

Глаукома нормального давления: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение. Обзор литературы. Часть 1

Н.И. Курышева^{1,2,3}В.Е. Ким^{1,2}Х.М. Плиева^{1,2}В.Ю. Ким^{1,2}Д.М. Нурмахаджиев¹

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Живописная, 46, стр. 8, Москва, 123098, Российская Федерация

² Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

³ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(3):377–383

Глаукома — одна из главных причин необратимой слепоты в мире. Распространенность глаукомы нормального давления, особенно среди лиц азиатского происхождения, достаточно высока, однако патогенез остается не до конца изученным. Основной причиной считается генетическая предрасположенность к заболеванию, однако имеют значение и другие факторы, такие как истончение решетчатой мембраны склеры и нарушение трансмембранного градиента давления. К клиническим особенностям можно отнести центральные дефекты поля зрения и геморрагии на диске зрительного нерва, которые ассоциированы с высоким риском прогрессирования данной формы заболевания.

Ключевые слова: глаукома нормального давления, трансмембранный градиент давления, решетчатая мембрана склеры, стандартная автоматизированная периметрия

Для цитирования: Курышева Н.И., Ким В.Е., Плиева Х.М., Ким В.Ю., Нурмахаджиев Д.М. Глаукома нормального давления: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение. Обзор литературы. Часть 1. *Офтальмология*. 2023;20(3):377–383. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-377-383>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Normal-Tension Glaucoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Review. Part 1

N.I. Kuryшева^{1,2,3}, V.E. Kim^{1,2}, H.M. Plieva^{1,2}, V.Yu. Kim^{1,2}, D.M. Nurmakhadzhiev¹

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal State Budgetary University the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Zhivopisnaya str., 46/8, Moscow, 123098, Russian Federation

² Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation —
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

³ Department of Ophthalmology of the Postgraduate Education Academy of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(3):377–383

In the modern world, glaucoma is one of the main causes of irreversible vision loss. Normal tension glaucoma (NTG) constitutes the major proportion of POAG, which is common in Asian populations. NTG is a disease resulted from the interaction of multiple genetic risk factors. But other factors are also important, such as thinning of the scleral lamina cribrosa and a lesion of the transmembrane pressure gradient. Central visual field defects and disc hemorrhage are characteristics finding that is highly associated with the progression of NTG.

Keywords: normal-tension glaucoma, translaminal pressure gradient, lamina cribrosa, standard automated perimetry

For citation: Kuryшева N.I., Kim V.E., Plieva H.M., Kim V.Yu., Nurmakhadzhiev D.M. Normal-Tension Glaucoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Review. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(3):377–383. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-377-383>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома — одна из главных причин необратимой слепоты в мире. Это целая группа гетерогенных состояний органа зрения, которые характеризуются как прогрессирующая оптическая нейропатия.

Год от года количество больных глаукомой увеличивается: в 2017 году в мире было 57,5 млн пациентов с диагнозом открытоугольной глаукомы, ожидается, что к 2040 г. число больных достигнет 111,8 млн человек [1]. В ранее проведенных исследованиях была показана высокая распространенность глаукомы нормального давления (ГНД) у пациентов азиатского происхождения [2], среди которых ГНД преобладает над глаукомой с высоким внутриглазным давлением (ВГД) [3]. J.W.Y. Lee и соавт. сообщают, что самая высокая распространенность ГНД была зарегистрирована в Японии (92 %) и Сингапуре (84,6 %), за которыми следуют северные районы Китая (83,6 %), Индия (Ченнаи) (82 %), южные районы Китая (79,3 %) и Южная Корея (77 %) [2].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ГНД

В настоящее время предполагается, что ключевым звеном в патогенезе ГНД является генетическая предрасположенность, это подтверждается семейным анамнезом заболевания и его распространенностью среди этнических групп, которая прослеживается даже после их миграции. Были идентифицированы различные гены, задействованные в патогенезе ГНД, причем каждый

из них отвечает за разные звенья патогенеза (табл. 1). ГНД может развиваться в результате мутаций генов *WDR36* [4], *MYOC* [5], *OPTN* — миссенс-мутации *E50K* и *CNV*, включая мутацию белка *TBK1*, в результате которой появляются наследственные случаи ГНД [6]. *OPTN* и *TBK1* играют важную роль в клеточных процессах, в том числе аутофагии и сигнальном пути *NF-κB* [7, 8].

