УДК 617.7-007.681:616.894-053.8: 572.7

Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера

Еричев В.П., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе[1];
Туманов В.П., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии[2];
Панюшкина Л.А., врач-офтальмолог, аспирант[1];
Федоров А.А., к.м.н., заведующий отделом патогистологии[1].

[1]ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, *119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11а;*
[2]ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, *117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1.*

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный анализ морфологических изменений в центральном отделе зрительного анализатора (наружное коленчатое тело (НКТ) и зрительная кора) при глаукоме и болезни Альцгеймера.

МАТЕРИАЛЫ. Был изучен морфологический материал головного мозга у 7 пациентов: 2 пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера, 1 пациентки с глаукомой и 4 пациентов группы контроля без офтальмологической и неврологической патологии. Аутопсийный материал окрашивали по медотике Ниссля и по Бильшовскому. Используя морфометрический анализ, сравнивали площадь нейрона и ядра, а также ядерно-цитоплазматическое соотношение в препаратах НКТ и зрительной коры при глаукоме и болезни Альцгеймера. Проводили иммуногистохимичсекий анализ с определением β-амилоида и тау-белка в препаратах НКТ и коры головного мозга при глаукоме и болезни Альцгеймера.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При болезни Альцгеймера и глаукоме наблюдается выраженное уменьшение площади нейронов во всех исследуемых областях по сравнению с группой контроля. Размеры ядра при болезни Альцгеймера, наоборот, резко увеличены в магно- и парвоцеллюлярных слоях НКТ и незначительно отличаются от контроля в зрительной коре. При глаукоме площадь ядер нейронов практически не отличается от контрольной группы в магноцеллюлярных слоях НКТ, в парвоцеллюлярных слоях и зрительной коре наблюдается уменьшение их размеров. При проведении иммуногистохимического анализа во всех исследуемых областях и при болезни Альцгеймера, и при глаукоме были обнаружены β-амилоид и тау-белок.

ВЫВОДЫ. Наблюдаемые нами морфологические изменения в зрительных центрах при болезни Альцгеймера и глаукоме свидетельствуют о транссинаптическом распространении патологического процесса на структуры ЦНС при данных состояниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, болезнь Альцгеймера, нейродегенеративные заболевания, транссинаптическая нейродегенерация, наружное коленчатое тело, зрительная кора, β-амилоид, тау-белок, апоптоз.

ENGLISH

Comparative analysis of morphological changes in the optic centers in patients with glaucoma and Alzheimer's disease

Erichev V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy director for Science[1].
Tumanov V.P., Med.Sc.D., Professor of the Department of pathological anatomy[2].
Panyushkina L.A., Postgraduate[1].
Fedeorov A.A., Ph.D., Head of the Histopathology Department[1].

[1]Scientific Research Institute of Eye Diseases of RAMS, *11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;*
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, *1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997.*

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:
Еричев Валерий Петрович, e-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

Abstract

PURPOSE: A comparative analysis of morphological changes in the central part of the visual analyzer (lateral geniculate nucleus (LGN) and the visual cortex) in patients with glaucoma and Alzheimer's disease.

MATERIALS: Morphological material included brains of 7 patients: 2 patients with Alzheimer's disease, 1 patient with glaucoma and 4 control patients without neurological and ophthalmic pathology. Nissl staining and Bilshovsky staining were applied to the autopsy material. A comparative analysis of the area sizes of the neurons and their nuclei as well as and the nuclear-cytoplasmic ratio in the LGN and the visual cortex in patients with glaucoma and Alzheimer's disease was performed using morphometry software. Immunocytochemistry staining for β-amyloid and tau-protein in the LGN and the cerebral cortex was perfomed in patients with glaucoma and Alzheimer's disease.

RESULTS: A marked reduction in the area size of neurons associated with Alzheimer's disease and glaucoma was observed in all studied areas in comparison with the control group. Cross-sectional area of the nucleus in patients with Alzheimer's disease on the contrary was substantially increased in the magnocellular and parvocellular layers and not significantly different from the control group in the visual cortex. No difference was found in the area size of the nuclei in the magnocellular layers of glaucoma patients compared to the control group, while in the parvocellular layers and the visual cortex their size was smaller. Immunocytochemistry analysis confirmed the presence of β-amyloid and tau-protein in the LGN and the cerebral cortex in glaucoma and Alzheimer's disease.

CONCLUSIONS: Morphological changes observed in visual centers in Alzheimer's disease and glaucoma indicate transsynaptic distribution of the pathological process in the central nervous system structures.

KEYWORDS: glaucoma, Alzheimer's disease, neurodegenerative disease, transsynaptic neurodegeneration, lateral geniculate nucleus, the visual cortex, β-amyloid, tau-protein, apoptosis.

Долгое время глаукому было принято изучать лишь на уровне сетчатки и зрительного нерва. Однако в настоящее время стало появляться все больше экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что морфологические поражения при глаукоме распространяются также на подкорковые и корковые центры зрения (нейроны наружного коленчатого тела (НКТ) и зрительной коры головного мозга) [1-6].

В современной литературе есть единичные сведения, рассматривающие глаукому как заболевание, занимающее некое промежуточное положение между неврологической (имеются в виду прежде всего нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы (ЦНС)) и офтальмологической патологией [6-10, 25, 26]. В некоторых исследованиях проводится параллель между глаукомой и болезнью Альцгеймера [8, 11]. По данным A.U. Bayer [12], частота встречаемости глаукомы у пациентов с болезнью Альцгеймера составляет 25,9%, в то время как в контрольной группе этот показатель равен 5,2%. Подтверждением относительной схожести этих двух патологических состояний является обнаружение дефектов полей зрения у пациентов с болезнью Альцгеймера, напоминающих картину глаукомного поражения зрительных функций [13]. В опубликованных исследованиях описаны и некоторые общие механизмы развития этих двух заболеваний. Их объединяет селективная потеря определенных популяций нейронов вследствие апоптоза, транссинаптическая дегенерация и общие механизмы клеточного повреждения и гибели — оксидативный стресс и глутаматная токсичность [14-16].

