

**Соломатина Мария Викторовна**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ  
НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГЛАУКОМЫ**

14.01.07 – глазные болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре глазных и лор-болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **Лихванцева Вера Геннадьевна**,  
кандидат медицинских наук, доцент **Колесников Александр Вячеславович**

**Официальные оппоненты:**

**Еричев Валерий Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела глаукомы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней», г. Москва.

**Афанасьев Станислав Степанович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по медицинской биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва.

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы

Нормотензивная глаукома (НТГ) является формой первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с глаукоматозной экскавацией зрительного нерва, глаукоматозными дефектами поля зрения, но с внутриглазным давлением в пределах статистически нормального (Нестеров А.П., 1995). Доля НТГ в структуре ПОУГ в различных регионах мира варьируется от 10 до 50% (Shiose Y., 1991; Takada M., 1993; Kass M.A., 1998). Развитие глаукомной оптической нейропатии (ГОН) в условиях статистически нормального офтальмотонуса позволяет считать эту форму глаукомы наиболее чувствительной к патогенным механизмам (Romano C., 1999; Maquyama I., 2000), что стимулирует исследователей к изучению причин этого феномена и ранних способов его выявления. Функциональные проявления ГОН ассоциируются со значительной потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, в то время как на препериметрической стадии заболевания в отсутствие функциональных нарушений морфометрические изменения не всегда выявляются. В связи с этим, особую актуальность приобретает поиск дополнительных методов ранней диагностики, основанных на изучении иммуномолекулярных механизмов и выявлении экспертных маркеров риска развития и прогрессирования ГОН, расширяющих и углубляющих представления о патогенезе заболевания.

Доказано, что ГКС гибнут путем апоптоза. В качестве индукторов апоптоза могут выступать: фотостресс, перекисное окисление липидов, ишемическая гипоксия, инфекция и др. (Яровая Г.А., 2011; Tezel G., 2006, 2011). Судьба клетки на этапе индукции определяется балансом про- и антиапоптотических молекул, осуществляющих контроль регуляции апоптоза, и её чувствительностью к этому процессу. В связи с этим, представляется перспективным провести поиск и идентификацию универсальных иммуномолекулярных маркеров, осуществляющих антиапоптотическую защиту и определяющих чувствительность нейронов к запуску апоптоза на этапе индукции. Такие маркеры раскрывают возможности доклинической диагностики, прогноза заболевания и являются ключом к расшифровке молекулярных механизмов патогенеза и патогенетически ориентированных терапевтических стратегий.

**Цель работы:** поиск и идентификация клинико-диагностических и иммуномолекулярных маркеров риска развития оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме.

### Основные задачи работы:

1. Определить морфометрические параметры роговицы, ДЗН и сетчатки на начальной стадии НТГ (препериметрическая/периметрическая), которые могут выступать в качестве критериев прогнозирования риска развития оптической нейропатии при НТГ.

2. Изучить роль гидродинамических нарушений при нормотензивной глаукоме во взаимосвязи с морфометрическими показателями роговицы, ДЗН и сетчатки; определить информативность тонографии как инструмента диагностики.
3. Изучить роль нарушений иммуномолекулярного гомеостаза и представить морфологические доказательства возможного участия аутоантител в механизмах ГОН.
4. Осуществить поиск и идентифицировать иммуномолекулярные маркеры риска развития и прогрессирования ГОН.
5. На основе корреляционного анализа иммунологических и морфометрических показателей доказать роль иммуномолекулярных изменений в нарушениях тканевого гомеостаза и повышении риска развития НТГ.

#### **Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:**

1. Риск развития оптической нейропатии при НТГ ассоциируется с истончением сетчатки в нижне-наружном и/или височно-наружном отделе макулы и иммуномолекулярными нарушениями клеточного гомеостаза, что проявляется комплексным дефицитом АТ к актину, фодрину и тимозину- $\beta$ 4 (Т $\beta$ 4), отвечающих за блокировку апоптоза и сохранность цитоскелета нейронов, а также, обеспечивающих антиапоптотическую защиту клеток и поддержание тканевого гомеостаза оболочек глаза.
2. В качестве ранних маркеров оптической нейропатии при НТГ может служить комплексное повышение уровня антител к нейронспецифической энolahе (NSE) - маркера повреждения нейронов, антител к родопсину и основному белку миелина (MBP), регулирующих передачу импульсов в зрительном каскаде, а также антител к  $\alpha$ -кристаллину, повышающих чувствительность нейронов к пусковым механизмам апоптоза на фоне дефицита антител к актину.

#### **Научная новизна работы**

Впервые проведено серологическое картирование с широким спектром антител, подтверждающее роль aberrантных дефектов гуморального иммунитета в механизмах развития глаукомной оптической нейропатии.

Впервые представлены морфологические (иммуногистохимические) доказательства участия аутоантител в патогенезе ГОН.

Впервые представлена расширенная топография зоны иммунного конфликта, объединяющая задний и передний отрезок глаза: наружный и внутренний сетчатый слой, слой фоторецепторов, цилиарная мышца с отростками цилиарного тела и беспигментным эпителием, трабекулярная зона с эндотелиоцитами.

Впервые представлены морфологические, иммуногистохимические (депозиты Ig G), а также иммунологические (изменение серологического уровня АТ к родопсину) доказательства перестройки фоторецепторов при глаукомной оптической нейропатии.

**Теоретическая значимость работы** заключается в расширении представлений об иммуномолекулярных механизмах патогенеза ГОН.

**Практическая значимость работы** заключается в выявлении и обосновании надежных экспертных критериев ранней диагностики НТГ методом оптической когерентной томографии (средняя толщина сетчатки в нижне- и височно- наружной зонах, показатель асимметрии: интегрального объема нейроретинального пояса, минимальной толщины фовеа и средней толщины сетчатки в фовеа), обнаружении скрытых диагностических возможностей тонографии в комплексе с пахиметрией. Идентифицированы и предложены к практическому внедрению иммуномолекулярные маркеры риска развития оптической нейропатии при НТГ.

### **Методология и методы исследования**

В работе применяли комплексный подход к оценке клинико-диагностических аспектов НТГ на основе современных высокотехнологичных методов исследования: оптической когерентной томографии (ОКТ), стандартной автоматической периметрии (САП), пахиметрии, эхографии. Иммуномолекулярные исследования сыворотки и слезной жидкости проводили на разных стадиях НТГ методом иммуноферментного анализа (sandwich ELISA). Доказательность базы усиливали морфологическими исследованиями с применением современного иммуногистохимического (ИГХ) анализа для верификации антител (депозиты иммуноглобулинов) в тканях глаза.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (72 пациента с НТГ и 25 здоровых добровольцев), применении современных методов исследования, а также использовании современных методов обработки информации и статистического анализа, включая параметрические и непараметрические тесты.

### **Внедрение работы**

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, включены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры глазных и лор-болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрав России; используются в клинической работе ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко» и офтальмологической клиники «Око» г. Рязани.

## **Апробация и публикация материалов исследования**

Основные фрагменты диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (г. Уфа, 2012 г.), заседании рязанского офтальмологического общества (г. Рязань, 2013), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (г. Рязань, 2012 г.), на межрегиональной конференции по глаукоме (г. Рязань, 2015 г.). Диссертация апробирована на кафедре глазных и лор-болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России (20.04.2015) и кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России (03.09.2015).

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, 7 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ.

