



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-85-93>

Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 2

О.А. Киселева, Н.В. Балацкая, А.М. Бессмертный, Л.В. Якубова, В.И. Котелин

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Первая часть обзора [1] была посвящена анализу современных методов инструментальной диагностики первичной открытоугольной глаукомы. Рассматривались диагностические возможности и информативность объективных измеряемых параметров в качестве критериев, называемых точками клинической эффективности. Во второй части обзора представлен анализ результатов исследований, направленных на поиск различных способов ранней диагностики и маркеров прогрессирования глаукоматозной оптической нейропатии.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; глаукоматозная оптическая нейропатия; диагностика; значимые биомаркеры

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Киселева О.А., Балацкая Н.В., Бессмертный А.М., Якубова Л.В., Котелин В.И. Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 2. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 85-93. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-85-93>

Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 2

Olga A. Kiseleva, Natalia V. Balatskaya, Aleksander M. Bessmertny, Lia V. Yakubova, Vladislav I. Kotelin

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
bessmeram@gmail.com

The first part of the review was focused on modern methods of instrumental diagnostics of primary open-angle glaucoma [1]. Diagnostic possibilities and informativeness of objective measurable parameters were discussed with regard to special criteria, called clinical endpoints. The second part of the review is dedicated to finding methods of early diagnosis and criteria of the progression of glaucomatous optic neuropathy.

Keywords: primary open-angle glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; diagnostics; significant biomarkers

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kiseleva O.A., Balatskaya N.V., Bessmertny A.M., L.V. Yakubova, Kotelin V.I. Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 2. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 85–93 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-85-93>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой дегенерацией зрительного нерва (ЗН), ведущее к значительному снижению зрительных функций, вплоть до полной слепоты.

В связи с этим научным сообществом ведется активный поиск различных способов ранней диагностики и критериев прогрессирования заболевания.

В предыдущем сообщении [1] мы рассмотрели возможности использования измеряемых параметров клинко-инструментальной диагностики ПОУГ в рамках их потенциального применения в качестве SE-биомаркеров и отметили, что сегодня не существует объективных величин — например, таких как уровень внутриглазного давления (ВГД), прошедших валидацию. Следовательно, их использование в качестве скрининговых диагностических показателей ПОУГ в настоящее время не представляется возможным. Поэтому в рамках исследований патогенеза заболевания особое внимание уделяется разработке высокоинформативных биомаркеров.

Известно, что ПОУГ — мультифакториальное заболевание, его развитие и прогрессирование обусловлено рядом молекулярных патогенетических механизмов, определяющих дегенеративные изменения в структурах глаза.

Важнейшими предикторами таких нарушений являются факторы, связанные с активацией свободно-радикального окисления (СРО), накоплением AGE-продуктов (advanced glycation end-products) и изменением метаболизма (определяющим процесс старения), нарушением кровотока и функционирования сосудистой стенки, включением иммунологического ответа [2–5].

Внедрение высокочувствительных аналитических технологий, комплексный подход, основанный на корреляционном анализе данных клинко-инструментальных и лабораторных методов, позволили провести целенаправленные исследования патогенетических параметров, характерных для ПОУГ, которые будут рассмотрены в данном сообщении.

Факторы, связанные со старением организма: окислительный стресс, накопление AGE-продуктов и изменение метаболизма. Одним из процессов, в отношении которого получены убедительные доказательства его связи со старением и развитием ПОУГ, является окислительный стресс (ОС) [2].

ОС характеризуется накоплением продуктов окислительной модификации биомолекул (белков, липидов и углеводов), вызванной активацией реакций свободно-радикального окисления (СРО) и несостоятельностью системы антиоксидантной защиты (нарушением ее ферментативного и/или неферментативного звена), способствующих развитию необратимых повреждений интраокулярных структур.

Исследования ОС при ПОУГ проводятся на локальном (в слезной жидкости (СЖ) и во внутриглазной жидкости (ВГЖ)), а также на системном уровне — в сыворотке и плазме крови (СК и ПК) и чаще всего касаются определения конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (MDA); значительно реже в литературе можно встретить работы, посвященные изучению уровней других окислительно модифицированных биомолекул, таких как липофусцин и карбонилированные белки.

Данные целого ряда публикаций продемонстрировали статистически значимое увеличение уровня MDA как в ПК [6–9], так и в СЖ и ВГЖ пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой здоровых людей [9, 10].

Е.Ю. Опенковой и соавт. [11] показано, что уровень MDA достоверно повышен в СЖ у больных ПОУГ на всех стадиях болезни, включая преглаукому.

Наиболее важные данные были получены А. Ghanem и соавт. [12], выявившими статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем MDA в ВГЖ и изменением полей зрения у пациентов с ПОУГ. Малые по численности выборки групп больных ПОУГ и контрольной группы (пациенты с катарактой) ($n = 30$ и $n = 25$ соответственно) не позволили провести валидацию MDA в операционном ROC-анализе. Установленный факт достоверной корреляционной взаимосвязи локального содержания MDA и показателей периметрии по Humphrey на уровне изменений полей зрения дает основание считать этот параметр потенциальным биомаркером развития заболевания и нуждается в дальнейшем масштабном исследовании с включением дополнительной процедуры определения значений MDA в СК и ПК больных [12].

В единичных работах, посвященных изучению

других продуктов пероксидации, таких как липофусцин и карбонилированные белки, не получено значимых доказательств возможности их использования как потенциальных биомаркеров ПОУГ [7,8].

ОС и накопление продуктов пероксидации зависят от состоятельности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, интегральную оценку которой можно осуществить, определяя локально и/или системно общий антиоксидантный статус (total antioxidant status, TAS) [13].

