

Диагностика глаукомы на этапе доклинической манифестации

Н.Е. Фомин^{1,2}, А.В. Куроедов^{1,2}

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Диагностика первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) направлена прежде всего на выявление клинических проявлений заболевания. Однако перспективными видятся методы доклинической диагностики, которые позволяют обнаружить предикторы заболевания до возникновения его типичных проявлений. Одним из таких методов является ДНК-диагностика — в частности, выявление генетически обусловленной митохондриальной дисфункции, которая представляет собой поражение основной энергетической единицы клеток. Определение биохимических маркеров в различных биологических жидкостях (внутриглазная жидкость, кровь, слезная жидкость) может дать представление не только о течении патологического процесса у пациентов с ПОУГ, но и о своевременном выявлении факторов риска глаукомы. Важное место занимают инструментальные методы исследования, т. к. они позволяют оценить морфологические и функциональные изменения в различных тканях глаза. Среди «общих» инструментальных методов выделяют ультразвуковую доплерографию сосудов шеи и головы, магнитно-резонансную томографию и технологию измерения ликворного давления. К «местным» инструментальным методам относят исследование сосудов сетчатки, выявление апоптотических клеток, а также электроретинографию. Одним из основных перспективных направлений является более подробное изучение состояния ганглиозных клеток сетчатки и методики, которые верифицируют изменения, происходящие в этих клетках, что позволит выйти на качественно новый уровень диагностики ПОУГ, предотвратив развитие далеко зашедших стадий заболевания и значительно улучшив качество жизни пациентов.

Ключевые слова: глаукома, первичная открытоугольная глаукома, диагностика глаукомы, доклиническая диагностика, внутриглазное давление, маркеры, апоптоз.

Для цитирования: Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Диагностика глаукомы на этапе доклинической манифестации. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):152–158. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-152-158.

Diagnostics of glaucoma before clinical manifestations

N.E. Fomin^{1,2}, A.V. Kuroyedov^{1,2}

¹P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of current diagnostics of primary open-angle glaucoma (POAG) is to detect clinical manifestations of the disease. However, a set of preclinical diagnostic techniques to discover POAG predictors before typical signs occur are more promising. Among these methods is DNA testing, e.g., the identification of genetic mitochondrial dysfunction (mitochondria are the major producer of cellular energy). Evaluation of biochemical markers in body fluids (i.e., aqueous humor, blood, tears) may provide insight into the course of POAG but also early detection of glaucoma risk factors. Instrumental tests are of particular importance as they help assess morphological and functional changes in various ocular tissues. “General” instrumental tests are Doppler sonography of the head and neck, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid pressure measurement. “Topical” instrumental tests are retinal vascular assessment, identification of apoptotic cells, and electroretinography. Detailed evaluation of ganglion cells and verification of their changes are one the promising area. This will help reach a new level of POAG diagnostics, prevent advanced disease, and significantly improve the quality of life.

Keywords: glaucoma, primary open-angle glaucoma, diagnostics of glaucoma, preclinical diagnostics, intraocular pressure, markers, apoptosis.

For citation: Fomin N.E., Kuroyedov A.V. Diagnostics of glaucoma before clinical manifestations. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):152–158. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-152-158.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Подавляющее большинство актуальных алгоритмов современной диагностики глаукомы включает клинические методы обследования, которые способны только констатировать наличие и развитие патологического процесса. Будущее принадлежит доклиническим методам (группе методов ранней диагностики), позволяющим

заподозрить развитие заболевания на раннем этапе. Это имеет особое значение, поскольку лечение на начальном этапе развития глаукомы является наиболее эффективным. Данная концепция является важной вследствие возможного предотвращения развития патологического процесса, исходом которого являются слепота и инвалидность [1].

ДНК-диагностика

Один из важных факторов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) — это митохондриальная дисфункция, представляющая собой поражение основной энергетической единицы клеток. Митохондрии принимают участие в осуществлении тканевого дыхания, внутриклеточной сигнализации, процессе апоптоза и метаболизме различных органических соединений (липидов, аминокислот, холестерина и др.). В результате митохондриальной дисфункции происходит снижение энергетической активности митохондрий, вследствие чего в астроцитах и ганглиозных клетках сетчатки (ГКС) возникает «энергетическое голодание» [2]. Митохондрии являются единственными органеллами, обладающими собственной ДНК (мтДНК), которая, в свою очередь, способна кодировать некоторые субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования и ядерную ДНК клетки. В патогенезе глаукомы апоптоз является важным механизмом развития необратимых изменений ГКС. В запуске этого процесса принимает участие множество факторов, которые непосредственно связаны с митохондриями, а также опосредованно влияют на гибель ГКС. В настоящий момент представляется затруднительным определение пускового механизма для каждого из них [3, 4]. Изученные литературные данные свидетельствуют о том, что центральная роль в процессах апоптоза нервной клетки принадлежит митохондриям [5–7].

