

*На правах рукописи*

**Бен Режеб Амин**

**ИММУНОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ  
ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ**

14.01.07 – Глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва–2018

Диссертационная работа выполнена на кафедре глазных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Фролов Михаил Александрович**  
**Лихванцева Вера Геннадьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Киселева Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела глаукомы

**Петров Сергей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ведущий научный сотрудник отдела глаукомы.

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится 19 марта 2018 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11 А,Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**М.Н.Иванов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы

Согласно определению заболевания Европейского Глаукомного общества «Глаукома - это хронически прогрессирующая оптическая нейропатия (ГОН) с характерными морфологическими изменениями в головке зрительного нерва и слое нервных волокон сетчатки...» (EGS, 2008). Реальное число больных глаукомой на земном шаре достигает 80 млн человек, из них 50% в развитых странах и 90% - в развивающихся странах мира не знает о своем заболевании (Quigley H., 2006). Высокий процент недиагностированной глаукомы в развитых странах отчасти свидетельствует о плохой диагностике. Несмотря на постоянное совершенствование программного обеспечения оптического когерентного томографа (ОКТ) и периметра, их разрешающие возможности далеки от идеальных. Среди больных глаукомой, верифицированных методом ОКТ, 89% имеют периметрическую, а 11% - препериметрическую стадию, выявленную методом статической автоматизированной периметрии (САП). При этом средний ожидаемый процент потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) на периметрической стадии достигает 41%, а на препериметрической - 17% (Листопадова Н.А., 1989; Курышева Н.И., 2015; Hood D., 2007). В среднем до 25-35% ГКС гибнет до появления первых периметрических отклонений (Еричев В.П., 2009, Курышева Н.И., 2015г, Kerrigan-Baumrind L.A., 2000; Medeiros F.A., 2012; Hood D.C., 2014). Морфоструктурные изменения, как правило, предшествуют функциональным (Artes P.H, 2002; Hood D.C., 2007; Leung C.K., 2011; Raza AS, 2011), но возможны и противоположные ситуации (Miglior S. 2005; Quigley H.A., 2003, Wu Z., 2017). Между тем, выявление морфоструктурных и периметрических изменений на этапе первичной диагностики повышает риск односторонней слепоты до 54%, двусторонней - до 22% на протяжении 20 лет. В их отсутствие эти показатели составляют 14% и 4% (Курышева Н.И., 2015). Причиной слепоты является ГОН, вызванная апоптозом ГКС. Апоптоз контролируется и запускается множеством сигнальных молекул, уровень которых

отражает «статус» апоптоза. В качестве них выступают: пептиды (Noske W., 1997; S.C. Joachim, F.H. Grus N., 2003; O.W Gramlich, 2013), ферменты (Surgucheva I, McMahan B., 2002), аминокислоты, протеины, цитокины (Слепова О.С., 2001, 2002, Рукина Т.Н, 2009, Юдина с соавт. 2015г.), гормоны, антитела (АТ) (N. Kashara, 2015, F. Gruz, 2001, Reindl M., 1999, S. Lacroix-Desmazes, 2006; Соломатина М.В., 2016). Поиск универсальных маркеров глаукомы чрезвычайно актуален. Такие маркеры раскрывают возможности ранней диагностики заболевания и являются ключом к расшифровке молекулярных механизмов патогенеза и патогенетически ориентированных терапевтических стратегий.

**Цель работы:** изучить иммуномолекулярные показатели при первичной открытоугольной глаукоме.

При достижении цели решали следующие **задачи** :

1. Провести морфологические (иммуногистохимические) исследования сетчатки, зрительного нерва и цилиарного тела и верифицировать структуры, экспрессирующие нейроспецифические антигены –  $\gamma$ -энолазу и основной белок миелина, обосновать их выбор в качестве маркеров первичной открытоугольной глаукомы.
2. Изучить распространенность и серологические показатели антител к  $\alpha$ - и  $\gamma$ -энолазе, основному белку миелина и родопсину у здоровых лиц и больных с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы.
3. Проанализировать зрительные нарушения у больных глаукомой во взаимосвязи с продукцией антител к  $\alpha$ - и  $\gamma$ -энолазе, основному белку миелина, родопсину.
4. Провести корреляционный анализ морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва с серологическими показателями антител к  $\alpha$ - и  $\gamma$ -энолазе, основному белку миелина и родопсину.
5. Изучить взаимосвязь гидродинамических нарушений (по данным тонографии) и системной продукции антител к основному белку миелина при глаукоме.

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

Первичная открытоугольная глаукома манифестирует на фоне синхронного снижения системной продукции антител к  $\alpha$ - и  $\gamma$ -энолазе ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ),

свидетельствующего о ранних нарушениях молекулярного гомеостаза в нейронах сетчатки, повышения системной продукции каталитических антител к основному белку миелина ( $p < 0,05$ ), свидетельствующего о нарушении ремиелинизации на уровне проводящих путей зрительного анализатора; дефицита антител к родопсину ( $p < 0,001$ ), свидетельствующего о фотострессе фоторецепторов и вовлечении их в патогенез заболевания, что в совокупности позволяет считать эти антитела маркерами глаукомы.

Иммуногистохимические доказательства экспрессии  $\gamma$ -энолазы фоторецепторами, биполярными и ганглиозными клетками сетчатки – главными мишенями глаукомы, наличие обратной корреляции серологических показателей антител к  $\gamma$ -энолазе с толщиной слоя нервных волокон сетчатки ( $p < 0,05$ ), параметрами нейроретинального пояса ( $p < 0,01$ ), корреляции с центральной остротой зрения ( $p < 0,001$ ) свидетельствуют о связи этих антител с клинико-функциональными проявлениями заболевания, что доказывает их статус «иммуномолекулярных маркеров» первичной открытоугольной глаукомы.

Экспрессия основного белка миелина беспигментным эпителием цилиарных отростков, гладкомышечными клетками и миелинизированными аксонами периферических нервов цилиарного тела, наличие обратной корреляции интенсивности экспрессии с продолжительностью заболевания, прямой корреляции системной продукции антител к основному белку миелина с гидродинамическими нарушениями глаза, в комплексе с деструкцией миелинизированных аксонов цилиарного тела и зрительного нерва на глазах с терминальной глаукомой свидетельствуют о нарушении миелинизации на уровне местной продукции белка, системной продукции антител к нему, а также о том, что наряду с аксонами зрительного нерва, в нейродегенеративные процессы при открытоугольной глаукоме вовлекаются аксоны периферической нервной системы.

