



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-164-171>

Экспериментальные модели глаукомы

О.Н. Онуфрийчук¹, И.Р. Газизова², А.В. Куроедов^{3, 4} ✉, А.В. Селезнев⁵, А.Ю. Брежнев⁶

¹ ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, ул. Парковая, д. 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Россия

² ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

³ ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ул. Большая Оленья, владение 8а, Москва, 107014, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

Моделирование глаукомного процесса является одной из сложных задач офтальмологии. Связано это в первую очередь с тем, что до сих пор не определены основные причины возникновения и прогрессирования глаукомы. Многочисленные экспериментальные исследования в своей основе моделируют офтальмогипертензию. Однако существуют формы глаукомы, которые не зависят от уровня внутриглазного давления. Идеальной моделью глаукомы считается модель с развитием характерного симптомокомплекса, в котором ключевым симптомом являлась бы медленно прогрессирующая экскавация диска зрительного нерва. Но с учетом новых знаний о патогенезе нейродегенеративных изменений при глаукоме к этой модели необходимо добавить и возможность изучения головного мозга, сосудистых факторов прогрессирования, уровня нейромедиаторов, трофических факторов и т. д. В обзоре представлены модели глауком на различных экспериментальных животных с целью определения наиболее адекватной модели для изучения патогенеза глаукомного процесса.

Ключевые слова: экстраполяция; модели глаукомы; экспериментальные животные

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Брежнев А.Ю. Экспериментальные модели глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 164–71. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-164-171>

Experimental models of glaucoma

Oleg N. Onufriichuk¹, Ilmira R. Gazizova², Alexander V. Kuroyedov^{3, 4} ✉, Alexey V. Seleznev⁵, Andrey Yu. Brezhnev⁶

¹ Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64-68 Parkovaya st., Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russia

² N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 9, Akademika Pavlova st., 197376, Saint-Petersburg, Russia

³ Mandryka Central Clinical Hospital, 8a, Bol'shaya Olen'ya St., Moscow, 107014, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetevskiy av., Ivanovo, 153012, Russia

⁶ Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

akuroyedov@hotmail.com

Glaucomatous process modeling is one of the challenges in ophthalmology. And this is due primarily to the fact that, so far, the main reasons for the onset and progression of glaucoma. Numerous works on experimental research in its core model ocular. However, there are forms of glaucoma, which are independent of the level of intraocular pressure. Ideal model of glaucoma is considered a model with the develop-

ment of the characteristic symptom in which a key symptom is a slowly progressive excavation of the optic nerve. But given the new knowledge in the pathogenesis of neurodegenerative changes in glaucoma in this model should be added and the opportunity to study the brain, vascular factors of progression, the level of neurotransmitters, trophic factors, etc. Therefore, we tried to make the analysis of models of glaucoma in various experimental animals and determine the most appropriate model for studying the pathogenesis of glaucoma.

Keywords: extrapolation; models of glaucoma; the experimental animals

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: Onufriichuk O.N., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V., Brezhnev A.Yu. Experimental Models of Glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2020; 2021; 14 (4): 164-71 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-164-171>

Глаукома — одно из наиболее распространенных прогрессирующих заболеваний с многофакторной этиологией и сложным многоуровневым патогенезом, которое приводит к тяжелым необратимым последствиям для зрения. Современное изучение глаукомы требует мультидисциплинарного подхода и невозможно без моделирования различных звеньев глаукомного процесса. С учетом новых знаний о патогенезе нейродегенеративных изменений при глаукоме необходима такая модель, которая позволяет также изучать головной мозг, сосудистые и трофические факторы, нейромедиаторы и другие факторы. Обзор является попыткой обобщения данных литературы об основных экспериментальных моделях глаукомы на различных животных с целью определения наиболее адекватных из них для изучения патогенеза глаукомного процесса.

При выборе модели необходимо учитывать критерии экстраполяции данных экспериментов. Под экстраполяцией в данном случае понимается перенос на человека результатов экспериментальных медико-биологических исследований на животных. Экспериментальные исследования и моделирование патологических процессов широко используются в различных областях медицины и биологии: в нормальной и патологической физиологии, биохимии, фармакологии, радиобиологии, авиационной, космической и военной медицине [1–9]. Основанием для использования животных для моделирования болезни является необходимость уточнения факторов или механизмов патогенеза и определения коэффициентов подобия для переноса результатов воздействия с биологической модели (лабораторного животного) на человека. Следующий шаг — апробация препаратов и способов лечения на животных на основании полученных знаний о патогенезе.

Моделирование глаукомы. Интерес к моделированию глаукомы неуклонно возрастает. На 28.05.2020 база <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> включала 3315 публикаций по запросу experimental models of glaucoma. Первая относится к 1962 г. и посвящена влиянию внутриглазного давления (ВГД) на глаукомный диск зрительного нерва (ДЗН) [10].

История экспериментальных исследований при глаукоме в нашей стране насчитывает почти полтора века. Экспериментальному и клинко-экспериментальному изучению сложных вопросов глаукомы посвящены докторские диссертации Л.Г. Беллярминова (1886), С.К. Ляховича (1893), С.С. Головина (1895), В.А. Хвалынского (1897), П.А. Зеленского (1899), А.И. Энгельмана (1902), А.Н. Выходцева (1907), А.С. Батырева (1908), Н.Р. Шенгер (1914), А.П. Нестерова (1963), Т.В. Шлопак (1964), А.Я. Бунина (1965), Н.А. Матвеевой (1965), З.М. Скрипченко (1965), А.Е. Шевалева (1965), А.С. Смелковского (1966), В.С. Яценцова (1967), Э.С. Годозе (1969), С.М. Добровой (1969), А.Н. Микаэлян (1969), Д.С. Кроль (1970), В.М. Пантиелевой (1972), Ю.К. Падалкина (1972), Д.Г. Плюшко (1972),

Е.И. Устиновой (1973), Т.У. Горгиладзе (1974), Е.И. Ключевой (1974), Ю.М. Корецкой (1976), Е.А. Егорова (1983), Л.В. Коссовского (1983), Г.И. Должич (1986), В.М. Петухова (1988), В.Ф. Шмырёвой (1988), А.Т. Алексидзе (1989), О.И. Лебедева (1990), Н.В. Косых (1992), Б.И. Вагина (1994), И.Р. Газизовой (2013), Н.А. Поздеевой (2014), Л.Л. Арутюнян (2016), С.Ю. Петрова (2017) и других. Многие отечественные экспериментальные работы в этой области носят междисциплинарный характер и посвящены исследованию связи глаукомы и головного мозга. Изучались изменения ВГД при травме коры полушария большого мозга кролика, декорткации животного, стимуляции разных отделов гипоталамуса [11], длительном внутривенном введении адреналина [12], раздражении гиппокампа электрическим током [11], введении адреналина, угнетении функции щитовидной железы и кастрации кроликов, генерации патологически усиленного возбуждения в структурах лимбической системы у 155 кроликов [11].