В ряде исследований встречается информация о влиянии мутаций митохондриального и ядерного геномов на развитие глаукомы [4–7]. К развитию апоптоза приводит возникновение мутаций мтДНК, которые способствуют накоплению активных форм кислорода, нарушению кальциевого обмена и активации митохондриальных пор с повышением их проницаемости. Например, изменения в секреторном белке миоцилине (данный белок является продуктом гена *MYOC*) приводят к формированию деполяризации митохондриальных мембран, делая их более уязвимыми к факторам окислительного стресса и обуславливая гибель клеток путем апоптоза. В настоящее время в литературе встречается достаточное количество научных работ о влиянии, которое оказывает окислительный стресс на гибель ГКС [2–4]. Период окислительного стресса сопровождается значительным возрастанием концентрации межклеточного нейротрансмиттера глутамата (вследствие нарушения процесса абсорбции глутамата астроцитами) и свободных радикалов кислорода, стимулируя выработку ряда протеинкиназ [8].

На данный момент времени встречаются исследования мутаций в гене *MYOC/TIGR* (GLC1A, 1q24.3-q25.2), отвечающем за синтез белка миоцилина; *OPTN* (GLC1 E, 10 p14-p15), способствующем образованию оптинерина, *WDR36* (GLC1G, 5q22.1), кодирующем белки дипептид триптофана и дипептид аспартата, принимающие участие в развитии апоптоза, и *NTF4* (GLC1O, 19q13.33), который кодирует белок нейротрофин-4. При возникновении мутаций в этих генах риск развития ПОУГ повышается до 60–100%. Нонсенс-мутация Gln368X является наиболее частым полиморфизмом гена *MYOC/TIGR* и приводит к укорочению молекулы миоцилина в результате потери ольфактомединподобного домена. Становясь нерастворимым, мутантный белок накапливается в клетках трабекулярной сети и способствует их апоптозу. Согласно ряду исследований *WDR36* является геном-модификатором

для других генетических детерминантов, приводящих к развитию глаукомы. Ген *NTF4* располагается на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.3), определяет синтез белка нейротрофина-4. Мутации в нем приводят к нарушению стабильности димера нейротрофина-4 или его связывания с соответствующим рецептором и снижению способности к предотвращению гибели ГКС [9].

В связи с этим немаловажным аспектом представляется вопрос будущего генной терапии.

Генная терапия

С углублением понимания основных молекулярных механизмов глазных заболеваний генная терапия может быть рассмотрена в качестве эффективного метода лечения. Успешность ее проведения определяется способностью переноса гена в клетки-мишени для доказательства стабильной и продолжительной экспрессии гена с минимальной токсичностью.

В настоящее время основным препятствием в клиническом применении данного вида лечения является не отсутствие подходящего гена, а скорее отсутствие безопасного и эффективного метода селективной доставки генов в клетки-мишени и ткани. Ультразвуковое разрушение микропузырьков (ultrasound microbubbles destruction, UTMD) с преимуществами высокой безопасности, повторного применения и нацеливания на ткани стало потенциальной стратегией доставки генов и лекарств. Использование технологии UTMD способно усиливать транспорт гена в клетки-мишени: высокоамплитудные колебания микропузырьков действуют как кавитационные ядра, способные эффективно фокусировать ультразвуковую энергию, вызывать колебания и разрушения, увеличивающие проницаемость клеточной мембраны и создающие переходные поры в клеточной мембране [10].

Некоторые исследователи полагают, что будущее глаукоматологии определяется несколькими перспективными направлениями, среди которых — новейшие инновации в диагностике, возможность создания прогностических моделей развития заболевания с целью предупреждения клиницистов о том, какие именно группы пациентов с глаукомой подвержены наибольшему риску прогрессирования [2]. Раннее выявление других причин развития и прогрессирования заболевания, кроме повышенного или неустойчивого уровня внутриглазного давления (ВГД) (например, снижение скорости кровотока, ишемия, токсичность, патология соединительной ткани и другие, неизвестные причины), будет способствовать открытию новых способов лечения ПОУГ. Немаловажными направлениями в ранней диагностике глаукомы признаны также возможность визуализации ГКС и определенных участков мозга [7, 8].

Биохимические маркеры глаукомы

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ

По мнению некоторых авторов, важное значение в качестве биохимических маркеров глаукомы в слезной жидкости могут иметь матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMPs), относящиеся к протеолитическим ферментам, которые, согласно данным последних исследований, играют важную роль в патогенезе ПОУГ. Увеличение их секреции способствует избы-

точной деградации компонентов внеклеточного матрикса, повреждая ткани глаза и изменяя их свойства. Структурные расстройства, возникающие при этом, являются причиной прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [9, 11]. Семейство MMP включает коллагеназы (MMP-1,-8 и -13), желатиназы (MMP-2 и -9), стромелизины (MMP-3,-10,-11), мембранный тип MMPs и другие типы, в т. ч. матрилизин (MMP-7) и металлоэластазу (MMP-12) [9]. Металлопротеиназы были обнаружены не только в различных структурах глазного яблока, но и на всем протяжении зрительного нерва путем применения гистологических, морфологических, иммуноферментных методов. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что мыши с удаленным геном, который кодирует образование MMP-9, в той же степени, что и животные, у которых MMP-9 фармакологически ингибирована, не теряют ретинальные клетки вследствие развивающегося апоптоза. Согласно научным исследованиям повышенное содержание MMP-2 и -9 в слезе у больных ПОУГ фиксируется уже на начальной стадии патологического процесса, что позволяет использовать показатели уровней MMP-2 и -9 как маркеры данного заболевания при ранней диагностике. Эти данные позволяют сделать предположение о том, что исследование концентрации MMP-9 в слезной жидкости может быть важным критерием прогрессирования ПОУГ.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ

Помимо идентифицированных MMPs во внутриглазной жидкости (ВГЖ) определяются такие компоненты, как фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фибронектин. Фибронектин представляет собой гликопротеин внеклеточного матрикса, обеспечивающий межклеточное взаимодействие. Были проведены исследования, в результате которых было зафиксировано повышение концентрации фибронектина в ВГЖ у пациентов с глаукомой [12].