## **Научная новизна работы**

1. Впервые на глазах с терминальной глаукомой проведено иммуногистохимическое картирование сетчатки и зрительного нерва, а также цилиарного тела с верификацией в них клеточных структур, экспрессирующих нейроспецифические антигены –  $\gamma$ -энолазу и основной белок миелина, подтверждающее их статус «иммуномолекулярных маркеров» первичной открытоугольной глаукомы.
2. Впервые выполнены комплексные серологические исследования с количественной оценкой антител к нейроспецифическим антигенам ( $\alpha$  и  $\gamma$ -энолазе, основному белку миелина и родопсину) в популяции больных первичной открытоугольной глаукомой, раскрывающие возможности их применения в лабораторной диагностике заболевания.
3. Впервые представлен анализ типов нарушений антителопродукции на уровне системного аутоиммунитета и подтверждена их взаимосвязь с глаукомной оптической нейропатией.
4. Представлены иммуногистохимические и иммунологические доказательства нарушения миелинизации аксонов периферической и центральной нервной системы с участием каталитических аутоантител к основному белку миелина в механизмах развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы.
5. Подтверждено морфологически и иммунологически (антитела к родопсину) вовлечение фоторецепторов в патологические реакции при глаукомной оптической нейропатии.

**Теоретическая значимость работы** заключается в расширении и углублении представлений о связи нарушений системного аутоиммунитета с клиническими, морфометрическими, гидродинамическими и периметрическими проявлениями глаукомы.

**Практическая значимость работы** заключается в идентификации и обосновании информативных иммуномолекулярных маркеров ПОУГ, с уточнением их диагностического потенциала.

## **Методология и методы исследования**

Диссертация ориентирована на углубленный поиск и предоставление доказательств участия иммунных реакций (антител) в патогенезе ПОУГ. В работе применяли инновационные биотехнологии (ИГХ-исследования, моноклональные АТ к нейроспецифическим белкам), позволяющие локализовать место экспрессии антигена и визуализировать зону иммунного конфликта в глазу. Иммуномолекулярные маркеры (АТ) в крови оценивали методом иммуноферментного анализа. ПОУГ диагностировали с помощью высокотехнологичных приборов последнего поколения (ОКТ, САП). Доказательность базы усиливали комплексным корреляционным анализом уровня АТ с морфометрическими параметрами, данными тонографии и периметрии.

## **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (82 пациента, 164 глаз), 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, внедрены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры глазных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

## **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Диссертант проводил и принимал участие во всех исследованиях. Диссертант лично выполнил анализ результатов и статистическую обработку полученных данных.

## **Апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 3 и 4 международной научно-практической конференции «Современная парадигма

научного знания: актуальность и перспективы.» (23 апреля 2015 г., Москва; 13 апреля 2016, г Москва), VIII Международной научной конференции молодых ученых «SCIENCE HEALTH 2017» в РУДН (13-15 апреля 2017г, Москва), Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии (8 апреля 2016 года, г Казань), на 51-й межрегиональной научно-практической конференции «Год здравоохранения: перспективы развития отрасли» (19-20 мая 2016 г, Ульяновск). Диссертация апробирована на кафедре глазных болезней ФГАО УВО РУДН (30.06.2017).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, 7 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 135 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. Работа иллюстрирована 29 рисунками, 26 таблицами. Список литературы содержит 299 источника, из них 84 отечественных и 215 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Клиническим исследованиям предшествовали морфологические (ИГХ) исследования с определением структур, экспрессирующих нейроспецифические АГ, в зонах, специфических для глаукомы (сетчатка, ДЗН, цилиарное тело и его отростки). Их проводили на **30 глазах** с терминальной глаукомой (см далее).

**Клинико-иммунологические показатели** изучали у 82 пациентов с ПОУГ (код МКБ: Н40-1), 62 больных нормотензивной глаукомой (НТГ) и 25 здоровых добровольцев. Пациенты, включенные в исследование, обследовались в городской клинической больнице № 12 имени В.М. Буянова (г Москва).



**Критериями включения** в проспективное наблюдение служили больные с впервые выявленной ПОУГ, в возрасте 48- 84, мужчины и женщины, при условии, что состояние хрусталика позволяло оценить состояние глазного дна.

**Критерии исключения** включали все формы глаукомы, кроме ПОУГ; воспалительные и аутоиммунные заболевания глаз; катаракту; любые хирургические вмешательства на глазу, тяжелый соматический статус: сердечно-сосудистые заболевания; заболевания печени и почек, системные аутоиммунные заболевания; психические заболевания; некомплаентность пациента. Выборка пациентов проведена методом рандомизации.

В группе ПОУГ присутствовали 46 женщин (56,10%) и 36 мужчин (43,90%) в возрасте от 48 лет до 82 лет. Средний возраст больных с ПОУГ составил  $M_{cp}=67,95\pm 0,97$  ( $M_{cp}=M\pm m$ ), что статистически не отличалось от показателей группы контроля.

Контролем служили 25 человек: 16 мужчин (64%) и 9 женщин (36%) с сохранными зрительными функциями, отсутствием офтальмопатологии и признаков системных аутоиммунных заболеваний, а также анамнестических данных о том, что такие заболевания имели место в прошлом. Средний возраст пациентов в контроле составил  $M_{cp}=65,49\pm 2,00$  ( $M_{cp}=M\pm m$ ).

Группой сравнения при изучении системных нарушений АТ к МВР служили 62 пациента с нормотензивной глаукомой (НТГ) (13,9% мужчин и 86,1% женщин). Средний возраст в группе НТГ ( $M_{cp}=M\pm m$ ) составил  $65,17\pm 1,27$  года, что статистически не отличалось от группы больных ПОУГ (таблица 1). Преглаукому выставляли в соответствии с рекомендациями, представленными в Национальном руководстве по глаукоме (под редакцией Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. Москва. 2008). В таблице 2 представлена клинкоморфометрическая характеристика больных. У каждого пациента было изучено 483 различных показателя.

Всем пациентам проводили офтальмологические и иммуномолекулярные исследования. Офтальмологическое исследование включало: визометрию, тонометрию, тонографию, пахиметрию, гониоскопию, биомикроскопию,

офтальмоскопию, эхобиометрию, САП по программе 32 («Octopus 900»), ОКТ («Stratus OCT 3000»). Глаукому диагностировали по международным стандартам. Стадию заболевания определяли по классификации Hodapp.