Современный эксперимент должен быть тщательно спланирован, с составлением подробного протокола [13, 14]. При создании экспериментальной модели на животных необходимо стремиться к соблюдению «принципа трех R», где Reduce — уменьшение количества используемых животных; Replace — замена живого животного альтернативными экспериментальными методами; Refine — усовершенствование методов для минимизации страданий животных. Принципы основаны на биоэтических стандартах, принятых комитетами по этике в разных странах мира с целью сведения к минимуму страданий и вреда для животных [15].

Эксперименты на животных должны быть одобрены национальными комитетами по уходу за животными, соответствовать Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей [16], заявлению Ассоциации исследователей в области зрения и офтальмологии (The Association for Research in Vision and Ophthalmology, ARVO) об использовании животных в офтальмологических и зрительных исследованиях, рекомендациям комитетов по содержанию и использованию животных (Institutional Animal Care and Use Committees, IACUCs) [17] или другим правилам, принятым в каждой стране. Обязательными условиями является анестезия, соблюдение правил асептики, антисептики и эвтаназии.

Основные методы экспериментальной гипертензии. *Лазерная фотокоагуляция трабекулярной мембраны (ТМ).* Выбор модели определяется целью: для изучения гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) коагулируют ТМ и склеральные вены, а для изучения медикаментозной нейропротекции коагулируют ТМ. Эффект аргонного лазера зависит от пигментации. Для его усиления в переднюю камеру (ПК) вводят частицы пигмента или используют пигментированных лабораторных крыс линии Вистар. Лазерная коагуляция (ЛК)

с парацентезом ПК приводит к выраженному повышению уровня ВГД через 3 нед. Недостатками метода являются воспаление, ишемия, помутнение роговицы. Лазерная модель глаукомы у обезьян близка к глаукоме человека. При 3 лазерных воздействиях повышение ВГД через 7 дней достигается в 60 %, но имеется ряд недостатков: развитие осложнений в виде периферических синехий, гифемы, отека роговицы, а также высокая стоимость эксперимента. Для контроля продолжительности и диапазона повышения уровня ВГД можно модулировать интенсивность, продолжительность и количество лазеркоагулятов [18].

Инъекция гипертонического солевого раствора в эписклеральные вены. Введение 50 мкл в собирательные вены вызывает склероз ТМ и повреждение зрительного нерва (ЗН) у крыс. Недостатки модели: необходимость повторных инъекций, технические сложности (потребность в микроиглах, кольцах для подъема давления в водяных венах, выполнение канотомии, анестезии), отсроченное развитие эффекта — через 7–10 дней, большая вариабельность уровня ВГД; по сравнению с лазерной моделью офтальмогипертензия сохраняется дольше; подходит для изучения гибели ГКС, дегенерации ЗН и электроретинографии (ЭРГ), лучше всего подходит для изучения нейропротекции, но нет модели на мышах и очень сложно выполнить [19].

Каутеризация эписклеральных вен. Применяется у мышей и свиней, значительно повышает уровень ВГД, но необходима коагуляция не менее 2 вен. Повышает венозное давление и затрудняет отток внутриглазной жидкости (ВГЖ), вызывает гибель 4 % ГКС в неделю [20].

Наложение циркулярного нейлонового шва на экватор глаза. Вызывает умеренный эффект у крыс и мышей на несколько месяцев, затем необходимо повторное вмешательство [21].

Местное, периокулярное, системное, ингаляционное введение стероидов. Эффект развивается через часы — одни сутки, обратимый, но может быть необратимым, точный механизм недостаточно изучен, объясняется увеличением сопротивления ТМ вследствие стабилизации лизосомальных мембран, накопления в ТМ полимеризованных гликозаминогликанов, увеличения экспрессии фибронектина, эластина, и ламинина [22]. Подобная глаукома возможна у человека при ятрогенном воздействии. Наиболее удачная модель выполнена на новозеландских кроликах, имеет большое клиническое, морфологическое и молекулярное подобие с глаукомой человека [20, 23, 24].

Инъекция веществ в ПК для блокирования путей оттока. Инъекция в ПК глаза крысы и кролика 25 мкл 1%-ной гиалуроновой кислоты вызывает офтальмогипертензию длительностью 1–2 нед. Метод дешевый, легко воспроизводимый, эффективный, может применяться длительно. Недостатками являются риск повреждения радужки, кровоизлияния [25, 26].

Индукция реперфузионной ишемии. Выполняется парацентез ПК иглой 30 G, через канюлю с высоты 150 см подается физраствор. Кровоток прекращается при нахождении раствора на высоте 110 см. После периода ишемии возникает острая офтальмогипертензия, приводящая к нейродегенерации и гибели ГКС. При длительности ишемии 60 мин уровень ВГД повышается до 70 мм рт. ст. [27].

Традиционно глаукомный процесс моделируют на разных видах животных [28–30]. Среди крупных животных — обезьяны [31], собаки, кошки [32, 33], свиньи [34]. Среди мелких — грызуны: крысы и мыши [35]. Глаукома у них может быть спонтанной и индуцированной. Данные экспериментальных исследований дают ценную информацию о патогенезе и методах лечения глаукомы, но все модели

имеют недостатки и полностью экстраполировать их данные на человека невозможно. Общими для всех видов глауком являются поражение ГКС, формирование экскавации ЗН, развитие дефектов поля зрения, прогрессирование глаукомной оптической нейропатии до полной слепоты и общий фактор риска развития и прогрессирования глаукомы — интолерантное ВГД. Каждая из описанных экспериментальных моделей глаукомы на разных животных имеет свои условия адекватного биологического моделирования, преимущества и недостатки, которые облегчают или затрудняют исследование.