При развитии ПОУГ во влаге передней камеры глаза являются более значительные уровни растворимого CD44 (рецептора для гиалуроновой кислоты), являющегося интегральным клеточным гликопротеином, который имеет важное значение в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции [13]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в случае развития ПОУГ происходит снижение концентрации гиалуроновой кислоты в ВГЖ, что приводит к повышению экспрессии рецептора CD44 для гиалуроновой кислоты и способствует возникновению цитотоксического эффекта в трабекуле и ГКС.

Исследования показывают, что белки теплового шока (heat shock proteins, HSP) обеспечивают защиту ГКС при глаукоме и делятся на два типа: конститутивные и индуцируемые. Конститутивные вырабатываются в организме на протяжении всего времени, являются внутриклеточными составляющими и отвечают за процессы метаболизма. Индуцируемые HSP способны быстро синтезироваться при воздействии различных физических и химических факторов, в результате чего повышается защитная функция клетки. Работа, выполненная G. Tezel et al., свидетельствует о повышении уровня HSP-60 и -27 в ГКС и тканях зрительного нерва у пациентов, страдающих глаукомой, по сравнению со здоровыми лицами. Таким образом, применение масс-спектрометрии для исследования

слезной жидкости и влаги передней камеры позволит использовать данный метод для диагностики ПОУГ на ранней стадии заболевания [14].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Биохимические маркеры глаукомы в нескольких исследованиях оценивали посредством определения уровня антител в сыворотке крови пациентов с ПОУГ. В многочисленных исследованиях описаны изменения состава крови (повышение уровня холестерина, особенно липопротеидов низкой и очень низкой плотности) у больных с ПОУГ чаще, чем в контрольных группах. Другие отклонения от системных показателей требуют дальнейшего подтверждения, и существует множество исследований, которые противоречат друг другу [4, 6, 7, 11, 13, 14]. Были обнаружены антитела к HSP, γ -енолазе, белку, вызывающему стимуляцию аденилатциклазы и гликозаминогликанов. Также были определены повышенные уровни антител к антигенам сетчатки и другим структурам глаза в сыворотке крови больных глаукомой [15].

МАРКЕРЫ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛАУКОМЫ

Оценка маркеров аутоиммунных процессов у пациентов с ПОУГ имеет особое значение. Особый интерес представляют образцы слезы, ВГЖ, сыворотки или образцы аутопсии сетчатки, полученные в ходе экспериментальных исследований. Они могут быть детально проанализированы с точки зрения изменения концентрации белка и, в частности, уровня антител. Современная масс-спектрометрическая протеомная характеристика данных образцов способна предоставить ценную информацию, касающуюся понимания механизмов молекулярных заболеваний [15, 16].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛАУКОМЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ряд литературных данных свидетельствует о том, что глаукома является не только дистрофическим заболеванием, но и иммуногенным. Данные, предоставленные Д.А. Рукиной (2011), свидетельствуют о наличии признаков аутоиммунного воспаления в различных тканях глаза у больных ПОУГ [11]. Особая роль в развитии данного патологического процесса отводится фактору некроза опухоли (ФНО- α), который способен инициировать запрограммированный клеточный апоптоз. Увеличение концентрации ФНО- α в сетчатке и диске зрительного нерва (ДЗН) коррелирует со скоростью гибели ГКС при ГОН. Кроме этого, предполагается, что под воздействием ФНО- α глиальные клетки растут интенсивнее, что увеличивает гидростатическое давление и ишемию в клеточных культурах [17].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЛАУКОМЫ ДО КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ОБЩИЕ МЕТОДЫ

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ

Возникновение нарушений системного кровообращения у пациентов с глаукомой способствует возникновению локальных изменений гемодинамики глаза с последующим развитием глаукоматозных повреждений. Доказана

взаимосвязь изменений в сонных артериях с развитием ПОУГ с разделением на ишемический (при поражении экстракраниального отдела внутренней сонной артерии (ВСА)) и неишемический типы (при изменениях интракраниально-го отдела ВСА) [19].

В работе Д.И. Агаркова с соавт. (2015) было отмечено, что компрессия магистральных сосудов шеи узловыми образованиями щитовидной железы способствовала ухудшению показателей оттока и продукции водянистой влаги, являясь фактором риска развития вторичной сосудистой офтальмогипертензии и глаукомы. Выполнение хирургической декомпрессии сосудов шеи приводило к улучшению и нормализации показателей гидродинамики глаза [20].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Большинство исследователей сходятся во мнении, что особая роль в патогенезе ГОН отводится гибели ГКС и их аксонов вследствие воздействия повышенного уровня ВГД [21]. По данным литературы и результатам исследований, при глаукоме маркеры нейродегенерации могут быть обнаружены в центральных отделах зрительного анализатора. Авторы предполагают, что наружное коллатеральное тело (НКТ), в котором заканчиваются порядка 70% волокон зрительного тракта, и первичная зрительная кора также вовлечены в патологический процесс [22]. *In vivo* атрофия зрительных путей может быть диагностирована посредством проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ). В литературных источниках приводятся данные об уменьшении диаметра ретробульбарной части зрительного нерва у пациентов, которые страдают глаукомой [21, 22]. Также описаны атрофические изменения НКТ [22], уменьшение плотности серого вещества мозга в затылочной области, которое коррелирует с результатами статической периметрии [23].