Накоплены данные, что у пациентов с ПОУГ значительно снижен уровень TAS как в ВГЖ [10], так и в крови по сравнению с контрольной группой [14,15].

Особое внимание привлекают результаты исследования К. Abu-Амего и соавт. [16], убедительно доказывающие, что уровень TAS в СК больных ПОУГ имеет тенденцию к снижению при увеличении выраженности глаукоматозного процесса (обратная корреляционная взаимосвязь с показателем отношения экскавации к диаметру диска зрительного нерва (ДЗН) — Э/Д (при Э/Д < 0,85, средний уровень TAS в СК больных ПОУГ = 0,53 ммоль/л, а при Э/Д ≥ 0,85 средний уровень TAS в СК больных ПОУГ = 0,41 ммоль/л ($p = 0,043$, 95 % CI: 0,002–0,238), при этом среднее значение TAS у больных ПОУГ в СК достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля (здоровые лица).

Помимо определения TAS, анализ состоятельности локальной и системной АОЗ при ПОУГ проводили на основании исследования уровней активности ее ферментативного (супероксиддисмутазы (SOD) [17], каталазы (CAT), глутатионпероксидазы (GPX)) и количественного состава неферментативного звена (витамин С, Е и т. д.).

Так, А. Bagnis и соавт. [18] установили, что содержание и активность SOD в ВГЖ пациентов с ПОУГ значительно ниже, чем в группе контроля, при этом А. Goyal и соавт. [2] получили совершенно противоположный результат.

Аналогичные А. Goyal и соавт. данные были получены при исследованиях, касающихся SOD в СК [7, 8], а также уровней и активности CAT и GPX в крови и жидкостных средах глаза больных ПОУГ [2, 6, 11, 12, 19, 20].

Противоречивые результаты в отношении активности ферментов АОЗ большинство авторов рассматривают как доказательство дисбаланса в системе антиоксидантных ферментов [13]. SOD и CAT являются динамическими показателями, которые необходимо рассматривать в комплексе с GPX. При этом проведение корреляционного анализа с морфометрическими показателями, полученными методами оптической когерентной томографии (ОКТ) и лазерной ретинометрии (HRT), такими как Э/Д, толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), объем нейроретинального пояса (НРП); исследование комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и др., невозможно из-за отсутствия связи изменяю-

щейся активности фермента с прогрессированием патологического процесса. Важность исследования SOD, CAT, GPX заключается в оценке их как элементов, вносящих индивидуальный вклад в TAS, и в случае снижения последнего требуется проведение их дальнейшей корректировки.

Витамины С (аскорбиновая кислота) и Е (токоферолы) относятся к неферментативному звену АОЗ, являясь своеобразной «ловушкой» для свободных радикалов кислорода. Данные ограниченного числа публикаций свидетельствуют о том, что концентрации витаминов С и Е в ПК и ВГЖ у пациентов с ПОУГ значительно снижены по сравнению с таковыми в контрольной группе здоровых добровольцев [2, 20].

В настоящее время в патогенезе ПОУГ активно изучается группа факторов, связанная с пожилым возрастом и сопутствующими сдвигами в метаболизме, в частности с изменениями в обмене липидов, продукции прогормона гепсидина (Нер) и транспортных белков, например транстиретина (transthyretin, TTR) и трансферрина.

Установлены статистически значимые различия показателей липидного обмена у больных глаукомой и здоровых лиц: увеличение триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) в группе, включающей случаи пре-глаукомы; увеличение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ТГ — в группе пациентов с начальной стадией процесса; снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и увеличение ТГ — у больных с далеко зашедшей стадией ПОУГ. Обнаружено изменение липидного обмена при ПОУГ по типам гиперхолестеринемии и дислипидемии. При этом получены достоверные различия в состоянии показателей липидного спектра больных глаукомой по сравнению с таковыми в контрольной группе. Дислипидемия нарастает по мере прогрессирования глаукоматозного процесса [21].

S. Wang и X. Bao [3] провели метаанализ по изучению взаимосвязи дислипидемии и глаукомы. Результаты показали, что повышение уровня ТГ в крови на 10 mg/dL (95 %, CI = 0,009–0,024) увеличивает ВГД на 0,016 мм рт. ст.

Прогормон Нер — небольшой пептид, участвующий в метаболизме железа, синтезируется в печени. Показано, что Нер также экспрессируется в клетках Мюллера, фоторецепторных клетках и пигментном эпителии сетчатки. Продукция Нер тканями глаза позволила сделать вывод о существовании локальной внутриглазной регуляции обмена железа [22]. Отмечено, что концентрация Нер в ВГЖ у пациентов с ПОУГ значительно выше, чем в контрольной группе. При этом значимых различий между сывороточной концентрацией Нер у больных ПОУГ и группой контроля не обнаружено [23].

Транстиретин (TTR) — белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола. Выявлено, что

концентрации ТТР в ВГЖ у больных ПОУГ значительно выше, чем в контрольной группе. В результате проведения операционного анализа значение площади под кривой (AUC) составило 0,94, что дает основание отнести этот параметр к потенциально возможным биомаркерам ПОУГ [24].

Трансферрин — член большого семейства железосвязывающих транспортных белков, который принимает участие в метаболизме железа. В сочетании с другими биологически активными соединениями трансферрин регулирует рост и поддержание многих клеток переднего сегмента глаза, а также участвует в патофизиологических изменениях при глаукоме [25]. Зафиксирован повышенный уровень трансферрина в ВГЖ у пациентов с ПОУГ относительно группы контроля. Однако малая выборка оказалась недостаточной для проведения процедуры валидации параметра [26].