Модели глаукомы у обезьян. Приматы имеют наибольшее сходство с человеком по многим фенотипическим признакам [36]. Один из них — подверженность обезьян практически всем болезням человека. В 1993 г. при исследовании популяции макак-резусов на предмет возрастных заболеваний заднего отдела глаза выявлены животные, больные глаукомой. Среди них были обезьяны с повышенным (≥ 21 мм рт. ст.) и с нормальными уровнями ВГД. В 40 % случаев глаукома наследована от матери. На глазном дне определялась глаукомная экскавация ДЗН. Регистрировалось снижение электрофизиологических показателей сетчатки и ЗН [37].

Попытки создания экспериментальной модели глаукомы у обезьян предпринимались намного раньше. Индуцированную глаукому у обезьян описали D. Gaasterland и S. Kupfer (1974) [38]. Для повышения уровня ВГД они коагулировали трабекулярную зону угла ПК аргоновым лазером через гониолинзу. Операция приводила к повышению уровня офтальмотонуса до 24–50 мм рт. ст. у 70 % животных. Офтальмогипертензия сохранялась до 25-го дня после коагуляции. Гистологическое исследование структуры сетчатки и ЗН после окончания эксперимента выявило истончение слоя нервных волокон сетчатки и атрофию ЗН. Эта модель экспериментальной глаукомы на обезьянах впоследствии использовалась неоднократно на протяжении многих лет для исследований патогенеза глаукомного процесса. Воспроизводство модели позволило изучить анатомические и функциональные изменения, происходящие в глаукомном глазу, и изучить возможные причины повышения ВГД [39–44].

H. Quigley и E. Addicks [45] разработали другую модель офтальмогипертензии и глаукомы у обезьян. Повышение ВГД вызывали блокадой оттока ВГЖ путем введения в ПК аутологичной эритроцитарной массы. Гистологическое исследование препаратов угла ПК показало имбибирование эритроцитами и гемосидерином. A. Weber и D. Zelenak [46] вызывали глаукому введением в переднюю камеру обезьян латексных микросфер. Модель также позволила получить характерный для глаукомы симптомокомплекс.

Моделирование глаукомы на обезьянах, благодаря высокому морфологическому и функциональному сродству обезьяны и человека, бесспорно, является наиболее адекватным для изучения патогенеза глаукомы. Оно удобно для исследования ГКС, структурных и функциональных изменений *in vivo* при начальной и хронической глаукоме [47]. Использование обезьян ограничено этическими соображениями и высокой стоимостью. Эксперименты на обезьянах требуют специальных вольеров, большого количества обученного персонала для ухода и работы с животными. Ограничивают применение этой модели также сложность геномных последовательностей, малодоступность трансгенных линий, сложность разработки экспериментов [18].

Моделирование глаукомы у собак. Для индукции глаукомы у собак применяют генетический метод. К преимуществам модели относят сходство экскавации ДЗН с чело-

веческим, легкость экспериментального повышения уровня ВГД. Ограничением модели является сложность разработки экспериментов [48]. У собак спонтанная глаукома выявлена в 1981 г., описана наследственная форма заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования у гончей собаки [49]. При разведении этой породы получена модель наследственной глаукомы у потомков. Патологический процесс у них характеризуется двусторонним повышением уровня ВГД, его колебаниями в «коридоре» от 30 до 40 мм рт. ст. и снижением оттока ВГЖ. Угол ПК в начале заболевания (2–4 года) был открыт, потом закрывался корнем радужки вследствие подвывиха хрусталика и смещения стекловидного тела. На глазном дне развивалась специфическая атрофия ЗН. Изучены мутации гена металлопротеиназы у гончих собак с целью определения его роли в патогенезе глаукомы [50]. Использование собак в качестве экспериментальных животных для моделирования глаукомы имеет ряд преимуществ. У них большие глаза, и поэтому легко проводить офтальмологическое обследование. Собак легко разводить в лабораторных условиях. Недостатки модели в том, что животные могут быть агрессивными. Немаловажно отсутствие склерального синуса у собак, что может исказить некоторые результаты исследований.

Моделирование глаукомы у крыс и мышей. Для моделирования глаукомы у грызунов применяют инъекции гипертонического солевого раствора в эписклеральные вены крысы, каутеризацию эписклеральных вен, лазерную фотокоагуляцию, реперфузионную ишемию, внутрикамерные инъекции гиалуроновой кислоты, внутрикамерные инъекции микросфер, генетический метод. Преимуществами модели являются сходство динамики артериального давления (АД) и экскавации ДЗН, экспериментальное повышение ВГД, простота обслуживания и обращения, простота разработки экспериментов, низкая стоимость. К ограничениям модели относят спонтанное повышение уровня ВГД, сложные генотипы последовательности [51].

Крысы. Известно большое количество работ с использованием модели глаукомы у крыс. Во многих моделях офтальмогипертензию индуцировали местным введением раствора дексаметазона. После 2-недельного введения глюкокортикоидов под конъюнктиву происходит повышение ВГД с развитием характерного глаукомного симптомокомплекса. Но данная модель приводит к развитию воспалительного процесса и необратимым пролиферативным изменениям в глазу. На этой модели изучено влияние гена миоцилина на развитие глаукомы. На фоне офтальмогипертензии уровень миоцилина и мРНК в трабекулярной зоне угла ПК и склеральном синусе был соизмерим с показателями интактных животных. Был сделан вывод, что уровень миоцилина непосредственно не связан с развитием офтальмогипертензии [52]. На данной модели апробировано терапевтическое действие многих препаратов для лечения глаукомы [53].

Описаны и другие модели глаукомы на крысах, например коагуляция эписклеральных вен с развитием характерного для глаукомы симптомокомплекса: повышения ВГД в среднем в 1,6 раза, атрофии и протрузии ДЗН. Выявлена прямая корреляция гибели ГКС и длительности офтальмогипертензии [54–57]. Существует модель глаукомы у крыс с блокированием оттока ВГЖ введением в ПК гиалуроновой кислоты [58].