Все чаще стали появляться экспериментальные работы на животных, подтверждающие атрофию наружных коленчатых тел и стриарной коры при глаукоме [4, 17]. Кроме того, результаты некоторых исследований говорят о том, что изменения в ЦНС могут выявляться раньше, чем происходит гибель волокон зрительного нерва [16, 17, 27, 28].

В 2006 г. в литературе появилась первая клинико-морфологическая работа о нейродегенеративных изменениях в ЦНС человека при глаукоме (Gupta N.) [18]. В этой статье автор приводит данные о пациенте 79 лет с первичной открытоугольной глаукомой, причиной смерти которого стала острая сердечная недостаточность без очаговых поражений ЦНС. Морфометрический анализ гистологических препаратов выявил уменьшение размеров нейронов НКТ у пациента с глаукомой. Магноцеллюлярные слои содержали нейроны с уменьшенным объемом ядра и цитоплазмы. При этом в цитоплазме было увеличено количество глыбчатого вещества и нередко обнаруживались отложения липофусцина.

В парвоцеллюлярных слоях были выявлены нейроны с уменьшенным объемом цитоплазмы и пикнотичным ядром.

Признаки атрофии нейронов при глаукоме обнаружили и в зрительной коре.

На основании полученных клинических и морфологических данных N. Gupta делает заключение о нейрональной дегенерации на разных уровнях зрительного пути при глаукоме. Интересно, что степень патогистологических изменений нейронов при глаукоме коррелировала с результатами офтальмологического обследования, проведенного при жизни пациента.

Похожие результаты морфологического исследования головного мозга у пациента с глаукомой были получены и нашими коллегами из Санкт-Петербурга в 2012 г. [19].

Подобный взгляд на проблему глаукомной оптической нейропатии (ГОН), рассмотрение ее с точки зрения нейродегенеративного заболевания пред-

Таблица 1

Нозологическая характеристика аутопсийного материала

№	Диагноз	Возраст	Пол	Причина смерти
1	Глаукома	84	ж	ИБС. Острый инфаркт миокарда. Кардиогенный шок
2	Болезнь Альцгеймера 1	86	ж	ИБС. Острый инфаркт миокарда. Внебольничная бактериальная пневмония
3	Болезнь Альцгеймера 2	77	м	ИБС. Острый инфаркт миокарда. Отек легких
4	Контроль 1	80	м	Аневризма брюшной аорты с расслаиванием
5	Контроль 2	82	м	ИБС. Острый инфаркт миокарда.
6	Контроль 3	72	ж	ИБС. Крупноочаговый инфаркт миокарда
7	Контроль 4	79	м	ИБС. Атеросклероз коронарных артерий

ставляется нам заслуживающим внимания по своей актуальности. Морфологическое исследование различных звеньев зрительного анализатора при глаукоме поможет в поиске причин для объяснения ее прогрессирования, например, в случаях достижения у пациентов целевого ВГД. В опубликованных нами ранее статьях были отмечены зрительные нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера, а именно нарушения полей зрения, изменения параметров комплекса ганглиозных клеток сетчатки [20, 21]. Морфологическое исследование центрального звена зрительного пути у таких пациентов позволит найти объяснение этим изменениям, понять их причину.

Цель исследования — провести сравнительный анализ морфологических изменений в центральном отделе зрительного анализатора (НКТ и зрительная кора) при глаукоме и болезни Альцгеймера.

Материалы и методы

Нами был изучен морфологический материал головного мозга у 7 пациентов: 2 пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера, 1 пациентки с глаукомой и 4 пациентов группы контроля без офтальмологической и неврологической патологии. Характеристика пациентов приведена в *табл. 1*.

Забор материала производили в прозектуре ГКБ им. С.П. Боткина (кафедра клинической патологической анатомии). Образцы ткани головного мозга из области НКТ и зрительной коры фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина (забуференный pH=7,2-7,4), обезвоживали и заключали в парафин. Серийные срезы толщиной 5-15 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Для окрашивания по Нисслю небольшие фрагменты НКТ и зрительной коры фиксировали в 96% растворе спирта в течение 1 мес. После фиксации материал перед заливкой в парафин обезвоживали в абсолютном спирте. Серийные срезы помещали в 0,5% раствора крезилвиолета. Далее проводили дифференцировку срезов под контролем микроскопа до отчетливого проявления ядра, зернистости нервной клетки. Затем срезы тщательно обезвоживали, просветляли в ксилоле и заключали в канадский бальзам. В результате зернистость в цитоплазме приобретала сине-фиолетового цвет, а ядрышки становились темно-синими.

Нейрогистологическое исследование проводили по Бильшовскому. Образцы ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине сроком до 6 мес. Замороженные срезы толщиной 15-20 мкм обрабатывали 50% спиртом, содержащим 1% аммиачную воду. После тщательной промывки дистиллированной водой срезы погружали в раствор азотнокислого серебра без доступа света. Далее срезы промывали, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в полистирол.