## **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследований», двух глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 39 рисунками. Список литературы содержит 223 источника, из которых 60 отечественных авторов и 163 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Исследование выполняли на базе ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко» г. Рязани, ЦКБ РАН, ФГБУН ИБХ РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова. Изучали НТГ, как форму ПОУГ, наиболее чувствительную к патогенным механизмам запуска апоптоза, проявляющимся в условиях статистически нормального ВГД. Пациентов отбирали по Протоколу. Критериями включения служили: впервые выявленная НТГ с уровнем ВГД  $P_t \leq 25$  мм рт. ст. ( $P_o \leq 21$  мм рт.ст.), с признаками глаукомной оптической нейропатии, верифицированной периметрически (методом САП) и морфометрически (методом ОКТ), с открытым углом передней камеры (УПК), состоянием оптических сред глаза, позволяющих выполнить офтальмоскопию. Критерии исключения: иные формы оптической нейропатии, перенесенные оперативные вмешательства на глазу и травмы, инфекционные и аутоиммунные воспалительные заболевания глаза; системные заболевания: нейроэндокринные, воспалительные, аутоиммунные, сердечно-сосудистые, заболевания печени и почек, центральной и периферической нервной системы, некомплаентность пациента.

Наблюдали 72 пациента с НТГ, из них: 10 мужчин (13,89%) и 62 женщины (86,11%) в возрасте от 48 до 84 лет (Мср.=65,2±1,3 года). Начальную стадию глаукомы верифицировали на 76 глазах, развитую – на 30, далеко зашедшую и терминальную – на 22; на 12 глазах установлена препериметрическая стадия глаукомы (ПГ). ПГ диагностировали на основании офтальмоскопических изменений диска зрительного нерва (расширенная экскавация, истончение нейроретинального пояса (НРП), перипапиллярная атрофия), отсутствии дефектов в поле зрения. Данные больных НТГ сопоставляли с данными группы контроля. Контролем служили 25 условно здоровых лиц (4 мужчины, 16%; 21 женщина, 84%) с сохранными зрительными функциями, нормальным офтальмотонусом ( $P_o \leq 21$  мм рт.ст.), отсутствием глазных и системных аутоиммунных заболеваний, не имеющих родственников первой линии, страдающих глаукомой. Средний возраст пациентов в контроле составил 65,49±2,00. Группы были сопоставимы по гендерному распределению ( $p=0,7992$ ) и возрасту ( $p=0,2432$ ).

Всем пациентам проводили офтальмологические и иммуномолекулярные исследования. Офтальмологическое исследование включало: визометрию, тонометрию, тонографию, пахиметрию, гониоскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию, эхобиометрию, САП по программе 32 («Octorus 900»), ОКТ («Stratus OCT 3000»). Глаукому диагностировали по международным стандартам на основании клинических, периметрических и морфометрических данных. Начальную стадию верифицировали при: периметрическом индексе MD<6 дБ, снижении светочувствительности менее чем в 18 точках при достоверности  $P<5\%$  и менее чем в 10 точках при достоверности  $P<1\%$ ; отсутствии точек с чувствительностью менее 15 дБ в центре (в  $5^\circ$  от точки фиксации). Развитой стадии соответствовало значение MD<12дБ, отсутствие абсолютных скотом (точек со светочувствительностью 0 дБ в центре), снижение светочувствительности меньше 15 дБ в центре только одной гемисферы поля зрения. Далеко зашедшая стадия верифицирована при MD≥12 дБ, наличии абсолютных скотом (точки со светочувствительностью 0 дБ в центральном поле зрения), снижении светочувствительности менее 15 дБ в центре обеих гемисфер поля зрения (классификация Hodapp).

Осуществляли поиск наиболее значимых и надежных критериев ранней диагностики НТГ. В ОКТ-диагностике, наряду с классическими морфометрическими показателями толщины сетчатки, параметрами ДЗН и НРП, анализировали асимметрию морфометрических параметров парных глаз на разных стадиях глаукомы, сравнивая с группой контроля. Использовали известный показатель асимметрии (ПА, в %). ПА высчитывали, как отношение асимметрии показателя ОКТ парных глаз к среднему значению этого параметра.

Иммуномолекулярные исследования проводили методом иммуноферментного анализа (sandwich ELISA) на автоматизированной станции JANUS («PerkinElmer», USA) в лаборатории биокатализа (зав. лабораторией – член.корр. РАН проф. Габибов А.Г.). Объектом исследования

служили: сыворотка (n=62) и слезная жидкость (n=124) больных с НТГ и лиц группы контроля (25 проб сыворотки, 40 проб слезы). Антитела (АТ) оценивали спектрофотометрически в условных единицах оптической плотности. Анализировали 9 аутоантител, исходя из их роли в антиапоптотической защите клетки на уровне цитоскелета (АТ к актину,  $\alpha$ -фодрину, Т $\beta$ 4), в метаболических – АТ к NSE, энлазе-1 (ENO-1), фотохимических – АТ к родопсину,  $\alpha$ -кристаллину, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназе (GAPDH), демиелинизирующих реакциях (АТ к MBP), протекающих в тканях нейрональной дифференцировки, составляющих зрительный анализатор.

Морфологические исследования выполняли в патологоанатомическом отделении ЦКБ РАН г. Москвы. Поиск и верификацию аутоАТ проводили в тканях 30 энуклеированных глаз с терминальной ПОУГ с помощью кроличьих антител anti-IgG («Diagnostic Bio Systems», разведение 1:200) и системы детекции Specific HRP/AEC Detection IHC Kit («Abcam»). Определяли место ИГХ-окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана) и конкретную структуру/слой сетчатки, фиксирующую АТ. Иммунное картирование проводили на изолированной сетчатке и зрительном нерве, а также в структурах переднего отрезка глаза.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ таблиц сопряженности, а также различные типы межгруппового сравнения параметров распределения показателей. Межгрупповые различия показателей рассчитывали методом t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Корреляционную связь между показателями, измеренными по интервальной шкале, оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена и Тау-b Кендалла, а в случаях номинальной или ранговой шкалы – по таблицам сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия хи-квадрат, а также коэффициентов сопряженности и коэффициентов Крамера.

## **Результаты работы и обсуждение**

На первом этапе выполняли поиск маркеров ранней диагностики НТГ на инструментальном уровне. Изучали морфометрические параметры ДЗН и макулы, которые рассматривали в качестве маркеров, отражающих состояние тканевого гомеостаза в заднем отрезке глаза. Анализировали функциональные показатели: индексы периметрии MD, MS, SLV, демонстрирующие значимость выявленного дефицита тканей (органный уровень гомеостаза). На втором этапе проводили иммунологические исследования с количественной оценкой иммуномолекулярных маркеров (антител), отражающих состояние клеточного гомеостаза. Завершали исследования корреляционным анализом уровня антител (АТ) с одной стороны,



функциональных (периметрические индексы MD, SLV) и морфометрических показателей (площадь и объем НРП), с другой. Роль АТ уточняли, распределяя пациентов по их серологическому уровню на 3 группы: в 1 группу вошли пациенты с показателями АТ, укладывающимися в референтные значения нормы, во 2 группу – выходящие за их верхнюю границу, в 3 группу – ниже нормы.

На глазах с минимальными проявлениями дефицита тканей оценивали степень риска развития ГОН. Было установлено, что НТГ чаще манифестирует на глазах с истончением сетчатки в височно-наружной и/или ниже-наружной зоне макулы (таблица 1.) Вероятность развития ГОН возрастает в 7 раз при истончении сетчатки в височно-наружной зоне макулы (RR=1,7; p<0,001), в 13 раз - при истончении ниже-наружной зоны (RR=0,44; p<0,001) (заявка на патент № 003748 от 27.01.2015).