Мутации в гене *OPA1* также могут быть связаны с наследственной ГНД [9]. Ген *OPA1* играет роль в функционировании митохондрий ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), отвечая за их защиту от механического стресса. Таким образом, полиморфизм данного гена приводит к ускоренному апоптозу ГКС, вероятно, посредством митохондриальной дисфункции.

Кроме того, полиморфизм различных генов обуславливает развитие аутоиммунных реакций при ГНД. Так, ген *TLR4* опосредует иммунный ответ. Варианты полиморфизма гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса II также лежат в основе аутоиммунного звена патогенеза ГНД. Мутация связанного с рецепторами ретиноевой кислоты гена *RORC* была обнаружена в лимфоцитах крови у пациентов с ГНД [10].

Другой важный аспект патогенеза ГНД, имеющий генетическое обоснование, — ремоделирование тканей, прежде всего в решетчатой мембране склеры (РМС). У пациентов с ГНД была обнаружена повышенная экспрессия генов *MMP-9* и *MMP-14* в циркулирующих лимфоцитах, что имеет непосредственное отношение к указанному аспекту [11].

Имеются сообщения о множестве других возможных генов, связанных с ГНД, таких как *GLC1B* [12], *GLC1F* [13], *MFN1* [14], *MFN2* [14], *SRBD1* [15], *PARL* [14] и *ELOVL5* [15].

В недавнем исследовании Y. Рап и соавт. была описана мутация гена *METTL23*, которая привела к ГНД у трех поколений японской семьи. В дальнейшем было подтверждено развитие подобного фенотипа у мышей и возникновение у них поражения ГКС без высокого ВГД [16]. Данное исследование показывает связь между метилированием гистонов и возникновением глаукомы, что может играть важную роль в развитии и других нейродегенеративных заболеваний [17].

ТЕОРИЯ ТРАНСМЕМБРАННОГО ГРАДИЕНТА ДАВЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗ ГНД

Согласно биомеханической теории патогенеза глаукомы основным повреждающим фактором служит нарушение трансмембранного градиента давления [28]. Низкое внутричерепное давление и давление cerebrospinalной жидкости с ретроламинарной стороны даже при нормальном ВГД у пациентов с ГНД могут быть причиной деформаций решетчатой мембраны склеры (РМС), в том числе уменьшения ее толщины, увеличения глубины прогиба и индекса кривизны, а также очаговых дефектов мембраны [29, 30]. Это возможно

визуализировать с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), особенно Swept-source-OCT (SS-OCT) [38, 39].

В результате сложных каскадных реакций происходит ремоделирование коллагена РМС и окружающей ее перипапиллярной склеры [31, 32]. Следствием является деформация мембраны и ущемление проходящих через ее отверстия пучков нервных волокон и сосудов (рис. 1). В итоге развивается ишемический инсульт аксонов, что приводит к их апоптозу и последующей гибели [33–36].

В настоящее время деформация РМС рассматривается как важный диагностический критерий глаукомного поражения. При одностороннем развитии ГНД глубина РМС больше, LCCI — больше на глазах, пораженных глаукомой, чем на здоровых глазах [37]. Соответствующие изменения РМС чаще наблюдаются у пациентов с ГНД по сравнению с пациентами, страдающими оптическими нейропатиями другого генеза [38, 39].

Наиболее объективным диагностическим и прогностическим критерием глаукомы считается индекс кривизны РМС (ИКРМС; LCCI — lamina cribrosa curvature index) [40], который является независимым от толщины хориоидеи показателем деформации и изменения положения РМС по отношению к плоскости мембраны Бруха [35]. На рисунке 2 представлен расчет

