

УДК 617.7-007.681-07

# Нейровизуализация дегенеративных изменений при первичной открытоугольной глаукоме

Газизова И.Р., д.м.н., зав. офтальмологическим отделением<sup>1</sup>;

Зайнуллина С.Р., врач-офтальмолог<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 194156, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15;

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская клиническая больница № 10», 450112, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Кольцевая, 47.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

## Резюме

В обзоре литературы представлен анализ методов диагностики нейродегенеративных изменений проводящих путей зрительного анализатора при первичной открытоугольной глаукоме. У большинства больных с длительным течением заболевания даже на фоне нормализованного внутриглазного давления происходит прогрессивное ухудшение зрительных функций. По последним данным, глаукоматозное повреждение не ограничивается ганглионарными клетками сетчатки, а распространяется на весь зрительный путь: сетчатку, зрительный нерв, зрительный перекрест, зрительные тракты, латеральные колленчатые тела, зрительную лучистость и кору головного мозга. В статье представлены результаты обследования больных первичной открытоугольной глаукомой с помощью стандартной магнитно-резонансной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии и диффузионной тензорной визуализации. Также пред-

ставлены результаты морфологических методов исследования, которые подтверждают дегенеративные изменения, выявленные с помощью неинвазивных методов. В последние годы все чаще встречаются работы, в которых первичная открытоугольная глаукома рассматривается как нейродегенеративное заболевание наряду с таким заболеванием, как болезнь Альцгеймера. В данном обзоре приведены факты, объединяющие эти заболевания. Полное понимание ретробульбарного и интракраниального глаукоматозного повреждения может позволить проводить наиболее эффективную диагностику первичной открытоугольной глаукомы и способствовать открытию новых терапевтических стратегий для защиты зрительного нерва.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная открытоугольная глаукома, нейродегенерация, магнитно-резонансная томография, болезнь Альцгеймера.

## ENGLISH

# Neuroimaging degenerative changes in primary open-angle glaucoma

GAZIZOVA I.R., Med.Sc.D., Head of the Ophthalmology Department<sup>1</sup>;

ZAYNULLINA S.R., M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Medical Research Center of V.A. Almazova, 15 Parkhomenko prospect, St. Petersburg, Russian Federation, 194156;

<sup>2</sup>Municipal clinical hospital №10, 47 Kol'tsevaya street, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450112.

Conflicts of interest and source of funding: none declared.

## Для контактов:

Газизова Ильмира Рифовна, e-mail: ilmira\_ufa@rambler.ru

## Abstract

This literature review presents an analysis of diagnostic methods for neurodegenerative changes in the visual analyzer pathways in patients with primary open-angle glaucoma. The majority of patients with long duration glaucoma even with normalized intraocular pressure present with progressive deterioration of visual functions. According to recent reports of glaucomatous damage is not limited to retinal ganglion cells, but extends over the entire visual pathway: retina, optic nerve, optic chiasm, optic tract, lateral geniculate nucleus, optic radiation and the cerebral cortex. The article presents the results of primary open-angle glaucoma patients' examination with standard magnetic resonance imaging, functional magnetic resonance imaging

and diffusion tensor imaging. The results of morphological studies, which confirm the degenerative changes identified through noninvasive methods, are also presented.

Recent years saw an increasing frequency of scientific work in which primary open-angle glaucoma was treated as a neurodegenerative disease, along with such diseases as Alzheimer's disease. This review recounts the facts that unite these diseases. A full understanding of retrobulbar glaucomatous damage may allow for more effective primary open-angle glaucoma diagnostics and contribute to the discovery of new therapeutic strategies for the protection of the optic nerve.