Иммуногистохимическая методика

Иммуногистохимическое исследование было выполнено на срезах НКТ у двух пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера и пациента с глаукомой для идентификации нейродегенеративного процесса. Исследование осуществляли на парафиновых срезах толщиной 3-4 мкм с использованием полимерно-протеиново-пероксидазного метода по стандартной методике с использованием системы визуализации NOVOLINK (Novocastra, UK), tau Ab-3 (Rabbit Polyclonal Antibody, Thermo Fisher Scientific). Рабочие растворы в разведении 1:25 приготавливали из лиофилизированных концентратов Amyloid A4 (Clone BAM01, Thermo Fisher Scientific), tau Ab-3 (Rabbit Polyclonal Antibody, Thermo Fisher Scientific), предварительно разведенных в 100 мкл Antibody Diluent (Novocastra). После депарафинизации и обезвоживания в целях блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывали 0,3% H_2O_2 в течение 20 мин, промывали в дистиллированной воде и с целью демаскировки антигенных детерминант подвергали температурной обработке в буферном растворе с pH=9,0 (Epitope Retrieval Solutions pH 9, Novocastra) в течение 30 мин при t=98°. После отмывания в Buffer Solution (Novocastra, UK) 3 раза

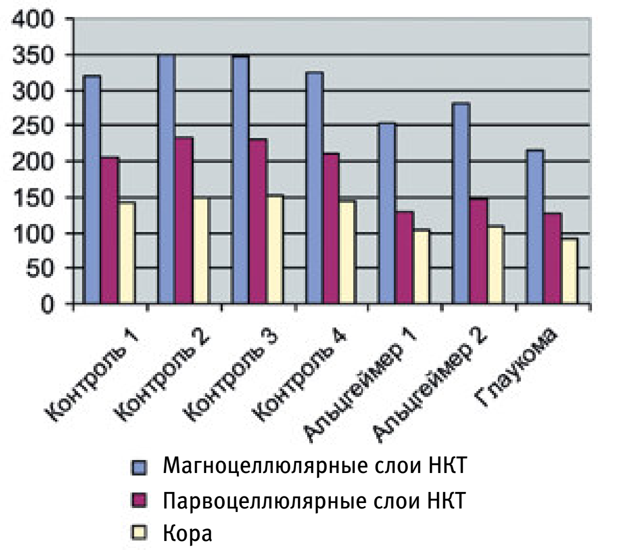

Рис. 1. Средние значения площади нейрона (мкм^2) в наружном коленчатом теле при глаукоме, болезни Альцгеймера и в группе контроля

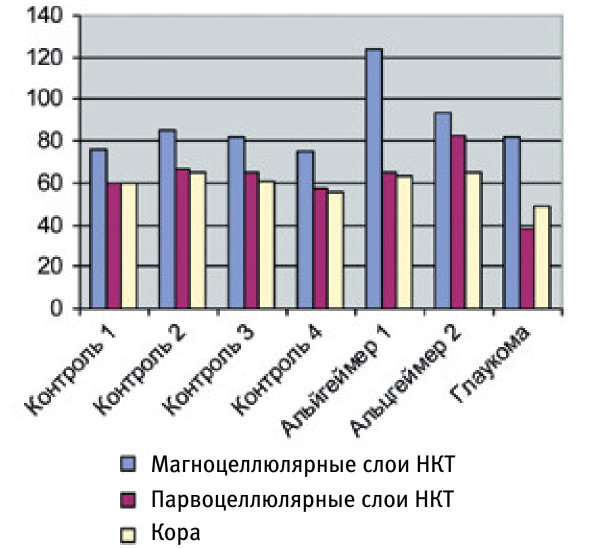

Рис. 2. Средние значения площади ядра нейрона (мкм^2) в наружном коленчатом теле при глаукоме, болезни Альцгеймера и в группе контроля

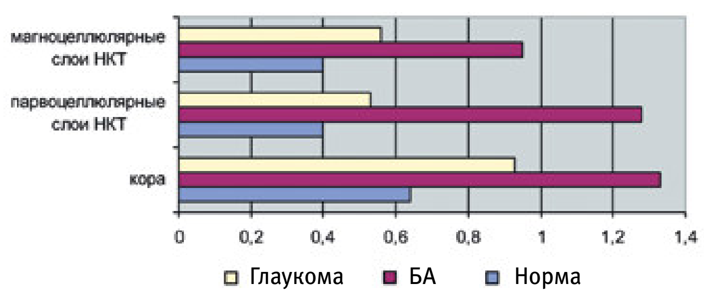

Рис. 3. Ядерно-цитоплазматическое соотношение (Я/Ц) в наружном коленчатом теле при глаукоме, болезни Альцгеймера и в группе контроля

по 5 мин наносились рабочие разведения концентратов первичных антител Amyloid A4 (Clone BAM01, Thermo Fisher Scientific), tau Ab-3 (Rabbit Polyclonal Antibody, Thermo Fisher Scientific). Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 30 мин при комнатной температуре. После инкубации с первичными антителами срезы промывали в отмывочном буферном растворе, предварительно приготовленном из концентрата Bond Wash Solution 10X Concentrate (Novocastra) 3 раза по 5 минут, затем наносили систему детекции полимерно-протеинового-пероксидазного комплекса NOVOLINK (Novocastra, UK) в течение 30 мин при комнатной температуре. Выявление антигенных эпитопов осуществляли с помощью DAB и DAB Enhancer (Novocastra, UK). Исследование проводили с помощью иммуностейнера Leica BOND-MAX с применением Covertile технологии (Leica Biosystems).

Морфометрическое исследование параметров нейронов на разных уровнях зрительного пути в пределах ЦНС было выполнено на полуавтоматической системе анализа изображений «MINI-MOP» (OPTON, Германия), полученных с помощью «Photomicroscop-III» (Германия). Проводили сравнительный анализ площади нейрона (Sн, мкм^2) и площади ядра нейрона (Sя, мкм^2) в трех исследуемых группах. Ядерно-цитоплазматическое соотношение (Я/Ц) высчитывали по следующей формуле:

$$\text{Я/Ц} = \frac{S\text{я}}{S\text{н} - S\text{я}}$$

Результаты и обсуждение

Исследование гистологических препаратов, окрашенных по методике Ниссля, выявило у пациента с глаукомой и пациентов с болезнью Альцгеймера выраженную атрофию нервной ткани по сравнению с группой контроля. Наблюдалось достоверное уменьшение размеров нейронов в исследуемых препаратах. Результаты морфометрии представлены на *рис. 1* и *2*.