**Таблица 1.**

**Распределение глаз по стадиям глаукомы**

Стадия глаукомы	ПОУГ (n=82, 164 глаза)		НТГ (n=62, 124 глаза)	
	Абс. Число	%	Абс. Число	%
глаукома не проявилась	10	6,1	4	3,2
преглаукома	0	0,0	16	13,0
1 стадия	28	17,0	52	42,0
2 стадия	50	30,6	30	24,1
3 стадия	42	25,6	18	14,5
4 стадия	34	20,7	4	3,2
Всего:	164	100,0	124	100,0

**Иммунологические методы исследований**

Иммунологические исследования с количественным определением аутоАТ проводили методом иммуноферментного анализа на автоматизированной станции JANUS («PerkinElmer», USA) в лаборатории биокатализа ИБХ РАН им. М.М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова (зав. лаб. – академик РАН, проф. Габибов А.Г.). Концентрацию аутоАТ отражал спектрофотометрический показатель в условных единицах оптической плотности. Тест-объектом служила сыворотка крови (СК). АутоАТ анализировали у пациентов с ПОУГ (n=84) и больных НТГ (n=62).

Контролем служила СК здоровых доноров (n=25). При анализе системных иммунологических показателей стадию ПОУГ выставляли по худшему глазу в соответствии с правилами лабораторного и статистического анализа системных проявлений билатеральных заболеваний парных органов. В работе использовали вторичные аутоАТ (таблица 3).

Таблица 2.

## Характеристика анализируемой популяции больных с ПОУГ.

Показатель	Контроль	p-value*	ПОУГ I	p-value**	ПОУГ II	p-value***	ПОУГ III	p-value****	ПОУГ IV
Возраст	65,0±1,6	0,80	64,47±2,01	0,18	68,12±1,85	0,70	69,14±1,76	0,71	70,12±1,97
ПЗО	23±0,87	0,47	21,92±0,99	0,88	23,01±0,5	0,37	22,16±0,02	0,67	22,60±0,01
Острота зрения с коррекцией	0,96±0,07	0,0037, P<0,01	0,75±0,06	0,17	0,53±0,07	0,11	0,38±0,06	0,011, P<0,05	0,15±0,06
ВГД минимальное (IOP min)	16,68±1,35	0,00001, P<0,001	21,05±0,73	0,04, P<0,05	22,64±1,12	P<0,001	25,19±1,56	P<0,001	24,25±2,11
ВГД максимальное (IOP max)	18,76±3,32	P<0,001	27,21±1,05	0,56	28,32±1,42	0,15	31,71±1,88	0,44	29,75±2,65
Размер суточных флуктуаций ВГД	2,16±2,61	P<0,001	6,16±0,47	0,48	5,68±0,51	0,26	6,52±0,51	0,24	5,50±0,70
Средняя толщина фафеа	213,88±19,71	0,14	251,2±23,64	0,48	282,00±38,53	0,082, P<0,1	207,36±3,55	0,26	196,33±12,77
Общий макулярный объем (мм <sup>3</sup> )	7,07±0,31	0,71	7,18±0,28	0,31	7,74±0,50	0,012, P<0,05	6,21±0,11	0,086, P<0,1	5,99±0,07
Средняя толщина СНВС	96,19±8,84	0,00165, P<0,01	85,17±2,99	0,45	80,34±6,10	0,00046, P<0,005	51,10±2,02	0,0503, P<0,1	46,03±1,30
Средняя толщина СНВС в верхних отделах	112,63±16,83	0,00343, P<0,01	101,18±5,30	0,38	93,69±6,75	0,00137, P<0,01	64,67±4,77	0,0888, P<0,1	48,20±6,66
Средняя толщина СНВС в нижних отделах	126,50±13,37	0,00037, P<0,001	105,29±5,33	0,39	95,38±11,13	0,0014, P<0,01	49,4±2,5	0,88	50,20±4,90
Площадь экскавации	0,39±0,29	0,24	0,54±0,13	0,11	0,84±0,13	0,022, P<0,05	1,23±0,10	0,44	1,05±0,27
Отношение экскавации к ДЗН	0,4±0,09	0,40	0,44±0,04	0,07, P<0,1	0,56±0,05	0,00007, P<0,001	0,79±0,02	0,18	0,84±0,02
Отношение экскавации/горизонтальный размер ДЗН	0,51±0,17	0,18	0,60±0,06	0,30	0,69±0,05	0,045, P<0,05	0,82±0,04	0,42	0,76±0,06
Отношение экскавации/вертикальный размер диска	0,51±0,17	0,11	0,61±0,06	0,20	0,71±0,05	0,033, P<0,05	0,83±0,03	0,84	0,84±0,03
Площадь нейроретинального пояса	1,36±0,39	0,00000, P<0,001	0,22±0,04	0,027, P<0,05	0,11±0,02	0,017, P<0,05	0,04±0,01	P<0,001	0,66±0,04
MD (meandeviation), dB	1,08±0,92	0,00010, P<0,001	3,59±0,49	0,00001, P<0,001	8,54±0,84	0,0000, P<0,001	16,58±0,03	P<0,001	24,02±0,98
MS (meansensitivity), dB	25,96±1,11	0,00021, P<0,001	23,18±0,58	0,00006, P<0,001	18,19±0,89	P<0,001	10,00±0,41	P<0,001	2,42±0,83
SLV (corrected loss variance), dB	2,23±0,56	0,00014, P<0,001	3,14±0,20	0,006, P<0,01	5,11±0,55	0,00016, P<0,001	8,24±0,22	0,00117, P<0,001	4,35±0,64

Примечания: p-value - фактический уровень значимости (p-value). \* p-value между группой контроля и ПОУГ I, \*\* p-value- между группой ПОУГ I и группой ПОУГ II, \*\*\* p-value между группой ПОУГ II и группой ПОУГ III, \*\*\*\* p-value между группой ПОУГ III и группой ПОУГ IV.