**KEYWORDS:** primary open-angle glaucoma, neurodegeneration, magnetic resonance imaging, Alzheimer's disease.

Лаукома является наиболее распространенной причиной слепоты в мире, этим заболеванием страдают около 90 млн человек [1-3]. В настоящее время все больше авторов относят первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) к группе нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся структурным повреждением зрительного нерва и медленно прогрессирующей смертью ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) [4]. Контроль внутриглазного давления (ВГД) по-прежнему остается важной задачей в лечении ПОУГ, но нормализация ВГД не предотвращает прогрессирующую потерю полей зрения (ПЗ) [5]. Многие авторы считают, что дегенерация нейроэлементов зрительного тракта может происходить в процессе вторичной трансинаптической нейродегенерации (дегенерация нервных клеток, образующих один синапс, при нарушении их афферентной связи), при этом ключевым элементом ее развития является аксонопатия. Несмотря на многочисленные исследования ПОУГ, у большинства больных с длительным течением заболевания даже на фоне нормализованного ВГД происходит прогрессивное ухудшение зрительных функций. По последним данным, глаукоматозное повреждение не ограничивается ГКС, а распространяется на весь зрительный путь: сетчатку, зрительный нерв, зрительный перекрест, зрительные тракты, латеральные колленчатые тела (ЛКТ) с латеральными колленчатыми ядрами, зрительную лучистость и кору головного мозга [3, 6]. В этой статье, опираясь на литературные источники, мы рассмотрим возможности современных методов нейровизуализации в исследовании изменений проводящих путей зрительного анализатора при ПОУГ.

Функциональная магнитно-резонансная томография (ФМРТ) является методом, с помощью которого впервые были изучены изменения в зрительной коре. Созданная в начале девяностых годов XX века, ФМРТ на основе оксигенационно-зависимой контрастности (англ. BOLD, «blood-oxygenation-level-dependent contrast» — контрастность, зависящая от степени оксигенации крови) открыла новые возможности изучения деятельности головного мозга. В основе ФМРТ лежит физиологический феномен

«нейро-сосудистой связи»: в первые минуты постоянной нейрональной активации происходит повышение региональной перфузии, концентрации кислорода и соответственно оксигемоглобина в капиллярной крови. ФМРТ позволяет зарегистрировать относительное снижение концентрации дезоксигемоглобина, являющегося парамагнетиком [7, 8].

По данным ряда авторов, при ПОУГ нарушается связь зрительной коры с ассоциативными зрительными полями, а также связи между первичными и высшими зрительными полями [9, 10]. R.O. Duncan продемонстрировал в своем исследовании проекцию изменения полей зрения с дефектами в коре головного мозга [9]. Другие авторы показали зависимость оксигенационно-зависимой контрастности с активностью коры затылочных отделов мозга у пациентов с асимметричной ПОУГ, было выявлено, что оксигенационно-зависимая контрастность ниже в глазах с большими дефектами полей зрения [4]. K.A. Schneider в своем исследовании использовал МРТ в 3 Тл (тесла) для определения ретинопической организации ЛКТ [11]. Результаты этого исследования показывают, что центральные 15° поля зрения занимают 79,5% общего объема ЛКТ. Объем ЛКТ, представляющий горизонтальный меридиан, значительно больше, чем представляющий вертикальный меридиан. Магноцеллюлярные слои ЛКТ были выделены на основе их чувствительности к стимулам низкой контрастности, и, как правило, они располагаются в нижней и медиальной частях ЛКТ. Также результаты этого исследования демонстрируют поразительное сходство в топографической организации ЛКТ макаки и человека.

J. Lestak в 2013 г. провел исследование с использованием черно-белой клетчатой зрительной стимуляции и желто-синей [12]. В результате исследования было зарегистрировано значительное снижение активности нейронов зрительной коры.

Таким образом, ФМРТ обладает высоким пространственным разрешением и способностью отражать активность нейронов головного мозга и позволяет выявить дегенеративные изменения головного мозга при ПОУГ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — метод получения послойного изображения органов и тканей организма с помощью феномена ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Важнейшими преимуществами МРТ по сравнению с другими методами лучевой диагностики являются: отсутствие ионизирующего излучения, возможность получать трехмерные изображения для точной оценки взаиморасположения различных структур, высокая мягкотканная контрастность и неинвазивность.

На данный момент существует множество исследований головного мозга при ПОУГ с помощью МРТ. В 2010 г. Л.Н. Марченко с соавт. определяли нейровизуализационные паттерны повреждения головного мозга при ПОУГ с помощью МРТ в 1,5 Тл. Обнаруженные МРТ изменения в головном мозге пациентов с различными стадиями ПОУГ представлены снижением плотности вещества мозга, признаками ишемического поражения (типа «small artery diseases») и уменьшением объема белого вещества головного мозга.

