

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

Антонов Алексей Анатольевич, 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 26 ноября 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 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. Заболевание характеризуется прогрессирующей потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и характерными изменениями полей зрения, вызванными этой потерей.» (EGS, 2008). В «Национальном руководстве по глаукоме» к этим признакам добавлено «периодическое или постоянное повышение внутриглазного давления» (под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С. Щуко А.Г.). 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 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% (Курешева Н.И., 2015). Причиной слепоты является ГОН, вызванная апоптозом ГКС. Апоптоз контролируется и запускается множеством сигнальных молекул, уровень которых отражает «статус» апоптоза. В качестве таких молекул выступают: пептиды (Noske W., 1997; S.C. Joachim, 2003; F.H. Grus, 2003; O.W Gramlich, 2013), ферменты (Surgucheva I, McMahan B., 2002), аминокислоты, протеины, цитокины (Слепова О.С., 2001, 2002, 2016, Рукина Т.Н, 2009, Юдина с соавт. 2015г; Арапиев М.У. с соавт., 2016г.), гормоны, антитела (АТ) (Соломатина М.В., 2016; N. Kashara, 2015, F. Gruz, 2001, Reindl M., 1999, S. Lacroix-Desmazes, 2006). 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 – γ -энолазу и основной белок миелина, обосновать их выбор в качестве маркеров первичной открытоугольной глаукомы.
2. Изучить распространенность и серологические показатели антител к α - и γ -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 α - и γ -энолазе, основному белку миелина, родопсину.
4. Провести корреляционный анализ морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва с серологическими показателями антител к α - и γ -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 (ПОУГ) манифестирует на фоне синхронного снижения системной продукции антител к α - и γ -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 (ИГХ) доказательства экспрессии γ -энолазы фоторецепторами, биполярными и ганглиозными клетками сетчатки – главными мишенями ПОУГ, наличие обратной корреляции серологических показателей антител к γ -энолазе с толщиной слоя нервных волокон сетчатки ($p < 0,05$), параметрами нейроретинального пояска ($p < 0,01$), корреляции с центральной остротой зрения ($p < 0,001$) свидетельствуют о связи этих антител с клинико-функциональными проявлениями заболевания, что доказывает их статус «иммуномолекулярных маркеров».

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 ПОУГ вовлекаются аксоны периферической нервной системы.

Научная новизна работы

1. Впервые на глазах с терминальной глаукомой проведено ИГХ картирование сетчатки и зрительного нерва, а также цилиарного тела с верификацией в них клеточных структур, экспрессирующих нейроспецифические антигены – γ -энолазу и основной белок миелина, подтверждающее их статус «иммуномолекулярных маркеров» ПОУГ.
2. Впервые выполнены комплексные серологические исследования с количественной оценкой антител к нейроспецифическим антигенам (α и γ -энолазе, основному белку миелина и родопсину) в группе больных ПОУГ, раскрывающие возможности их применения в лабораторной диагностике заболевания.
3. Впервые представлен анализ типов нарушений антителопродукции на уровне системного аутоиммунитета и подтверждена их взаимосвязь с ГОН.
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 ПОУГ.
5. Подтверждено морфологически и иммунологически (антитела к родопсину) вовлечение фоторецепторов в патологические реакции при ГОН.

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 носит поисковый характер и ориентирована на предоставление доказательств участия антител (АТ) в аутоиммунных реакциях, способствующих прогрессированию ГОН при ПОУГ. В работе применяли инновационные биотехнологии (ИГХ-исследования, АТ к нейроспецифическим белкам), позволяющие локализовать место экспрессии антигена и визуализировать зону иммунного конфликта в структурах глаза. Антитела (маркеры) в крови оценивали методом иммуноферментного анализа. ПОУГ диагностировали с помощью высокотехнологичных приборов последнего поколения (ОКТ, САП). Доказательность базы усиливали корреляционным анализом уровня АТ с морфометрическими, тонографическими и периметрическими данными.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (82 пациента, 164 глаза), применении современных методов исследования, использовании современных методов 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 участвовал во всех исследованиях, лично анализировал результаты и выполнил статистическую обработку 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 12 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 патоморфологических проявлений ПОУГ (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, 62 больных нормотензивной глаукомой (НТГ) и 25 здоровых добровольцев (контроль). Пациентов обследовали в городской клинической больнице № 12 имени В.М. Буянова (г Москва). Выборку пациентов проводили методом рандомизации.