Панель изучаемых антигенов /аутоантител при ПОУГ

Антиген/антитело	Фирма-производитель	Локализация белка
ENO-1 ( $\alpha$ -энолаза)	Abcam, Cambridge, UK	Содержится в ядре и цитоплазме высокодифференцированных нейронов
NSE ( $\gamma$ -энолаза)	Abcam, Cambridge, UK	Расположен в цитоплазме дифференцированных нейронов
Родопсин	Abcam, Cambridge, UK	Сосредоточен в ядре только фоторецепторов, солокализирован с актиновыми филаментами. При апоптозе выходит из ядра и распределяется в цитоплазме
MBP (Myelin Basic Protein)	Abcam, Cambridge, UK	Растворимая фракция присутствует в цитоплазме, нерастворимая – в мембране миелинизированных аксонов нейронов

Поскольку **единственным источником энергии для нейронов сетчатки является глюкоза**, то в качестве маркеров были взяты 2 формы гликолитических ферментов-энолаз. **Нейроспецифическая энолаза (NSE)** – гликолитический фермент, экспрессирующийся в ГКС (Adamus G, Sugden B, Seigal G., 2000; Maruyama I, 2000). Концентрация **NSE** и АТ к **NSE** в ликворе и СК отражает характер повреждений нейронов и нарушений гематоэнцефалического и гематофтальмического барьера, коррелируя с клиникой; используется в прогнозе таких заболеваний, как ишемический инсульт, болезнь Альцгеймера и Паркинсона, а также глаукомы (Pratesi F, 2000; Maruyama I, 2000). **ENO-1 ( $\alpha$ -энолаза)** – член семейства энолаз, встречается в ядре и цитоплазме; является маркером ретинопатии недоношенных и диабетической ретинопатии (Lee JH, 2009). АТ к **ENO** и **NSE** ингибируют каталитическую функцию **ENO** и **NSE**, истощая запасы АТФ; повышают концентрацию внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , приводя к перемещению Вах в митохондрии, а цитохрома С - в цитоплазму, индуцируя апоптоз. АТ к **ENO** и **NSE** могут пенетрировать сетчатку, продвигаясь к своим мишеням – ГКС и клеткам внутреннего ядерного слоя (Ren, Adamus, 2008).

**МВР (основной белок миелина)** – один из главных маркеров ЦНС и ПНС, играет важную роль в организации, сборке и поддержании сохранности миелиновой оболочки аксона, обеспечивая проведение импульса. В аксоне МВР стимулирует рост, в цитоплазме тел **нейронов** – контролируют активность сериновых протеиназ и каспаз-3, -1, запускающих апоптоз. Демиелинизация нарушает сальтаторное проведение сигнала по аксонам из-за перераспределения по всему волокну натриевых каналов, в норме локализованных в перехватах Ранвье (Воробьева Н.С., 2015). Возрастают энергетические затраты нейрона на проведение нервного импульса, нарушается ионный гомеостаз с накоплением  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и активацией внутриклеточных протеаз. Указанные механизмы приводят к апоптозу (Воробьева А.С., 2014). **АТ к МВР** обладают каталитическими функциями, являются маркером диагностики оптического неврита при рассеянном склерозе, травмы головного мозга, воспалительных и опухолевых процессов нервной ткани (Полетаев А.П., 2011).

**Родопсин** – мембранный рецептор фоторецепторов (Adamus G., Schmied J.L., 1992; RenG, 2002). Отвечает за восприятие зрительного сигнала в палочках. Родопсин - первый и единственный белок зрительного каскада, зависящий от света. При поглощении света он активирует трансдуцин, затем цГМФ-фосфодиэстеразу, после чего в клетке падает концентрация цГМФ и закрываются цГМФ-зависимые  $\text{Na}^+$ -каналы, падает концентрация  $\text{Na}^+$  в клетке, развивается гиперполяризация. В результате, фоторецептор выделяет меньше тормозного медиатора глутамата, биполяры «растормаживаются» и в них возникают импульсы. При массивном фотострессе нарушается толерантность к родопсину, и вырабатываются АТ, которые связывают родопсин, нарушая естественный процесс зрительного каскада и приводя к палочковым дисфункциям.

### **Морфологические исследования**

Морфологические исследования выполняли в патологоанатомическом отделении ЦКБ РАН г. Москвы (к.м.н. Кузьмин К.А.). Объектом исследования служили энуклеированные глаза больных с терминальной ПОУГ (n=30). Вначале верифицировали глаукому. Затем, выполняли вертикальное ИГХ-картирование,

изучая потенциальные мишени аутоиммунной агрессии ПОУГ и осуществляя поиск маркеров диагностики. ИГХ проводили с помощью моноклональных мышиных АТ к MBP и NSE (SantaCruz) на изолированной сетчатке и зрительном нерве, в цилиарном теле и трабекуле. Негативным контролем служила ИГХ-реакция без первичных АТ. Результаты оценивали под световым микроскопом «CarlZeiss» axiolabE-re (Германия, увеличение x10, x20, x40). Выделяли структуры сетчатки (фоторецепторы, ГКС, биполяры и т.д.), фиксированные и окрашенные АТ, отмечали место окраски: ядро, цитоплазма, мембрана. Отрицательной считали ИГХ-реакцию при наличии <10% окрашенных клеток в зоне просмотра; слабо положительной считали реакцию в случае окраски 10-30% клеток; умеренно положительной- экспрессию маркера 30-75 % клетками; выраженной - экспрессию маркера более 75% клетками, гиперэкспрессию – при 100 % позитивных клеток. Учитывали интенсивность окраски. Присваивали градацию +1 в случае слабой окраски, +2 - при умеренной окраске, +3 – при выраженной окраске, +4 – при интенсивном окрашивании.

#### **Методы статистического анализа**

Результаты анализировали с помощью пакета статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) и стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ сопряженности связей. 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 Tau-b-Кендалла, а в случаях номинальной или ранговой шкалы – по таблицам сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия хи-квадрат, а также коэффициентов сопряженности и коэффициента Крамера.

#### **Результаты работы и обсуждение**

Роль иммуномолекулярных маркеров (аутоАТ) в патогенезе ПОУГ традиционно доказывали с помощью экспертных критериев Витебски-Роз-Коха: присутствием аутоАТ в патологических очагах, специфичных для изучаемого

заболевания (1); корреляцией показателей аутоАТ с клиническими проявлениями заболеваниями (2).