Таблица 1 – Анализ средней толщины сетчатки макулы на разных стадиях глаукомы

Параметр ОКТ	Стадия глаукомы		
	I стадия (n=76)	II стадия (n=30)	III-IV стадия (n=22)
Средняя толщина сетчатки в назально-внутренней зоне макулы (NIM) M±m	277±3	273±9 ###	216±20 °°°
Частота выявления тонкой сетчатки в назально-внутренней зоне макулы (%)	3,9%	0%	18,2%
Средняя толщина сетчатки в ниже-внутренней зоне макулы (IIM) M±m	270±3	264±6 ###	219±8 °°°
Частота выявления тонкой сетчатки в ниже-внутренней зоне макулы (%)	3,9%	0%	18,2%
Средняя толщина сетчатки в назально-наружной зоне макулы (NOM) M±m	255±3 *	246±7####	198±14°°°
Частота выявления тонкой сетчатки в назально-наружной зоне макулы (%)	0%	0%	31,8%
Средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы (ТОМ) M±m	218±3	211±7	200±11 °°°
Частота выявления тонкой сетчатки в височно-наружной зоне макулы (%)	28,9%	73,3%	68,2%
Средняя толщина сетчатки в верхне-наружной зоне макулы (SOM) M±m	240±3 **	228±8 ###	201±6 °°°
Частота выявления тонкой сетчатки в верхне-наружной зоне макулы (%)	3,9%	26,7%	68,2%
Средняя толщина сетчатки в ниже-наружной зоне макулы (IOM) M±m	222±3 **	212±6 ###	187±4 °°°
Частота выявления тонкой сетчатки в ниже-наружной зоне макулы (%)	25%	46,7%	95,5%

Примечание: \* - достоверность межгрупповых отличий показателей (I и II стадия) \* p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\* p<0,001; ° – достоверность межгрупповых отличий показателей (I и III-IV стадия) ° p<0,05; °° p<0,01; °°° p<0,001; # – достоверность межгрупповых отличий показателей (II и III-IV стадия) # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001

Дефицит ткани в макуле расценивали как один из ранних признаков нарушения тканевого гомеостаза, обусловленного aberrантными дефектами иммуномолекулярного гомеостаза. Гипотезу подтверждали: снижение средне-групповых показателей толщины макулы и увеличение частоты выявления глаз с истончением макулы от стадии к стадии; корреляции с количественными показателями аутоАТ. Так, на I стадии частота глаз с тонкой сетчаткой в нижне-наружной зоне составляла 25%, на II стадии – 46,7%, на III-IV стадии – 95,5% (таблица 1). Ремоделирование макулы при НТГ манифестировало в нижне- и височно-наружных зонах (I ст.), распространялось на верхне-наружную (II ст.) и назально-наружную зоны (III-IV ст.) кольцом охватывая макулу (рисунок 1). Зона истончения сетчатки расширялась от периферии макулы к центру.

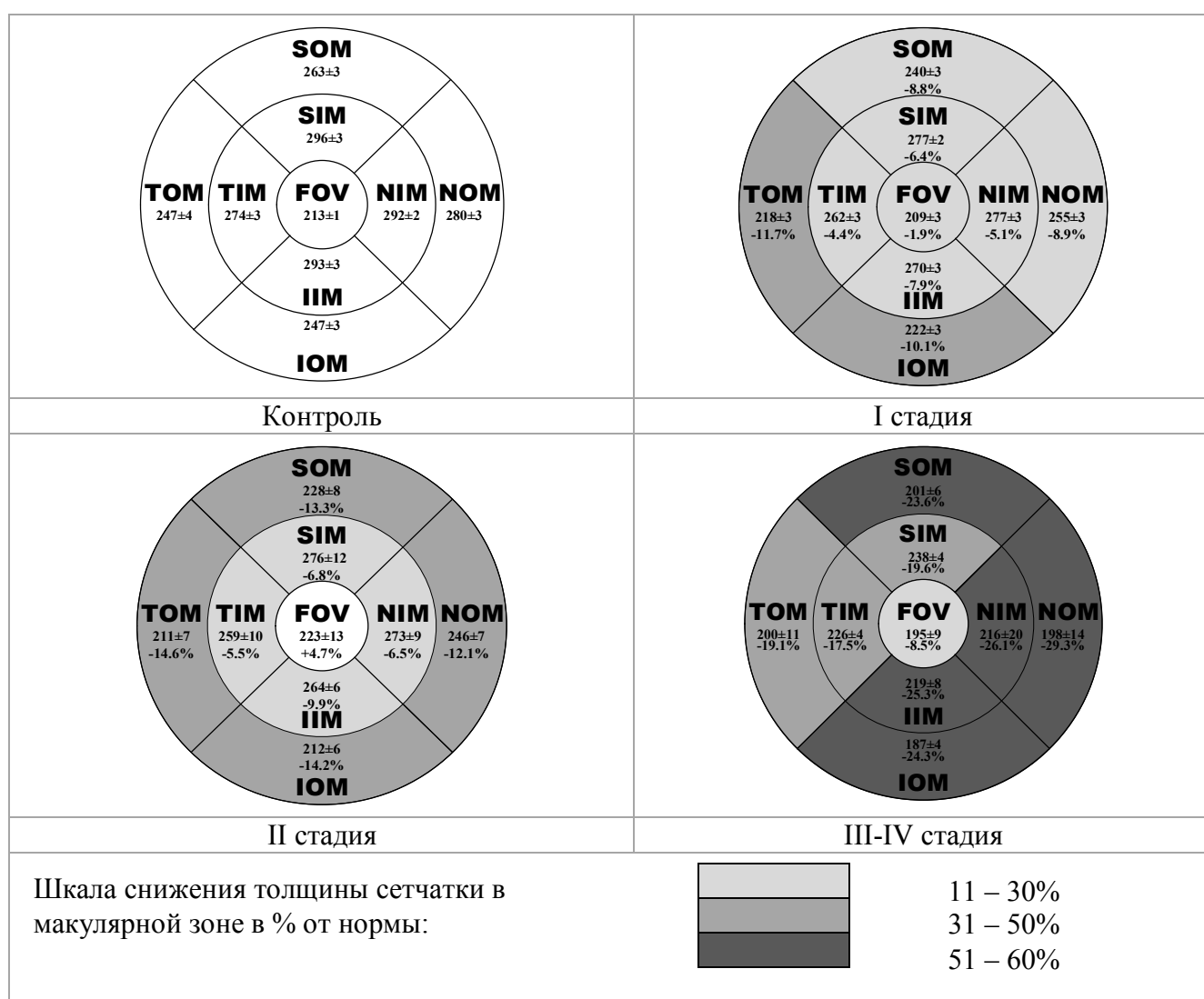


Рисунок 1 - Истончение сетчатки в макуле на разных стадиях НТГ в сравнении с контролем

Морфометрические изменения макулы были функционально значимыми, сопровождалась дефектами поля зрения. Показатели: TIM, SIM, NIM, ИМ, ТОМ, SOM, NOM, ИОМ коррелировали с периметрическими индексами MS, MD и SLV; коэффициент корреляции

(коэфф. корр.) с MS варьировал от  $k=0,3247$  ( $p<0,05$ ) до  $k=0,4928$  ( $p<0,001$ ); с MD от  $k=-0,3716$  ( $p<0,05$ ) до  $k=-0,5247$  ( $p<0,001$ ) и SLV от  $k=-0,3039$  ( $p<0,05$ ) до  $k=-0,5255$  ( $p<0,001$ ). Средняя толщина сетчатки в назально- и нижне-внутренней зоне прямо коррелировала с остротой зрения: коэфф. корр. по Пирсону с NIM составил  $k=0,3391$  ( $p<0,05$ ); с ПИМ -  $k=0,3017$  ( $p<0,05$ ). Тесная связь толщины макулы с остротой зрения и индексами периметрии подтверждала важное значение нарушений тканевого гомеостаза в прогрессировании НТГ, сопоставимое по значимости с потерей аксонов ГКС или ремоделированием ДЗН.