Перспективной выглядит методика диффузионно-тензорной МРТ (дтМРТ), которая позволяет оценивать состояние ретробульбарной части зрительного нерва, зрительной лучистости, НКТ и зрительной коры у пациентов с глаукомой путем измерения величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. К основным параметрам, получаемым при дтМРТ, относится фракционная анизотропия (ФА) — величина, отражающая «направленную» организацию структур головного мозга и их целостность [24]. Так, исследуя зрительный нерв методом дтМРТ в эксперименте на крысах, E. Hui (2007) показал уменьшение ФА в случае с глаукомой [24]. Работа, выполненная F. Garaci (2009), позволила установить обратную корреляцию параметра ФА и стадии глаукомы [22]. Исследование G. Michelson (2012) продемонстрировало достоверную корреляцию толщины перипапиллярных нервных волокон и ФА [23].

Таким образом, проведение измерения индексов дтМРТ у пациентов с глаукомой позволит получить информацию об аксональной дегенерации на уровне центральной нервной системы и атрофии проводящих путей зрительного анализатора [25].

ИССЛЕДОВАНИЕ ГРАДИЕНТА ЛИКВОРНОГО ДАВЛЕНИЯ

В 1908 г. К.И. Ноишевский представил гипотезу о взаимосвязи между уровнем ВГД и ликворным давлением (ЛД) в патогенезе глаукомы, которую в 1910 г. он подтвердил экспериментально. По мнению ученого, существующее в норме равновесие между уровнями ВГД и ЛД при глаукоме нарушается в сторону превышения уровня

ВГД над уровнем ЛД. Стоит отметить, что данный процесс возникает при всех типах ПОУГ, в т. ч. при глаукоме низкого давления (ГНД). Позднее было доказано, что при превышении уровня офтальмотонуса над уровнем ЛД возникает прогиб решетчатой пластинки назад, а это, в свою очередь, ведет к сдавлению волокон зрительного нерва, которые проходят через решетчатую мембрану, в результате чего развивается их гибель или атрофия [6–9]. Комплексное измерение уровней ВГД и ЛД может позволить оценить степень дисбаланса, что представляет достаточно важную информацию, поскольку чем более выражен сдвиг в сторону ВГД в системе баланса между ВГД и ЛД, тем тяжелее будет течение глаукомы. При лечении глаукомы необходимо знать уровень ЛД для оценки уровня толерантного уровня ВГД, при котором достигается стабильное равновесие между ВГД и ЛД. В этом случае решетчатая пластинка может вернуться в свое исходное положение, что позволит предотвратить последующее сдавливание волокон зрительного нерва [26]. На основании приведенных ранее данных можно сделать вывод, что оценка суточного колебания ЛД, наряду с суточными колебаниями ВГД, способствует ранней диагностике ГНД.

ЛОКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ

Сетчатка представляет собой нервную ткань, которая получает питание из двух источников, а именно из «собственной» и хориоидальной систем кровообращения. Около 70% кровотока в сетчатке обеспечивается хориоидальной системой, которая питает наружные слои сетчатки, слой фоторецепторов, а также пигментный эпителий, расположенный рядом с мембраной Бруха [24]. Различные методы визуализации позволяют провести оценку степени нарушения кровотока сетчатки и хориоидеи, что даст возможность выявить признаки ишемии у пациентов с ПОУГ даже на ранней стадии заболевания.

В литературе имеется немало указаний на то, что при глаукоме уже в самом начале развития заболевания в процесс вовлекается именно макулярная область, а также области классического при глаукоме аркуатного дефекта. В частности, M.L. Gabriele et al. (2010) при использовании методики оптической когерентной томографии (ОКТ) исследовали область макулы у пациентов с различными стадиями глаукомы и у здоровых лиц и обнаружили существенное истончение этой зоны у больных ПОУГ [27]. Применение ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) позволяет провести визуализацию мельчайших сосудов, вплоть до капилляров в различных областях сетчатки и на разной глубине. Данная методика направлена на исследование исключительно кровеносных сосудов, при этом ОКТ-А позволяет не затрагивать окружающие ткани по всей области сканирования.

Отличительной чертой методики является возможность исследования не только поверхностных сосудистых сплетений сетчатки, но и глубоких, без использования контрастных веществ [28–37]. Широкое применение ОКТ-А в практической деятельности позволит дифференцировать пациентов с ранней стадией глаукомы от здоровых лиц. При этом публикаций, которые касаются использования ОКТ-А при глаукоме, на настоящий момент немного, большинство из них посвящено исследованию перипапиллярной зоны сетчатки [30, 36, 37]. Y. Jia et al. (2014), используя ОКТ-А, основанную на методе амплитудно-декорреляционной ангиографии с расщеплен-

ным спектром (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA), провели сравнительный анализ индекса перфузии в ДЗН у больных глаукомой и у здоровых лиц, который продемонстрировал снижение индекса на 25% при ПОУГ (в исследование были включены пациенты с различными стадиями глаукомы, преимущественно с ранней стадией, и здоровые лица) [28]. За последние годы количество работ, посвященных использованию ОКТ-А при глаукоме, значительно выросло [38–43]. X. Wang et al. (2015) провели исследование, выполнив ОКТ-А у больных с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы и сравнив их со здоровыми лицами, и зафиксировали снижение у больных ПОУГ индекса кровотока и плотности сосудов микроциркуляторного русла в ДЗН [37]. Данный факт позволил авторам сделать вывод о целесообразности использования ОКТ-А ДЗН в ранней диагностике и мониторинге глаукомы [37, 44]. При этом существует некоторое ограничение ввиду приема больными местными гипотензивными препаратами на момент проведения ОКТ-А, что способно влиять на результаты. Это свидетельствует о необходимости более детального изучения данной методики и подготовки пациентов к ее проведению [19, 31].