Критериями включения в исследование служили больные с впервые выявленной ПОУГ, в возрасте 48-84 лет, 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 (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и почек), системные аутоиммунные и психические заболевания; некомплаентность пациента.

В группе ПОУГ присутствовали 46 женщин (56,1%) и 36 мужчин (43,9%) в возрасте от 48 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.

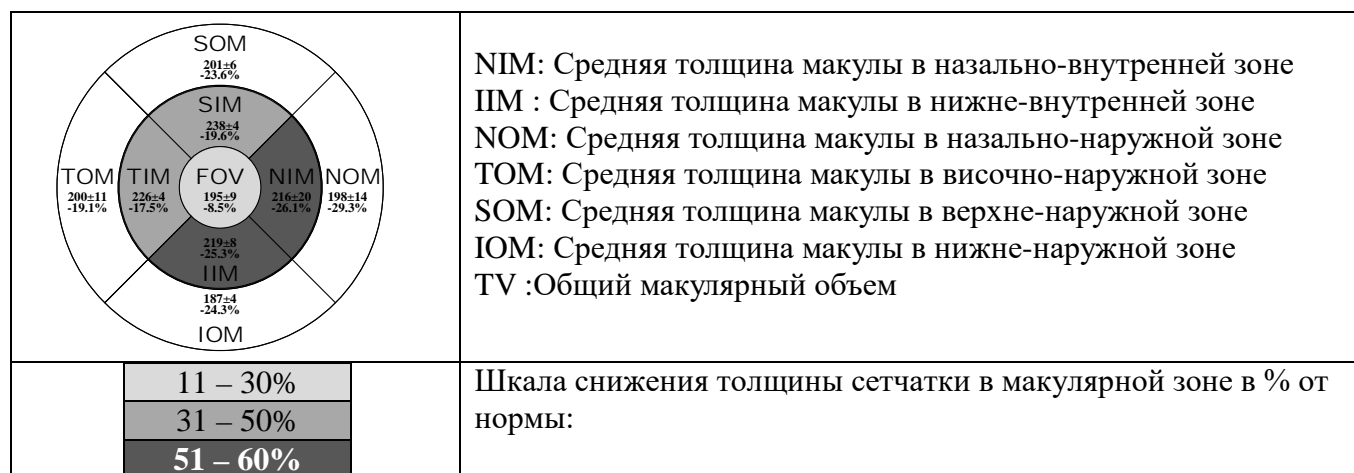
Контролем служили 25 человек: 16 мужчин (64%) и 9 женщин (36%) с сохраненными зрительными функциями, отсутствием офтальмопатологии и признаков системных аутоиммунных заболеваний, а также анамнестических данных о том, что такие заболевания имели место в прошлом. Средний возраст пациентов в контроле составил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

Группой сравнения при изучении системных нарушений АТ к МВР служили 62 пациента с 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 ПОУГ (таблица 1). Преглаукому выставляли в соответствии с рекомендациями, представленными в Национальном руководстве по глаукоме (под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. Москва. 2008). В таблице 2 представлена клинико-морфометрическая характеристика больных. У всех пациентов изучали 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»).

Прибор «Stratus OCT 3000» измерял параметры ДЗН и толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной зоне, а также толщину сетчатки в различных зонах. Результаты получали в виде стандартных протоколов. Так, протокол исследования макулы был представлен в виде интегральной цветовой карты, состоящей из шести меридиональных ОКТ-сканограмм, проходящих через центр фовеа.



Глаукому диагностировали с помощью ОКТ, САП, учитывали внутриглазное давление. Стадию заболевания определяли по классификации Hodapp. Распределение глаз по стадиям представлено в таблице 1. В группе ПОУГ на 10 (6,1%), а в группе НТГ – на 4 (3,2 %) парных глазах заболевание не проявилось. Морфоструктурная и функциональная характеристика группы больных с ПОУГ представлена в таблице 2.