Модели глаукомы на крысах, как и на мышях, имеют ряд преимуществ: легкость содержания и разведения грызунов в лабораторных условиях, возможность генетического моделирования заболевания и другие. Важно, что угол ПК у крыс имеет такое же анатомическое строение, как у чело-

века [59, 60]. При моделировании глаукомы у крыс развиваются характерные симптомы заболевания, очень схожие с таковыми у человека. Эти особенности весьма ценны для изучения не только механизмов развития глаукомы, но и апробации различных методов диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Однако данные экспериментов на крысах нельзя прямо экстраполировать на человека. Например, описан гипотензивный эффект некоторых препаратов у крыс и отсутствие подобного эффекта этих препаратов у человека [35].

Мыши. Эти грызуны также широко применяются для моделирования глаукомного процесса. Для этого с помощью специальных селективных и генетических методов выводят породы мышей с мутациями генов, определяющих возникновение и развитие глаукомы. Выведены мыши с мутациями гена в аллели *Tug423His*, кодирующей синтез миоцилина. Ген миоцилина аналогичен соответствующей человеческой мутации *MYOC Tug437His*, его экспрессия у мышей приводит к развитию глаукомы [61, 62]. Он также является одним из генов, приводящих к развитию ПОУГ у человека [63]. У таких трансгенных мышей в возрасте 18 мес выявлено, что под воздействием миоцилина происходит потеря около 20 % ГКС, атрофия аксонов ЗН, дистрофия эндотелиальных клеток трабекулярной зоны, умеренное и стойкое повышение ВГД [61].

Другой вид трансгенных мышей выведен с целью изучения роли коллагена типа I в патогенезе глаукомы. Для этого доставлен ген $\alpha 1$ с мутацией, который кодирует синтез субъединицы коллагена типа I. На модели показано постепенное повышение ВГД и его корреляция с атрофией ЗН. Авторы предположили существование связи между ВГД и состоянием соединительной ткани глазного яблока [64, 65].

Преимуществом модели глаукомы на мышях является высокая степень сродства геномов человека и мышей, позволяющая легко проводить генетические манипуляции по изменению генома мыши. Мышей легко разводить в лабораторных условиях, они не требуют большого и затратного ухода. К недостаткам модели относятся отсутствие решетчатой пластинки в ДЗН и очень маленькие размеры глазного яблока, что затрудняет клинические исследования офтальмологического статуса. Недостатки ограничивают создание адекватной модели экспериментальной глаукомы.

Моделирование глаукомы у кроликов. Для индукции глаукомы у кроликов применяют местное введение кортикостероидов, лазерную фотокоагуляцию, внутрикамерные инъекции гиалуроновой кислоты (вискоэластика) [26, 66]. Чаще всего используют длительное введение глюкокортикостероидов. Развитие офтальмогипертензии связывают с уменьшением оттока ВГЖ. Впоследствии формируются изменения, характерные для глаукомы [67, 68]. Морфологические и функциональные характеристики глаукомного процесса при введении стероидов детально описаны в работах [69–73]. Отмечено значительное повышение ВГД при длительном введении преднизолона у всех экспериментальных животных, которое приходило в норму после прекращения введения стероида. В другом исследовании показано повышение ВГД при субконъюнктивных инъекциях бетаметазона или введении α -химотрипсина в заднюю камеру, которое длилось 7 нед [74–76]. Преимуществом такой модели является повышение офтальмотонуса у всех животных до достаточно высокого уровня, что позволяет проследить его изменение в процессе терапии. Кролики неприхотливы в содержании и более доступны, чем другие крупные животные. Однако для получения высокого уровня ВГД необходимо длительное введение стероидов, что приводит к побочным

эффектам, вплоть до развития гнойной язвы роговицы или стероидной катаракты.

Есть модели офтальмогипертензии у кроликов с блокированием оттока ВГЖ. В ПК глаза вводят препараты, вызывающие склерозирование трабекулярной зоны угла ПК и повышение ВГД [77]. С этой же целью возможно введение в ПК вискоэластиков. Повышение значений офтальмотонуса в таких моделях глаукомы также приводит к характерным морфологическим изменениям заднего отрезка глазного яблока в виде потери ГКС и атрофии аксонов ЗН [26]. Модель используется для апробации новых веществ и технологических манипуляций для лечения глаукомы. Однако введение веществ в ПК глаза кролика требует наркоза и специальных офтальмологических микрохирургических условий. Модели сопровождаются воспалительными явлениями переднего отдела глаза, что осложняет визуализацию клинических признаков индуцированного глаукомного симптомокомплекса.

В России и СНГ чаще применяют экспериментальную модель адреналину индуцируемой глаукомы (АИГ) у кроликов по Е.М. Липовецкой (1966). Модель является экспериментальным аналогом ПОУГ и характеризуется формированием симптомокомплекса с трабекуло- и нейрооптикопатией [12, 78–83]. На большом экспериментальном материале показано стойкое повышение ВГД у кроликов при введении адреналина, что приводит к морфофункциональным изменениям сосудов микроциркуляторного русла угла ПК, гребенчатой связки, ГКС и их аксонов, ЗН, его экскавации. Патоморфологические признаки АИГ развиваются одновременно в переднем (структуры угла ПК) и заднем (сетчатка и ЗН) отделах глаза. Модель показала выраженную редукцию сосудов микроциркуляторного русла в зоне радужно-роговичного угла, преимущественно за счет артериол, прекапилляров и венул (в 2,5 раза), фиброз и атрофию корнеоувеальной и корнеомышечной частей трабекул, укорочение гребенчатой связки и отложение большого количества меланина в этих структурах [84, 85]. Развитие морфологических технологий позволяет с помощью экспериментальной модели АИГ получать новые данные о пато- и морфогенезе ПОУГ, способствовать поиску новых средств для так называемого нейропротекторного лечения. Преимущественный выбор модели АИГ у кроликов обусловлен общим подходом к биологическим исследованиям в эксперименте с формированием характерного симптомокомплекса глаукомного процесса (сосудистая дистрофия трабекулярной зоны — повышение ВГД — дегенерация ГКС — специфическая атрофия ЗН); максимально приближенным эволюционным строением головного мозга кроликов к приматам; доступностью метода: легкая воспроизводимость модели, возможность проведения полного спектра офтальмологического обследования, что позволяет изучать структурные и морфологические изменения архитектоники головного мозга, отсутствие потребности в специальных дорогостоящих составляющих эксперимента. Модели глаукомы на кроликах просты в разработке, обслуживании и обращении, динамика АД схожа с человеком, нет спонтанного повышения ВГД, отличаются низкой стоимостью. Ограничениями модели являются сложные геномные последовательности, низкая доступность трансгенных линий [66].