Таблица 1. Гены, ассоциированные с глаукомой нормального давления

Table 1. Normal-tension glaucoma-associated genes

Ген — механизм воздействия	Хромосомное расположение	Автор, год
MYOC (myocilin) — накапливается в клетках трабекулярной сети, регулирует отток внутриглазной жидкости	1q24.3	Stone 1997 [18]
OPTN (optineurin) — нейтропротекторная роль	10p13	Kumar 2016 [19]
TLR4 (Toll-like receptor 4) — отвечает за продукцию провоспалительных цитокинов	9q33.1	Janssen 2013 [20]
OPA1 (ген атрофии зрительного нерва) — регулирует протекцию ГКС	3q29	Lasaratos 2012 [21]
RORC (связанный с рецепторами ретиновой кислоты ген орфанного рецептора C) — способствует апоптозу ГКС	1q21.3	Fraenkl 2013 [10]
MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) — трабекулярная зона и ГКС	20q13.12	Sahay 2017 [22]
MMP-14 (matrix metalloproteinase 14) — трабекулярная зона и ГКС	14q11.2	Golubnitschaja 2004 [11]
SRBD1 (домен 1 связывания РНК) — участвует в индукции роста клеток и апоптоза ГКС	2p21	Исследовательский комитет по генетике ГНД. Исследовательская группа Глаукомного общества Японии 2010 [15]
ELOVL5 (элонгаза 5 жирных кислот ELOVL) — участвует в индукции роста клеток и апоптоза ГКС	6p12.1	Исследовательский комитет по генетике ГНД. Исследовательская группа Глаукомного общества Японии 2010 [15]
CDKN2B (ингибитор циклинзависимой киназы 2B) — повышает уязвимость ГКС	9p213	Mabuchi 2012 [23]
ATOH7 (атональ, дрозофила, гомолог, 7) — влияет на размер диска зрительного нерва	10q21.3	Mabuchi 2012 [23]
DCLK1 (doublecortin-like kinase 1) — влияет на размер диска зрительного нерва	13q13.3	Mabuchi 2012 [23]
RERE (RE repeats-encoding gene) — ГКС	1p36.23	Mabuchi 2012 [23]
RPGRIP1 (retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein 1) — вызывает дистрофию фоторецепторов	14q11.2	Fernández-Martínez 2011 [24]
APOE (аполипопротеин E) — активируется в сетчатке	19q13.32	Nowak 2015 [25]
HSP70-1A (heat shock 70-kDa protein 1A) — вызывает оптиконеуропатию	6p21.33	Nowak 2015 [25]
MTHFR (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase) — регулирует метаболизм фолиевой кислоты	1p36.22	Woo 2009 [26]

Примечание: Модифицировано из Trivli A. 2019 [27].

Note: Modified from Trivli A.

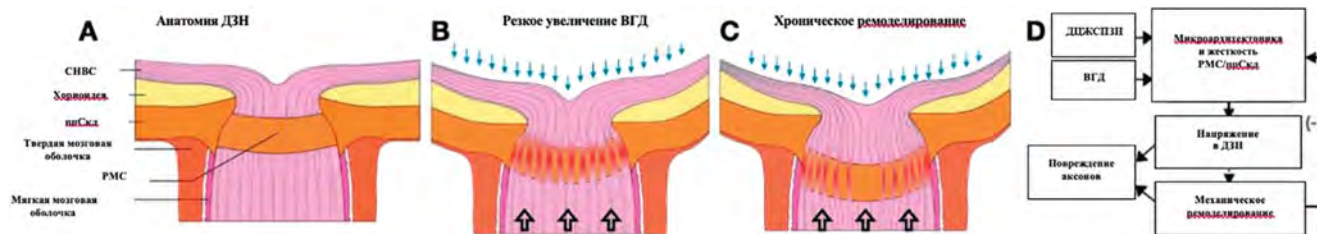


Рис. 1. Схематическое изображение процесса ремоделирования склеры в области решетчатой пластинки при остром и хроническом повышении офтальмотонуса. CNV — слой нервных волокон сетчатки, RMC — решетчатая мембрана склеры, ВГД — внутриглазное давление, ppScl — перипапиллярная склера, ДЦНСПЗН — давление cerebroспинальной жидкости в субарахноидальном пространстве зрительного нерва [модифицировано из Strickland RG, 2022] [31]

Fig. 1. Mechanotransduction and optic nerve head remodeling. RNFL — retinal nerve fiber layer, LC — lamina cribrosa, IOP — intraocular pressure, ppScl — peripapillary sclera, ONSP — optic nerve sheath pressure [Strickland RG, 2022] [31]

данного показателя по формуле: $ИКРМС = ГПРМС/В \times 100$ ($LCCI = LCCD/W \times 100$) [40].

Достоверное увеличение LCCI по сравнению со здоровыми лицами подчеркивается многими авторами [40–43]. Интересно отметить, что LCCI, по данным литературы, был достоверно выше у пациентов с ГНД по сравнению с лицами с офтальмогипертензией, несмотря на более высокое ВГД в этом случае. При этом важно, что при высоком ВГД деформация RMC не отличалась от данных показателей в норме [41]. Более того, у пациентов с ГНД это ассоциировалось с одновременным снижением толщины RMC. Этот факт можно объяснить тем, что деформация RMC определяется не только уровнем ВГД, но и свойствами самой мембраны, а также перипапиллярной склеры. Изменение их коллагена связано со сложными процессами ремоделирования, в основе которых лежит гипоксия как следствие дефицита микроциркуляции [33]. Именно гипоксия запускает активацию астроцитов и микроглии посредством гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1α), что в дальнейшем приводит

к дисбалансу трансформирующего фактора роста β и матриксных металлопротеиназ [44].