Таблица 1. Распределение глаз по стадиям глаукомы

Стадия глаукомы	ПОУГ (n=82, 164 глаза)		НТГ (n=62, 124 глаза)	
	Абс. Число	%	Абс. Число	%
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

Таблица 2.

Характеристика анализируемой группы 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 фовеа	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 ³)	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.

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. Габитов А.Г.). Концентрацию аутоАТ отражал спектрофотометрический показатель в условных единицах (у.е.) оптической плотности. Тест-объектом служила сыворотка крови (СК). АутоАТ анализировали у больных ПОУГ (n=82) и 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 3. Панель изучаемых антигенов /аутоантител при ПОУГ

Антиген/антитело	Фирма-производитель	Локализация белка
ENO (α -энолаза)	Abcam, Cambridge, UK	Содержится в ядре и цитоплазме высокодифференцированных нейронов
NSE (γ -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: α - и γ -энолаза (**ENO** и **NSE**). **NSE** – фермент, экспрессирующийся исключительно в ГКС (Adamus G, Sugden B, Seigal G., 2000; Maruyama I, 2000). Концентрация **NSE** и АТ к **NSE** в ликворе и крови отражает характер повреждений нейронов, нарушений гематоэнцефалического и гематоофтальмического барьера, коррелируя с клиникой; используется в прогнозе таких заболеваний, как инсульт, болезнь Альцгеймера и Паркинсона, а также

глаукомы (Pratesi F, 2000; Maruyama I, 2000). **ENO** встречается в ядре и цитоплазме как нейронов, так и других клеток; является маркером ретинопатии недоношенных и диабетической ретинопатии (Lee JH, 2009). **АТ к ENO и NSE** ингибируют каталитическую функцию ферментов **ENO и NSE**, истощая запасы АТФ; повышая концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , приводя к перемещению Вах в митохондрии, а цитохрома С - в цитоплазму, индуцируя тем самым апоптоз. **АТ к ENO и NSE** могут пенетрировать сетчатку, продвигаясь к своим мишеням – ГКС и клеткам внутреннего ядерного слоя (Ren, Adamus, 2008).

MBP (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 **MBP** стимулирует рост, в цитоплазме **тел нейронов** – контролируют активность сериновых протеиназ и каспаз 1 и 3, запускающих апоптоз. Демиелинизация нарушает проведение сигнала по аксонам из-за перераспределения по всему волокну натриевых каналов, в норме локализованных в перехватах Ранвье (Воробьева Н.С., 2015). При этом, возрастают энергетические затраты нейрона на проведение нервного импульса, нарушается ионный гомеостаз с накоплением Na^{+} и Ca^{2+} и активацией внутриклеточных протеаз. Указанные механизмы приводят к апоптозу (Воробьева А.С., 2014). **АТ к MBP** обладают каталитическими функциями, являются маркером диагностики оптического неврита при рассеянном склерозе, травм и опухолей головного мозга (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 Na^{2+} -каналы, падает концентрация Na^{2+} 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 для выбранных антител. ИГХ проводили с помощью моноклональных АТ к МВР и NSE на изолированной сетчатке, зрительном нерве, цилиарном теле и трабекуле. Негативным контролем служила ИГХ-реакция без первичных АТ. Результаты оценивали под световым микроскопом «CarlZeiss» axiolabE-re (Германия, ув. x10, x20, x40). Выделяли структуры сетчатки (фоторецепторы, ГКС, биполяры и т.д.), окрашенные АТ, отмечая 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 - умеренной, +3 –выраженной окраски, +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 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 коэффициента Крамера.