Также было выявлено наличие у пациентов с ПОУГ, в отличие от возрастной контрольной группы, уменьшения размеров ЛКТ: у пациентов с ПОУГ медианы размеров правого и левого ЛКТ на коронарных срезах составили 4,01 и 3,95 мм соответственно, а у пациентов контрольной группы размеры ЛКТ в правом и левом полушарии 4,75 и 4,80 мм соответственно.

Другими авторами структурные изменения были обнаружены в правой и левой нижних затылочных извилинах, правой средней затылочной извилине, правой нижней височной извилине и правой затылочной доле [13]. Разрешение МРТ в 3 Тл позволило другим авторам в 2011 г. не только определить плотность и размер ЛКТ у больных с ПОУГ, но и измерить их объем [14]. Средние объемы ЛКТ в контрольной группе пациентов составляли  $98,0 \pm 27,2$  мм<sup>3</sup> (справа) и  $93,7 \pm 25,8$  мм<sup>3</sup> (слева), а у пациентов с ПОУГ объем ЛКТ был значительно меньше и составлял  $85,2 \pm 27,1$  и  $80,5 \pm 23,6$  мм<sup>3</sup> соответственно ( $p < 0,001$ ). В 2013 г. проводилось исследование объема ЛКТ при ПОУГ с использованием МРТ высокого разрешения в 7 Тл [15]. Объемы ЛКТ были значительно меньше в группе с ПОУГ, чем в контрольной группе (справа — группа с ПОУГ с  $83,97$  мм<sup>3</sup> [SD  $\pm 26,65$ ] против контрольной группы с  $106,12$  мм<sup>3</sup> [SD  $\pm 24,32$ ]; слева — группа с ПОУГ с  $65,12$  мм<sup>3</sup> [SD  $\pm 29,41$ ] против контрольной с  $92,70$  мм<sup>3</sup> [SD  $\pm 24,42$ ],  $p < 0,05$ ). Авторы этих исследований предлагают данные диагностические методики для выявления ПОУГ, уточнения стадии заболевания и контроля за динамикой нейропротекторной терапии [14, 16].

В 2013 г. в Санкт-Петербурге был проведен анализ изменений зрительного тракта при ПОУГ с помощью снимков МРТ [17]. В исследование были включены пациенты с развитой стадией ПОУГ (12 глаз), с далекозашедшей стадией (8 глаз) и лица контрольной группы того же возраста, не страдающих ПОУГ (12 глаз). По данным исследования, диаметр

орбитальной части зрительного нерва в контрольной группе составил  $3,58 \pm 0,15$  мм. У пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ диаметр орбитальной части зрительного нерва достоверно уменьшился и составил соответственно  $3,30 \pm 0,11$  и  $2,95 \pm 0,43$  мм. При осмотре снимков пациентов с ПОУГ на уровне ЛКТ было выявлено двустороннее повышение плотности сигналов с данных участков.

Изучение повреждений мозга у пациентов с глаукомой с помощью МРТ поможет разработать методы его использования для исследования патогенеза ПОУГ, диагностики и лечения.

Диффузионная тензорная визуализация (ДТВ) — методика магнитно-резонансной томографии, позволяющая оценить диффузию молекул воды вдоль миелиновой оболочки аксонов нервных клеток головного мозга и таким образом получить информацию об интеграции структур белого вещества и связях между ними. Зависимость диффузионной способности молекул от направления называют анизотропией диффузии. В белом веществе мозга молекулы воды легко диффундируют вдоль нервных волокон, но поперёк волокон их движение ограничено непроницаемой миелиновой оболочкой. Тензор диффузии дает возможность получить данные о величине анизотропии диффузии и направлении максимальной диффузии в каждом вокселе (воксел — элемент объемного изображения, определяемый трехмерными координатами) [18]. Из значений тензора возможно вычислить среднюю диффузионную способность (MD), которая характеризует усредненное движение молекул в среде [19, 20], и фракционную анизотропию (FA), которая отражает анизотропию (неодинаковость свойств среды по различным направлениям внутри этой среды — в противоположность изотропии) процесса диффузии, характеризует степень направленности структур и их целостность [21]. Собственные значения тензора представляют собой коэффициенты диффузии вдоль трех основных ортогональных осей эллипсоида диффузии. Аксиальный коэффициент диффузии ( $\lambda_1$ ) отражает диффузионную способность вдоль направления максимальной диффузии. Радиальный коэффициент диффузии ( $\lambda_2$ ), получаемый путем нахождения среднего двух оставшихся собственных значений тензора ( $\lambda_2$  и  $\lambda_3$ ), отражает диффузионную способность в направлении, перпендикулярном направлению максимальной диффузии, то есть показывает изменения миелиновой оболочки и внеклеточного пространства [19, 22]. В диффузионно-тензорной МРТ по ориентации эллипсоидов диффузии в вокселях определяют ход нервных волокон, образующих нервные тракты, соединяя друг с другом собственные векторы диффузионного тензора. Вследствие этого тензорную МРТ часто называют трактографией — методом визуализации хода нервных трактов.