Вазоактивные соединения и факторы нарушения гемодинамики. Еще в 1967 г. А.Я. Буниным было показано, что для глаукомы характерен постоянный дефицит кровоснабжения тканей глаза, находящийся в прямой зависимости от стадии заболевания и степени компенсации офтальмотонуса [27, 28]. Ишемия приводит к дисфункции нейронов, изменяя их цитоскелет [29], происходит активация глутамат-кальциевого каскада, запуская апоптоз ГКС посредством эксайтотоксического феномена [30]. В литературе также есть сведения, подтверждающие снижение ретробульбарного кровотока при глаукоме, что связано с морфологическими изменениями ДЗН и СНВС [31–33]. Среди сосудистых факторов риска развития ПОУГ чаще всего указывают на сосудистую дисрегуляцию, вазоспастический синдром, нарушение ауторегуляции, системную гипотензию, изменение реологических свойств крови.

Факторы, регулирующие тонус сосудов. В настоящее время исследуются факторы, регулирующие тонус сосудов: эндотелин (endothelin 1, ET-1), оксид азота (NO) и его метаболиты, синтаза оксида азота (NO-synthase, NOS), асимметричный (asymmetric dimethylarginine, ADMA) и симметричный диметиларгинины (symmetric dimethylarginine, SDMA), факторы нарушения гемодинамики. Наиболее изученными из вышеперечисленных являются ET-1 и метаболиты NO. Эти соединения действуют как напрямую, так и опосредованно на тонус сосудистой стенки, регулируя тем самым кровенаполнение и, соответственно, питание различных структур глаза.

Наиболее изученным вазоактивным фактором при ПОУГ сегодня является ET-1 — мощный вазоконстрикторный пептид, продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов. Известно, что главным стимулом образования и секреции ET-1 является ишемия или оксидативный стресс. Избыток ET-1 в сочетании с супероксидами приводит к образованию пероксинитритов, которые нарушают функцию гемоглобина и вызывают гипоксию, усугубляя окси-

дентивный стресс и нарушение функции сосудистого эндотелия.

Установлено, что у больных ПОУГ содержание ET-1 в слезе повышено по сравнению со здоровыми людьми [34]. Концентрации ET-1 в ВГЖ у пациентов с ПОУГ при повышенном ВГД значительно превышали таковые у пациентов с глаукомой нормального давления (ГНД) [35], что свидетельствует о взаимосвязи между содержанием ET-1 в камерной влаге при глаукоме и уровнем ВГД.

Итоги метаанализа, проведенного S. Li и соавт. [4], позволили сделать вывод о том, что у пациентов с ГНД и ПОУГ содержание ET-1 в крови выше, чем в группе здорового контроля. Было выдвинуто предположение о важной роли этого пептида в сосудистой дисфункции при глаукоме и возможности потенциального использования ET-1 в качестве прогностического биомаркера ПОУГ.

L. Choritz и соавт. [36] показали, что концентрация ET-1 в ВГЖ значительно выше у больных с глаукомой, чем в группе контроля, однако в этой же работе при исследовании ПК указанной тенденции не наблюдалось. Результаты корреляционного анализа выявили статистически значимую умеренную положительную взаимосвязь между концентрацией ET-1 в ВГЖ и ВГД в общей группе исследуемых (больные с ПОУГ, псевдоэксфолиативной глаукомой и группа сравнения). Коэффициент корреляции $R = 0,394$, $R^2 = 0,155$ ($p < 0,001$).

S. Kunimatsu и соавт. [37] не выявили значимой корреляции между уровнем ET-1 в ПК у пациентов с глаукомой (ПОУГ, ГНД) и степенью изменения полей зрения (периметрический параметр mean deviation — MD), уровнем ВГД, рефракцией и возрастом.

Не обнаружено также корреляционных взаимосвязей концентрации ET-1 в ПК с показателями морфофункциональных методов исследования (СНВС, MD и pattern standard deviation (PSD) при ПОУГ, ГНД и первичной закрытоугольной глаукоме [38].

Следует подчеркнуть, что противоречивость данных, полученных разными исследователями, можно объяснить отсутствием в настоящее время надежных стандартизированных технологий определения ET-1 и сложностью преаналитического этапа лабораторной диагностики указанного пептида (подготовка пациента, забор крови, нестабильность ET-1). Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что при ПОУГ как с нормальным, так и с повышенным уровнем ВГД концентрация ET-1 на системном и локальном уровнях выше, чем у лиц без данной патологии. Эти результаты, как и выявленные корреляционные взаимосвязи эндотелина-1 с уровнем ВГД, представляют определенную перспективу для дальнейшей валидации ET-1.

Оксид азота (NO) и его метаболиты: нитриты (NO_2) и нитраты (NO_3). NO — важный вазоди-

лататор, продуцируемый эндотелием сосудов и являющийся высокореактивным свободным радикалом [39]. М. Erdurmus и соавт. [8] установили увеличение содержания NO в СК у пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой. Рядом исследователей выявлено достоверное повышение содержания NO в СК в I стадии болезни и в группе преглаукомы, однако не установлено четкой зависимости концентрации NO в крови от степени компенсации ВГД. При изучении динамики этого параметра в СЖ обнаружено, что его уровень постепенно увеличивается, начиная от стадии преглаукомы, и достигает максимума при III стадии заболевания. При этом удалось проследить четкую связь полученных изменений со стадией процесса и со степенью компенсации ВГД [11]. Показано также значимое повышение содержания NO в ВГЖ у пациентов с ПОУГ [10]. При этом уровни метаболита NO — NO₂ значительно снижены как в ВГЖ, так и ПК пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой [40].

