinvasive glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2025;141(5):101-108. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2025141051101

72. Юсеф Ю., Антонов А.А., Суббот А.М., Виткова И.И., Емец Е.В., Витков А.А. Проблема избыточного рубцевания в хирургии глауком. Часть 2: Противовоспалительная терапия, антиметаболиты, ингибиторы ангиогенеза. *Национальный журнал глаукома.* 2025;24(3):66-75.
Yusef Yu, Antonov AA, Subbot AM, Vitkova II, Emets EV, Vitkov AA. Excessive scarring in glaucoma surgery. Part 2: Anti-inflammatory therapy, antimetabolites, angiogenesis inhibitors. *National Journal glaucoma.* 2025;24(3):66-75. (In Russ.).
https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-3-66-75

73. Юсеф Ю.Н., Антонов А.А., Суббот А.М., Виткова И.И., Емец Е.В., Витков А.А., Семенов Е.Д. Проблема избыточного рубцевания в хирургии глауком. Часть 1: Современные представления о раневом процессе при антиглаукомных операциях. *Национальный журнал глаукома.* 2025;24(2):84-92.
Yusef YuN, Antonov AA, Subbot AM, Vitkova II, Emets EV, Vitkov AA, Semenov ED. Excessive scarring in glaucoma surgery. Part 1: Current concepts of wound healing in glaucoma surgery. *National Journal glaucoma.* 2025;24(2):84-92. (In Russ.).
https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-2-84-92

Поступила 21.04.2026
Received 21.04.2026
Принята в печать 26.05.2026
Accepted 26.05.2026