Как видно из приведенных диаграмм, при болезни Альцгеймера и глаукоме наблюдается выраженное уменьшение площади нейронов во всех исследуемых областях по сравнению с группой контроля. Наименьшие значения площади нейрона зафиксированы при глаукоме. Размеры ядра при болезни Альцгеймера, наоборот, резко увеличены в магно- и парвоцеллюлярных слоях НКТ и незначительно отличаются от контроля в зрительной коре. При глаукоме площадь ядер нейронов практически не отличается от контрольной группы в магноцеллюлярных слоях НКТ, в парвоцеллюлярных слоях и зрительной коре наблюдается уменьшение их размеров. Соответствующим образом меняется и ядерно-цитоплазматическое соотношение в исследуемых слоях НКТ и затылочной коре *(рис. 3)*.

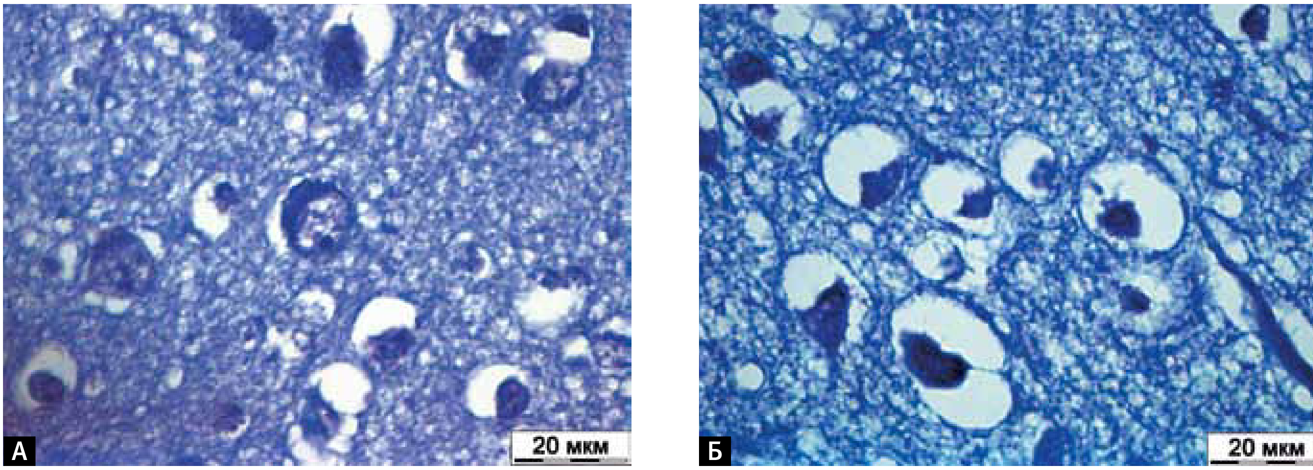

Рис. 4. А — сморщивание нейронов в зрительной коре пациента с болезнью Альцгеймера. Перицеллюлярный отек, эктопия ядра и ядрышка; **Б** — перицеллюлярный отек и гибель нейронов (окраска по Нисслю). Ув.×400

В нашем исследовании на примере двух нейродегенеративных заболеваний мы наблюдаем следующие характерные формы изменений нейронов: аксональную реакцию и транссинаптическую атрофию.

Аксональная реакция, или первичное раздражение Ниссля — частая форма патологии нейрона, обусловленная перерывом или гибелью аксона. При этой форме патологии тело нейрона в результате поглощения воды вначале увеличивается (отек) и округляется, в дальнейшем сморщивается и уменьшается в размере. Ядро смещается на периферию клетки (эктопия), при этом ядро становится подчеркнуто округлым, более светлым, что в сочетании с центрально расположенным ядрышком придает ему сходство с рыбьим или птичьим глазом. Глыбки Ниссля подвергаются центральному хроматолизу. Все это является выраженным усилением метаболической активности пораженной клетки и рассматривается нами как компенсаторно-приспособительный механизм. Подобную картину мы наблюдаем при исследовании гистологических препаратов НКТ и зрительной коры у пациентов с болезнью Альцгеймера *(рис. 4, 5)*.

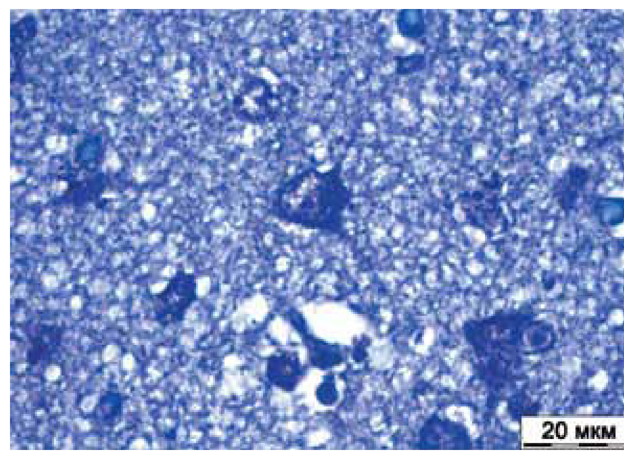

Рис. 5. Криброзность нейропиля НКТ при болезни Альцгеймера. Дистрофические изменения нейронов (окраска по Нисслю). Ув.×400