На первом этапе проводили морфологические исследования на 30 глазах с терминальной ПОУГ. Изучали топографию ИГХ-экспрессии маркеров **NSE** и **MBP** в сетчатке, зрительном нерве и ключевых структурах глаз, участвующих в оттоке и секреции – цилиарном теле и его отростках. Это представлялось необходимым для обоснования выбора аутоАТ, понимания роли и интерпретации нарушений системной продукции аутоАТ в диагностике ПОУГ. Выявлены следующие закономерности. Палочки и колбочки (**1 нейрон**) демонстрировали позитивную ИГХ-реакцию с NSE и негативную - с MBP. ИГХ-профили наружного и внутреннего отделов фоторецепторов различались. Наружные сегменты были «заточены» на фотохимические процессы, внутренние - на энергетический обмен, обеспечивая сохранность клеток и их функций. Из-за функциональных различий внутренние сегменты отличались густым скоплением митохондрий и интенсивно экспрессировали **NSE**, в отличие от **NSE**-негативных наружных отделов. Биполяры и ГКС (2 и 3 нейрон) интенсивно экспрессировали в цитоплазме NSE, не экспрессировали MBP. Аксоны ГКС, формирующие остаточный слой нервных волокон сетчатки (CHBC), интенсивно окрашивались АТ к NSE и были ИГХ-негативны по отношению к MBP. Аксоны зрительного нерва, покрытые миелиновыми оболочками, окрашивались по контуру АТ к MBP. Астроциты сетчатки были MBP-негативны. Олигодендроциты зрительного нерва, умеренно экспрессировали MBP. ПОУГ ассоциируется с нарушением гидродинамики, ретенцией и офтальмогипертензией, в условиях которой ГОН прогрессирует быстрее. В связи с чем, наряду с сетчаткой и зрительным нервом, мы также изучали цилиарное тело и его отростки. Обнаружена цитоплазматическая ИГХ-окраска АТ к NSE пигментного (3+) и беспигментного эпителия (1+), окраска (3+) цитоплазмы гладкомышечных клеток ресничного тела. Универсальность маркера NSE связана с его экспрессией всеми типами нейронов сетчатки. Качественные и/или количественные изменения NSE в сетчатке должны отразиться на серологических показателях АТ к NSE. Усиление

потенциала этого маркера мы видели в его тандеме с ENO. MBP экспрессировался в миоцитах и миелиновой оболочке аксонов периферических нервов цилиарного тела, цитоплазме беспигментного эпителия его отростков. Экспрессия была вариабельной, обратно коррелировала с длительностью заболевания, отсутствовала на глазах с 10-летним *anamnesis morbi*. Проведенные нами ИГХ-исследования расширили топографию экспрессии MBP в глазу. ИГХ-окрашивание цилиарной мышцы, оболочек периферических нервов и беспигментного эпителия цилиарных отростков подтвердили диагностический и прогностический потенциал АТ к MBP при ПОУГ. Выявленные нами патоморфологические изменения фоторецепторов на глазах с терминальной ПОУГ, заставили ввести АТ к родопсину. Мы полагали, что их введение в панель повысит шансы на раннюю диагностику. Молекулярные нарушения в фоторецепторах могут предшествовать вовлечению ГКС. Таким образом, благодаря ИГХ, мы нашли присутствие АТ в ключевых мишенях глаукомы, в частности, в ГКС и их аксонах, цилиарных отростках и цилиарном теле, обосновали панель маркеров для диагностики ПОУГ. Ее информативность и надежность мы проверяли на втором этапе наших исследований.

Вторым этапом работы стали серологические исследования с выбранными маркерами (АТ) в популяции ПОУГ и поиск доказательства связи этих АТ с клиническими проявлениями ПОУГ. Было установлено, что АТ к **MBP, родопсину, NSE и ENO-1** присутствовали в норме, составляя фоновые значения (таблица 4). Частота обнаружения АТ к **MBP, родопсину, NSE и ENO-1 в норме составляла 100% , как и в популяции ПОУГ (100%)**. По сравнению с нормой, в популяции ПОУГ были снижены средне-групповые показатели системной продукции АТ к NSE ( $p < 0,01$ ), ENO ( $p < 0,001$ ), MBP ( $p < 0,01$ ) и родопсину ( $p < 0,001$ ). **ПОУГ манифестировала** на фоне сочетанного дефицита АТ к NSE ( $p < 0,05$ ), ENO ( $p < 0,001$ ) и родопсину ( $p < 0,001$ ). Переход с начальной к развитой стадии (1→3) сопровождался углублением дефицита АТ к ENO-1 и АТ к NSE. Максимальный дефицит АТ к родопсину на 1 стадии (в объеме 28,7% от нормы) и



прирост АТ (33,3% от нормы) на терминальной стадии свидетельствовал о перенесенном **фотострессе**, выбросе АГ накануне манифестации ПОУГ.

**Таблица 4.**

**Системная продукция нейрональных антител на разных стадиях  
первичной открытоугольной глаукомы**

Показатели системного иммунитета		Первичная открытоугольная глаукома				Контроль (n=25)
		I стадия (n=15)	II стадия (n=16)	III стадия (n=17)	IV стадия (n=34)	
АТ к ЕНО-1	Размах вариации	0,18-0,52	0,21-0,51	0,18-0,34	0,28-0,35	0,34-0,87
	M±m	0,32±0,02*	0,36±0,04**	0,27±0,04**,#	0,31±0,01**	0,56±0,19
АТ к MBP	Размах вариации	0,24-0,94	0,22-0,82	0,42-0,62	0,26-0,34	0,34-0,91
	M±m	0,60±0,21*	0,42±0,08*	0,52±0,35**	0,32±0,01**,##	0,49±0,20
АТ к NSE	Размах вариации	0,17-0,55	0,17-0,40	0,23-0,61	0,23-0,62	0,26-0,50
	M±m	0,31±0,04*	0,27±0,02**	0,28±0,02**	0,39±0,08	0,37±0,08
АТ к родопсину	Размах вариации	0,50-1,23	0,74-1,26	1,54-1,84	1,05-1,19	0,89-1,23
	M±m	0,82±0,05**	0,96±0,07**	1,64±0,03**,#	1,15±0,02*	1,15±0,13

*Примечание: достоверность отличий от нормы: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001. Достоверность отличий от I стадии: #p<0,05, ##- p<0,001.*

Прирост АГ нарушил толерантность к нему и стимулировал продукцию АТ к родопсину. Связываясь с родопсином, АТ образовали иммунные комплексы в палочках. При этом уровень свободных антител, циркулирующих в кровотоке, снизился, а связанных - увеличился. Полученные данные объясняли выявленные патоморфологические изменения фоторецепторов на глазах с терминальной глаукомой.