Моделирование глаукомы у свиней и мини-свиней. Для индукции глаукомы у этих животных применяют каутеризацию эписклеральных вен и лазерную фотокоагуляцию. Преимуществами модели являются: сходство динамики АД и экскавации ДЗН, легкость экспериментального повышения уровня ВГД, простота в обслуживании и обращении, низкая стоимость. Ограничивает модель сложность разработки

экспериментов и геномных последовательностей, низкая доступность трансгенных линий [86].

Моделирование глаукомы у рыб. В последние годы для моделирования глаукомы используют рыбку «полосатый данио» (zebrafish). Глаукому индуцируют генетическим методом. Преимуществами модели являются несложные геномные последовательности, доступность трансгенных линий, анатомическое сходство глаза с глазом человека, отсутствие спонтанного повышения ВГД, низкая стоимость. К ограничениям модели относят сложность разработки экспериментов [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полная и прямая экстраполяция медико-биологических экспериментальных данных на человека невозможна, однако возможно уточнение роли и значения различных факторов в патогенезе ПОУГ. Полученные данные позволяют понять или приблизиться к пониманию механизмов прогрессирования глаукомы и воздействия на звенья патогенеза. Сложности заключаются в том, что глаз является иммунной мишенью и барьером кровь/сетчатка, что затрудняет проникновение лекарств. Перспективными направлениями создания экспериментальных моделей глаукомы являются исследования нейропротекции *in vitro* и *in vivo*, разработка медикаментозных и хирургических методов снижения ВГД. Новые методы лечения нацелены на нейропротекторные пути для достижения ремиссии, коррекции заболевания и замедления старения. Альтернативным многообещающим подходом является использование нейропротекторного эффекта стволовых клеток. Другими направлениями являются поиск методов замены поврежденных нейродегенеративным процессом клеток без рисков для пациента, редактирование генома с помощью технологии стволовых клеток. Однако решение многих, в том числе этических, проблем требует участия междисциплинарных групп специалистов для содействия научному прогрессу и рациональной оценки риска/выгоды этих технологий. Необходимо разработка клинических исследований, безопасных для животных и человека. Полученная таким образом информация позволит рационально модифицировать протоколы исследований и оптимизировать их результаты [23].

Литература/References

1. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. Воронеж: Истоки; 2004. [Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., et al. Extrapolation of experimental data on humans in physiology and radiology. Voronezh: Istoki; 2004 (in Russian)].
2. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. Москва: Издательство ВПК; 2007. [Karkishchenko N.N. Alternatives to biomedicine. V. 1. Basics of biomedicine and pharmacomodelling. Moscow: Izdatel'stvo VPK; 2007 (in Russian)].
3. Каркищенко Н.Н. Экстраполяция экспериментальных данных на методику испытания лекарственных средств в клинике. Фармакология и токсикология. 1982; 3: 22. [Karkishchenko N.N. Extrapolation of experimental data on the methodology for testing drugs in the clinic. Farmakologiya i toksikologiya. 1982; 3: 22 (in Russian)].
4. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека. Токсикологический вестник. 2000; 6: 13–9. [Krasovskiy G.N., Egorova N.A., Antonova M.G. The problem of extrapolating the results of bioassays on humans. Toksikologicheskiy vestnik. 2000; 6: 13–9 (in Russian)].
5. Карамян А.И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. Ленинград: Наука; 1970. [Karamyan A.I. Functional evolution of the brain of vertebrates. Leningrad: Nauka; 1970 (in Russian)].
6. Батуев А.С. Эволюция лобных долей и интегративная деятельность мозга. Ленинград: Медицина; 1973. [Batuev A.S. Frontal lobe evolution and integrative brain activity. Leningrad: Meditsina; 1973 (in Russian)].
7. Василевский Н.Н. Экологическая физиология мозга. Ленинград: Медицина; 1979. [Vasilevskiy N.N. Ecological physiology of the brain. Leningrad: Meditsina; 1979 (in Russian)].