В то же время уровень NO₃ в крови при преглаукоме и в I стадии ПОУГ изменялся незначительно, но при переходе к II и III стадиям достоверно снижался. Не установлено четкой зависимости полученных изменений от степени компенсации ВГД. Среднее содержание нитритов в СЖ имеет тенденцию к снижению в I–II стадии и при преглаукоме, но достоверно повышается на заключительных стадиях заболевания. Значительные изменения содержания метаболитов NO в СЖ выявляются при некомпенсированном офтальмотонусе [11].

Таким образом, из перечисленных факторов только NO имеет связь с уровнем ВГД, а его содержание повышается постепенно от стадии к стадии ПОУГ.

Следует обратить внимание, что NO и его метаболиты являются «короткоживущими» и требуют специализированного порядка забора биологического материала.

Ввиду разноплановых данных, представленных в ограниченном числе публикаций, сложностей преаналитического этапа (значительной нестабильности NO, что может служить источником большого количества ошибок в лабораторной диагностике; трудоемкости методов исследования), проведение процедуры валидации параметров данной группы для отнесения их к потенциально возможным биомаркерам ПОУГ на сегодняшний день является затруднительным.

NOS — ключевой регулятор изменений сопротивления в кровеносных сосудах, играет важную роль в межклеточном газообмене [41]. Основное количество NO в организме образуется под действием специальных ферментов — NO-синтаз. Показано, что при ПОУГ количество прооксидантного фермента NOS-2 в ВГЖ пациентов значительно выше, чем в контрольной группе [18].

ADMA — SDMA. ADMA превращает аргинин в NO. SDMA опосредованно ингибирует синтез NO.

Исследование ADMA и SDMA в СК у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы показало значительное увеличение уровней обоих факторов. Однако, несмотря на большую выборку (211 больных ПОУГ и 295 человек группы контроля), возможность перспективного использования данных факторов для валидации сомнительна ввиду сложности и высокой стоимости диагностических исследований (жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия) [42].

К группе факторов нарушения гемодинамики также относятся гомоцистеин (Hcy), гидроксипролин (Hyp) и гипоксия-индуцирующий фактор (HIF-1), которые влияют на свертываемость крови и участвуют в процессах запуска ангиогенеза.

Hcy представляет собой аминокислоту, которая обладает цитотоксическим и васкулопатическим действием, вызывает апоптоз ГКС, ОС и ишемию, изменения в структуре внеклеточного матрикса [43].

Hyp — заменимая протеиногенная аминокислота, предшественник пролина, который в свою очередь необходим для производства коллагена. В литературе имеются данные о том, что концентрация Hcy и Hyp у пациентов с ПОУГ в ВГЖ значительно выше, чем у контрольной группы, однако существенной разницы в уровнях Hcy и Hyp в ПК пациентов с ПОУГ и катарактой не отмечено [44].

A. Ghanem и соавт. [44] провели корреляционный анализ уровня Hcy или Hyp в ВГЖ и ПК и степени изменений поля зрения (Humphrey visual field analyzer) и не обнаружили существенных статистически значимых взаимосвязей.

Клинические наблюдения показали наличие аномалии сосудов сетчатки и нарушение кровотока в головке зрительного нерва (ГЗН), что может являться причиной выработки факторов гипоксии, приводящих к гибели ГКС [45]. Клеточный ответ на пониженные уровни кислорода опосредуется регулятором транскрипции HIF-1. Этот белок играет ключевую роль в регулировании ангиогенеза (экспрессии VEGF и эритропоэтина).

Данные иммуногистохимического исследования тканей глаз, полученных от пациентов с ПОУГ и лиц без данной офтальмопатологии, скончавшихся по причине острой сердечно-сосудистой катастрофы, продемонстрировали усиленную экспрессию HIF-1α в сетчатке и ГЗН при глаукоме по сравнению с «контролем». Кроме того, результаты анализа выявили взаимосвязь повышенной экспрессии HIF-1α в глазах и локальных дефектов полей зрения у пациентов с ПОУГ при жизни [46].

Иммунологические факторы. Цитокины. Как известно, фундаментальные работы в эксперименте показали важнейшую роль провоспалительных цитокинов в патогенезе глаукомы [5], в частности поражении ЗН [47, 48], и явились мощным стимулом для исследования этих медиаторов в клинике.

Наиболее изученными факторами из этой груп-

пы являются интерлейкины (IL-1 β), интерфероны (IFN- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), семейство трансформирующего фактора роста бета (TGF- β).

Установлено, что содержание провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , TNF- α) в СЖ у пациентов с подозрением на глаукому, с начальной, а также развитой стадиями ПОУГ достоверно повышено по сравнению с группой здоровых лиц; при этом локальные концентрации IL-1 β и TNF- α нарастают по мере прогрессирования заболевания. Уровень IL-17 в СЖ был достоверно выше только в группе больных с развитой стадией [49].

Очень важным результатом этой работы [49] стали обнаруженные корреляционные взаимосвязи между концентрациями IL-1 β , IFN- γ , TNF- α в СЖ пациентов и параметрами ОКТ: показано, что уменьшение толщины СНВС и площади НРП коррелирует с повышенными уровнями этих цитокинов, а объема НРП — с увеличением уровня IFN- γ .

Полученные данные свидетельствуют о потенциальной информативности IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , определяемых в СЖ, однако не являются достаточными для валидации этих параметров как биомаркеров развития оптической нейропатии при ПОУГ и нуждаются в проведении масштабных работ, включающих исследование в более широких клинических выборках, соответствующих условиям проведения операционного анализа.