Результаты работы и обсуждение

Роль иммуномолекулярных маркеров (аутоАТ) в патогенезе ПОУГ традиционно доказывали с помощью экспертных критериев Витебски-Роз-Коха: присутствием антигенов, комплементарных для выбранных аутоАТ в патологических очагах, специфичных для изучаемого заболевания (1); корреляцией серологических 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, они интенсивно экспрессировали **NSE**, в отличие от **NSE**-негативных наружных отделов. Биполяры и ГКС (2 и 3 нейрон) интенсивно экспрессировали в цитоплазме NSE, не экспрессируя MBP. Единичные аксоны ГКС, формирующие остаточный слой нервных волокон сетчатки (CHBC), интенсивно окрашивались АТ к NSE и не окрашивались АТ к MBP. Аксоны зрительного нерва окрашивались по контуру АТ к MBP. Астроциты сетчатки были MBP-негативны. Олигодендроциты зрительного нерва, умеренно экспрессировали MBP. Как известно, 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. Мы обнаружили цитоплазматическую ИГХ-окраску АТ к NSE пигментного (3+) и беспигментного эпителия (1+) цилиарных отростков, а также гладкомышечных клеток ресничного тела (3+). Таким образом, универсальность маркера NSE заключалась в его экспрессии всеми типами нейронов сетчатки, а также миоцитами цилиарного тела и двумя типами эпителия его отростков. Это позволяло думать о том, что: во-первых, любые качественные и/или количественные изменения в экспрессии NSE в сетчатке должны отразиться на серологических показателях АТ к NSE. Во-вторых, выявленные клеточные структуры, экспрессирующие NSE, в условиях воздействия патогенных механизмов могут стать объектами аутоиммунной агрессии для АТ к NSE и способствовать прогрессированию ГОН. Усиление потенциала NSE 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 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, поскольку молекулярные нарушения в фоторецепторах могут предшествовать вовлечению ГКС. Таким образом, благодаря ИГХ-исследованиям, обнаружена экспрессия АГ, комплементарных АТ к MBP и АТ к NSE в ключевых мишенях глаукомы, в частности, в ГКС и их аксонах, цилиарном теле и его отростках, обосновывая выбор маркеров ПОУГ. Их информативность мы проверяли на втором этапе наших исследований.

Вторым этапом работы стали серологические исследования с выбранными маркерами (АТ) в группе ПОУГ и поиск доказательства связи этих АТ с клиническими проявлениями ПОУГ. Было установлено, что АТ к МВР, родопсину, NSE и ENO присутствовали в норме, составляя фоновые значения (таблица 4). Распространенность АТ к МВР, родопсину, NSE и ENO в норме составляла 100%, как и в группе ПОУГ (100%). По сравнению с нормой, в группе ПОУГ были снижены средне-групповые показатели системной продукции АТ к NSE ($p<0,01$), ENO ($p<0,001$), МВР ($p<0,01$) и родопсину ($p<0,001$). **ПОУГ манифестировала** на фоне сочетанного снижения уровня 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. Максимальное снижение 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** с выбросом 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 ENO	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 МВР	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: # $p<0,05$, ## $p<0,001$.

По-видимому, 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 ПОУГ.

АТ к ЕНО в группе ПОУГ снижались на 35,7% - 55,7% от показателей контроля, аналогичный коридор вариабельности для АТ к NSE составил: 16,2% - 27,7%. Снижение АТ к ЕНО и NSE ассоциировалось с ростом 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.

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 (табл. 5). Для более глубокого анализа включили группу больных НТГ (как форму ПОУГ), с «нормальными» показателями ВГД. Выявлена тесная связь АТ к МВР с экспертными показателями гидродинамики. Максимальный процент больных с дефицитом АТ к МВР пришелся на подгруппу со снижением оттока (1-я подгруппа, $C < 0,15$ мм³/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 ($p < 0,05$) и снижением оттока ($p < 0,05$); обратно коррелировал с офтальмогипертензией ($p < 0,05$), легкостью оттока ($p < 0,05$); и КБ, отражающим разобщение контроля регуляции гидродинамики ($p < 0,05$). Учитывая каталитические функции АТ к МВР, их роль в ремиелинизации, можно заподозрить 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.