ВЫЯВЛЕНИЕ АПОПТОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ

Как правило, пациенты с глаукомой обращаются к врачу при наличии клинических проявлений заболевания, т. е. тогда, когда уже установлена необратимая потеря зрительных функций; поэтому раннее распознавание апоптозных клеток чрезвычайно важно в профилактике заболевания. Новая технология под названием «Обнаружение апоптозных клеток сетчатки» (detection of apoptosing retinal cells, DARC) позволяет в реальном времени проводить количественное определение апоптозных клеток с использованием флуоресцентного биомаркера и конфокального сканирующего офтальмоскопа [46]. Так, в ходе первой фазы клинического исследования была доказана безопасность DARC и его способность выявлять количество апоптозных клеток сетчатки у пациентов с глаукомой и здоровых добровольцев. В это исследование были включены 8 пациентов с глаукомой, у которых прогрессирование заболевания было установлено на основании ухудшения параметров поля зрения (стандартная автоматическая периметрия) или визуализации головки зрительного нерва (по ОКТ и Гейдельбергской ретинальной томографии).

В рамках фазы II проекта DARC в настоящее время изучается эффективность DARC в визуализации апоптозных клеток сетчатки у пациентов с невритом зрительного нерва, возрастной макулярной дегенерацией, а также у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, пациентов с глаукомой и здоровых добровольцев соответствующего возраста [48]. К настоящему времени в исследованиях DARC были испытаны две молекулы аннексина А5 с флуоресцентными метками AlexaFluor 488 и RhAnnexin V128. Анализ изображений приводит к «подсчету DARC» с использованием подхода сопоставления с шаблоном для определения количества пятен, меченных аннексином А5. Эти пятна видны как гиперфлуоресцентные очаги диаметром от 12 до 16 мкм, что позволяет достичь визуализации в несколько клеток. Преимущество метода DARC заключается в способности проводить высокоточное сканирование с глубокой фокусировкой, что позволяет исследователю получить детализированное

изображение всех слоев сетчатки. Результаты показывают, что DARC может способствовать раннему выявлению глаукомы.

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ

Проведение электрофизиологических исследований позволяет получать информацию об изменениях биоэлектрической активности специфических нейрональных элементов и связанных с ними цепей на уровне ганглиозных слоев сетчатки и их аксонов. Паттерн-электроретинография (ПЭРГ) — один из методов электрофизиологического исследования, позволяющий зарегистрировать и оценить биоэлектрический потенциал в ответ на паттерн-стимул. Данный стимул представляет собой мерцающий узор в виде шахматного поля или полосок, содержащий позитивный и негативный компоненты, с поддержанием постоянной фоновой освещенности. Анализ функционального состояния ГКС с помощью данного метода способствует как пониманию патогенеза развития глаукомного процесса, так и диагностике глаукомы на ранней стадии заболевания [49]. Это связано, в первую очередь, с разнообразием этиологических и патогенетических факторов ПОУГ, которые проявляются множественным функциональных и структурных изменений.

Согласно исследованию V. Parisi et al. ПЭРГ способна выявить нарушение светочувствительности сетчатки до проявлений патологического процесса, по данным периметрии и ОКТ, у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией. В ходе исследования было отмечено снижение амплитуды перехода с позитивного до негативного компонентов ПЭРГ у 69,12% пациентов с офтальмогипертензией и у 100% пациентов с ПОУГ. Таким образом, данный метод может быть использован для диагностики глаукомы на доклинической стадии, т. к. является высокочувствительным способом оценки нарушений электрической активности сетчатки и зрительного нерва [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время усилия мирового сообщества офтальмологов направлены, прежде всего, на поиск различных биохимических маркеров ранней доклинической диагностики глаукомы с определением наиболее значимых молекул, участвующих в запуске апоптоза и последующей выработке на их основе целевой фармакологической нейропротекции. Данное направление является важным с точки зрения предотвращения прогрессирования патологического процесса и предупреждения развития тяжелых осложнений (слепоты), снижающих качество жизни пациентов.

Одним из основных перспективных направлений является более подробное изучение ГКС и методик, позволяющих верифицировать изменения, происходящие в них (методика ОКТ-А, применение маркера апоптоза — аннексина А5, использование иммуногистохимии и т. д.), что позволит предотвратить или по крайней мере компенсировать оксидативный стресс, развитие апоптоза и, как следствие, гибель ГКС. Достижение вышеупомянутых целей позволит диагностировать глаукому до клинических проявлений заболевания, достичь стабилизации и сохранения зрительных функций у пациентов и выйти на качественно новый уровень диагностики ПОУГ, предотвратив развитие запущенных форм заболевания и значительно улучшив качество жизни пациентов.