Приведенные выше данные, касающиеся определения цитокинов на системном и локальном уровнях при ПОУГ, согласуются с результатами, полученными О.С. Слеповой и соавт. [50] (в этой работе не представлены результаты клинико-инструментальных исследований пациентов), а также Е.В. Маркеловой и соавт. [51].

TNF- α — многофункциональный провоспалительный цитокин, связанный с ишемией ткани и повреждением нейронов при ПОУГ. А. Kondkar и соавт. [52] показали, что средний уровень TNF- α в системном кровотоке у больных ПОУГ значительно повышен по сравнению с контрольной группой, и представили доказательства (на основании логистического регрессионного анализа), что риск развития ПОУГ более существенно связан с уровнем TNF- α , чем с возрастом и полом.

При проведении операционного анализа было показано, что площадь кривой ROC (AUC) = 0,625 (95 %, CI = 0,526–0,724) являлась статистически значимой ($p = 0,014$), но демонстрировала слабую дискриминационную способность для сравнения пациентов с ПОУГ (51 больной) и контрольной группы (88 здоровых лиц). Авторами не было найдено значимой корреляции сывороточного уровня TNF- α с возрастом, уровнем ВГД и соотношением Э/Д [52].

В настоящее время обсуждается место гуморального звена специфического иммунитета в развитии ПОУГ, в частности активно изучаемых аутоанти-

тел (АТ), играющих важную роль индуктора патологического процесса. В литературе эта группа потенциальных маркеров включает сывороточные аутоантитела к NSE, гликозаминогликанам, белкам теплового шока, к широкому спектру антигенов сетчатки и ЗН.

По данным I. Maruyama и соавт. [53], примерно у 20 % пациентов с ПОУГ в СК обнаруживаются аутоантитела к neuron-specific enolase (NSE). Определение аутоантител к NSE в СК, по мнению Y. Ikeda и соавт. [54], может быть клинически полезно для прогнозирования прогрессирования изменений полей зрения у пациентов с ПОУГ.

В работе G. Tezel и соавт. [55] показано, что уровни АТ к гликозаминогликанам в СК больных с глаукомой значительно выше, чем в группе контроля. М. Wax и соавт. [56] представили данные, касающиеся целого ряда АТ, имеющих, как полагают, связь с ПОУГ и ГНД: более высокие титры АТ против HSP 27, human/bacterial HSP 60 (белков теплового шока), alpha B-crystallin в крови у пациентов с ГНД и ПОУГ. Так, титры для всех антител к белкам теплового шока, определяемых методом ELISA, были статистически значимо выше у пациентов с ГНД и ПОУГ, чем у лиц контрольной группы. Однако исследователям не удалось выявить связь между уровнем АТ и степенью глаукоматозного повреждения ДЗН.

Факторы апоптоза, повреждения и регенерации нервной ткани. Как один из механизмов, повреждающих ЗН при глаукоме, в последние годы рассматривается апоптоз — генетически детерминированная программируемая физиологическая гибель клеток.

Ряд молекулярных участников, таких как каспазы, Fas-рецептор (sFas/Apo-1), Fas-лиганд (sFasL), обсуждается в качестве возможных биомаркеров апоптоза при ПОУГ. Так, методом двухмерного гель-электрофореза показано значительное увеличение каспазы 14 в ВГЖ по сравнению с группой контроля [26].

Одним из мембранных клеточных рецепторов, ответственных за контролируемый тканевый гомеостаз и иммунный ответ, является Fas-рецептор (Fas/Apo-1). Кроме него, на поверхности многих клеток имеется другой мембранный белок — Fas-лиганд (FasL), который является основным индуктором апоптоза в клетках [57]. При взаимодействии sFas/Apo-1 и FasL в клетке запускается программа апоптотической гибели.

FasL существует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой, отщепляемой от клетки с помощью металлопротеиназ. Растворимая форма человеческого sFasL, находящаяся в биологических жидкостях, сохраняет свою активность.

Выявлено, что средняя концентрация sFas/Apo-1 в ВГЖ у больных ПОУГ достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля [58]. Работы О.С. Слеповой и соавт. [57] показали направленное снижение уровня sFas/Apo-1 в СЖ пациентов с

ПОУГ по мере усугубления заболевания. Установлено, что показатели ослабления светочувствительности сетчатки (низкий индекс mean sensitivity — MS) и увеличение площади скотом (высокий индекс MD) ассоциируются с минимальными уровнями sFas/Apo-1 и максимальными sFasL в СЖ [57].

В литературе изучаются факторы повреждения и регенерации нервной ткани, образующиеся в ответ на стресс-реакцию. Один из них, нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), стимулирует рост нервной ткани, влияет на метаболизм и внутреннюю структуру нейронов. Исследователи доказали, что уровень BDNF в сыворотке крови больных ПОУГ выше, чем у здоровых лиц [59].

А.Ф. Габдрахманова и соавт. [60] установили, что концентрации BDNF в СЖ у пациентов с ПОУГ I–IV стадий (25 пациентов, 50 глаз) значимо превышали аналогичные показатели в группе контроля (6 человек, 12 образцов СЖ), достоверно увеличиваясь от II к III стадии болезни [60]. При проведении корреляционного анализа уровня BDNF в СЖ и остроты зрения пациентов обнаружена статистически значимая умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,31$, $p < 0,05$). По мере снижения зрения наблюдается компенсаторное увеличение локального содержания BDNF. Особо отметим, что в этой работе показана отрицательная корреляция нейротрофического фактора и показателя суммарного поля зрения.