8. Крушинский Л.В. Проблемы поведения животных. Избранные труды. Т. 1. Москва: Наука; 1993. [Krushinsky L.V. Problems of animal behavior. Selected Works. V. 1. Moscow: Nauka; 1993 (in Russian)].
9. Батуев А.С. Высшие интегративные системы мозга. АН СССР. Ленинград: Наука; 1981. [Batuev A.S. Higher integrative systems of the brain. AN SSSR. Leningrad: Nauka; 1981 (in Russian)].
10. Villaseca A. The impact of intraocular pressure on the glaucomatous disk. A theoretical study based on hydrostatic principles. Arch. Ophthalmol. 1962; 67: 769–72. doi: 10.1001/archoph.1962.00960020769012
11. Новохатский А.С., Пономарчук В.С. Заболевания глаз при патологии вегетативной нервной системы. Киев: Здоров'я, 1988. [Novokhatskiy A.S., Ponomarchuk V.S. Eye diseases in the pathology of the autonomic nervous system. Kiev: Zdorov'ya, 1988 (in Russian)].
12. Липовецкая Е.М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адреналина. Офтальмологический журнал. 1966; 3: 221–3. [Lipovetskaya E.M. The development of experimental glaucoma with prolonged intravenous administration of adrenaline. Oftal'mologicheskii zhurnal. 1966; 3: 221–3 (in Russian)].
13. Ito Y.A., Belforte N., Cueva Vargas J.L., Di Polo A. A magnetic microbead occlusion model to induce ocular hypertension-dependent glaucoma in mice. J. Vis. Exp. 2016; 3 (109): e53731. doi:10.3791/53731
14. Ficarrotta K.R., Mohamed Y.H., Passaglia C.L. Experimental glaucoma model with controllable intraocular pressure history. Sci. Rep. 2020; 10 (1): 126. doi: 10.1038/s41598-019-57022-5
15. Johnson T.V., Tomarev S.I. Rodent models of glaucoma. Brain Res. Bull. 2010; 81 (2-3): 349–58. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.04.004
16. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Text with EEA relevance OJ L 276, 20.10.2010; 33–79 (BG, ES, CS, DA, DE, ET, EL, EN, FR, IT, LV, LT, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, SL, FI, SV). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>
17. Денисов А.В., Чепракова В.А., Анисин А.В., Безруков С.И. Этические аспекты использования животных в современных экспериментальных исследованиях. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; 63 (3): 238–42. [Denisov A.V., Cheprakova V.A., Anisin A.V., Bezrukov S.I. Ethical aspects of modern use of animals in experimental studies. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018; 63 (3): 238–42 (in Russian)]. doi: 10.17816/brmma12383
18. Olivier F.J., Brooks D.E., Kallberg M.E., et al. Time-specific diurnal intraocular pressure curves in Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with laser-induced ocular hypertension. Vet. Ophthalmol. 2004; 7 (1): 23–7. doi: 10.1111/j.1463-5224.2004.00316.x
19. Morrison J.C., Moore C.G., Deppmeier L.M., et al. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. Exp. Eye Res. 1997; 64 (1): 85–96. doi: 10.1006/exer.1996.0184
20. Vecino E., Sharma S.C. Glaucoma animal models. In: Glaucoma-basic and clinical concepts. InTech. 2011; 11: 319–34. doi:10.5772/18498
21. Liu H.H., Flanagan J.G. A mouse model of chronic ocular hypertension induced by circumlimbal suture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (1): 353–61. doi: 10.1167/iov.16-20576
22. Phulke S., Kaushik S., Kaur S., Pandav S. Steroid-induced glaucoma: An avoidable irreversible blindness. J. Curr. Glaucoma Pract. 2017; 11 (2): 67–72. doi:10.5005/jp-journals-10028-1226
23. Evangelho K., Mastronardi C.A., de-la-Torre A. Experimental models of glaucoma: a powerful translational tool for the future development of new therapies for glaucoma in humans - a review of the literature. Medicina (Kaunas). 2019 Jun; 55 (6): 280. doi: 10.3390/medicina55060280
24. Qin Y., Lam S., Yam G.H., et al. A rabbit model of age-dependent ocular hypertensive response to topical corticosteroids. Acta Ophthalmol. 2012 Sep; 90 (6): 559–63. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.02016.x PMID: 21044276
25. Nuzzi R., Tridico F. Glaucoma: biological trabecular and neuroretinal pathology with perspectives of therapy innovation and preventive diagnosis. Front. Neurosci. 2017; 11: 494. doi: 10.3389/fnins.2017.00494
26. Iomdina E.N., Khoroshilova-Maslova I.P., Robustova O.V., et al. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reverses glaucomatous lesions in rabbits. Front. Biosci. 2015; 20: 892–901. doi: 10.2741/4343
27. Rosenbaum D.M., Degterev A., David J., et al. Necroptosis, a novel form of caspase-independent cell death, contributes to neuronal damage in a retinal ischemia-reperfusion injury model. J. Neurosci. Res. 2010; 88 (7): 1569–76. doi: 10.1002/jnr.22314
28. Bouhenni R.A., Dunmire J., Sewell A., Edward D.P. Animal models of glaucoma. J. Biomed. Biotechnol. 2012; 2012: 692609. doi: 10.1155/2012/692609
29. Gelatt K.N. Animal models for glaucoma. Inv. Ophthalmol. Vis. Sci. 1977; 16 (7): 592–6.
30. Vecino E. Animal models in the study of the glaucoma: past, present and future. Arch. de la Soc. Esp. de Oftal. 2008; 83 (9): 517–9. doi: 10.4321/s0365-66912008000900001
31. Rasmussen C.A., Kaufman P.L. Primate glaucoma models. J. Glaucoma. 2005; 14 (4): 311–4. doi: 10.1097/01.jgg.0000169409.01635.bc
32. Brooks D.E. Glaucoma in the dog and cat. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1990; 20 (3): 775–7. doi: 10.1016/s0195-5616(90)50062-5
33. Dietrich U. Feline glaucomas. Clin. Tech. Small Anim. Pract. 2005; 20 (2): 108–16. doi: 10.1053/j.ctsap.2004.12.015
34. Ruiz-Ederra J., Garcia M., Hernandez M., et al. The pig eye as a novel model of glaucoma. Exp. Eye Res. 2005; 81 (5): 561–9. doi: 10.1016/j.exer.2005.03.014
35. Pang I.H., Wang W.H., Clark A.F. Acute effects of glaucoma medications on rat intraocular pressure. Exp. Eye Res. 2005; 80 (2): 207–14. doi: 10.1016/j.exer.2004.09.001
36. Weber A.J., Viswanathan S. The primate model of experimental glaucoma. In: Tombran-Tink J., Barnstable C.J., Shields M.B. (eds). Mechanisms of the Glaucomas. Humana Press. NY, USA. 2008: 551–77.
37. Dawson W.W., Brooks D.E., Hope G.M., et al. Primary open angle glaucomas in the rhesus monkey. Br. J. Ophthalmol. 1993; 77 (5): 302–10. doi: 10.1136/bjo.77.5.302
38. Gaasterland D., Kupfer C. Experimental glaucoma in the rhesus monkey. Invest. Ophthalmol. 1974 Jun; 13 (6): 455–7. PMID: 4208801
39. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32 (3): 484–91.
40. Glovinsky Y., Quigley H.A., Pease M.E. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993 Feb; 34 (2): 395–400. PMID: 8440594
41. Quigley H.A., Addicks E.M. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1980 Feb; 19 (2): 137–52. PMID: 6153173
42. Quigley H.A., Hohman R.M. Laser energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983 Sep; 24 (9): 1305–7. PMID: 6885314
43. Quigley H.A., Sanchez R.M., Dunkelberger G.R. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987 Jun; 28 (6): 913–20. PMID: 3583630
44. Toris C.B., Zhan G.L., Wang Y.L., et al. Aqueous humor dynamics in monkeys with laser-induced glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2000; 16 (1): 19–27. doi: 10.1089/jop.2000.16.19
45. Quigley H.A., Addicks E.M. Chronic experimental glaucoma in primates. I. Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1980 Feb; 19 (2): 126–36. PMID: 6766124
46. Weber A.J., Zelenak D. Experimental glaucoma in the primate induced by latex microspheres. J. Neurosci. Methods. 2001; 111 (1): 39–48. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00443-5
47. Burgoyne C.F. The non-human primate experimental glaucoma model. Exp. Eye Res. 2015; 141: 57–73. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.005
48. Borghi V., Bastia E., Guzzetta M., et al. A novel nitric oxide releasing prostaglandin analog, NCX 125, reduces intraocular pressure in rabbit, dog, and primate models of glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2010; 26 (2): 125–32. doi: 10.1089/jop.2009.0120
49. Gelatt K.N., Gum G.G., Gwin R.M. Animal model of human disease. Primary open angle glaucoma. Inherited primary open angle glaucoma in the beagle. Am. J. Pathol. 1981 Feb; 102 (2): 292–5. PMID: 7468772
50. Kuchtey J., Olson L.M., Rinkoski T., et al. Mapping of the disease locus and identification of ADAMTS10 as a candidate gene in a canine model of primary open angle Glaucoma. PLoS Genet. 2011; 7 (2): e1001306. doi: 10.1371/journal.pgen.1001306
51. Hadoux J., Desterke C., Féraud O., et al. Transcriptional landscape of a RETC634Y-mutated iPSC and its CRISPR-corrected isogenic control reveals the putative role of EGR1 transcriptional program in the development of multiple endocrine neoplasia type 2A-associated cancers. Stem. Cell Res. 2018; 26: 8–16. doi: 10.1016/j.scr.2017.11.015
52. Sawaguchi K., Nakamura Y., Nakamura Y., et al. Myocilin gene expression in the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model. Ophthalmol. Res. 2005; 37 (5): 235–42. doi: 10.1159/000086946
53. Мулдашев Э.Р., Корнилова Г.Г., Галимова В.У. Осложненная глаукома. Санкт-Петербург: Издательский дом «Нева»; 2005. [Muldashv E.R., Kornilova G.G., Galimova V.U. Complicated glaucoma. Sankt-Peterburg: Izdatel'skiy dom "Neva"; 2005 (in Russian)].
54. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2001. [Volkov V.V. Pseudo-Normal Pressure Glaucoma: A guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian)].
55. Levkovitch-Verbin H., Quigley H.A., Martin K.R.G., et al. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002 Feb; 43 (2): 402–10. PMID: 11818384
56. Shareef S.R., Garcia-Valenzuela E., Salierno A., et al. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats. Exp. Eye Res. 1995; 61 (3): 379–82. doi: 10.1016/s0014-4835(05)80131-9
57. Yu S., Tanabe T., Yoshimura N. A rat model of glaucoma induced by episcleral vein ligation. Exp. Eye Res. 2006; 83 (4): 758–70. doi:10.1016/j.exer.2006.03.014