Объем дефицита АТ к ЕНО в популяции ПОУГ варьировался от 35,7% до 55,7% от показателей контроля, аналогичный коридор вариабельности дефицита продукции АТ к NSE составил: 16,2 % - 27,7%. Растущий дефицит АТ к ЕНО и NSE свидетельствовал о росте энергетического дефицита в нейронах сетчатки и возрастающем риске апоптоза. Следует подчеркнуть, что глюкоза – единственный

источник энергии для нейронов; и облигатное условие для поддержания их функций и жизнеспособности.

АТ к МВР демонстрировали другие закономерности: их уровень повышался на 1-й и 3-й стадии и снижался на 2-й и 4-й.

С манифестацией ПОУГ положительно коррелировали АТ к NSE (коэфф корреляции  $r=0,28741$ ,  $p<0,05$ ), негативно коррелировали АТ к МВР (коэфф корреляции  $r= - 0,36583$   $p<0,01$ ). Антитела были связаны между собой: продукция АТ к ENO прямо коррелировала с МВР ( $r=0,32045$ ,  $p<0,01$ ), АТ к МВР коррелировали с АТ к NSE ( $r=0,38386$ ,  $p < 0,001$ ), АТ к NSE обратно коррелировали с АТ к родопсину ( $r= -0,24406$ ,  $p< 0,05$ ).

Поскольку ПОУГ, клинически ассоциируется с офтальмогипертензией в условиях которой ГОН течет агрессивнее, мы провели корреляционный анализ показателей АТ к МВР с гидродинамическими, морфометрическими и функциональными параметрами. Для более глубокого анализа мы включили популяцию больных НТГ (как форму ПОУГ), с «нормальными» показателями ВГД. Выявлена тесная связь АТ к МВР с экспертными показателями гидродинамики. Максимальный процент выявления дефицита АТ к МВР пришелся на подгруппу со снижением оттока (1-я подгруппа,  $C < 0,15$  мм рт. ст./мин): 62,9% против 28,95% в группе с сохранным оттоком ( $p<0,05$ ). Большая часть этих больных (55,6%) имела высокий КБ. Уровень АТ к МВР прямо коррелировал с секрецией водянистой влаги ( $r=0,20841$ ,  $p<0,05$ ) и снижением оттока ( $r=0,27243$ ,  $p<0,05$ ); обратно коррелировал с офтальмогипертензией ( $r=-0,24046$ ,  $p<0,05$ ), легкостью оттока ( $r=-0,21552$ ;  $p<0,05$ ); и КБ, отражающим разобщение контроля регуляции гидродинамики ( $r=-0,21683$ ,  $p<0,05$ ). Учитывая каталитические функции АТ к МВР, их роль в ремиелинизации, можно предположить деструкцию оболочек аксонов на этапе манифестации заболевания. Однако отсутствие миелиновых волокон в сетчатке, высокое зрение на начальной стадии ПОУГ, свидетельствовали о том, что, возможно, мишенью аутоиммунной агрессии являются аксоны ПНС, что и приводит к нарушению гидродинамики. Известно, что механизм демиелинизации универсален для аксонов ПНС и ЦНС.

Аксоны ПНС могут гибнуть синхронно или метахронно, опережая или запаздывая по отношению к аксонам ГКС. Полагаем, что есть все основания считать нарушение контроля нейрорегуляции секреции и оттока и ГОН звеньями одной цепи. Вышеуказанные факты позволяют сделать следующие умозаключения.

Таблица 5.

**Серологический уровень АТ к МВР у больных с ПОУГ и НТГ в зависимости от экспертных тонографических показателей**

Серологический показатель АТ к МВР	Тонографический показатель ВГД: Ро, мм рт. ст.			
	1-я подгруппа (10–18 мм рт. ст., n=27)	2-я подгруппа (18,1–21 мм рт. ст., n=21)	3-я подгруппа (21,1–24,9 мм рт. ст., n =40)	4-я подгруппа (≥25 мм рт. ст., n=56)
Размах вариации	0,22–0,57	0,25–0,94	0,22–0,49	0,22–0,52
$M \pm m$	0,35±0,02*	0,45±0,06	0,39±0,02	0,38±0,02
% ниже нормы	48,15	42,86	17,65	22,27
% выше нормы	0	14,29	0	0
	Продукция водянистой влаги F, мм <sup>3</sup> /мин			
	1-я подгруппа (<1,5 мл <sup>3</sup> , n=36)	2-я подгруппа (1,5–3,0 мл <sup>3</sup> , n=70)	3-я подгруппа (≥3,0 мл <sup>3</sup> , n=38)	
Размах вариации	0,22–0,94	0,22–0,94	0,24–0,50	
$M \pm m$	0,36±0,02*	0,41±0,03	0,42±0,04	
% ниже нормы	77,7*	58,5	28,9	
% выше нормы	19,5	1,4	0	
	Коэффициент Беккера (КБ)			
	1-я подгруппа (КБ >200, n=54)	2-я подгруппа (КБ ≤200–100, n =73)	3-я подгруппа (КБ ≤100, n =17)	
Размах вариации	0,22–0,57	0,22–0,94	0,24–0,94	
$M \pm m$	0,30±0,03***	0,37±0,03	0,40±0,03	
% ниже нормы	55,6	45,2	41,2	
% выше нормы	0	9,6	5,9	
	Коэффициент легкости оттока C, мм <sup>3</sup> /(мм рт. ст.) мин			
	1-я подгруппа (C ≤ 0,15, n=70)	2-я подгруппа (C >0,15, n=74)		
Размах вариации	0,22–0,57	0,22–0,94		
$M \pm m$	0,35±0,02*	0,39±0,02		
% ниже нормы	62,9*	28,95		
% выше нормы	0	10,8		

Примечание. Достоверность межгрупповых различий с показателями 2/3 группы : \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Нарушение ремиелинизации с участием АТ к МВР может служить признаком нейродегенерации и играть важную роль в патогенезе **ПОУГ**. Мишенью для АТ могут служить как аксоны ПНС, так и ЦНС., что и определяет клинические проявления и форму ПОУГ.