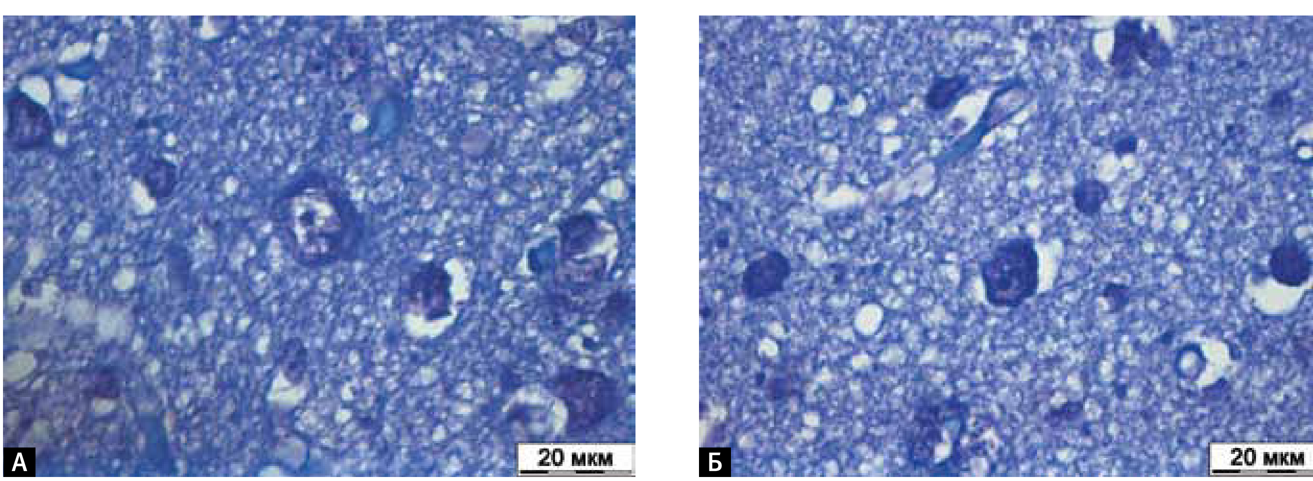

Рис. 6. А — НКТ у пациента с глаукомой: перицеллюлярный отек, хроматолиз и сморщивание нейрона. Рядом — нейрон с отечным ядром; **Б** — зрительная кора пациента с глаукомой: отечная криброзность нейропиля, атрофия нейронов (окраска по Нисслю). Ув.×400

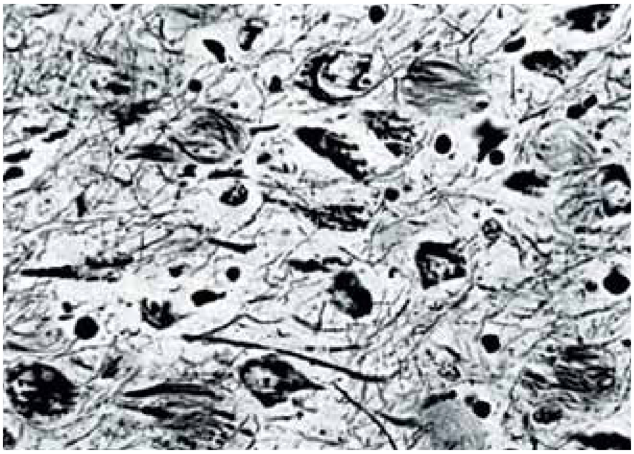

Рис. 7. Альцгеймеровские нейрофибриллы и нейрофибриллярные клубки (импрегнация по Бильшовскому). Ув.×400