Для оценки влияния давления cerebroспинальной жидкости на RMC было проведено исследование S.H. Lee и соавт., в котором ученые сравнили диаметр оболочек зрительного нерва (ДОЗН) и параметры RMC у пациентов с ГНД и в контрольной группе. В результате было выявлено, что у пациентов с глаукомой ДОЗН был достоверно меньше, а LCCI — выше по сравнению с контрольной группой, также отмечалась отрицательная корреляция между ДОЗН и LCCI. Это позволяет предположить, что давление cerebroспинальной жидкости, которое влияет на состояние оболочек зрительного нерва, может оказывать воздействие на положение RMC [45].

В исследовании J.A. Kim и соавт. было показано достоверное уменьшение LCCI в результате снижения ВГД под влиянием местной гипотензивной терапии у больных с ГНД, ранее не получавших лечение [46].

В недавнем проспективном исследовании A. Stoskuvienė и соавт. было показано, что у пациентов с ранней ГНД трансмембранный градиент давления имеет обратную корреляцию с индексом MD полей зрения и прямую корреляцию с индексом PSD, что подтверждает важность механического воздействия на RMC при ГНД [47].

ОСОБЕННОСТИ ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ ПРИ ГЛАУКОМЕ НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Долгое время периметрия оставалась «золотым стандартом» диагностики глаукомы. Выпадение полей зрения (ПЗ) при ГНД отличается от изменений при других формах глаукомы. Отмечается, что при ГНД чаще страдает центральная часть ПЗ [48, 49]. Подобные отличия связаны с более выраженными суточными флуктуациями перфузионного давления и значительным снижением артериального давления ночью. У пациентов с ГНД рекомендуется

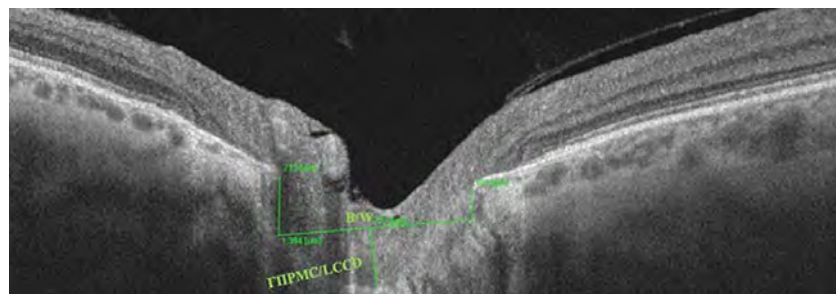


Рис. 2. Определение глубины прогиба и индекса кривизны RMC. На скане показаны две линии, проведенные от каждой точки окончания мембраны Бруха (МБ) с носовой и височной стороны перпендикулярно контрольной линии (линия, соединяющая височный и носовой концы ЭДЗН: показано сплошной зеленой линией) до тех пор, пока они не соприкоснутся с передней поверхностью RMC. Линия, соединяющая две точки на передней поверхности решетчатой мембраны (В), используется в качестве контрольной для определения глубины прогиба RMC

Fig. 2. Determination of the depth and curvature index of the lamina cribrosa (LC). The figure shows two lines drawn from each end point of the Bruch membrane (MB) from the nasal and temporal sides perpendicular to the control line (the line connecting the temporal and nasal ends of the optic nerve excavation) until they contact with the front surface of the LC. The line connecting the two points on the front surface of the LC (W) is used as a reference for measuring LCCD

проводить САП по программе 10-2 для выявления центральных дефектов ПЗ, которые могут быть пропущены при тестировании 24-2 [49, 50].

Н.У. Park и соавт. описали быстрое прогрессирование глаукомы по данным периметрии у пациентов с ГНД и низкой вариабельностью сердечного ритма (ВСР) в результате дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС) [51]. Согласно данному исследованию, факторы риска, не зависящие от ВГД, такие как мигрень, ортостатическая гипотензия, дисфункция ВНС, способствуют прогрессированию центральных дефектов ПЗ.

В другом исследовании было доказано, что у многих пациентов с ГНД отмечаются выраженные флуктуации перфузионного давления, которые являются достоверным предиктором ухудшения ПЗ при ГНД [52]. Важным фактором риска прогрессирования ГНД, связанным с парацентрными скотомами, является снижение плотности микроциркуляторного русла сетчатки [53].