С помощью ДТВ проведено много исследований аномалий зрительных нервов, зрительного перекреста, зрительных трактов и зрительной лучистости у пациентов с глаукомой [23, 24]. Результаты проведенного в Китае мета-анализа демонстрируют

значительное снижение FA и увеличение MD в зрительном нерве и зрительной лучистости у пациентов с ПОУГ [25]. Такие же данные были получены P. Frezzotti в Италии [10].

Уменьшение FA может быть связано с уменьшением  $\lambda 1$  или увеличением  $\lambda 23$  [26]. Существуют данные, что увеличение MD и снижение FA сопровождается повышением  $\lambda 1$  в проксимальном отделе зрительного нерва на ранних стадиях заболевания ПОУГ. В дистальной части зрительного нерва снижение FA сопровождается снижением  $\lambda 1$  и увеличением  $\lambda 23$  [27]. Показано, что увеличение  $\lambda 1$  может свидетельствовать о повреждении аксонов, а увеличение  $\lambda 23$  — о дефекте в слое нервных волокон сетчатки [28]. В исследовании с ДТВ с помощью аппарата МРТ мощностью 7 Тл у 7 крыс вызывали экспериментальную глаукому, левый глаз был контрольным. Наблюдалось уменьшение значений ПЗ и увеличение  $\lambda 1$  в зрительном нерве глаукоматозного глаза между 8 и 21 днем, что было статистически значимым [29]. В этом же исследовании отмечается, что плотность аксонов зрительного нерва глаукоматозного глаза на 10% была снижена, эти данные были подтверждены гистологически.

Важными факторами, влияющими на результаты количественной диагностики в исследованиях ПОУГ, являются возраст и тяжесть заболевания. С возрастом и увеличением тяжести заболевания происходит уменьшение FA, возрастает атрофия зрительной лучистости [25, 30, 31]. В исследовании Zikou показано значительное снижение объема зрительной коры слева, левого латерального колленчатого тела, внутричерепной части зрительных нервов и хиазмы [32]. В другом исследовании сообщается также о снижении объема левого латерального колленчатого тела, что коррелирует с уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки [28]. В 2009 г. F.G. Garaci [24] показал достоверное уменьшение диаметра зрительного нерва и снижение плотности сигнала с области зрительной лучистости у пациентов с ПОУГ на различных стадиях заболевания. Зависимость изменений от стадии заболевания была очень высокой, коэффициент корреляции между группами составил в среднем  $r=0,8087$ ,  $p<0,0001$ .

Таким образом, ДТВ может представить важные диагностические данные у пациентов с ПОУГ, обеспечить неинвазивный метод оценки повреждения нервных волокон [34] и подтвердить диагноз ПОУГ.

*Морфологические методы исследования.* N. Gupta и Y.H. Yücel предоставили гистопатологические свидетельства при ПОУГ, включая дегенеративные и нейрохимические изменения, сходные с изменениями при нейродегенеративных заболеваниях [29, 34]. Y.H. Yücel показал снижение метаболической активности нейронов по ходу зрительного тракта ГКС до коры головного мозга по уровню цитохромаксидазы [29]. По данным исследований, проведенных в Канаде [34] и Санкт-Петербурге [35], в зрительном нерве макроскопически наблюдалась выраженная атрофия с потерей значительного количества аксонов при ПОУГ. ЛКТ были уменьшены

в размерах в связи с дегенерацией значительного количества нейронов. При микроскопическом исследовании установлены уменьшение радиуса нейронов и их ядер, комковатая, зернистая цитоплазма, а также большое количество пигмента липофусцина — одного из маркеров атрофии. В зрительной коре головного мозга больных выявлено видимое даже невооруженным глазом уменьшение толщины клеточного слоя.

В 2000 г. M.L. Crawford выявил значительную атрофию ЛКТ при морфологических исследованиях головного мозга у обезьян с экспериментальной глаукомой [36]. Выраженность атрофии напрямую зависела от длительности офтальмогипертензии и соответствовала изменениям в диске зрительного нерва (ДЗН). Уменьшение количества нейронов было зафиксировано вплоть до коры головного мозга.

В нескольких исследованиях, проведенных на экспериментальных моделях глаукомы, в ГКС был найден белок-предшественник бета-амилоида [37]. Именно этим белком авторы объясняют запуск каскада каспаз — индукторов апоптоза при глаукоме. Вследствие накопления бета-амилоида и гибели аксонов зрительного нерва происходит нарушение межсинаптических связей и развитие дегенеративных изменений в проводящих путях зрительного анализатора. При помощи полимеразной цепной реакции у пациентов с ПОУГ сывороточный амилоид был найден в трабекулярной зоне [38]. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге [35], было выявлено наличие амилоидных телец в зрительном нерве и амилоидных бляшек в IV-V слоях коры головного мозга. Была также отмечена скрученность отдельных артерий корковой области. В другом исследовании при моделировании офтальмогипертензии у мышей было выявлено повышенное количество белка-предшественника бета-амилоида у более взрослых мышей по сравнению с молодыми и интактными животными [39]. Также есть мнение, что прогрессирование глаукомы зависит от уровня бета-амилоида и тау-белка в спинномозговой жидкости у пациентов с глаукомой [40].

*Глаукома и болезнь Альцгеймера.* Болезнь Альцгеймера — это наиболее распространенная форма первичных дегенеративных деменций позднего возраста с постепенным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти, высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом, а также характерным комплексом нейропатологических признаков. В патогенезе болезни Альцгеймера ведущую роль занимает потеря нейронов и синаптических связей в коре головного мозга и определенных субкортикальных областях. Признаками заболевания являются атрофия коры головного мозга, сужение извилин, углубление борозд, уменьшение объема и массы головного мозга, уменьшение числа нейронов коры головного мозга и гиппокампа, дегенерация синапсов, дендритов и белого вещества головного мозга, а также внеклеточные амилоидные



бляшки и внутриклеточные нейрофибриллярные клубки, состоящие из аномально фосфорилированного тау-белка [41, 42]. Главным генетическим фактором болезни Альцгеймера считается наличие аллеля  $\epsilon 4$  гена аполипопротеина E (APOE).

В последние годы все чаще встречаются работы, в которых ПОУГ рассматривается как нейродегенеративное заболевание наряду с таким заболеванием, как болезнь Альцгеймера. В данном разделе мы попытаемся привести факты, объединяющие эти, казалось бы, разные заболевания.

Одним из признаков, объединяющих ПОУГ и болезнь Альцгеймера, является возраст. Оба этих заболевания развиваются с возрастом и имеют хронический характер течения. В возрастной группе до 60 лет доля глаукомы составляет 0,88 на 1 000 населения. А в возрастной группе 71 год и старше распространенность ПОУГ достигает 17,4 на 1 000 населения [43]. По данным международных исследований, распространенность болезни Альцгеймера после 60 лет удваивается с каждым пятилетием, достигая 4% в возрасте 75, 16% — в 85 и 32% — в 90 лет и старше. По данным выполненного в Москве эпидемиологического исследования психического здоровья пожилого населения, болезнью Альцгеймера страдает 4,5% населения в возрасте 60 лет и старше, причем возрастные показатели заболеваемости растут по мере увеличения возраста обследованных (в возрастной группе 60-69 лет распространенность заболевания составляла 0,6%, в возрасте 70-79 лет — до 3,6% и в возрасте 80 лет и старше — 15%).

В нескольких докладах было изложено клиническое сходство ПОУГ с болезнью Альцгеймера. A.U. Vaquer показал, что у больных с болезнью Альцгеймера значительно увеличивается заболеваемость ПОУГ, при этом у пациентов с болезнью Альцгеймера не было найдено ни одного случая глазной гипертензии с нормальными ПЗ и ДЗН [43]. В другом исследовании установлено, что распространенность ПОУГ была значительно выше у пациентов с болезнью Альцгеймера, чем в контрольной группе [44].

Еще одним признаком, объединяющим эти заболевания, является запуск апоптоза при активации каспаз [17]. Главную роль в нарушении нервной передачи при болезни Альцгеймера играет нейротоксичный белок бета-амилоид [45]. Нейротоксичный эффект бета-амилоида связан с его способностью открывать митохондриальные поры [46], что в свою очередь вызывает высвобождение активаторов каспаз и запуск апоптоза [47].

В нескольких докладах показана роль APOE в патогенезе ПОУГ. Выявлено, что наследование аллеля  $\epsilon 4$  APOE связано с повышенным риском для развития глаукоматозных повреждений, не связанных с повышением ВГД [48-50].

Избирательное поражение одного вида нейрона также сближает глаукому и болезнь Альцгеймера: при болезни Альцгеймера страдают лобные доли головного мозга, что приводит к нарушению когнитивной функции, а при глаукоме погибают волокна зрительного нерва и страдают зрительные функции [38].

## Заключение

С каждым годом появляется все больше данных литературы, свидетельствующих о формировании при ПОУГ нейродегенеративных изменений в проводящих путях зрительного анализатора от ганглионарных волокон сетчатки и ДЗН вплоть до коры головного мозга. Для исследования нейродегенеративных изменений при ПОУГ могут применяться современные неинвазивные методы исследования, такие как ФМРТ и ДТВ. Эти методики позволяют выявить наличие дегенеративных изменений не только зрительного нерва, но и подкоркового центра зрительного анализатора, что подтверждается морфологическими исследованиями.

Более полное понимание ретробульбарного и интракраниального глаукоматозного повреждения может позволить нам проводить наиболее эффективную диагностику ПОУГ и способствовать открытию новых терапевтических стратегий для защиты зрительного нерва.

## Литература / References

1. Menzler K., Belke M., Wehrmann E., Krakow K., Lengler U., Jansen A. Men and women are different: diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *Neuroimage* 2011; 54:2557-2562. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.029.
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-267. doi.org/10.1136/bjo.2005.081224.
3. Nucci C., Martucci A., Cesareo M., Mancino R., Russo R., Bagetta J. et al. Brain involvement in glaucoma: advanced neuroimaging for understanding and monitoring a new target for therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:128-133. doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.004.
4. Engin K.N., Yemisci B., Bayramoglu S.T., Güner N.T., Özyurt O., Karahan E. et al. Structural and functional evaluation of glaucomatous neurodegeneration from eye to visual cortex using 1.5T MR Imaging: a pilot study. *J Clin Exp Ophthalmol* 2014; 5:341. doi.org/10.4172/2155-9570.1000341.
5. Weinreb R.N. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007; 42:396-398. doi.org/10.3129/can.j.ophthalmol.i07-045.
6. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18:39-57. doi.org/10.1016/s1350-9462(98)00014-7.
7. Belliveau J.W., Kennedy D., McKinstry R.C. et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254:716-719. doi: 10.1126/science.1948051
8. Rao S.M., Binder J.R., Hammeke T.A., Bandettini P.A., Bobholz J.A., Frost J.A. et al. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology* 1995; 45:919-924. doi.org/10.1212/wnl.45.5.919.
9. Duncan R.O., Sample P.A., Weinreb R.N., Bowd C., Zangwill L.M. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: comparing fMRI measurements of cortical function with visual field loss. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26:38-56. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.10.001.
10. Frezzotti P., Giorgio A., Motolese I., De Leucio A., Lester M., Motolese E. et al. Structural and functional brain changes beyond visual system in patients with advanced glaucoma. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e105931. doi.org/10.1371/journal.pone.0105931.
11. Schneider K.A., Richter M.C., Kastner S. Retinotopic organization and functional subdivisions of the human lateral geniculate nucleus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2004; 24:8975-8985. doi.org/10.1523/jneurosci.2413-04.2004.
12. Lestak J., Tintera J., Svata Z., Ettler L., Rozsival P. Glaucoma and CNS. Comparison of fMRI results in high tension and normal tension glaucoma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158(1):144-153. doi.org/10.5507/bp.2013.038.