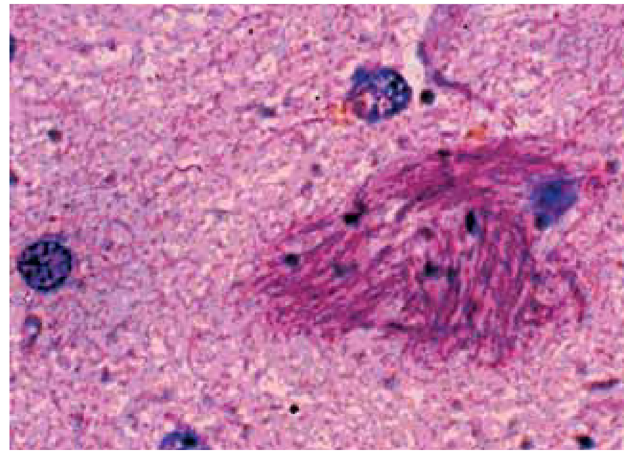

Рис. 8. Альцгеймеровские нейрофибриллы (окраска гематоксилин-эозином). Ув.×600

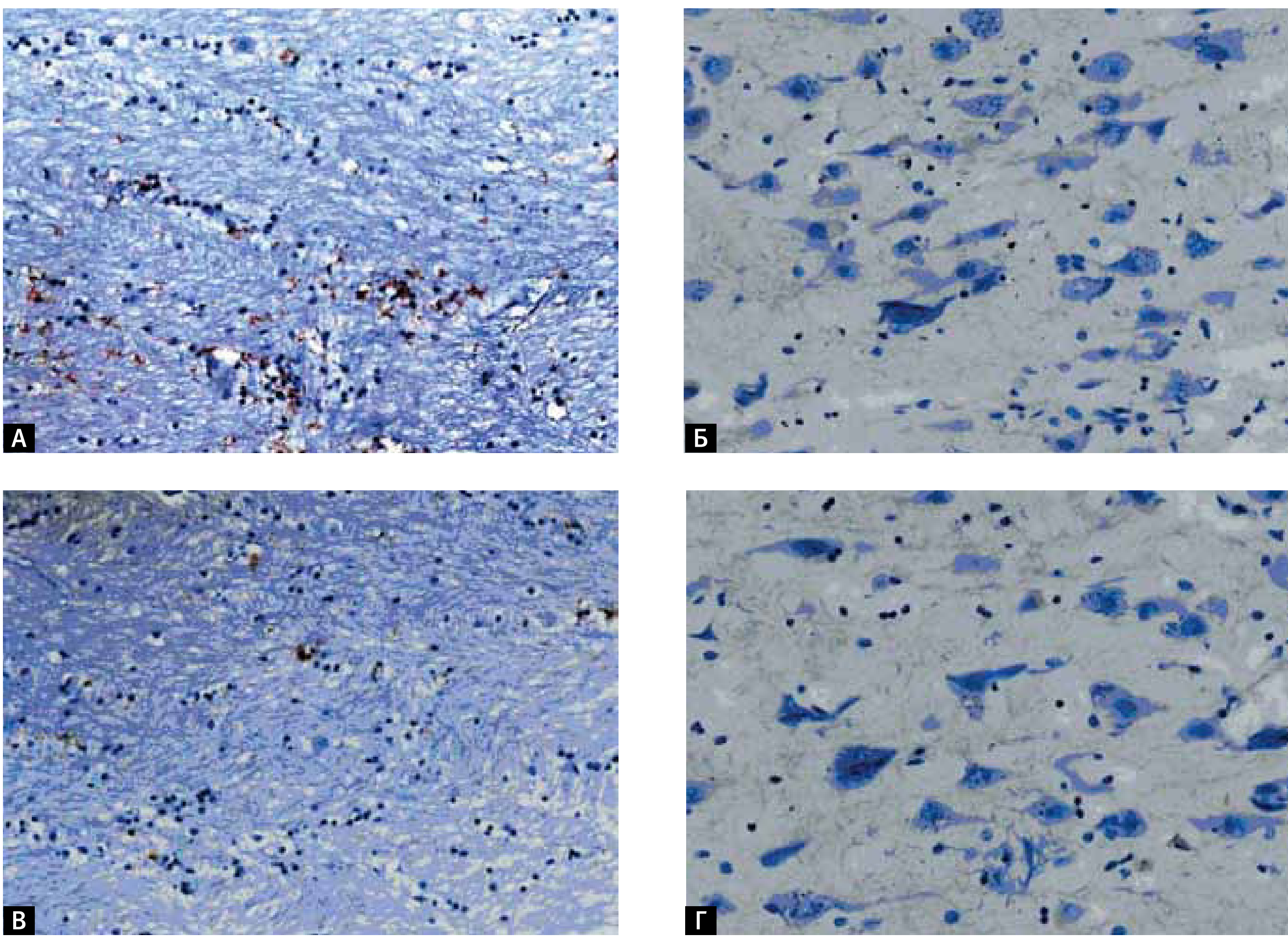

Рис. 9. Неравномерное, различной степени выраженности иммунопозитивное очаговое цитоплазматическое окрашивание нейронов и клеточных элементов НКТ: **А, Б** — болезнь Альцгеймера; **В, Г** — глаукома (окраска на Amyloid A4). Ув.: А, В×200; Б, Г×400

Уменьшение объема цитоплазмы и ядра при «светооптической» сохранности их, утолщение и складчатость ядерной мембраны, умеренный гиперхроматоз ядра и цитоплазмы, конденсация хроматина, сморщивание цитоплазмы — все эти морфологические признаки в случае с глаукомой свидетельствуют о вовлечении в апоптоз нейронов НКТ и зрительной коры, что, в свою очередь, может служить доказательством центростремительного транссинаптического распространения патологи-

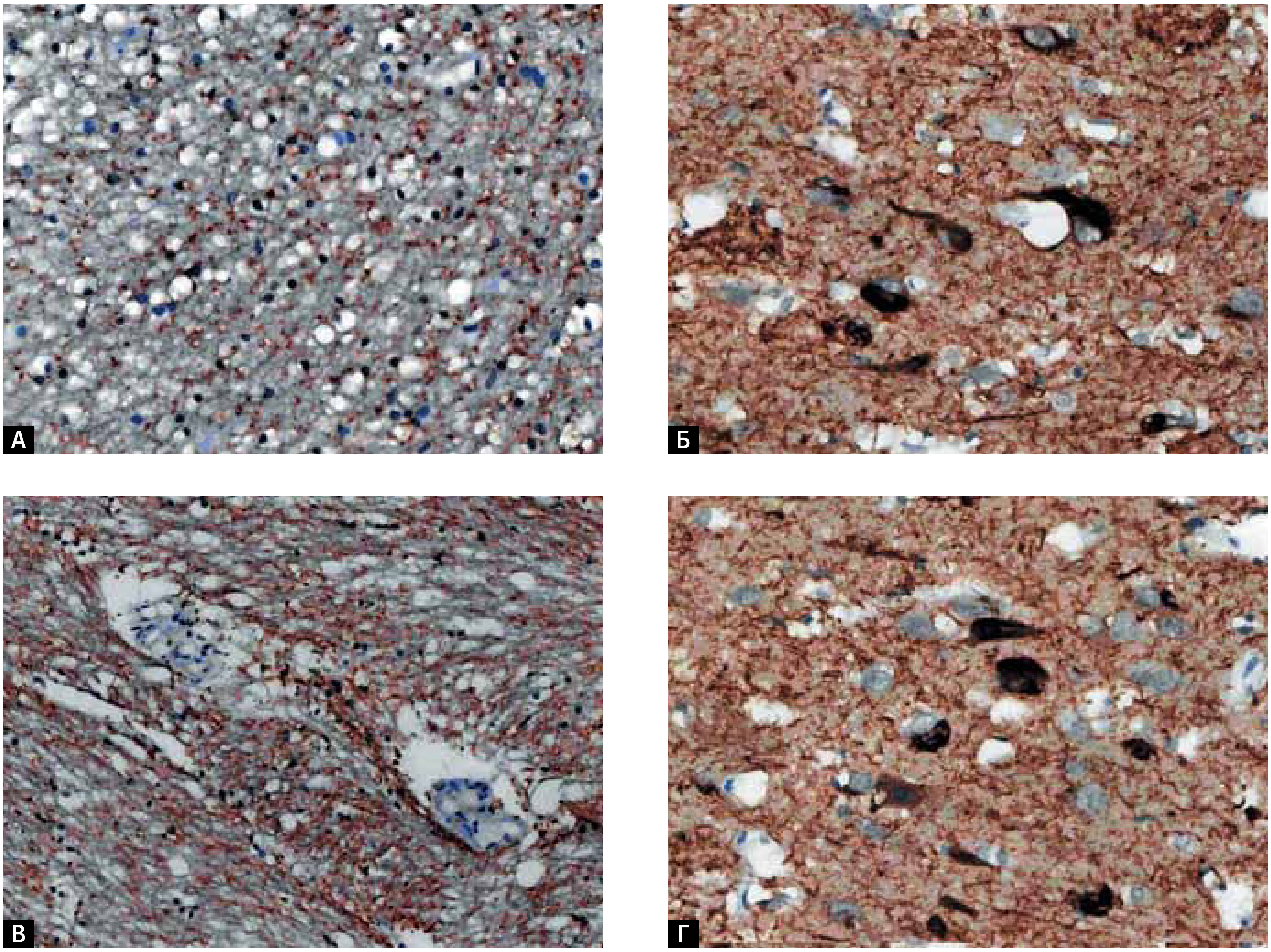

Рис. 10. Неравномерное, различной степени выраженности иммунопозитивное очаговое цитоплазматическое окрашивание нейронов НКТ на тау-белок: **А, Б** — болезнь Альцгеймера; **В, Г** — глаукома (окраска на тау-белок). Ув.: А, В×200; Б, Г×400