58. Moren M.C., Aldana Marcos H.J., Croxatto J.O., et al. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyaluronic acid. *Exp. Eye Res.* 2005; 81 (1): 71–80. doi: 10.1016/j.exer.2005.01.008
59. Daimon T., Kazama M., Miyajima Y., Nakano M. Immunocytochemical localization of thrombospondin in the aqueous humor passage of the rat eye. *Histochem. Cell Biol.* 1997; 108 (2): 121–31. doi: 10.1007/s004180050153
60. Van Der Zypen E. Experimental morphological study on structure and function of the filtration angle of the rat eye. *Ophthalmologica.* 1977; 174 (5): 285–98. doi: 10.1159/000308617
61. Senatorov V., Malyukova I., Fariss R., et al. Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice. *J. Neurosci.* 2006; 26 (46): 11903–14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-06.2006
62. Zhou Y., Grinchuk O., Tomarev S.I. Transgenic mice expressing the Tyr437His mutant of human myocilin protein develop glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (5): 1932–9. doi: 10.1167/iovs.07-1339
63. Fingert J.H., Stone E.M., Sheffield V.C., Alward W.L.M. Myocilin (glaucoma). *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47 (6): 547–61. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00353-3
64. Aihara M., Lindsey J.D., Weinreb R.N. Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (4): 1581–5. doi: 10.1167/iovs.02-0759
65. Mabuchi F., Lindsey J.D., Aihara M., et al. Optic nerve damage in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45 (6): 1841–5. doi: 10.1167/iovs.03-1008
66. Edward D.P., Bouhenni R. Anterior segment alterations and comparative aqueous humor proteomics in the buphthalmic rabbit (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2011; 109: 66–114.
67. Jones R., Rhee D.J. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17 (2): 163–7. doi: 10.1097/01.icu.0000193079.55240.18
68. Kersey J.P., Broadway D.C. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye.* 2006; 20 (4): 407–16. doi: 10.1038/sj.eye.6701895
69. Bonomi L., Perfetti S., Noya E. Experimental corticosteroid ocular hypertension in the rabbit. *Albrecht von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 1978; 209 (2): 73–82. doi: 10.1007/BF00407840
70. Candia O.A., Gerometta R., Millar J.C., Podos S.M. Suppression of corticosteroid-induced ocular hypertension in sheep by anecortave. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128 (3): 338–43. doi: 10.1001/archophthol.2009.387
71. Gerometta R., Spiga M.G., Borrás T., Candia O.A. Treatment of sheep steroid-induced ocular hypertension with a glucocorticoid-inducible MMP1 gene therapy virus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (6): 3042–8. doi: 10.1167/iovs.09-4920
72. Tektas O.Y., Hammer C.M., Danias J., et al. Morphologic changes in the outflow pathways of bovine eyes treated with corticosteroids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (8): 4060–6. doi: 10.1167/iovs.09-4742
73. Ticho U., Lahav M., Berkowitz S., Yoffe P. Ocular changes in rabbits with corticosteroid-induced ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 1979; 63 (9): 646–50. doi: 10.1136/bjo.63.9.646
74. Best M., Rabinovitz A.Z., Masket S. Experimental alphachymotrypsin glaucoma. *Ann. Ophthalmol.* 1975 Jun; 7 (6): 803–10. PMID: 1147507
75. Chee P., Hamasaki D.I. The basis for chymotrypsin-induced glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 85 (1): 103–6. doi: 10.1001/archophth.1971.00990050105016
76. Lessell S., Kuwabara T. Experimental alpha-chymotrypsin glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1969; 81 (6): 853–64. doi: 10.1001/archophth.1969.00990010855019
77. Азнабаев Б.М., Азнабаев М.Т., Кригер Г.С., Соломатникова С.Р. Способ создания модели экспериментальной глаукомы. Патент РФ № 2164396. 1998; Бюллетень № 14. [Азнабаев В.М., Азнабаев М.Т., Кригер Г.С., Соломатникова С.Р. A method of creating a model of experimental glaucoma. Patent RF 2164396. 1998; Byulleten' № 14 (in Russian)].
78. Думброва Н.Е., Липовецкая Е.М., Конн О.П. Сравнительная ультраструктурная характеристика изменений в путях оттока угла передней камеры глаза при экспериментальной глаукоме и транзиторных гипертензиях. *Офтальмологический журнал.* 1975; 7: 536–9. [Dumbrova N.E., Lipovetskaya E.M., Kopp O.P. Comparative ultrastructural characteristics of changes in the outflow paths of the anterior chamber angle of the eye in experimental glaucoma and transient hypertension. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1975; 7: 536–9 (in Russian)].
79. Крыжановский Г.Н., Кашинцева Л.Т., Липовецкая Е.М., Конн О.П. Адренергические механизмы глаукомы. *Офтальмологический журнал.* 1983; 8: 494–7. [Kryzhanovskiy G.N., Kashintseva L.T., Lipovetskaya E.M., Kopp O.P. Adrenergic mechanisms of glaucoma. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1983; 8: 494–7 (in Russian)].
80. Мухейцева И.Н. Модели глаукомы, преимущества и недостатки. Адреналининдуцированная глаукома как адекватная модель глаукомного процесса человека. *Офтальмологический журнал.* 2011; 3: 89–92. [Mikheytsava I.N. Glaucoma models, advantages and disadvantages. Adrenaline-induced glaucoma as an adequate model of the human glaucoma process. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 2011; 3: 89–92 (in Russian)].
81. Мухейцева И.Н. Эффективность корвитина в нормализации глазного кровоснабжения и динамики внутриглазной жидкости на модели глаукомы. *Одесский медицинский журнал.* 2010; 3: 9–12. [Mikheytsava I.N. The effectiveness of corvutin in the normalization of ocular blood supply and the dynamics of intraocular fluid in a model of glaucoma. *Odes'kiy medichniy zhurnal.* 2010; 3: 9–12 (in Russian)].
82. Мухейцева И.Н., Мирненко В.В., Шаларь Т.И. Фактор Виллебранда при экспериментальной глаукоме и влияние мелатонина на его уровень. *Проблемы старения и долголетия.* 2012; 21 (3): 392–5. [Mikheytsava I.N., Mirnenko V.V., Shalar' T.I. Von Willebrand factor in experimental glaucoma and melatonin influence on its level. *Problemy stareniya i dolgoletiya.* 2012; 21 (3): 392–5 (in Russian)].
83. Liao T.J., Bai C.X., Zhang L.Z. The effect of acute and persistent ocular hypertension on ultrastructure in rabbit tissues of anterior chamber angle. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1994 Sep; 30 (5): 382–5 (in Chinese). PMID: 7805546
84. Алексеев В.Н., Чурилина Н.Ю. Клинико-морфологические изменения переднего отрезка глаза при экспериментальной адреналининдуцируемой глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2007; 8 (3): 112–4. [Alekseev V.N., Churilina N.Yu. Clinical and morphological changes of anterior segment of the eye ball in adrenalin induced glaucoma. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2007; 8 (3): 112–4 (in Russian)].
85. Алексеев В.Н., Самусенко И.А. Клинико-морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме. *Глаукома.* 2004; 1: 3–7. [Alekseev V.N., Samusenko I.A. Clinical-morphological changes in the anterior part of the eye at the experimental glaucoma. *Glaucoma.* 2004; 1: 3–7 (in Russian)].
86. Ruiz-Ederra J., Garcia M., Hicks D., Vecino E. Comparative study of the three neurofilament subunits within pig and human retinal ganglion cells. *Mol. Vis.* 2004 Feb; 10: 83–92. PMID: 14961007
87. Richardson R., Tracey-White D., Webster A., Moosajee M. The zebrafish eye – A paradigm for investigating human ocular genetics. *Eye.* 2017; 31 (1): 68–86. doi: 10.1038/eye.2016.198

Вклад авторов в работу: О.Н. Онуфрийчук — анализ литературы, написание текста; И.Р. Газизова — анализ и сбор материала, написание текста; А.В. Куроедов — научная концепция, редактирование текста; А.В. Селезнев, А.Ю. Брежнев — редактирование текста.

Author's contribution: O.N. Onufriichuk — analysis of the literature, writing of the article; I.R. Gazizova — literature data processing and analysis; A.V. Kuroyedov — concept of the article and its editing; A.V. Seleznev, A.Yu. Brezhnev — editing of the article.

Поступила: 24.06.2020. Переработана: 25.07.2020. Принята к печати: 26.07.2020

Originally received: 24.06.2020. Final revision: 25.07.2020. Accepted: 26.07.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НИИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, ул. Парковая, д. 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Россия

Олег Николаевич Онуфрийчук — канд. мед. наук, офтальмолог, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6841-3547>

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук (ИМЧ РАН), ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

Ильмира Рифовна Газизова — д-р мед. наук, заведующая отделением, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64-68 Parkovaya st., Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russia

Oleg N. Onufriichuk — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6841-3547>

N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 9, Akademika Pavlova st., 197376, Saint-Petersburg, Russia

Ilmira R. Gazizova — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

¹ ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ул. Большая Оленья, владение 8а, Москва, 107014, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Остроویتянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Александр Владимирович Куроедов — д-р мед. наук, начальник отделения¹, профессор кафедры офтальмологии², ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7743-3689>

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

Алексей Владимирович Селезнев — канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

Андрей Юрьевич Брежнев — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

Для контактов: Александр Владимирович Куроедов,
akuroyedov@hotmail.com

¹ Mandryka Central Clinical Hospital, 8a, Bol'shaya Olen'ya st., Moscow, 107014, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov st., Moscow, 117997, Russia

Alexander V. Kuroyedov — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, professor, chair of ophthalmology², ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7743-3689>

Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetevskiy av., Ivanovo, 153012, Russia

Alexey V. Seleznev — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of otolaryngology and ophthalmology, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

Kursk State Medical University, 3, Karl Marx st., Kursk, 305041, Russia

Andrey Yu. Brezhnev — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

Contact information: Alexander V. Kuroyedov,
akuroyedov@hotmail.com