На третьем этапе изучали связь маркеров с морфометрическими показателями сетчатки и зрительного нерва. Было установлено, что дефицит АТ к NSE прямо коррелировал с истончением сетчатки в височно-внутреннем ( $p < 0,05$ ) и височно – наружном ( $p < 0,01$ ), а также, в назально-наружном отделах ( $p < 0,05$ ) макулы. С АТ к NSE коррелировала толщина СНВС ( $p < 0,05$ ) и отношение Э/ДЗН ( $p < 0,001$ ). Тенденция к сопряженной связи выявлена между АТ к ЕНО в сыворотке и толщиной сетчатки в фовеа и ее объемом ( $p = 0,0732$  и  $p = 0,0861$ ). Корреляции серологических показателей АТ к NSE с морфометрическими параметрами НРП, сетчатки и толщиной СНВС, подтверждали их роль в патогенезе ПОУГ, а также подтверждали обоснованность выбора его в качестве маркера ранней диагностики ПОУГ. Параметры НРП в верхне-височном, височном, носовом и нижне-носовом отделах коррелировали с АТ к NSE ( $p < 0,01$ ) и с АТ к родопсину ( $p < 0,05$ ). Индекс отношения экскавации к диаметру ДЗН прямо коррелировал с АТ к родопсину ( $p < 0,01$ ) и обратно – с АТ к МВР ( $p < 0,01$ ). АТ к МВР прямо коррелировали со средней толщиной сетчатки в верхне-наружной, височно-наружной зонах макулы (коэфф. корр:  $r_1 = 0,3731$ ,  $r_2 = 0,3133$ ;  $p_{1,2} < 0,05$ ), общим макулярным объемом (коэфф. корр:  $r = 0,2589$ ,  $p < 0,05$ ). У лиц с гиперпродукцией АТ к МВР сетчатка была толще ( $p < 0,05$ ), а лица с дефицитом АТ к МВР отличалась сохранным объемом макулы ( $p < 0,001$ ), что позволяло отнести нарушения продукции АТ к МВР к ранним молекулярным предикторам нарушения тканевого гомеостаза.

На четвертом этапе изучали связь иммунных нарушений с зрительными дисфункциями. Так, селективный дефицит **АТ к родопсину** проявлялся снижением светочувствительности до 49% от нормы по всему полю зрения и фокальными дефектами верхне-носового сектора. Избирательный **дефицит АТ к ЕНО** коррелировал с аркуатными ( $p < 0,05$ ) и парацентрльными скотомами в

верхне-височном секторе ( $p < 0,01$ ), верхними «назальными ступенями» ( $p < 0,01$ ), а также с концентрическим сужением поля зрения ( $p < 0,01$ ). Избирательный **дефицит антител к NSE** проявлялся дугообразными скотомами, глубокими фокальными дефектами, развивавшимися в нижне-носовом и верхне-височном отделах (47% и 82% от общей площади). Селективный **дефицит АТ к МВР** проявлялся снижением ДСС по периферии поля зрения  $0-30^\circ$ . Таким образом, заявленные в качестве маркеров ПОУГ антитела демонстрировали тесную связь с патогенезом заболевания и его клиническими проявлениями. Их присутствие в диагностической панели ПОУГ было обосновано морфологически, морфометрически и функционально.

## ВЫВОДЫ

1. Морфологически верифицирована на 30 энуклеированных глазах ИГХ-экспрессия  $\gamma$ -энолазы наружным и внутренним плексиформным и ядерным слоями сетчатки (в 100%), внутренними сегментами фоторецепторов (в 100%), ГКС – главной мишенью ПОУГ (в 100%); экспрессия  $\gamma$ -энолазы и основного белка миелина гладкомышечными клетками ресничного тела, беспигментным эпителием его отростков (100% и 100%), ИГХ-реакция антител к основному белку миелина с оболочками аксонов ПНС (83,3%), регулирующей гидродинамику глаза, с оболочками аксонов зрительного нерва (в 100%), что обосновывает их применение в качестве иммуномолекулярных маркеров ПОУГ.

2. Высокая распространенность в крови антител к  $\alpha$ - и  $\gamma$ -энолазе, основному белку миелина и родопсину в норме и при ПОУГ (100%,  $n=82$ ); комплексный системный дефицит антител к  $\alpha$ -энолазе ( $0,32 \pm 0,02$  против  $0,56 \pm 0,19$  в контроле,  $p < 0,01$ ),  $\gamma$ -энолазе ( $0,31 \pm 0,04$  против  $0,37 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ), родопсину ( $0,82 \pm 0,05$  против  $1,15 \pm 0,13$ ,  $p < 0,01$ ) на фоне повышения антител к основному белку миелина ( $0,60 \pm 0,03$  против  $0,49 \pm 0,20$ ,  $p < 0,05$ ) на этапе манифестации ПОУГ; углубление дефицита антителопродукции от 1 к 3 стадии ПОУГ подтверждают их участие в механизмах прогрессирования заболевания.

3. Тесная сопряженная связь зрительных дисфункций, в частности, снижения ДСС и развития скотом в поле зрения  $0-30^\circ$  от точки фиксации с

избирательным дефицитом АТ к родопсину ( $p < 0,05$ ), связь концентрического сужения поля зрения ( $p < 0,01$ ) и формы дефектов (дугообразных,  $p < 0,05$ ; парацентральных скотом,  $p < 0,01$ , «назальных ступеней»,  $p < 0,01$ ) с дефицитом антител  $\alpha$ -энолазе; связь центральной остроты зрения с системным дефицитом в крови антител к  $\gamma$ -энолазе ( $p < 0,001$ ), родопсину ( $p < 0,05$ ), и основному белку миелина ( $p < 0,01$ ) подтверждает их потенциал в качестве ранних иммуномолекулярных маркеров ПОУГ.

4. Обнаружена **обратная коррелятивная связь** серологических показателей антител к  $\gamma$ -энолазе со средней толщиной височно- и верхне-внутреннего ( $p < 0,05$ ), височно- и верхне- наружного ( $p < 0,05$ ), назально-наружного ( $p < 0,05$ ) отдела макулы, с толщиной СНВС ( $p < 0,01$ ); антител к основному белку миелина с индексом Э/ДЗН ( $p < 0,01$ ), **прямая связь** антител  $\alpha$ -энолазе с толщиной и объемом фовеа ( $p < 0,05$ ), а антител к  $\gamma$ -энолазе с параметрами НРП в верхне-височном, височном, носовом и нижне-носовом отделах ( $p < 0,001$ ), антител к  $\gamma$ -энолазе и родопсину с индексом Э/ДЗН ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о причастности этих антител к глаукоме и диагностическом потенциале этих маркеров при ПОУГ.