ческого процесса от глаза к центральным отделам зрительного анализатора *(рис. 6)*. Транснейрональная атрофия нейронов в данном случае обусловлена недостаточным притоком к ним афферентных импульсов в результате утраты синаптических связей (асинапсия).

При исследовании импрегнированных серебром препаратов зрительной коры больших полушарий головного мозга и НКТ пациентов с болезнью Альцгеймера были выявлены нейрофибриллярные образования разной толщины, заполняющие цитоплазму нейронов и их отростков. Другие нейрофибриллы располагались вокруг ядер и приобретали вид клубка (классические альцгеймеровские нейрофибриллы). В отдельных случаях нейрофибриллы приобретали вид «корзин», «локонов», «кос», «теннисных ракеток» *(рис. 7, 8)*.

При болезни Альцгеймера в патологический процесс вовлекаются прежде всего белки нейрофиламентов — основного компонента цитоскелета нейрона. Эти белки выполняют несколько функций, в том числе поддержание формы клетки, диаметра аксона, и принимают участие в аксональном транспорте. Нейрофиламенты особенно многочисленны в крупных нейронах с длинным аксоном, которыми богата зрительной кора больших полушарий. Поэтому неудивительно, что «альцгеймеровские нейрофибриллы» обнаруживаются не только в патогномоничных для этого заболевания областях головного мозга, но и в центральном отделе зрительного анализатора.

Подобные изменения в нейронах как зрительной коры, так и в НКТ мы наблюдали и в головном мозге у пациента с глаукомой. Патологические изменения затрагивали внутренние структуры нейронов. Необходимо отметить эктопию ядра, пикноз, перицеллюлярный отек, уменьшение объема цитоплазмы, конденсацию хроматина и сморщивание нейронов.

Наблюдаемые нами изменения нервной клетки вследствие ее инактивации при болезни Альцгеймера и глаукоме в определенной степени соответствуют морфологическим проявлениям апоптоза.

Представляют интерес результаты, полученные при проведении иммуногистохимического анализа срезов НКТ. При исследовании этим методом был использован амилоид А4 — β-амилоидный пептид, полученный из амилоида β-белка-предшественника. Именно его обнаружение является надежным маркером нейродегенеративного процесса. β-амилоид как внеклеточный, так и цитоплазматический был обнаружен в НКТ у пациентов с заболеваниями Альцгеймера и глаукомой. Это важнейшая составная часть белка-амилоида в ядре, нейрональных бляшках, а также нейрофибриллярных клубках *(рис. 9)*.

Другим весьма важным маркером при идентификации болезни Альцгеймера и глаукомы как нейродегенеративных заболеваний является тау-белок, который мы определили в НКТ у пациентов с этими заболеваниями *(рис. 10)*. Этот белок поддерживает структурную целостность микротрубочек. При болезни Альцгеймера и глаукоме тау-белок становится гиперфосфорилированным и теряет способность к связыванию с микротрубочками. Вместо этого фосфорилированные тау-белки связываются друг с другом, образуя «шнуры» — парные спиральные волокна. Две нити тау-белка, намотанные одна на другую, известны как нейрофибриллярные сплетения или клубки. Заполненные такими сплетениями вместо функционирующих микротрубочек нейроны вскоре погибают. Таким образом, схема каскада при болезни Альцгеймера и глаукоме, на наш взгляд, выглядит следующим образом: образование β-амилоида → амилоидные бляшки → нейрофибриллярные сплетения (тау-белок) → гибель нейрона.

Несмотря на всю схожесть морфологических изменений, наблюдаемых нами в НКТ и зрительной коре у пациентов с болезнью Альцгеймера и глаукомой, все же можно говорить о значительно более выраженных процессах атрофии зрительного проводящего пути на уровне ЦНС при глаукоме. Необходимо вспомнить, что в нейродегенеративный процесс вовлекаются определенные группы нейронов, и при болезни Альцгеймера это в первую очередь нейроны когнитивных центров ЦНС. Из полученных нами результатов морфологического исследования зрительного пути следует, что поражение НКТ и зрительной коры при данной патологии происходит вторично (опосредованно) по отношению к гибели нейронов когнитивных центров. В то же время при глаукоме признаки апоптоза в НКТ и зрительной коре выражены в наибольшей степени по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о преимущественном поражении этих структур в результате центростремительной транссинаптической дегенерации. Полученные данные согласуются и с клиническими результатами, полученными при обследовании пациентов с глаукомой и болезнью Альцгеймера. Так, в проведенных нами ранее исследованиях сравнительный анализ морфофункциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера определил некоторые отличия от группы нормы [20, 21]. Однако степень их выраженности несопоставима с описанными в литературе изменениями при глаукоме [22, 23].

Таким образом, можно говорить о диффузном распространении нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера на нейроны зрительного пути. Обнаруженные нами изменения в корковом и подкорковом зрительных центрах у пациента с глаукомой свидетельствуют о вовлечении ЦНС в патологический процесс при этом заболевании и позволяют рассматривать глаукомную оптическую нейропатию в рамках нейродегенеративного заболевания. Результаты нашей работы могут быть приняты во внимание для объяснения прогрессирующего течения ГОН при глаукоме, прежде всего с нормализованным офтальмотонусом, а также обосновать необходимость нейропротекторной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы.

Литература/References

1. Crawford M.L., Harwerth R.S., Smith I.I.I.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.
2. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vision Res* 2011; 51(2):243-250.
3. Luthra A., Gupta N., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Oxidative injury in neural and vascular tissue of the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Exp Eye Research* 2005; 80(1):43-49.
4. Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Atrophy of relay neurons in mango- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(13):3216-3222.
5. Алексеев В.Н., Аничков Н.М., Газизова И.Р., Никитин Н.Д. Морфологические изменения зрительного тракта при первичной открытоугольной глаукоме. Глаукома: теория, тенденции, технологии. HRT Клуб России – 2012: сборник научных статей X международного конгресса. М.; 2012; 18-21. [Alekseev V.N., Anichkov N.M., Gazizova I.R., Nikitin N.D. Morphological changes in the optic tract in primary open-angle glaucoma. Glaucoma: theory, trends, technologies. HRT-Russian Club – 2012: a collection of scientific articles of 10th international congress. Moscow; 2012; 18-21. (In Russ.)].
6. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Головной мозг и глаукома (клинико-экспериментальное исследование). XII Всероссийская школа офтальмолога: Материалы конференции. М.; 2013; 13-17. [Alekseev V.N., Gazizova I.R. The brain and glaucoma (clinical and experimental study). 12th Russian School of ophthalmologist: collection of scientific articles of the conference. M.; 2013; 13-17. (In Russ.)].
7. Gupta N., Yucel Y.H. Glaucoma and the brain. *J Glaucoma* 2001; 10(5 Suppl 1):28-29.
8. Gupta N., Yucel Y.H. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18(2):110-114.
9. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res* 2008; 173:465-478.

10. Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН* 2012; 1:62-68 [Erichev V.P., Tumanov V.P., Panushkina L.A. Glaucoma and neurodegenerative diseases. *Glaukoma. Zhurnal NII Glaznyh Bolezney RAMN* 2012; 1:62-68. (In Russ.)].
11. McKinnon S.J. Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? *Front Biosci* 2003; 1(8):1140-1156.
12. Bayer A.U., Keller O.N., Ferrari F., Maag K.P. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1):135–137.
13. Trick G.L., Trick L.R., Morris P., Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's disease type. *Neurology* 1995; 45(1):68-74.
14. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M., Lipton S.A. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(3):299–305.
15. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and conseguences. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25(5):490-513.
16. Gupta N., Zhang Q., Kaufman P.L., Weinreb R.N., Yucel Y.H. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exper Eye Research* 2007; 84(1):176-184.
17. Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on mango-, parvo-, koniocellular pathway in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(4):465-481.
18. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Yucel Y.H. Human glaucoma and neuronal degeneration in the intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex of the brain. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6):674-678.
19. Алексеев В.Н., Никитин Д.Н., Газизова И.Р., Ринджибал Алмайсам. Дегенеративные изменения проводящих путей зрительного анализатора у больных первичной открытоугольной глаукомой. Восток-Запад: Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. Уфа; 2012; 167-169. [Alekseev V.N., Nikitin D.N., Gazizova I.R., Rindzhibal Almaisam. Degenerative changes in the pathways of the visual analyzer in patients with primary open-angle glaucoma. East-West: Collection of scientific articles of scientific and practical ophthalmosurgery conference. Ufa; 2012; 167-169. (In Russ.)].
20. Еричев В.П., Панюшкина Л.А. Диагностическая ценность функциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Национальный журнал глаукома* 2014; 2: 5-10 [Erichev V.P., Panushkina L.A. The diagnostic value of functional and morphometric parameters of the retina and optic nerve in patients with Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 2:5-10. (In Russ.)].
21. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН* 2013; 1:5-10 [Erichev V.P., Panushkina L.A., Fomin A.V. Optical coherence tomography of the retina and the optic nerve in the diagnostics of Alzheimer's disease. *Glaukoma. Zhurnal NII Glaznyh Bolezney RAMN* 2013; 1:5-10. (In Russ.)].
22. Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Смирнова Т.В. Клиническая оценка основных морфометрических показателей зрительного нерва в ранней диагностике и мониторинге первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2009; 2:26-28. [Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Smirnova T.V. Clinical evaluation of the main morphometric parameters of the optic nerve in early diagnostics and monitoring of primary open-angle glaucoma. *Glaukoma* 2009; 2:26-28. (In Russ.)].
23. Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Козлова И.В., Шмелева-Демир О.А., Мазурова Ю.В., Басаева Е.А. Диагностическая значимость морфометрии макулярной области при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2010; 6:8-12 [Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Galoyan N.S., Kozlova I.V., Shmeleva-Demir O.A., Mazurova Yu.V., Basaeva E.A. Diagnostic significance of the morphometry of macular area in primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2010; 6:8-12. (In Russ.)].
24. Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Цысарь М.А. Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология* 2011; 8(1):20-26 [Akopyan V.S., Semenova N.S., Filonenko I.V., Tsysar M.A. Evalution of ganglion cell complex measurements in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011; 8(1):20-26. (In Russ.)].
25. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Сипливый В.И., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование). *Глаукома* 2008; 2:9–14. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Sipliviy V.I., Stratonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V. Method of evaluation of subconjunctival vascular bed with reflected light spectroscopy (experimental study). *Glaucoma* 2008; 2:9–14. (In Russ.)].
26. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:3–10. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A. et al. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system at primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:3–10. (In Russ.)].
27. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(3):4–11. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S., Blum E.A., Brezhnev A.Yu., Volkov E.N., Gaponko O.V., et al. Clinical and Epidemiological Study of Risk Factors of Glaucoma Development and Progression. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 6(3):4–11. (In Russ.)].
28. Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2007; 6:32–35. [Shmyreva V.F., Ziangirova G.G., Mazurova Yu.V., Petrov S.Yu. Clinical and morphological characteristics of the scleral drainage area in normotensive glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2007; 6:32–35. (In Russ.)].

Поступила 07.07.2014