Средне-групповая толщина сетчатки в различных зонах макулы уменьшалась при прогрессировании НТГ, коррелируя со стадией заболевания ( $k=-0,3186$ ,  $p<0,05$ ;  $k=-0,4372$ ,  $p<0,01$ ) и со средней толщиной СНВС ( $k=0,6688$ ,  $p<0,001$ ;  $k=0,7609$ ,  $p<0,001$ ). ОКТ-параметры SOM и IOM прямо коррелировали с объемом ( $k=0,4922$ ,  $p<0,001$ ;  $k=0,6154$ ,  $p<0,001$ ), площадью ( $k=0,5521$ ,  $p<0,001$ ;  $k=0,7140$ ,  $p<0,001$ ) и протяженностью НРП ( $k=0,4199$ ,  $p<0,01$ ;  $k=0,5646$ ,  $p<0,001$ ), обратно коррелировали с повышенным отношением Э/Д ( $k=-0,5078$ ,  $p<0,001$ ;  $k=-0,5601$ ,  $p<0,001$ ). Наши данные согласовывались с исследованиями, проводимыми параллельно с нами (Hood D., 2013; Leung C., 2014; Yang Z., 2015). Морфометрические показатели макулы могли считаться надежными экспертными критериями ранней диагностики НТГ, однако, они были мало пригодны для наших задач, поскольку проявлялись дефектами поля зрения. Нас интересовали возможности ОКТ-диагностики препериметрической стадии глаукомы. С этой целью использовали показатель межочулярной асимметрии (ПА), зарекомендовавший себя при ПОУГ (Страхов В.В., Ермакова А.В., 2009). На глазах с начальной НТГ на одном глазу и препериметрической НТГ на другом, анализировали ПА различных ОКТ-параметров (таблица 2). Диагностическую значимость проявил ПА интегрального объема НРП (Vert. Integrated Rim Area), в 1,8 раза превысивший норму ( $46,3\pm 12,6\%$  против  $25,7\pm 2,8\%$ ,  $p<0,01$ ), а также ПА минимальной и средней толщины фовеа (FM и FOV), в 2,5 и 1,7 раза превысившие значения нормы (таблица 2). Закономерность подтверждала нарастающая асимметрия макулы при отсроченной манифестации заболевания на парном глазу: при I-II стадии ПА минимальной и средней толщины фовеа превысил норму в 4 раза ( $p<0,01$ ), при I-III стадии - в 5 раз ( $p<0,05$ ).

Диагностическую значимость морфометрических изменений подтверждали развивающиеся зрительные дисфункции в центральных отделах поля зрения. На глазах с начальной глаукомой ГОН манифестировала диффузным снижением светочувствительности (ДСС) в центральных и парацентральных отделах поля зрения (сектор  $0-10^\circ$ ), распространяющимся от центра к периферии. Зрительные дефекты появлялись в верхних отделах поля зрения (65,5%), синхронно развиваясь в верхне-височном и верхне-носовом отделах в 35,8% и 28,8% случаях, соответственно. Фокальные дефекты развивались

периферичнее: скотома 1 чаще выявлялась в секторе 10-20° (30,4%) и 20-30° (32,1%) поля зрения, скотома 2 – в секторе 20-30° (14,13%).

Таблица 2 - Межокулярная асимметрия морфометрических показателей диска зрительного нерва и макулы при нормотензивной глаукоме

Показатель асимметрии (ПА) ОКТ-параметров	Контроль	Нормотензивная глаукома		
		Препериметри- ческая глаукома - I стадия	I-II стадия	I – III (IV) стадия
ПА интегрального объема нейроретинального пояса (%)	25,7±2,8	46,3±12,6**	43,3±11,8 *	126,6±10,5 ***
ПА минимальной толщины сетчатки в фовеа (%)	3,6±0,9	9,0±5,2 **	14,7±7,2 *	18,6±8,7
ПА средней толщины сетчатки в фовеа (%)	3,3±0,5	5,6±3,0 *	12,9±5,2 *	12,8±8,5

Примечание: \* – достоверность отличий по сравнению с контролем \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

Вторым маркером нарушения тканевого гомеостаза считали тонкую роговицу. Полагали, что она служит маркером дефицита тканей переднего отрезка глаза и маркером повышенной чувствительности тканей глаза к патогенным механизмам запуска апоптоза. При НТГ ультратонкие роговицы (<480 мкм) встречались в 4,1 раза чаще, а тонкие роговицы (481-520 мкм) - в 2,8 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем в контроле. Риск развития НТГ на глазах с тонкой роговицей в 3 раза превышал средне-популяционные показатели (RR=4,9;  $p < 0,001$ ). Наши данные были сопоставимы с исследованиями российских и зарубежных авторов (Егоров Е.А., 2006; Тюссен Дж., 2005). Центральная толщина роговицы (ЦТР) прямо коррелировала с прогрессированием ГОН при НТГ: средне-групповые параметры на ранней стадии превышали аналогичный показатель поздних стадий (541±7 мкм против 521±10 мкм,  $p < 0,05$ ); возрастало количество глаз с тонкой роговицей: с 36,8% случаев на I стадии до 66,7% на II стадии ( $p < 0,01$ ) при норме – 15,1%.

Информативность тонографии, как инструмента ранней диагностики НТГ, проверяли на начальной стадии заболевания. Было установлено, что в 28,9% глаз с начальной НТГ снижался отток, в 36,8% – нарушался контроль регуляции, о чем свидетельствовало повышение КБ. Небольшая пропорция глаз с нарушением оттока обеспечила нормальные показатели в целом по группе (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели гидродинамики на разных стадиях нормотензивной глаукомы

Стадия глаукомы (n-количество глаз)	Po (ммрт.ст.)	C (мм <sup>3</sup> /мин/мм рт.ст.)	F (мм <sup>3</sup> /мин)	КБ	Толщина роговицы (мкм)
I стадия (n=76) M±m	17,4±2,9	0,19±0,02	1,41±0,21	116±13	541±7
II стадия (n=30) M±m	18,2±1,0	0,19±0,03	1,58±0,32	154±32	524±13
III-IV стадия (n=22) M±m	17,6±1,1	0,15±0,01*	1,18±0,17	121±14	521±10 *

Примечание: \* – достоверность межгрупповых отличий показателей (I и III-IV стадия) \*p<0,05

Проверяли связь между тонографическими и морфометрическими показателями, распределяя больных с начальной НТГ в зависимости от легкости оттока (нормального/повышенного) на две группы (таблица 4).