5. Выявлена тесная взаимосвязь экспертных гидродинамических показателей с серологическими показателями антител к основному белку миелина: дефицит системной продукции АТ к МВР ассоциировался с аномально низкой продукцией водянистой влаги F, офтальмогипертензией ( $0,36 \pm 0,02$  у.е.,  $p < 0,05$ ), снижением легкости оттока C ( $0,35 \pm 0,02$  у.е,  $p < 0,05$ ), высокими суточными флуктуациями ВГД  $\geq 8$  мм рт ст ( $0,32 \pm 0,02$  у.е,  $p < 0,01$ ) и разобщением контроля регуляции гидродинамики ( $0,30 \pm 0,01$  у.е.,  $p < 0,001$ ), что подтверждает их роль и диагностический потенциал при ПОУГ.

### **Практические рекомендации**

1. Наряду с экспертными морфометрическими (ОКТ) и периметрическими показателями в ранней диагностике ПОУГ рекомендуется применять иммуномолекулярные маркеры - АТ к ENO, к NSE, к МВР и к родопсину.

2. При снижении светочувствительности на периметрии (САП, программа 30-2, индекс MD  $\geq 2 \leq 5$  дБ) и секреции водянистой влаги ( $F < 1,5$  мл<sup>3</sup>/мин), нарушения системной продукции в виде снижения АТ к МВР  $\leq 0,36$  у.е. или повышения  $> 0,91$  у.е в крови больного с подозрением на глаукому следует трактовать в пользу манифестации ПОУГ.
3. При сомнительном диагнозе у больного с подозрением на глаукому целесообразно определять в крови показатели АТ к NSE, ENO и родопсину, что позволяет оценить толерантность нейронов к апоптозу на молекулярном уровне. Любые отклонения их уровней от нормы в комплексе с минимальными проявлениями зрительных дисфункций (САП, программа 30-2, индекс MD  $\geq 2 \leq 5$  дБ) следует интерпретировать как признаки ПОУГ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Лихванцева, В.Г. Роль иммунных реакций в патогенезе оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме /В.Г. Лихванцева, В.Г. Габитов, М.В. Соломатина, А.А. Белогуров, Е.В. Коростелёва, Бен Режеб Амин, В.А. Выгодин // **Национальный журнал Глаукома.** – 2014. – Т.13, №2. – С. 17-27.
2. 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.
3. 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.
4. Лихванцева, В.Г. Биоретинометрические особенности глаз с нормотензивной глаукомой по данным оптической когерентной томографии / В.Г. Лихванцева, М.В. Соломатина, Е.В. Коростелёва, А. Бен Режеб// **Катарактальная и рефракционная хирургия.** – 2014. – Т.14, №4. – С. 37-41.
5. 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, М.В. Мельникова, С.В. Буданова, А.БенРежеб, В.А. Выгодин // **Национальный журнал Глаукома.** – 2014. – Т.13, №3. – С. 14-27.
6. Лихванцева В.Г Function of Aquaporin in the eye implication in the orders of ocular fluid balance/ Лихванцева В.Г., Фролов М.А., А. Бен Режеб // Сборник статей 3 Международной научно-практической конференции

«Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы.» (23 апреля 2015 г Москва).Москва. -2015-С.73-75.

7. Белогуров А.А. Иммуно-молекулярные маркеры первичной открытоугольной глаукомы. / Белогуров А.А., Бен Режеб Амин, А.Г. Габибов, И.В. Ковеленова, В.Г. Лихванцева, М.В. Соломатина //Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Год здравоохранения: перспективы развития отрасли» (19-20 мая 2016 г, Ульяновск).

8. Лихванцева, В.Г. Иммунологическая оценка антиапоптотической защиты нейронов сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме. / Лихванцева, В.Г. И.В. Ковеленова, М.В. Соломатина, Бен Режеб Амин, А.Г. Габибов, Белогуров А.А// Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии (8 апреля 2016, г Казань).

9. ЛихванцеваВ.Г. Серологическое картирование антител при первичной открытоугольной глаукоме/Лихванцева, В.Г. И.В. Ковеленова, М.В. Соломатина, Бен Режеб Амин, А.Г. Габибов, Белогуров А.А// Практическая медицина.- 2016 г. – Т.1, № 2– С.6-64.

10. Лихванцева В.Г. Иммуногистохимическая экспрессия основного белкамиелина в тканях глаза при терминальной глаукоме. /Лихванцева В.Г. , Фролов М.А., Ковеленова И.В., Буданова С.В., Бен Режеб Амин.// **Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2016.-Т. 16, № 3 – С. 44-49.**

11. Лихванцева В.Г. QUELS SONT LES BIO MARQUEURS DU GLAUCOME ? / Лихванцева В.Г., Фролов М.А., А. Бен Режеб // Сборник статей 4 Международной научно-практической конференции «Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы.» - (13 апреля 2016 г Москва).Москва.-2016 –С. 125 -127

12. Лихванцева В.Г Роль антител к основному белку миелина в нарушении гидродинамики при первичной открытоугольной глаукоме. /Лихванцева В.Г. , Фролов М.А., Ковеленова И.В., Соломатина. М.В., Бен Режеб Амин.// **Вестник офтальмологии. – 2017.-Т. 133, № 3 – С. 37-43.**



## Список сокращений

АТ – антитело	FOV – средняя толщина сетчатки в фовеа
ВГД – внутриглазное давление	IgG– иммуноглобулин G
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки	ИМ – средняя толщина сетчатки в ниже-внутренней зоне макулы
ГОб – гематоофтальмический барьер	ИОМ – средняя толщина сетчатки в ниже-наружной зоне макулы
ГОН – глаукомная оптическая нейропатия	МВР – основной белок миелина
ДЗН – диск зрительного нерва	MD – средне-группового отклонения дефекта от возрастной нормы
ДСС – диффузное снижение светочувствительности	MS – средне-групповая светочувствительность
ИГХ – иммуногистохимический	NIM – средняя толщина сетчатки в назально-внутренней зоне макулы
КБ – коэффициент Беккера	NOM – средняя толщина сетчатки в назально-наружной зоне макулы
Кэфф. корр. – коэффициент корреляции	NSE – нейрон-специфическая энолаза
НРП – нейроретинальный пояс	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	Tβ4 – тимозин-бета 4
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома	TIM – средняя толщина сетчатки в височно-внутренней зоне макулы
Ст. – стадия	ТОМ – средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы
Э/Д – отношение диаметра экскавации к диаметру диска	
Avg. Thick – средняя толщина слоя нервных волокон	
ЕНО-1 – энолаза-1	
FM – минимальная толщина фовеа	