Литература

1. Гупта Н., Аун Т., Конгдон Н. и др. Руководство по лечению глаукомы Международного совета по офтальмологии (МСО). Международный совет по офтальмологии. 2016.
2. Weinreb R., Aung T., Medeiros F. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–1911. DOI: 10.1001/jama.2014.3192.
3. Ye K., Lu J., Ma F. et al. Extensive pathogenicity of mitochondrial heteroplasmy in healthy human individuals. *PNAS*. 2014;111(29):10654–10659. DOI: 10.1073/pnas.1403521111.
4. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Мартынова Е.Б. Морфологические изменения митохондрий клеток трабекулярной зоны у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2016;3:137–139.
5. Ghiso J.A., Doudevski I., Ritch R. et al. Alzheimer's Disease and Glaucoma: Mechanistic Similarities and Differences. *J Glaucoma*. 2013;22(5):36–38. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182934af6.
6. Kim Y.K., Choi H.J., Jeoung J.W. et al. Five-year incidence of primary open-angle glaucoma and rate of progression in health center-based Korean population: the Gangnam Eye Study. *PLoS One*. 2014;9(12): e114058. DOI: 10.1371/journal.pone.0114058.
7. Chrysostomou V., Rezania F., Trounce I.A. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):12–15. DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.008.
8. Кирилленко М.Ю., Чурнусов М.И. Генетические исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2014;4(19):1140–1142.
9. Джемилева Л.У., Загидуллина А.Ш., Саггарова Р.Р. и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственных форм первичной открытоугольной глаукомы в Республике Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;2(10):27–30.
10. Howard C.M., Forsberg F., Minimo C. et al. Ultrasound guided site specific gene delivery system using adenoviral vectors and commercial ultrasound contrast agents. *Cell Physiol*. 2006;209(2):413–421. DOI: 10.1002/jcp.20736.
11. Рукина Д.А., Кириенко А.В. Значение матриксной металлопротеиназы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;3(45):41–43.
12. Кочергин С.А., Алексеев И.Б., Самохина Н.И. Возможности протеомного анализа глазных жидкостей и тканей при некоторых заболеваниях органа зрения. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(1):29–37.
13. Tezel G., Hernandez R., Wax M. Immunostaining of Heat Shock Proteins in the Retina and Optic Nerve Head of Normal and Glaucomatous Eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(4):511–518. DOI: 10.1001/archophth.118.4.511.
14. Patel J.L., Tombran-Tink J., Hykin P.G. et al. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*. 2006;82(5):798–806. DOI: 10.1016/j.exer.2005.10.002.
15. Петров С.Ю., Фокина Н.Д., Шерстнева Л.В. и др. Этиология первичной глаукомы: современные теории и исследования. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(2):47–53.
16. Bakalash S., Kipnis J., Yoles E., Schwartz M. Resistance of retinal ganglion cells to an increase in intraocular pressure is immune-dependent. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(8):2648–2663.
17. Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1407–1411. DOI: 10.1167/iovs.02-0594.
18. Огородникова В.Ю., Егоров Е.А., Егоров А.Е. и др. Изменение переднего отрезка глаза у пациентов с продолжительным анамнезом первичной открытоугольной глаукомы. *Практическая медицина*. 2012;4(59):226–229.
19. Курышева Н.И. Роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в ранней диагностике и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(4):20–31.
20. Агаркова Д.И., Овчинников В.А., Кожевникова А.И. и др. Роль компрессии магистральных сосудов шеи узловыми образованиями щитовидной железы в изменениях гидродинамики глаза. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(4):154–157.
21. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology*. 2013;55(4):493–498. DOI: 10.1007/s00234-013-1133-1.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2009;252(2):496–501. DOI: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012;251(1):243–253. DOI: 10.1007/s00417-011-1887-2.
24. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Новиков И.А. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике нейродегенеративных изменений зрительного пути при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(2):59–63. DOI: 10.17116/oftalma2015131259-63.
25. Jiahua F., Fagang J., Jingbo L. et al. Rationale for the use of multifunctional drugs as neuroprotective agents for glaucoma. *Neural Regenerat Res*. 2012;4(4):313–318. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.04.013.
26. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина; 2001.
27. Gabriele M.L., Wollstein G., Ishikawa H. et al. Three dimensional optical coherence tomography imaging: advantages and advances. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):556–579. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.05.005.
28. Jia Y., Wei E., Wang X. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1322–1332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
29. Jia Y., Tan O., Tokayer J. et al. Split-spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710–4725. DOI: 10.1364/OE.20.004710.
30. Savastano M.C., Lumbroso B., Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196–2203. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000635.
31. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В. и др. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология*. 2016;13(2):102–110.
32. Leite M.T., Zangwill L.M., Weinreb R.N. et al. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J Glaucoma*. 2012;21(1):49–54. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31822af27a.
33. Rao H.L., Babu J.G., Addepalli U.K. et al. Retinal nerve fiber layer and macular inner retina measurements by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye*. 2012;26(1):133–139. DOI: 10.1038/eye.2011.277.
34. Park S.C., De Moraes C.G., Teng C.C. et al. Initial parafoveal versus peripheral scotomas in glaucoma: risk factors and visual field characteristics. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1782–1789. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.013.
35. Курышева Н.И. Периметрия в диагностике глаукомной оптической нейропатии. М.: Гринлайт; 2015.
36. Spaide R.F., Klancnik J.M., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.
37. Wang X., Jiang C., Ko T. et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(9):1557–1564. DOI: 10.1007/s00417-015-3095-y.
38. Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L. et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1045–1052. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225.
39. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A. et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):451–459. DOI: 10.1167/iovs.15-18944.
40. Suh M.H., Zangwill L.M., Manalastas P.I. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2309–2317. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.07.023.
41. Scipese N.K., Garcia P.M., Baviera R.D. et al. Optical coherence tomography angiography analysis of perfused peripapillary capillaries in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):611–620. DOI: 10.1167/iovs.15-18945.
42. Курышева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. 2014.
43. Bojikian K.D., Chen C.-L., Wen J.C. et al. Optic disc perfusion in primary open angle and normal tension glaucoma eyes using optical coherence tomography-based microangiography. *PLoS One*. 2016;11(5): e0154691. DOI: 10.1371/journal.pone.0154691.
44. Chen C.L., Bojikian K.D., Wen J.C. et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in eyes with glaucoma and single-hemifield visual field loss. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):461–468. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0261.
45. Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J., et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Opt Express*. 2012;3(12):3127–3137. DOI: 10.1364/BOE.3.003127.
46. Cordeiro M.F., Normando E.M., Cardoso M.J. et al. Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma. *Brain*. 2017;140(6):1757–1767. DOI: 10.1093/brain/awx088.
47. Modat M., Cash D.M., Daga P. et al. Global image registration using a symmetric block-matching approach. *J Med Imaging*. 2014;1(2):024003. DOI: 10.1117/1.JMI.1.2.024003.
48. Bennett T.J., Barry C.J. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint after review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(1):2–13. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01812.
49. Зуева М.В., Цапенко И.В., Резвых С.В. Электрофизиология в ранней диагностике глаукомы. (Электронный ресурс). URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html. Дата обращения: 13.06.2020.
50. Parisi V. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(2):216–228. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.044.