Таблица 4 - Морфометрические параметры глаз с начальной стадией глаукомы в зависимости от коэффициента легкости оттока C

Анализируемый параметр	C в норме n=54	C снижен n=22	Достоверность различий (p)
Средняя толщина СНВС (Avg. Thick)	83,79±2,61	78,67±6,59	0,1841, н/д
Интегральный объем НРП (Vert. Integrated Rim Area Vol.)	0,26±0,03	0,29±0,08	0,5261, н/д
Интегрированная ширина НРП (Horiz. Integrated Rim Width Area)	1,43±0,05	1,38±0,12	0,5233, н/д
Площадь НРП (Rim Area)	1,16±0,08	1,00±0,12	0,1027, н/д
Отношение Э/Д (Cup/Disk Area Ratio)	0,40±0,04	0,51±0,06	0,0437, p<0,05
Минимальная толщина фовеа (FM)	170±4	155±8	0,0009, p<0,001
Средняя толщина сетчатки в фовеа (FOV)	212±3	197±10	0,0007, p<0,001
Средняя толщина сетчатки в верхне- внутренней зоне макулы (SIM)	278±3	276±6	0,5527, н/д
Средняя толщина сетчатки в назально- внутренней зоне макулы (NIM)	281±3	269±8	0,0027, p<0,01
Средняя толщина сетчатки в нижне- внутренней зоне макулы (IIM)	274±3	261±9	0,0029, p<0,01
Средняя толщина сетчатки в височно- наружной зоне макулы (TOM)	217±4	219±9	0,6416, н/д
Средняя толщина сетчатки в верхне- наружной зоне макулы (SOM)	241±3	238±6	0,4316, н/д
Средняя толщина сетчатки в назально- наружной зоне макулы (NOM)	259±4	248±5	0,0081, p<0,01
Средняя толщина сетчатки в нижне- наружной зоне макулы (IOM)	225±3	214±10	0,0139, p<0,05

Оказалось, что на глазах с нарушением оттока морфометрические проявления ГОН более выражены (таблица 4).

Таким образом, современные диагностические технологии позволяли диагностировать ранние признаки нарушений тканевого гомеостаза переднего и заднего отрезка глаза. В первом случае маркером выступала тонкая роговица (ЦТР  $\leq 520$  мкм), а инструментом диагностики – пахиметрия; во втором – маркерами служили: тонкая сетчатка в ниже-наружном и/или височно-наружном отделах макулы, ПА интегрального объема НРП, минимальной и средней толщины фовеа, инструментом диагностики – ОКТ. Функциональную значимость истончения сетчатки подтверждали зрительные дисфункции (ДСС в секторах  $0-5^\circ$ ,  $5-10^\circ$ , очаговые дефекты в секторах  $10-20^\circ$  и  $20-30^\circ$  верхних отделов поля зрения). Достоверная разница в частоте развития НТГ на глазах с тонкой роговицей и тонкой макулой в ниже-наружном и/или височно-наружном отделах свидетельствовала о важном значении этих маркеров. На глазах с тонкой роговицей в 46,4% случаев ГОН манифестировала на фоне нарушения оттока, что подчеркивало роль гидродинамических нарушений в ее механизмах. При этом коэффициент легкости С, отражающий затруднение оттока, и коэффициент Беккера, отражающий разобщение контроля регуляции гидродинамики, на глазах с тонкой роговицей могли выступать ранними маркерами нейродегенеративного заболевания, сопоставимыми по значимости со зрительными дисфункциями (заявка на изобретение №003750 от 27.01.2015). Это позволяло считать тонографию информативным методом диагностики. По-видимому, выявленный «дефицит» тканей был следствием неконтролируемого апоптоза, развившегося на фоне повышения чувствительности к его пусковым механизмам, проявляющимся даже в условиях нормального офтальмотонуса. Маркеры раскрывали возможности прогнозирования риска развития ГОН, но не позволяли уточнить молекулярные механизмы, объясняющие патогенез. С этой целью были проведены иммуномолекулярные исследования.

Серологическое картирование АТ методом ИФА выявило признаки aberrантного аутоиммунитета у больных с НТГ: снижение уровня АТ к родопсину с  $M_{cp}=1,13\pm 0,13$  ( $M_{cp}=M\pm m$ ) до  $0,91\pm 0,19$  ( $p=0,00002$ ,  $p<0,001$ ), фодрину с  $M_{cp}=0,39\pm 0,17$  до  $0,26\pm 0,11$  ( $p=0,0011$ ,  $p<0,01$ ), ENO1 с  $M_{cp}=0,56\pm 0,19$  до  $0,28\pm 0,09$  ( $p<0,001$ ), актину с  $M_{cp}=0,50\pm 0,21$  до  $0,36\pm 0,14$  ( $p=0,0043$ ,  $p<0,01$ ) и NSE с  $M_{cp}=0,37\pm 0,08$  до  $0,29\pm 0,10$  ( $p=0,0020$ ,  $p<0,01$ ), повышение аутоАТ к  $\alpha$ -кристаллину с  $M_{cp}=0,29\pm 0,16$  до  $1,14\pm 0,18$  ( $p<0,001$ ). Уровень АТ зависел от стадии заболевания.

НТГ манифестировала комплексным дефицитом трех АТ, обеспечивающих сохранность цитоскелета: АТ к актину, фодрину и Т $\beta$ 4. Мембранная локализация этих белков и функции антител указывали на активизацию мембранно-рецепторных процессов в клетке и снижение ее толерантности к апоптозу (таблица 5). Системный дефицит АТ к ENO-1 и NSE на начальной

НТГ свидетельствовал о состоявшемся апоптозе нейронов, ассоциировался с «расходом» АТ на образование иммунных комплексов (Зайчик А.Ш., Л.П. Чурилов Л.П., 2008). Полагали, что этому событию предшествовал выброс АГ, роль которых в этом случае играл ENO-1, содержащийся в цитоплазме нейронов, и гликолитический фермент ядра и цитоплазмы клеток нейронального происхождения - NSE.

Таблица 5 - Взаимосвязь тонографических, периметрических и морфометрических данных с серологическим уровнем антител, обеспечивающих сохранность цитоскелета

Уровень АТ в сыворотке (у.е)	КБ M±m	С M±m	MD M±m	SLV M±m	Площадь НПП M±m	Объем НПП M±m
АТ к актину <0,32 (n=28)	136,77±16,68	0,16±0,02	10,76±2,23	5,91±0,63	0,65±0,09	0,09±0,03
АТ к актину 0,32-0,92 (n=32)	101,47±8,97	0,20±0,02	6,36±1,03	4,34±0,52	1,10±0,15	0,28±0,06
АТ к актину >0,92 (n=2)	118,52±11,70	0,17±0,02	4,2±0,78*	4,11±0,51	1,1±0,13*	0,26±0,07 *
АТ к фодрину <0,27 (n=36)	123,47±11,99	0,17±0,02	9,01±1,73*	4,99±0,48	0,93±0,15	0,21±0,04
АТ к фодрину 0,27-0,76 (n=26)	114,75±15,29	0,19±0,02	7,12±1,13	5,08±0,72	0,79±0,14	0,19±0,07
АТ к Тβ4 <0,14 (n=24)	116,91±16,92	0,19±0,04	7,84±1,04	5,49±0,74	0,87±0,11	0,20±0,07
АТ к Тβ4 0,14-0,43 (n=34)	119,53±11,74	0,17±0,09	8,01±1,66	4,65±0,51	0,91±0,13	0,21±0,05
АТ к Тβ4 >0,43 (n=4)	148±9,1*	0,13±0,01 *	14,30±3,5*	6,2±0,79	0,47±0,13 *	0,05±0,02 *

Примечание: \* – достоверность межгрупповых отличий в группах с минимальным и максимальным уровнем АТ в сыворотке \*p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