ГЕМОРРАГИИ НА ДЗН КАК СИМПТОМ ГЛАУКОМЫ НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

При диагностике ГНД особое внимание следует уделять офтальмоскопии. Геморрагии по краю ДЗН являются значимым симптомом ГНД. Давно доказано, что геморрагии ДЗН сопряжены с более быстрой потерей полей зрения и более выраженным истончением слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозного комплекса сетчатки по данным ОКТ, а также истончением нейроретинального ободка [54–57].

При сравнении пациентов с ГНД, имеющих геморрагии и без них, выяснилось, что у пациентов с гемор-

рагиями выпадение полей зрения более выражено, чем при их отсутствии, а прогрессирование ГОН является более стремительным. Сравнение одних и тех же пациентов до и после появления геморрагий на ДЗН показало ускорение прогрессирования потери полей зрения после появления геморрагий [58].

В исследовании R. Sakata и соавт. у пациентов с ГНД при ВГД менее 15 мм рт. ст., не получавших гипотензивное лечение в течение 5 лет, частота возникновения геморрагий на ДЗН составила 31 %, также были отмечены факторы риска возникновения геморрагий, такие как наличие миопической рефракции, более высокое среднее ВГД и более высокое исходное ВГД [59].

Авторы заключили, что геморрагии ДЗН являются признаком активного повреждения структур диска зрительного нерва и сигналом для проведения более активного гипотензивного лечения [60].

Таким образом, из вышеизложенного следует, что патогенез глаукомы нормального давления достаточно сложен и ее клинические проявления имеют особенности, обусловленные комплексом генетически детерминированных факторов. Знание этих факторов, а также клинических признаков ГНД необходимо для дальнейшего поиска оптимальных терапевтических решений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курьшева Н.И. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование;

Kim B.E. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование;

Плиева Х.М. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование;

Kim B.Y. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование;

Нурмахаджиев Д.М. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020 Nov 24;12(11):e11686. doi: 10.7759/cureus.11686.
- Lee JWY, Chan PP, Zhang X, Chen LJ, Jonas JB. Latest Developments in Normal-Pressure Glaucoma: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, Etiology, Causes and Mechanisms to Management. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2019 Nov-Dec;8(6):457–468. doi: 10.1097/01.APO.0000605096.48529.9c.
- Cho HK, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014 Jul-Aug;59(4):434–447. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.09.003.
- Weisschuh N, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. Variations in the WDR36 gene in German patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis*. 2007 May 16;13:724–729. PMID: 17563723; PMCID: PMC2765470.
- Weisschuh N, Neumann D, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. Prevalence of myocilin and optineurin sequence variants in German normal tension glaucoma patients. *Mol Vis*. 2005 Apr 18;11:284–287.
- Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2017 Aug 1;26(R1):R21–R27. doi: 10.1093/hmg/ddx184.
- Sudhakar C, Nagabhushana A, Jain N, Swarup G. NF-kappaB mediates tumor necrosis factor alpha-induced expression of optineurin, a negative regulator of NF-kappaB. *PLoS One*. 2009;4(4):e5114. doi: 10.1371/journal.pone.0005114.
- Richter B, Sliter DA, Herhaus L, Stolz A, Wang C, Beli P, Zaffagnini G, Wild P, Martens S, Wagner SA, Youle RJ, Dikic I. Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Apr 12;113(15):4039–4044. doi: 10.1073/pnas.1523926113. Epub 2016 Mar 30.
- Mi XS, Yuan TF, So KF. The current research status of normal tension glaucoma. *Clin Interv Aging*. 2014 Sep 16;9:1563–1571. doi: 10.2147/CIA.S67263.
- Fraenkl SA, Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Örgül S, Flammer J. Differences in gene expression in lymphocytes of patients with high-tension, PEX, and normal-tension glaucoma and in healthy subjects. *Eur J Ophthalmol*. 2013 Nov-Dec;23(6):841–849. doi: 10.5301/ejo.5000306.
- Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Liu R, Mönkemann H, Leppert D, Schild H, Haefliger IO, Flammer J. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2004 Feb;13(1):66–72. doi: 10.1097/00061198-200402000-00013. PMID: 14704547.
- Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017 Jul;160:62–84. doi: 10.1016/j.exer.2017.05.002.
- Murakami K, Meguro A, Ota M, Shiota T, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Analysis of microsatellite polymorphisms within the GLC1F locus in Japanese patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis*. 2010 Mar 17;16:462–466.
- Wolf C, Gramer E, Müller-Myhsok B, Pasutto F, Reinthal E, Wissinger B, Weisschuh N. Evaluation of nine candidate genes in patients with normal tension glaucoma: a case control study. *BMC Med Genet*. 2009 Sep 15;10:91. doi: 10.1186/1471-2350-10-91.
- Writing Committee for the Normal Tension Glaucoma Genetic Study Group of Japan Glaucoma Society; Meguro A, Inoko H, Ota M, Mizuki N, Bahram S. Genome-wide association study of normal tension glaucoma: common variants in SRBD1 and ELOVL5 contribute to disease susceptibility. *Ophthalmology*. 2010 Jul;117(7):1331–1338.e5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.001. Epub 2010 Apr 3. Erratum in: *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2103. Writing Committee for the Normal Tension Glaucoma Genetic Study of Japan Glaucoma Society [corrected to Writing Committee for the Normal Tension Glaucoma Genetic Study of Japan Glaucoma Society].
- Pan Y, Suga A, Kimura I, Kimura C, Minegishi Y, Nakayama M, Yoshitake K, Iejima D, Minematsu N, Yamamoto M, Mabuchi F, Takamoto M, Shiga Y, Araie M, Kashiwagi K, Aihara M, Nakazawa T, Iwata T. METTL23 mutation alters histone H3R17 methylation in normal-tension glaucoma. *J Clin Invest*. 2022 Nov 1;132(21):e153589. doi: 10.1172/JCI153589.
- Liu WW, Sun Y. Epigenetics in glaucoma: a link between DNA methylation and neurodegeneration. *J Clin Invest*. 2022 Nov 1;132(21):e163670. doi: 10.1172/JCI163670.
- Stone EM, Finger JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sundén SL, Nishimura D, Clark AF, Nystuen A, Nichols BE, Mackey DA, Ritch R, Kalenak JW, Craven ER, Sheffield VC. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997 Jan 31;275(5300):668–670. doi: 10.1126/science.275.5300.668.
- Kumar S, Malik MA, Goswami S, Sihota R, Kaur J. Candidate genes involved in the susceptibility of primary open angle glaucoma. *Gene*. 2016 Feb 15;577(2):119–131. doi: 10.1016/j.gene.2015.11.032.

20. Janssen SF, Gorgels TG, van der Spek PJ, Jansonius NM, Bergen AA. In silico analysis of the molecular machinery underlying aqueous humor production: potential implications for glaucoma. *J Clin Bioinforma*. 2013 Oct 28;3(1):21. doi: 10.1186/2043-9113-3-21.
21. Lascaratos G, Garway-Heath DE, Willoughby CE, Chau KY, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in glaucoma: understanding genetic influences. *Mitochondrion*. 2012 Mar;12(2):202–212. doi: 10.1016/j.mito.2011.11.004.
22. Sahay P, Rao A, Padhy D, Sarangi S, Das G, Reddy MM, Modak R. Functional Activity of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Tears of Patients With Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 15;58(6):BIO106–BIO113. doi: 10.1167/iov.17-21723.
23. Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H, Tsukahara S. Association between genetic variants associated with vertical cup-to-disc ratio and phenotypic features of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012 Sep;119(9):1819–1825. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.044.
24. Fernández-Martínez L, Letteboer S, Mardin CY, Weisschuh N, Gramer E, Weber BH, Rautenstrauss B, Ferreira PA, Kruse FE, Reis A, Roepman R, Pasutto F. Evidence for RGRIP1 gene as risk factor for primary open angle glaucoma. *Eur J Hum Genet*. 2011 Apr;19(4):445–451. doi: 10.1038/ejhg.2010.217. Epub 2011 Jan 12.
25. Nowak A, Majsterek I, Przybyłowska-Sygut K, Pytel D, Szymanek K, Szaflik J, Szaflik JP. Analysis of the expression and polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B genes associated with the neurodegeneration process in the pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:258281. doi: 10.1155/2015/258281.
26. Woo SJ, Kim JY, Kim DM, Park SS, Ko HS, Yoo T. Investigation of the association between 677C>T and 1298A>C 5,10-methylenetetra- hydrofolate reductase gene polymorphisms and normal-tension glaucoma. *Eye (Lond)*. 2009 Jan;23(1):17–24. doi: 10.1038/sj.eye.6702920.
27. Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, Goulielmos GN, Siganos CS, Spandidos DA, Dalianis G, Deterakis ET. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med*. 2019 Jan;17(1):563–574. doi: 10.3892/etm.2018.7011.
28. Tan NY, Koh V, Girard MJ, Cheng CY. Imaging of the lamina cribrosa and its role in glaucoma: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Mar;46(2):177–188. doi: 10.1111/ceo.13126.
29. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Mar;28(2):113–119. doi: 10.1097/ICU.0000000000000354.
30. Mirra S, Marfany G, García-Fernández J. Under pressure: Cerebrospinal fluid contribution to the physiological homeostasis of the eye. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 Jun;102:40–47. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.11.003.
31. Strickland RG, Garner MA, Gross AK, Girkin CA. Remodeling of the Lamina Cribrosa: Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches for Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 22;23(15):8068. doi: 10.3390/ijms23158068.
32. Li L, Song F. Biomechanical research into lamina cribrosa in glaucoma. *Natl Sci Rev*. 2020 Aug;7(8):1277–1279. doi: 10.1093/nsr/nwaa063. Epub 2020 Apr 11.
33. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981 Apr;99(4):635–649. doi: 10.1001/archophth.1981.03930010635009.
34. Арутюнян Л.Л., Анисимова С.Ю., Морозова Ю.С., Анисимов С.И. Биометрические и морфометрические параметры решетчатой пластинки у пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2021;20(3):11–19.
35. Arutyunyan L.L., Anisimova S.Yu., Morozova Yu.S., Anisimov S.I. Biometric and morphometric parameters of the lamina cribrosa in patients with different stages of primary openangle glaucoma. *Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2021;20(3):11–19 (In Russ.). doi: 10.25700/2078-4104-2021-20-3-11-19.
36. Курышева Н.И., Ким В.Ю. Исследование решетчатой мембраны склеры при глаукоме. *Точка зрения. Восток — Запад* 2022;2:60–69.