References

1. Gupta N., Aung T., Congdon N. et al. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. 2016 (in Russ.).
2. Weinreb R., Aung T., Medeiros F. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–1911. DOI: 10.1001/jama.2014.3192.
3. Ye K., Lu J., Ma F. et al. Extensive pathogenicity of mitochondrial heteroplasmy in healthy human individuals. *PNAS*. 2014;111(29):10654–10659. DOI: 10.1073/pnas.1403521111.
4. Egorov E.A., Alekseev V.N., Gazizova I.R., Martynova E.B. Mitochondrial morphological changes of trabecular cells in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;3:137–139 (in Russ.).
5. Ghiso J.A., Doudevski I., Ritch R. et al. Alzheimer's Disease and Glaucoma: Mechanistic Similarities and Differences. *J Glaucoma*. 2013;22(5):36–38. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182934af6.
6. Kim Y.K., Choi H.J., Jeoung J.W. et al. Five-year incidence of primary open-angle glaucoma and rate of progression in health center-based Korean population: the Gangnam Eye Study. *PLoS One*. 2014;9(12): e114058. DOI: 10.1371/journal.pone.0114058.
7. Chrysostomou V., Rezania F., Trounce I.A. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):12–15. DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.008.
8. Kirilenko M. Yu., Churnusov M.I. Genetic studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Tambovskoho Universiteta*. 2014;4(19):1140–1142 (in Russ.).