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 \pm 0,02*	0,45 \pm 0,06	0,39 \pm 0,02	0,38 \pm 0,02
% ниже нормы	48,15	42,86	17,65	22,27
% выше нормы	0	14,29	0	0
	Продукция водянистой влаги F, мм ³ /мин			
	1-я подгруппа (<1,5 мл ³ , n=36)	2-я подгруппа (1,5–3,0 мл ³ , n=70)	3-я подгруппа ($\geq 3,0$ мл ³ , n=38)	
Размах вариации	0,22–0,94	0,22–0,94	0,24–0,50	
$M \pm m$	0,36 \pm 0,02*	0,41 \pm 0,03	0,42 \pm 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 \pm 0,03***	0,37 \pm 0,03	0,40 \pm 0,03	
% ниже нормы	55,6	45,2	41,2	
% выше нормы	0	9,6	5,9	
	Коэффициент легкости оттока C, мм ³ /мин			
	1-я подгруппа (C $\leq 0,15$, 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 \pm 0,02*		0,39 \pm 0,02	
% ниже нормы	62,9*		28,95	
% выше нормы	0		10,8	

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

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/оттока и ГОН звеньями одной цепи. Вышеуказанные факты позволяют сделать следующие умозаключения. 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 ($p = 0,07$ и $p = 0,09$). 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: $r_1 = 0,37$, $r_2 = 0,31$; $r_{1,2} < 0,05$), общим макулярным объемом (коэфф. корр: $r = 0,26$, $p < 0,05$). 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 ENO** коррелировал с аркуатными ($p < 0,05$) и парацентрными 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. ИГХ-экспрессия на 30 глазах с терминальной стадией ПОУГ γ -энолазы наружным и внутренним плексиформным и ядерным слоями сетчатки (в 100%), внутренними сегментами фоторецепторов (в 100%), ГКС (в 100%), миоцитами цилиарного тела и беспигментным эпителием его отростков (100% и 100%), ИГХ-реакция антител к основному белку миелина с гладкомышечными клетками цилиарного тела и беспигментным эпителием цилиарных отростков, с оболочками аксонов ПНС (83,3%) и аксонов зрительного нерва (в 100%) в ключевых мишенях ПОУГ, определяющих клинические проявления заболевания, демонстрирует, что эти структуры могут служить объектами аутоиммунной агрессии антител при ПОУГ и обосновывает их применение в качестве маркеров заболевания.

2. Высокая распространенность в крови антител к α - и γ -энолазе, основному белку миелина и родопсину в норме и при ПОУГ (100%, $n=82$); комплексный системный дефицит антител к α -энолазе ($0,32 \pm 0,02$ против $0,56 \pm 0,19$ в контроле, $p < 0,01$), γ -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 α -энолазе; связь центральной остроты зрения с системным дефицитом в крови антител к γ -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 γ -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 α -энолазе с толщиной и объемом фовеа ($p < 0,05$), а антител к γ -энолазе с параметрами НРП в верхне-височном, височном, носовом и ниже-носовом отделах ($p < 0,001$), антител к γ -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 С ($0,35 \pm 0,02$ у.е., $p < 0,05$), высокими суточными флуктуациями ВГД ≥ 8 мм рт ст ($0,32 \pm 0,02$ у.е., $p < 0,01$) и разобшением 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 MBP и к родопсину.
2. При снижении светочувствительности на периметрии (САП, программа 30-2, индекс MD $\geq 2 \leq 5$ дБ) и секреции водянистой влаги ($F < 1,5$ мл³/мин), нарушения системной продукции в виде снижения АТ к MBP $\leq 0,36$ 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 белка миелина 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 нижне-внутренней зоне макулы
ГОб – гематоофтальмический барьер	ИОМ – средняя толщина сетчатки в нижне-наружной зоне макулы
ГОН – глаукомная оптическая нейропатия	MBP – 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
Коэфф. 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	TOM – средняя толщина сетчатки в височно-наружной зоне макулы
Э/Д – отношение диаметра экскавации к диаметру диска	
Avg. Thick – средняя толщина слоя нервных волокон	
ENO-1 – энолаза-1	
FM – минимальная толщина фовеа	