Аналогичные данные представлены в работе А.А. Шпак и соавт. [61]. Исследователями показан статистически значимый прогрессивный рост уровня BDNF в ВГЖ пациентов по мере прогрессирования заболевания, повышение концентрации этого пептида в СЖ и СК больных на II–IV стадиях ПОУГ. Выявлена достоверная обратная корреляция содержания BDNF в ВГЖ с периметрическим индексом (visual field index — VFI) [61].

Гликолитический фермент — нейронспецифическая энзолаза, присутствующая во всех клетках человеческого организма, является надежным критерием нейрональной деструкции. Установлено, что уровни NSE в СЖ у пациентов с ПОУГ I–IV стадий значимо выше, чем в группе контроля. Показано нарастание содержания NSE от I к III стадии болезни [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря активным исследованиям механизмов развития глаукоматозной оптической нейропатии, внедрению высокочувствительных аналитических технологий, появилась возможность проводить работы по определению патогенетически ориентированных параметров заболевания. При этом, несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день нет достаточных данных для валидации потенциальных биомаркеров нейродегенерации. Корреляционный анализ ряда параме-

тров лабораторных и клинко-инструментальных исследований показал взаимосвязи, позволяющие считать потенциальными биомаркерами развития заболевания целый ряд иммунологических и биохимических показателей при условии проведения дальнейших масштабных исследований с определением значимости этих показателей в диагностике и прогнозе течения оптиконеуропатии при ПОУГ.

Литература/References

1. Киселева О.А., Балацкая Н.В., Бессмертный А.М., Котелин В.И. Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 74–82. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82 [Kiseleva O.A., Balatskaya N.V., Bessmertny A.M., Kotelin V.I. Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 74–82 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82]
2. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. Curr. Eye Res. 2014; 39 (8): 823–9. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.556299>
3. Wang S., Bao X. Hyperlipidemia, blood lipid level, and the risk of glaucoma: A Meta-Analysis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (4): 1028–43. doi:10.1167/iov.18-25845
4. Li S., Zhang A., Cao W., Sun X. Elevated plasma endothelin-1 levels in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. Journal of ophthalmology. 2016; 2016: 2678017. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2678017>
5. Gramlich O.W., Beck S., Hohenstein-Blaule N.V.T., et al. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina. PloS One. 2013; 8 (2): e57557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057557>
6. Yildirim O., Ateş N.A., Ercan B., et al. Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. Eye. 2005; 19 (5): 580. doi: 10.1038/sj.eye.6701565
7. Rokicki W., Zalejska-Fiolk J., Pojda-Wilczek D., et al. Differences in serum oxidative status between glaucomatous and nonglaucomatous cataract patients. BMC ophthalmology. 2017; 17 (1): 13. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0409-3>
8. Erdurmus M., Yagci R., Ahs O., et al. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. Curr. Eye Res. 2011; 36 (8): 713–8. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.584370>
9. Nucci C., Di Pierro D., Varesi C., et al. Increased malondialdehyde concentration and reduced total antioxidant capacity in aqueous humor and blood samples from patients with glaucoma. Mol. Vis. 2013; 19: 1841. PMID: 23946639
10. Zanon-Moreno V., Pons S., Gallego-Pinazo R., et al. Involvement of nitric oxide and other molecules with redox potential in primary open angle glaucoma. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2008; 83: 365–72.
11. Опенкова Е.Ю., Коробейникова Э.Н., Рыкун В.С., Винькова Г.А. Анализ состояния биохимических показателей в сыворотке крови и слезной жидкости у больных первичной открытоугольной глаукомой. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 5: 8–11. [Openkova E.Yu., Korobeynikova E.N., Rykun V.S., Vin'kova G.A. Analysis of the state of biochemical parameters in the serum and tear fluid in patients with primary open-angle glaucoma. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013; 5: 8–11 (in Russian)].
12. Ghanem A.A., Arafa L.F., El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2010; 35 (4): 295–301. <https://doi.org/10.3109/02713680903548970>
13. Балацкая Н.В., Фролков В.К., Киселева Т.Н. Состояние системы антиоксидантной защиты у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации при проведении фотодинамической терапии. Вестник восстановительной медицины. 2008; 6: 92–5. [Balatskaya N.V., Frolkov V.K., Kiseleva T.N. The state of the antioxidant defense system in patients with neovascular age-related macular degeneration during photodynamic therapy. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2008; 6: 92–5 (in Russian)].
14. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 98–105. eLibrary