9. Dzhemileva L.U., Zagidullina A. Sh., Sattarova R.R. et al. Molecular genetic aspects of hereditary forms of primary open-angle glaucoma in the Republic of Bashkortostan. *Meditsynskiy vestnik Bashkortostana*. 2015;2(10):27–30 (in Russ.).
10. Howard C.M., Forsberg F., Minimo C. et al. Ultrasound guided site specific gene delivery system using adenoviral vectors and commercial ultrasound contrast agents. *Cell Physiol*. 2006;209(2):413–421. DOI: 10.1002/jcp.20736.
11. Rukina D.A., Kirienko A.V. The value of matrix metalloproteinase in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2011;3(45):41–43 (in Russ.).
12. Kochergin S.A., Alekseev I.B., Samokhina N.I. Possibilities of proteomic analysis of eye fluids and tissues in some diseases of the organ of vision. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2016;9(1):29–37 (in Russ.).
13. Tezel G., Hernandez R., Wax M. Immunostaining of Heat Shock Proteins in the Retina and Optic Nerve Head of Normal and Glaucomatous Eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(4):511–518. DOI: 10.1001/archophth.118.4.511.
14. Patel J.L., Tombran-Tink J., Hykin P.G. et al. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*. 2006;82(5):798–806. DOI: 10.1016/j.exer.2005.10.002.
15. Petrov S.Yu., Fokina N.D., Sherstneva L.V. et al. Etiology of primary glaucoma: modern theories and research. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2015;8(2):47–53 (in Russ.).
16. Bakalash S., Kipnis J., Yoles E., Schwartz M. Resistance of retinal ganglion cells to an increase in intraocular pressure is immune-dependent. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(8):2648–2663.
17. Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1407–1411. DOI: 10.1167/iov.02-0594.
18. Ogorodnikova V. Yu., Egorov E.A., Egorov A.E. et al. Changes of anterior eye segment in patients with primary open-angle glaucoma. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;4(59):226–229 (in Russ.).
19. Kuryshva N.I. The role of optical coherence tomography with the function of angiography in the early diagnosis and monitoring of glaucoma. *Natsionalniy zhurnal glaukoma*. 2016;15(4):20–31 (in Russ.).
20. Agarkova D.I., Ovchinnikov V.A., Kozhevnikova A.I. et al. The role of compression of the main vessels of the neck with nodules of the thyroid gland in changes in the hydrodynamics of the eye. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2015;7(4):154–157 (in Russ.).
21. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology*. 2013;55(4):493–498. DOI: 10.1007/s00234-013-1133-1.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2009;252(2):496–501. DOI: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012;251(1):243–253. DOI: 10.1007/s00417-011-1887-2.
24. Elichev V.P., Panyushkina L.A., Novikov I.A. et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of visual pathway neurodegeneration in glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(2):59–63 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2015131259-63.
25. Jiahua F., Fagang J., Jingbo L. et al. Rationale for the use of multifunctional drugs as neuroprotective agents for glaucoma. *Neural Regenerat Res*. 2012;4(4):313–318. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.04.013.
26. Volkov V.V. Pseudo-normal glaucoma. *M. Meditsina*; 2001 (in Russ.).
27. Gabriele M.L., Wollstein G., Ishikawa H. et al. Three dimensional optical coherence tomography imaging: advantages and advances. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):556–579. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.05.005.
28. Jia Y., Wei E., Wang X. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1322–1332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
29. Jia Y., Tan O., Tokayer J. et al. Split-spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710–4725. DOI: 10.1364/OE.20.004710.
30. Savastano M.C., Lumbroso B., Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196–2203. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000635.
31. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V. et al. OCT angiography and color Doppler mapping in the study of hemoperfusion of the retina and optic nerve in glaucoma. *Oftalmologiya*. 2016;13(2):102–110 (in Russ.).
32. Leite M.T., Zangwill L.M., Weinreb R.N. et al. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J. Glaucoma*. 2012;21(1):49–54. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31822af27a.
33. Rao H.L., Babu J.G., Addepalli U.K. et al. Retinal nerve fiber layer and macular inner retina measurements by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye*. 2012;26(1):133–139. DOI: 10.1038/eye.2011.277.
34. Park S.C., De Moraes C.G., Teng C.C. et al. Initial parafoveal versus peripheral scotomas in glaucoma: risk factors and visual field characteristics. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1782–1789. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.013.
35. Kuryshva N.I. Perimetry in the diagnosis of glaucoma optic neuropathy. *M. Greenlight*; 2015 (in Russ.).
36. Spaide R.F., Klancnik J.M., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.
37. Wang X., Jiang C., Ko T. et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(9):1557–1564. DOI: 10.1007/s00417-015-3095-y.
38. Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L. et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1045–1052. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225.
39. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A. et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):451–459. DOI: 10.1167/iov.15-18944.
40. Suh M.H., Zangwill L.M., Manalastas P.I. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2309–2317. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.07.023.
41. Scripsema N.K., Garcia P.M., Bavier R.D. et al. Optical coherence tomography angiography analysis of perfused peripapillary capillaries in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):611–620. DOI: 10.1167/iov.15-18945.
42. Kuryshva N.I. Eye hemoperfusion and glaucoma. 2014 (in Russ.).
43. Bojikian K.D., Chen C.-L., Wen J.C. et al. Optic disc perfusion in primary open angle and normal tension glaucoma eyes using optical coherence tomography-based microangiography. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154691. DOI: 10.1371/journal.pone.0154691.
44. Chen C.L., Bojikian K.D., Wen J.C. et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in eyes with glaucoma and single-hemifield visual field loss. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):461–468. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0261.
45. Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J. et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Opt Express*. 2012;3(12):3127–3137. DOI: 10.1364/OE.3.003127.
46. Cordeiro M.F., Normando E.M., Cardoso M.J. et al. Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma. *Brain*. 2017;140(6):1757–1767. DOI: 10.1093/brain/awx088.
47. Modat M., Cash D.M., Daga P. et al. Global image registration using a symmetric block-matching approach. *J Med Imaging*. 2014;1(2):024003. DOI: 10.1117/1.JMI.1.2.024003.
48. Bennett T.J., Barry C.J. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint of review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(1):2–13. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01812.
49. Zueva M.V., Tsapenko I.V., Rezyvkh S.V. Electrophysiology in early diagnostics of glaucoma. (Electronic resource). URL: http://www.stormoff.ru/articles_565_40.html. Access date 13.06.2020 (in Russ.).
50. Parisi V. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(2):216–228. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.044.

Сведения об авторах:

^{1,2}Фомин Николай Евгеньевич — врач-офтальмолог консультативного отдела, ассистент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-9516-7396;

^{1,2}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., начальник офтальмологического отделения, профессор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России. 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Фомин Николай Евгеньевич, e-mail: nikolay.fomin2608@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 13.01.2020.

About the authors:

^{1,2}Nikolay E. Fomin — MD, ophthalmologist of the Outpatient Department, Assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9516-7396;

^{1,2}Aleksandr V. Kuroyedov — MD, PhD, Head of the Department of Ophthalmology, Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

¹P.V. Mandryka Military Clinical Hospital. 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

²Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Nikolay E. Fomin, e-mail: nikolay.fomin2608@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 13.01.2020.**