37. Kuryshcheva N.I., Kim V.Yu. Examination of lamina cribrosa in glaucoma. *Point of view. East — West*. 2022;2:60–69 (In Russ.). doi: 10.25276/2410-1257-2022-2-60-66.
38. Luo H, Yang H, Gardiner SK, Hardin C, Sharpe GP, Caprioli J, Demirel S, Girkin CA, Liebmann JM, Mardin CY, Quigley HA, Scheuerle AE, Fortune B, Chauhan BC, Burgoyne CF. Factors Influencing Central Lamina Cribrosa Depth: A Multicenter Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 May 1;59(6):2357–2370. doi: 10.1167/iov.17-23456.
39. Kim JA, Kim TW, Lee EJ, Kim JM, Girard MJA, Mari JM. Intereye Comparison of Lamina Cribrosa Curvature in Normal Tension Glaucoma Patients With Unilateral Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Jun 3;60(7):2423–2430. doi: 10.1167/iov.19-26828. PMID: 31158274.
40. Kim GN, Kim JA, Kim MJ, Lee EJ, Hwang JM, Kim TW. Comparison of Lamina Cribrosa Morphology in Normal Tension Glaucoma and Autosomal-Dominant Optic Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 May 11;61(5):9. doi: 10.1167/iov.61.5.9. PMID: 32392317; PMCID: PMC7405716.
41. Kim JA, Lee EJ, Kim TW, Kim H, Girard MJA, Mari JM, Yang HK, Hwang JM. Differentiation of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy from Normal Tension Glaucoma by Comparison of the Lamina Cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Jul 1;61(8):21. doi: 10.1167/iov.61.8.21.
42. Lee SH, Kim TW, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1;58(2):755–762. doi: 10.1167/iov.16-20802.
43. Kim JA, Kim TW, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Comparison of Lamina Cribrosa Morphology in Eyes with Ocular Hypertension and Normal-Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Apr 9;61(4):4. doi: 10.1167/iov.61.4.4.
44. Lee EJ, Kim TW, Kim JA, Kim GN, Kim JM, Girard MJA, Mari JM, Kim H. Elucidation of the Strongest Factors Influencing Rapid Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Aug 1;60(10):3343–3351. doi: 10.1167/iov.18-26519.
45. Lee SH, Kim TW, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Lamina Cribrosa Curvature in Healthy Korean Eyes. *Sci Rep*. 2019 Feb 11;9(1):1756. doi: 10.1038/s41598-018-38331-7.
46. Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 May;21(5):268–283. doi: 10.1038/s41580-020-0227-y.
47. Lee SH, Kim TW, Lee EJ, Kil H. Association between Optic Nerve Sheath Diameter and Lamina Cribrosa Morphology in Normal-Tension Glaucoma. *J Clin Med*. 2023 Jan 2;12(1):360. doi: 10.3390/jcm12010360.
48. Kim JA, Lee SH, Son DH, Kim TW, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Morphologic Changes in the Lamina Cribrosa Upon Intraocular Pressure Lowering in Patients With Normal Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Feb 1;63(2):23. doi: 10.1167/iov.63.2.23.
49. Stokuvienė A, Siaudivytė L, Janulevičienė I, Vaitkus A, Simienė E, Bakštytė V, Ragauskas A, Antman G, Siesky B, Harris A. The Relationship between Intracranial Pressure and Visual Field Zones in Normal-Tension Glaucoma Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 4;13(2):174. doi: 10.3390/diagnostics13020174.
50. Thonginnetra O, Greenstein VC, Chu D, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Normal versus high tension glaucoma: a comparison of functional and structural defects. *J Glaucoma*. 2010 Mar;19(3):151–157. doi: 10.1097/IJG.0b013e318193c45c.
51. De Moraes CG, Hood DC, Thenappan A, Girkin CA, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM, Liebmann JM. 24-2 Visual Fields Miss Central Defects Shown on 10-2 Tests in Glaucoma Suspects, Ocular Hypertensives, and Early Glaucoma. *Ophthalmology*. 2017 Oct;124(10):1449–1456. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.021. Epub 2017 May 24.
52. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10° of the visual field. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Mar;132(3):291–297. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7656.
53. Park HY, Park SH, Park CK. Central visual field progression in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 21;55(4):2557–2563. doi: 10.1167/iov.13-13742.
54. Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Mar;47(3):831–836. doi: 10.1167/iov.05-1053.
55. Kim EK, Park HL, Hong KE, Shin DY, Park CK. Investigation of progression pattern and associated risk factors in glaucoma patients with initial paracentral scotomas using Humphrey 10-2. *Sci Rep*. 2021 Sep 20;11(1):18609. doi: 10.1038/s41598-021-97446-6.
56. Hsia Y, Su CC, Wang TH, Huang JY. Clinical characteristics of glaucoma patients with disc hemorrhage in different locations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Sep;257(9):1955–1962. doi: 10.1007/s00417-019-04379-y.
57. Margeta MA, Ratanawongphaibul K, Tsikata E, Zemplenyi M, Ondeck CL, Kim J, Coleman AL, Yu F, de Boer JF, Chen TC. Disc Hemorrhages Are Associated With Localized Three-Dimensional Neuroretinal Rim Thickness Progression in Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2022 Feb;234:188–198. doi: 10.1016/j.ajo.2021.06.021.
58. Lee WJ, Kim YK, Park KH, Jeoung JW. Evaluation of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thinning in Eyes With Optic Disc Hemorrhage: A Trend-Based Progression Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Dec 1;58(14):6449–6456. doi: 10.1167/iov.17-22547.
59. Liu X, Lau A, Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, Chan E, Do J, Camp A, Welsbie D, Gustavo de Moraes C, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN. Progressive Thinning of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer in Glaucoma Eyes with Disc Hemorrhage. *Ophthalmol Glaucoma*. 2021 Sep-Oct;4(5):541–549. doi: 10.1016/j.ogla.2021.01.003. Epub 2021 Jan 30.
60. De Moraes CG, Prata TS, Liebmann CA, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Spatially consistent, localized visual field loss before and after disc hemorrhage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4727–4733. doi: 10.1167/iov.09-3446.
61. Sakata R, Yoshitomi T, Araie M; for Lower Normal Pressure Glaucoma Study Members in Japan Glaucoma Society. The occurrence of optic disc haemorrhage in primary open-angle glaucoma eyes with lower normal pressure and its relating factors. *Acta Ophthalmol*. 2021 Feb;99(1):e28–e35. doi: 10.1111/aos.14506.
62. Lee EJ, Kee HJ, Han JC, Kee C. Evidence-based understanding of disc hemorrhage in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2021 May-Jun;66(3):412–422. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.09.001.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Курышева Наталия Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней; руководитель консультативно-диагностического отделения
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Ким Валерия Енгириевна
врач-офтальмолог
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Плиева Хава Магамедовна
врач-офтальмолог
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0004-9171-1955>

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Ким Виталий Юрьевич
врач-офтальмолог
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7861-5863>

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Нурмаджиев Джамбулат Мусаевич
ординатор
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0003-3179-3103>

ABOUT THE AUTHORS

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Kuryshcheva Natalia I.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department; head of the Consultative and diagnostic department
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Kim Valeriya E.
ophthalmologist
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Plieva Hava M.
ophthalmologist
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0004-9171-1955>

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Kim Vitalij Yu.
ophthalmologist
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7861-5863>

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Nurmahadzhiev Dzhambulat M.
resident
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0003-3179-3103>