13. Williams A.L., Lackey J., Wizov S.S., Chia T.M., Gatla S., Moster M.L. et al. Evidence for widespread structural brain changes in glaucoma: a preliminary voxel-based MRI study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 5880-5887. doi.org/10.1167/iovs.13-11776.
14. Dai H., Mu K.T., Qi J.P., Wang C.Y., Zhu W.Z., Xia L.M. et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *Am J Neuroradiol* 2011; 32:1347-1353. doi.org/10.3174/ajnr.a2486.
15. Lee J.Y., Jeong H.J., Lee J.H., Kim Y.J., Kim E.Y., Kim Y.Y. et al. An investigation of lateral geniculate nucleus volume in patients with primary open-angle glaucoma using 7 tesla magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(6):3468-3476. doi.org/10.1167/iovs.14-13902.
16. Iba-Zizen M.T., Istoc A., Cabanis E.A. The results of MRI exploration of glaucoma patients: what are the benefits? *Fr Ophthalmol* 2008; 6:24-28.
17. Газизова И.П. Головной мозг и первичная открытоугольная глаукома. СПб: ИЦ Эдиция, 2013; 145 с. [Gazizova I.R. Golovnoi mozg i pervichnaya otkrytoougol'naya glaucoma [The brain and primary open-angle glaucoma]. St. Petersburg: CI Edition Publ., 2013; 145 p. (In Russ.)].
18. Ciccarelli O., Catani M., Johansen-Berg H., Clark C., Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol* 2008; 7:715-727. doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70163-7.
19. Basser P.J., Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996; 111:209-219. doi.org/10.1016/j.jmr.2011.09.022.
20. Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P.J., Blarrett A., Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637-648. doi.org/10.1148/radiology.201.3.8939209.
21. Filippi M., Cercignani M., Inglese M., Horsfield M.A., Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56:304-311. doi.org/10.1212/wnl.56.3.304.
22. LeBihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:469-480. doi.org/10.1016/j.ics.2006.04.006.
23. Hui E.S., Fu Q.L., So K.F., Wu E.X. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007:4312-4315. doi.org/10.1109/iembs.2007.4353290.
24. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A., Melis M., Spano A., Cedrone C. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2009; 252:496-501. doi.org/10.1148/radiol.2522081240.
25. Li K., Lu C., Huang Y., Yuan L., Zeng D., Wu K. Alteration of fractional anisotropy and mean diffusivity in glaucoma: novel results of a meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *PLoS ONE* 2014; 9(5): e97445. doi.org/10.1371/journal.pone.0097445.
26. Anjari M., Srinivasan L., Allsop J.M., Hajnal J.V., Rutherford M.A., Edwards A.D. et al. Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants. *Neuroimage* 2007; 35:1021-1027. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.035.
27. Bolacchi F., Garaci F.G., Martucci A., Meschini A., Fornari M., Marziali S. et al. Differences between proximal versus distal intra-orbital optic nerve diffusion tensor magnetic resonance imaging properties in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:4191-4196. doi.org/10.1167/iovs.11-9345.
28. Zhang Y.Q., Li J., Xu L., Zhang L., Wang Z.C., Yang H. et al. Anterior visual pathway assessment by magnetic resonance imaging in normal-pressure glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90:295-302. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02346.x.
29. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Bidaisee L., Yucel Y.H. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:674-678. doi.org/10.1136/bjo.2005.086769.
30. Engelhorn T., Haider S., Michelson G., Doerfler A. A new semi-quantitative approach for analysing 3T diffusion tensor imaging of optic fibres and its clinical evaluation in glaucoma. *Acad Radiol* 2010; 17:1313-1316. doi.org/10.1016/j.acra.2010.04.017.
31. Engelhorn T., Michelson G., Waerntges S., Otto M., El-Rafei A., Struffert T. et al. Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *Scientific World J* 2012; 1-5. doi.org/10.1100/2012/849632.
32. Zikou A.K., Kitsos G., Tzarouchi L.C., Astrakas L., Alexiou G.A. et al. Voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging of the optic pathway in primary open-angle glaucoma: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33:128-134. doi.org/10.3174/ajnr.a2714.
33. Wu S., Chen K. An efficient key-management scheme for hierarchical access control in e-medicine system. *J Med Syst* 2012; 36:2325-2337. doi.org/10.1007/s10916-011-9700-7.
34. Yucel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: 3216-3220.
35. Алексеев В.Н., Газизова И.П. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Практическая медицина* 2012; 4:154-156. [Alekseev V.N., Gazizova I.R. Neurodegenerative changes in patients with primary open-angle glaucoma. *Practical medicine* 2012; 4:154-156. (In Russ.)].
36. Crawford M.L., Harwerth R.S., Smith E.L., Shen F, Carter-Dawson L. Glaucoma in primates: cytochrome oxidase reactivity in parvo- and magnocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7):1791-1802.
37. McKinnon S.J., Schlamp C.L., Nickells R.W. Mouse models of retinal ganglion cell death and glaucoma. *Exp Eye Res* 2009; 88(4):816-24. doi: 10.1016/j.exer.2008.12.002.
38. Wang W.H., McNatt L.G., Pang I.H., Hellberg P.E., Fingert J.H., McCartney M.D. et al. Increased expression of serum amyloid A in glaucoma and its effect on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 5:1916-1923. doi.org/10.1167/iovs.07-1104.
39. Goldblum D., Kipfer-Kauer A., Sarra G.M., Wolf S., Frueh B.E. Distribution of amyloid precursor protein and amyloid-beta immunoreactivity in DBA/2J glaucomatous mouse retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 11:5085-5090. doi.org/10.1167/iovs.06-1249.
40. Nucci C., Martucci A., Martorana A., Sancesario G.M., Cerulli L. Glaucoma progression associated with altered cerebral spinal fluid levels of amyloid beta and tau proteins. *Clin Exper Ophthalmol* 2011; 3:279-281. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02452.x.
41. Masters C.L., Simms G., Weinman N.A., Multhaup G., McDonald B.L., Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:4245-4249. doi.org/10.1073/pnas.82.12.4245.
42. Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y.C., Quinlan M., Wisniewski H.M., Binder L.I. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4913-4917. doi.org/10.1097/00002093-198701030-00020.
43. Bayer A.U., Ferrari F., Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002; 47:165-168. doi.org/10.1159/000047976.
44. Tamura H., Kanamoto T., Kato T., Yokoyama T., Sasaki K., Izumi Y. et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2006; 246:79-83. doi.org/10.1016/j.jns.2006.02.00946.
45. Бачурин С.О., Шевцова Е.Ф. Возможные мишени для создания лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера: новые аспекты. *Психиатрия* 2008; 4-6:43-47. [Bachurin S.O., Shevtsova E.F. Possible target for the development of medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease: new aspects. *Psychiatry* 2008; 4-6:43-47. (In Russ.)].
46. Шевцова Е.Ф., Киреева Е.Г., Бачурин С.О. Митохондрии как мишень действия нейропротекторных препаратов. *Вест. Рос. АМН* 2005; 9:13-17. [Shevtsova E.F., Kireeva E.G., Bachurin, S.O. Mitochondria as a neuroprotective drugs target. *Herald of the Russian Academy of Sciences* 2005; 9:13-17. (In Russ.)].
47. Ricci J.-E., Gottlieb R.A., Green D.R. Caspase-mediated loss of mitochondrial function and generation of reactive oxygen species during apoptosis. *J Cell Biology* 2003; 160(1):65-75. doi.org/10.1083/jcb.200208089.
48. Nowak A., Przybylowska-Sygut K., Gacek M., Kaminska A., Szaflik J.P. et al. Neurodegenerative genes polymorphisms of the -491A/T APOE, the -877T/C APP and the risk of primary open-angle glaucoma in the Polish population. *Ophthalmic Genet* 2013; (IGR: 15-3). doi: 10.3109/13816810.2013.838277.
49. Vickers J.C. The cellular mechanism underlying neuronal degeneration in glaucoma: parallels with Alzheimer's disease. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997; 25:105-9. doi.org/10.1111/j.1442-9071.1997.tb01290.x.
50. Copin B., Brézin A.P., Valtot F., Dascotte J.C., Béchettoille A., Garchon H.J. Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open-angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet* 2002; 70(6):1575-1581. doi.org/10.1086/340733.

Поступила 24.12.2014