- ID: 22921998 [Erichiev V.P., Egorov E.A. Pathogenesis of primary open angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 98–105 (in Russian). eLibrary ID: 22921998].
15. Mousa A., Kondkar A.A., Al-Obeidan S.A., et al. Association of total antioxidants level with glaucoma type and severity. Saudi medical journal. 2015; 36 (6): 671. doi: 10.15537/smj.2015.6.10697
 16. Abu-Amero K.K., Kondkar A.A., Mousa A., Osman E.A., Al-Obeidan S.A. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2013; 38 (9): 959–64. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.794246>
 17. Enghild J.J., Thøgersen I.B., Oury T.D., et al. The heparin-binding domain of extracellular superoxide dismutase is proteolytically processed intracellularly during biosynthesis. J. Biol. Chem. 1999; 274 (21): 14818–22. doi: 10.1074/jbc.274.21.14818
 18. Bagnis A., Izzotti A., Centofanti M., Sacca S.C., et al. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. Exp. Eye Res. 2012; 103: 55–62. doi: 10.1016/j.exer.2012.07.011
 19. Rokicki W., Zaleska-Fiolka J., Pojda-Wilczek D., Kabiesz A., Majewski W. Oxidative stress in the red blood cells of patients with primary open-angle glaucoma. Clinical hemorheology and microcirculation. 2016; 62 (4): 369–78. doi: 10.3233/CH-152029
 20. Zanon-Moreno V., Asensio-Marquez E.M., Ciancotti-Oliver L., et al. Effects of polymorphisms in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. Mol. Vis. 2013; 19: 231. PMID: 23401652
 21. Винькова Г.А. Изучение липидного профиля у больных первичной открытоугольной глаукомой. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2014; (5–2): 203–5. [Vin'kova G.A. Study of the lipid profile in patients with primary open-angle glaucoma. Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk. 2014; (5–2): 203–5 (in Russian)].
 22. Gnana-Prakasam J.P., Martin P.M., Mysona B.A., et al. Hepcidin expression in mouse retina and its regulation via lipopolysaccharide/Toll-like receptor-4 pathway independent of Hfe. Biochem. J. 2008; 411 (1): 79–88. doi: 10.1042/BJ20071377
 23. Sorkhabi R., Ghorbanihaghjo A., Javazadeh A., Motlagh B.F., Ahari S.S. Aqueous humor hepcidin prohormone levels in patients with primary open angle glaucoma. Mol. Vis. 2010; 16: 1832. PMID: 21031015
 24. Grus F.H., Joachim S.C., Sandmann S., et al. Transthyretin and complex protein pattern in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. Mol. Vis. 2008; 14: 1437. PMID: 18682810
 25. Tripathi R.C., Borishuth N.S., Tripathi B.J., Gotsis S.S. Quantitative and qualitative analyses of transferrin in aqueous humor from patients with primary and secondary glaucomas. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1992; 33 (10): 2866–73. PMID: 1526736
 26. Duan X., Xue P., Wang N., et al. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma. Mol. Vis. 2010; 16: 2839. PMID: 21203405
 27. Бунин А.Я. Исследование гемодинамики глаз у больных глаукомой. Вестник офтальмологии. 1967; 1: 31–3. [Bunin A.Ya. The study of hemodynamics of the eye in patients with glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 1967; 1: 31–3 (in Russian)].
 28. Бунин А.Я. Гемодинамика глаз и методы ее исследования. Москва: Медицина; 1971. [Bunin A.Ya. Hemodynamics of the eye and methods of its research. Moscow: Meditsina; 1971 (in Russian)].
 29. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Bass L., et al. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51 (6): 3019–28. doi: 10.1167/iovs.09-4692
 30. Romano C., Price M.T., Almlil T., Olney J.W. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998; 39 (2): 416–23.
 31. Januleviciene I., Sliesoraityte I., Siesky B., Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. Acta Ophthalmol. 2008; 86 (5): 552–7. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01091.x
 32. Kargi S.H., Altin R., Koksall M., et al. Retinal nerve fiber layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eye. 2005; 19 (5): 575–9. doi: 10.1038/sj.eye.6701582
 33. Kurysheva N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., et al. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2017; 42 (3): 411–7. doi: 10.1080/02713683.2016.1184281
 34. Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В., Давыдова Н.Г., Чеснокова Н.Б. Эндотелины в слезной жидкости больных с первичной открытоугольной глаукомой как маркеры и предикторы тяжести глаукоматозного процесса. Современные технологии в офтальмологии. 2018; 3: 86–8. [Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigor'ev A.V., Davydova N.G., Chesnokova N.B. Endothelin in the lacrimal fluid of patients with primary open-angle glaucoma as markers and predictors of the severity of the glaucomatous process. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2018; 3: 86–8 (in Russian). OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru:article27924].
 35. Tezel G., Kass M.A., Kolker A.E., Becker B., Wax M.B. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. Journal Glaucoma. 1997; 6 (2): 83–9. PMID: 9098815.
 36. Choritz L., Machert M., Thieme H. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (11): 7336–42. doi: 10.1167/iovs.12-10216
 37. Kunitatsu S., Mayama C., Tomidokoro A., Araie M. Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. Curr. Eye Res. 2006; 31 (9): 727–31. <https://doi.org/10.1080/02713680600837382>
 38. Chen H.Y., Chang Y.C., Chen W.C., Lane H.Y. Association between plasma endothelin-1 and severity of different types of glaucoma. Journal of glaucoma. 2013; 22 (2): 117–22. doi: 10.1097/IJG.0b013e31822e8c65
 39. Moreno M.C., Campanelli J., Sande P., et al. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. Free Radic. Biol. Med. 2004; 37 (6): 803–12. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.001>
 40. Galassi F., Renieri G., Sodi A., et al. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (6): 757–60. doi: 10.1136/bjo.2003.028357
 41. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991; 43: 109–42.
 42. Javadiyan S., Burdon K.P., Whiting M.J., et al. Elevation of serum asymmetrical and symmetrical dimethylarginine in patients with advanced glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (4): 1923–7. doi: 10.1167/iovs.11-8420
 43. Turgut B., Kaya M., Arslan S., et al. Levels of circulating homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma. Clin. Interv. Aging. 2010; 5: 133. PMID: 20458351
 44. Ghanem A.A., Mady S.M., ElAwady H.E., Arafa L.F. Homocysteine and hydroxyproline levels in patients with primary open-angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2012; 37 (8): 712–8. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.669512>
 45. Krishna Vadlapatla R., Dutt Vadlapudi A., Mitra A.K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a potential target for intervention in ocular neovascular diseases. Current drug targets. 2013; 14 (8): 919–35.
 46. Tezel G., Wax M.B. Hypoxia-inducible factor 1α in the glaucomatous retina and optic nerve head. Arch. Ophthalmol. 2004; 122 (9): 1348–56. doi: 10.1001/archophth.122.9.1348
 47. Kitaoka Y., Kitaoka Y., Kwong J.M., et al. TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor kappa B p65. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006; 47 (4): 1448–57. doi: 10.1167/iovs.05-0299
 48. Abcouwer S.F., Shanmugam S., Gomez P.F., et al. Effect of IL-1beta on survival and energy metabolism of R28 and RGC-5 retinal neurons. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008; 49 (12): 5581–92. doi: 10.1167/iovs.07-1032
 49. Барычева Л.Ю., Хайт Г.Я., Какулия М.Г., Берновская А.А., Какулия Д.М. Клинико-патогенетическое значение про- и противовоспалительных цитокинов в развитии первичной открытоугольной глаукомы. Современные проблемы науки и образования. 2017; 2: 54–5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26250>. [Barycheva L.Yu., Khayt G.Ya., Kakuliya M.G., Bernovskaya A.A., Kakuliya D.M. Clinical and pathogenetic significance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development of primary open-angle glaucoma. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; 2: 54–5 (in Russian). <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26250>].
 50. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 3–12. <https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004>. [Slepova O.S., Arapiev M.U., Lovpache D.N., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Specifics of local and systemic cytokine profile in healthy people of different ages and patients with early stage of primary open-angle glaucoma. Natsional'nyy zhurnal glaukoma. 2016; 15 (1): 3–12 (in Russian). <https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004>].
 51. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Догадова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком. Фундаментальные исследования. 2014; 2: 110–6. [Markelova E.V., Kirienko A.V., Chikalovets I.V., Dogadova L.P.

- Characteristics of the cytokine system and its role in the pathogenesis of primary glaucoma. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 2: 110–6 (in Russian)].
52. *Kondkar A.A., Sultan T., Almobarak F.A., et al.* Association of increased levels of plasma tumor necrosis factor alpha with primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ). 2018; 12: 701. doi: 10.2147/OPTH.S162999
 53. *Maruyama I., Ohguro H., Ikeda Y.* Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against γ -enolase found in glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (7): 1657–65. PMID:10845582
 54. *Ikeda Y., Maruyama I., Nakazawa M., Ohguro H.* Clinical significance of serum antibody against neuron-specific enolase in glaucoma patients. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2002; 46 (1): 13–7. PMID: 11853708
 55. *Tezel G., Edward D.P., Wax M.B.* Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117 (7): 917–24. doi:10.1001/archoph.117.7.917
 56. *Wax M.B., Tezel G., Kawase K., Kitazawa Y.* Serum autoantibodies to heat shock proteins in glaucoma patients from Japan and the United States. *Ophthalmology*. 2001; 108 (2): 296–302. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00525-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00525-X)
 57. *Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловпаче Д.Н.* Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. *Вестник офтальмологии*. 2012; 128 (4): 27–31. [*Slepova O.S., Frolov M.A., Morozova N.S., Frolov A.M., Lovpache D.N.* Markers of Fas-mediated apoptosis in primary open-angle glaucoma and opportunities of their pharmacological correction. *Vestnik oftal'mologii*. 2012; 128 (4): 27–31 (in Russian)].
 58. *Razeghinejad M.R., Kamali-Sarvestani E.* Aqueous humor levels of soluble Fas and Fas-ligand in patients with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Iranian Journal of Immunology*. 2007; 4 (4): 215–9.
 59. *Ghaffariyeh A., Honarpisheh N., Heidari M.H., Puyan S., Abasov F.* Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optom. Vis. Sci.* 2011; 88 (1): 80–5. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181fc329f
 60. *Габдрахманова А.Ф., Азнабаева Л.Ф., Курбанов С.А., Абизильдина Г.Ш.* Молекулярные механизмы нейродегенерации при первичной открытоугольной глаукоме. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13; 1 (73): 61–5. [*Gabdrakhmanova A.F., Aznabaeva L.F., Kurbanov S.A., Abizgil'dina G.Sh.* Molecular mechanisms of neurodegeneration in primary open-angle glaucoma. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2018; 13; 1 (73): 61–5 (in Russian)].
 61. *Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В.* Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение 2. Нейротрофический фактор головного мозга. *Офтальмохирургия*. 2018; 4: 46–51. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-46-51>. [*Shpak A.A., Gekht A.B., Druzhkova T.A., Kozlova K.I., Gulyaeva N.V.* Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Part 2. Brain-derived neurotrophic factor. *Oftal'mokhirurgiya*. 2018; 4: 46–51 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-46-51>].

Вклад авторов в работу: О.А. Киселева, Н.В. Балацкая — идея и концепция обзора, финальное редактирование статьи; А.М. Бессмертный, Л.В. Якубова — анализ литературы, написание статьи; В.И. Котелин — сбор литературы, написание статьи

Поступила: 02.06.2019

Переработана: 12.07.2019

Принята к печати: 07.10.2019

Originally received: 02.06.2019

Final revision: 12.07.2019

Accepted: 07.10.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Ольга Александровна Киселева, д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

Наталья Владимировна Балацкая, канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Александр Маркович Бессмертный, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Лия Вагизовна Якубова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Владислав Игоревич Котелин, аспирант отдела глаукомы

Для контактов: Александр Маркович Бессмертный, bessmeram@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Olga A. Kiseleva, Dr. of Med. Sci., head, glaucoma department

Natalia V. Balatskaya, Cand. of Med. Sci., head, department of immunology and virology

Aleksander M. Bessmertny, Dr. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

Lia V. Yakubova, Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

Vladislav I. Kotelin, Ph.D. student, glaucoma department

Contact information: Aleksander M. Bessmertny, bessmeram@gmail.com