Серологический уровень АТ к МВР на начальной стадии НТГ не отличался от контроля; на поздних стадиях (III-IV) - достоверно снижался: Mср=0,37±0,08 против Mср=0,44±0,23 на I стадии НТГ (p<0,05). Дефицит АТ к родопсину на I-II стадиях и их прирост (p<0,001) на поздних стадиях подтверждал выброс АГ накануне манифестации и прогрессирования заболевания. Депозиты IgG в фоторецепторах сетчатки подтверждали эту версию. НТГ манифестировала и прогрессировала на фоне избытка АТ к α-кристаллинам (p<0,001). Роль иммуномолекулярных маркеров в механизмах антиапоптотической защиты изучали методом корреляционного анализа между функциональными, тонографическими и морфометрическими показателями НТГ с одной стороны, и количественными иммунологическими показателями, с другой. Мы полагали, что дефицит АТ к актину и фодрину, обеспечивающих сохранность цитоскелета, повышает их чувствительность к апоптозу, по-видимому, из-за «обнажения»

доменов, служащих мишенью для апоптотических каспаз. В этом аспекте АТ выполняют защитную функцию, связывая белки и предотвращая запуск апоптоза, что подтверждала обратная корреляционная связь с периметрическим индексом MD и прямая связь с морфометрическими параметрами НРП (таблица 5). Избыток АТ по сравнению с нормой, напротив, ассоциировался с лучшими индексами периметрии и параметрами НРП. Усиление антителообразования АТ к Тβ4 ассоциировалось с худшими показателями гидродинамики (КБ и С) и периметрии (MD), истончением НРП (таблица 6), что свидетельствовало об ингибирующих функциях АТ к Тβ4 по отношению к белку Тβ4 (Тβ4 усиливает толерантность клеток к гипоксии, блокирует апоптоз, регулирует полимеризацию актина в клетке). Полагаем, что это объясняется единым универсальным механизмом демиелинизации аксонов центральной и периферической нервной системы, присутствующих в большом количестве в роговице, цилиарном теле и его отростках, трабекулярном аппарате, хориоиде. В случае, когда мишенью аутоиммунной агрессии являются аксоны периферической нервной системы, нарушается контроль регуляции гидродинамики. Полагаем, что маркер КБ отражает уровень общих демиелинизирующих процессов при НТГ как нейродегенеративного заболевания. Это подтверждает тесная обратная связь количественных показателей АТ к МВР с центральной остротой зрения. Избыток каталитических АТ ассоциировался со снижением остроты зрения (рисунок 2). Роль АТ к родопсину в зрительном каскаде подтвердила связь его количественных показателей в сыворотке со зрительными дисфункциями (MD и SLV), ОКТ-параметрами.

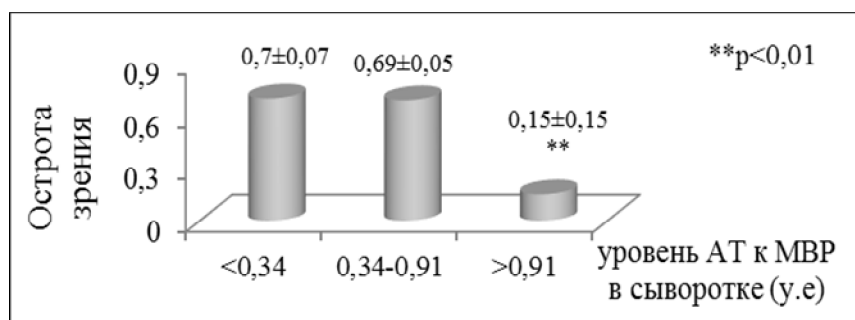


Рисунок 2 - Связь средне-групповой остроты зрения с серологическим уровнем антител к МВР

Избыток АТ ассоциировался с ростом MD, SLV и истончением НРП (таблица 6). Выявлена обратная корреляционная связь АТ к родопсину с MS (коэфф. корр.:  $k=-0,3039$ ,  $p<0,05$ ). Начальная НТГ по уровню АТ к ЕНО-1 и родопсину в слезе не отличалась от контроля; достоверно повышались АТ к α-кристаллину ( $p<0,001$ ). На II стадии НТГ повышался уровень АТ к родопсину ( $p<0,05$ ). Достоверность различий подтверждала роль этих АТ в регуляции иммуномолекулярного гомеостаза в фотосенсорных клетках.



Таблица 6 - Взаимосвязь тонографических, периметрических и морфометрических данных с серологическим уровнем антител к ENO, NSE, GAPDH, MBP

Уровень АТ в сыворотке (у.е)	КБ M±m	С M±m	MD M±m	SLV M±m	Площадь НПП M±m	Объем НПП M±m
АТ к ENO<0,34 (n=46)	115,95±8,15	0,18±0,02	7,86±1,43	4,48±0,39	0,89±0,11	0,21±0,04
АТ к ENO 0,34-0,87 (n=16)	132,14±30,27	0,18±0,03	9,02±1,75	6,88±0,89	0,80±0,20	0,17±0,08
АТ к NSE<0,26 (n=32)	118,47±13,25	0,18±0,02	7,2±1,2	5,13±0,49	0,97±0,13	0,24±0,05
АТ к NSE 0,26-0,5(n=26)	124,25±15,47	0,18±0,03	8,04±1,71	5,13±0,78	0,74±0,14	0,11±0,03
АТ к NSE>0,5 (n=4)	104,0±26,0	0,16±0,02	11,4±3,8*	3,9±2,1	1,33±0,11	0,53±0,09
АТ к GAPDH <0,2 (n=14)	110,67±29,92	0,22±0,05	6,74±1,03	6,02±0,85	0,98±0,21	0,21±0,07
АТ к GAPDH 0,2-0,67(n=36)	130,41±11,52	0,16±0,02	7,68±1,71	4,86±0,51	0,86±0,11	0,19±0,05
АТ кGAPDH >0,67 (n=12)	105,5±8,76	0,19±0,01	10,81±1,7*	4,54±1,25	0,79±0,29	0,19±0,12
АТ к MBP <0,34 (n=24)	127,82±17,54	0,17±0,03	7,23±1,54*	5,12±0,63	0,93±0,15	0,23±0,07
АТ к MBP 0,34- 0,9 (n=34)	114,12±11,4	0,19±0,02	9,24±1,62	5,19±0,55	0,79±0,12	0,15±0,04
АТ к MBP > 0,91 (n=4)	109,13±15,4	0,18±0,02	4,1±0,51	4,3±0,52	1,12±0,13	0,29±0,06
АТ к родопсину<0,89 n=26	127,42±12,77	0,18±0,02	7,14±1,79	4,94±0,73	0,92±0,13	0,19±0,04
АТ к родопсину 0,89-1,23 n=30	109,93±14,64	0,19±0,02	7,97±1,38	4,95±0,49	0,9±0,15	0,23±0,06
АТ к родопсину>1,23 n=6	149,0±9,0*	0,12±0,01 ***	17,5±3,5 ***	5,95±1,35	0,47±0,18 *	0,11±0,08

Примечание:\* – достоверность межгрупповых отличий в группах с минимальным и максимальным уровнем АТ в сыворотке \*p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

Корреляционный анализ иммуномолекулярных данных с ОКТ-показателями подтвердил роль системного антителообразования: АТ к GAPDH коррелировали со средней толщиной сетчатки в височно-внутренней ( $k = -0,3109$ ,  $p < 0,05$ ) и височно-наружной зонах макулы ( $k = -0,3095$ ;  $p < 0,05$ ). АТ к NSE коррелировали с толщиной сетчатки височно- ( $k = -0,3678$ ,  $p < 0,05$ ), верхне- ( $k = -0,3225$ ,  $p < 0,05$ ), назально- ( $k = -0,3437$ ,  $p < 0,05$ ), нижнее-внутренних ( $k = -0,3946$ ,  $p < 0,01$ ) и верхне- ( $k = -0,3632$ ,  $p < 0,05$ ), назально-наружных ( $k = -0,3996$ ,  $p < 0,01$ ) зон макулы. АТ к актину прямо коррелировали со средней толщиной макулы в верхне-наружной зоне ( $k = 0,3546$ ,  $p < 0,05$ ), а его пониженные уровни с толщиной макулы в: височно- ( $k = -0,3826$ ;  $p < 0,05$ ), верхне- ( $k = -0,3944$ ,  $p < 0,01$ ), назально- внутренних ( $k = -0,3501$ ,  $p < 0,05$ ), ( $k = -0,4196$ ,  $p < 0,01$ ), верхне- ( $k = -0,4808$ ,  $p < 0,01$ ), назально- ( $k = -0,4146$ ,  $p < 0,01$ ) и нижне-наружных зонах ( $k = -0,4131$ ,  $p < 0,01$ ). АТ к актину и фодрину ассоциировались с ростом Э/Д ( $k = -0,3494$ ,  $p < 0,01$ ;  $k = -0,27813$ ,  $p < 0,05$ ).

Результаты подтверждали, что нарушения метаболического гомеостаза в клетке на фоне снижения ее антиапоптотической защиты повышают чувствительность к пусковым механизмам апоптоза и в патологических условиях (ишемия, фотостресс) могут привести к нарушению тканевого гомеостаза, проявиться нарушениями гидродинамики и зрительными дисфункциями (органный уровень гомеостаза). Результаты серологического картирования (избыток АТ к родопсину) свидетельствуют о том, что мишенью аутоиммунной агрессии при глаукоме могут служить фоторецепторы (палочки) сетчатки. Для проверки этой версии были проведены морфологические исследования.

ИГХ-анализ тканей глаза выполняли при терминальной глаукоме, когда механизмы патогенеза достигают критического уровня, что проявляется качественными структурными изменениями в тканях глаза. Искали АТ (IgG) в структурах глаза. Депозиты IgG обнаружены в сетчатке (фоторецепторах, наружном и внутреннем плексиформных слоях), зрительном нерве, цилиарном теле и его отростках. ИГХ-реакция выявлена в цитоплазме свободной поверхности беспигментного эпителия и цитоплазме трабекулярных эндотелиоцитов, что делало их мишенями аутоиммунной агрессии. Версию подтверждали морфологические признаки аутоиммунного воспаления: диффузные инфильтраты плазматических клеток, нагруженных IgG, участки десквамации и дистрофии эпителия, плотные наложения фибрина на его поверхности и в щелях между трабекулами. Факты подтверждали, что аутоиммунные механизмы имеют важное значение в патогенезе глаукомы. Объектом аутоиммунной агрессии выступали сетчатка и зрительный нерв, а также цилиарное тело, цилиарный эпителий и трабекулярный эндотелий.

## ВЫВОДЫ

1. Морфометрическими критериями начальной стадии НТГ (препериметрическая / периметрическая) могут служить выраженная бинокулярная асимметрия интегрального объема НРП (ПА Vert. Integrated Rim Area >35%) и толщины фовеа (ПА FM >5%), истончение ниже-наружного и/или височно-наружного отдела макулы (<210 мкм, по данным Stratus 3000), проявляющиеся на этапе манифестации заболевания зрительными дисфункциями в верхнем отделе поля зрения: ДСС в центральных (0-5°) и парацентральных (5-10°) секторах, очаговыми дефектами в секторе 10-30°; отражающие начальные нарушения тканевого гомеостаза на уровне сетчатки и ассоциирующиеся с повышением риска развития оптической нейропатии (RR=1,7 при истончении височно-наружной зоны сетчатки и RR=0,44 при истончении ниже-наружного отдела, p<0,001)
2. Критерием прогнозирования риска развития НТГ может служить тонкая роговица (ЦТР ≤520 мкм), встречающаяся на глазах с начальной НТГ в 2,4 раза чаще по сравнению со здоровыми лицами (p<0,001), ассоциирующаяся с 3-кратным повышением риска развития НТГ (RR=4,9; p<0,001) и служащая маркером нарушения тканевого гомеостаза переднего отрезка глаза.
3. Нормотензивная глаукома манифестирует нарушениями гидродинамики, проявляющимися в 28,9% глаз снижением легкости оттока, в 36,8% - разобщением контроля регуляции (КБ), чаще развивающимися на глазах с толщиной роговицы ≤520 мкм (отток снижен в 46,4% против 16,7%, p<0,01; КБ повышен в 46,4% против 20,8%, p<0,05); нарушение оттока ассоциируется с морфометрическими признаками ремоделирования ДЗН (коэфф. корр. с индексом отношения экскавации к диску: k=-0,3606, p<0,01) и истончением сетчатки в фовеа (k=0,3401, p<0,05), что свидетельствует о единстве механизмов этих нарушений и позволяет считать тонографию информативным инструментом диагностики.
4. Глаукомная оптическая нейропатия ассоциируется с комплексными нарушениями иммуномолекулярного гомеостаза: дефицитом АТ к актину и фодрину, отвечающих за сохранность цитоскелета и тканевой гомеостаз оболочек глаза, избыточным уровнем АТ к NSE, регулирующих метаболический гомеостаз в нейронах и охрану гематофтальмического барьера, АТ к α-кристаллину, GAPDH и Тβ4, повышающих их чувствительность к апоптозу; роль антителообразования в механизмах ГОН подтверждают депозиты иммуноглобулинов в наружном и внутреннем плексиформных слоях, слое фоторецепторов.
5. Серологическими маркерами риска развития НТГ могут служить: избыточный уровень АТ к α-кристаллину (>0,5 у.е.) и дефицит АТ к актину (<0,4 у.е.), ассоциирующиеся с нарушением антиапоптотической защиты и повышением чувствительности к апоптозу нейронов; манифестация и прогрессирование ГОН тесно коррелирует с избыточным уровнем

АТ к NSE (коэфф. корр. с MD и MS:  $k=0,3367$ ,  $p<0,05$ ;  $k= -0,3367$ ,  $p<0,05$ ), маркером-свидетелем повреждения нейронов, АТ к родопсину (коэфф. корр. с MS:  $k= -0,3039$   $p<0,05$ ) и АТ к MBP, регулирующих передачу импульсов в зрительном каскаде, что позволяет использовать их в качестве независимых прогностических иммуномолекулярных маркеров риска прогрессирования ГОН.

6. Установлено, что АТ к актину коррелируют с объемом НРП ( $k=0,3601$ ,  $p<0,05$ ), в комплексе с АТ к фодрину – с ростом соотношения Э/Д ( $k= -0,3494$ ,  $p<0,01$ ;  $k= -0,27813$ ,  $p<0,05$ ); дефицит АТ к актину коррелирует с толщиной всех зон макулы: височно- ( $k=-0,3826$ ,  $p<0,05$ ), верхне- ( $k= -0,3944$ ,  $p<0,01$ ), назально- ( $k= -0,3501$ ,  $p<0,05$ ), ниже-внутренней ( $k= -0,4196$ ,  $p<0,01$ ), верхне- ( $k= -0,4808$ ,  $p<0,01$ ), назально- ( $k= -0,4146$ ,  $p<0,01$ ), ниже-наружных ( $k= -0,4131$ ,  $p<0,01$ ), что подтверждает роль иммуномолекулярных нарушений в антиапоптотической защите и сохранности цитоскелета; развитие апоптоза подтверждается ростом маркеров-свидетелей повреждения нейронов - АТ к NSE и их корреляцией с толщиной макулы: височно- ( $k= -0,3678$ ,  $p<0,05$ ), верхне- ( $k= -0,3225$ ,  $p<0,05$ ), назально- ( $k= -0,3437$ ,  $p<0,05$ ), ниже-внутренних ( $k= -0,3946$ ,  $p<0,01$ ) и верхне- ( $k= -0,3632$ ,  $p<0,05$ ), назально-наружных ( $k= -0,3996$ ,  $p<0,01$ ); выявленные корреляции подтверждают причинно-следственную связь иммуномолекулярных изменений с нарушением тканевого гомеостаза, приводящего к повышению риска развития НТГ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Риск развития НТГ можно оценивать пахиметрически в комплексе с тонографией: при выявлении тонкой роговицы ( $\leq 520$  мкм), снижения оттока (коэффициент легкости  $C \leq 0,12$ ) и/или разобщения контроля регуляции (КБ  $>110$ ) можно прогнозировать повышенный риск развития НТГ.

2. В качестве прогностических маркеров оптической нейропатии при НТГ использовать морфометрические показатели средней толщины сетчатки височно- и/или ниже-наружной зон макулы, снижение которых ниже 210 мкм (по данным Stratus 3000) свидетельствует о повышении риска развития ГОН.

3. В качестве экспертных диагностических критериев ранней НТГ можно рекомендовать морфометрический показатель межочулярной асимметрии интегрального объема НРП (ПА Vert. Integrated Rim Area  $>35\%$ ) и минимальной толщины сетчатки в фовеа (ПА FM  $>5\%$ ).

4. Ранним маркером НТГ может служить повышенный серологический уровень антител к  $\alpha$ -кристаллину ( $> 0,5$  у.е.) и дефицит АТ к актину ( $<0,4$  у.е.).

5. При сомнительном прогнозе течения НТГ целесообразно проводить серологическое картирование с количественным определением АТ к актину,  $\alpha$ -кристаллину, NSE, GAPDH и Т $\beta$ 4, позволяющих оценить толерантность нейронов к апоптозу на молекулярном уровне.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Соломатина, М.В.** Глаукома нормального давления: аспекты патогенеза, клиники, диагностики (обзор литературы) / **М.В. Соломатина** // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Первичная глаукома: современный взгляд на этиопатогенез, клинические проявления и лечение». – Рязань, 2010. – С.68-77.
2. **Соломатина, М.В.** Особенности гидродинамики глаза при начальной и развитой стадиях глаукомы нормального давления / **М.В. Соломатина, М.А. Колесникова, А.В. Колесников** // Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб России: сб. науч. ст. – М., 2011. – С.299-302.
3. **Соломатина, М.В.** Анализ зрительных дисфункций по данным компьютерной периметрии у пациентов с глаукомой нормального давления / **М.В. Соломатина, В.Г. Лихванцева, А.В. Колесников** // «Восток-Запад»: сб. науч. трудов науч.-практ. конф. по офтальмохирургии с международным участием – Уфа, 2012. – С.240-242.
4. Лихванцева, В.Г. Динамика офтальмотонуса у пациентов с эндокринной офтальмопатией на фоне лечения болезни Грейвса / В.Г. Лихванцева, Е.В. Коростелёва, Е.А. Руденко, **М.В. Соломатина** // Глаукома. – 2013. - №4. – С. 52-60.
5. Лихванцева, В.Г. Сравнительные аспекты нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомы / В.Г. Лихванцева, **М.В. Соломатина, А.В. Колесников** // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2014. – Т.9, № 2. – С. 62-66.
6. Лихванцева, В.Г. Роль иммунных реакций в патогенезе оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме / В.Г. Лихванцева, В.Г. Габибов, **М.В. Соломатина, А.А. Белогуров**// Национальный журнал Глаукома. – 2014. – Т.13, №2. – С. 17-27.
7. Лихванцева, В.Г. Иммунное картирование периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва / В.Г. Лихванцева, К.А. Кузьмин, **М.В. Соломатина, Е.В. Коростелева, А. Бен Режеб** // **Офтальмология**. – 2014. – Т.11, №3. – С. 38-44.
8. Лихванцева, В.Г. К вопросу о «нормальных» показателях гидродинамики при нормотензивной глаукоме / В.Г. Лихванцева, **М.В. Соломатина, Е.В. Коростелёва, А. Бен Режеб** // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. – 2014. – Т.14, №3. – С. 28-32.
9. Лихванцева, В.Г. Биоретинометрические особенности глаз с нормотензивной глаукомой по данным оптической когерентной томографии / В.Г. Лихванцева, **М.В. Соломатина, Е.В. Коростелёва** // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. – 2014. – Т.14, №4. – С. 37-41.
10. Лихванцева, В.Г. Поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в тканях глаза / В.Г. Лихванцева, К.А. Кузьмин, Е.В. Коростелёва, **М.В. Соломатина, С.В. Буданова** // **Офтальмология**. – 2014. – Т.11, №2. – С. 27-30.
11. Лихванцева, В.Г. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза и орбиты при эндокринной офтальмопатии как фактор риска развития оптической нейропатии / В.Г. Лихванцева, С.И. Харлап, Е.В. Коростелёва, **М.В. Соломатина, С.В. Буданова** // Национальный журнал Глаукома. – 2014. – Т.13, №3. – С. 14-27.
12. Лихванцева, В.Г. Морфологические основы глаз-тиреоидной ассоциации / В.Г. Лихванцева, К.А. Кузьмин, Е.В. Коростелева, **М.В. Соломатина, С.В. Буданова** // Национальный журнал Глаукома. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-30.
13. Лихванцева, В.Г. Иммуномолекулярные аспекты нормотензивной глаукомы / В.Г. Лихванцева, **М.В. Соломатина, А.Г. Габибов, А.А. Белогуров** // **International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)**. – 2015. – Т.17, №1. – С. 37.

## Список сокращений

АТ – антитело	Ig G– иммуноглобулин G
ВГД – внутриглазное давление	ИМ – средняя толщина сетчатки в нижне-внутренней зоне макулы
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки	ИОМ – средняя толщина сетчатки в нижне-наружной зоне макулы
ГОб – гематофтальмический барьер	МВР – основной белок миелина
ГОН – глаукомная оптическая нейропатия	MD – средне-группового отклонения дефекта от возрастной нормы
ДЗН – диск зрительного нерва	MS – средне-групповая светочувствительность
ДСС – диффузное снижение светочувствительности	NIM – средняя толщина сетчатки в назально-внутренней зоне макулы
ИГХ – иммуногистохимический	NOM – средняя толщина сетчатки в назально-наружной зоне макулы
КБ – коэффициент Беккера	NSE – нейрон-специфическая энолаза
Козфф. корр. – коэффициент корреляции	RR – отношение рисков
НРП – нейроретинальный поясок	SIM – средняя толщина сетчатки в верхне-внутренней зоне макулы
НТГ – нормотензивная глаукома	SOM – средняя толщина сетчатки в верхне-наружной зоне макулы
ОКТ – оптическая когерентная томография	Тβ4 – тимозин-бета 4
ПА - показатель асимметрии	TIM – средняя толщина сетчатки в височно-внутренней зоне макулы
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома	ТОМ – средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы
Ст. – стадия	
Э/Д – отношение диаметра экскавации к диаметру диска	
Avg. Thick – средняя толщина слоя нервных волокон	
ENO-1 – энолаза-1	
FM – минимальная толщина фовеа	
FOV – средняя толщина сетчатки в фовеа	
GAPDH – глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа	