



Рожко А.А.

Поликлиника № 7, Гомель, Беларусь

Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

Возможности нейровизуализации в определении роли метаболического пути нейродегенерации в патофизиологии глаукомы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 17.10.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: doktorchik@mail.ru

Резюме

Глаукома является мультифакторным нейродегенеративным заболеванием глаз и головного мозга. В статье описана роль энергетического метаболизма сетчатки и метаболических путей транссинаптической нейродегенерации в патофизиологии глаукомы. Выполнен обзор научных результатов структурных и функциональных методов нейровизуализации у пациентов с глаукомой. Описаны морфометрические изменения высоты и объема латеральных колленчатых тел, уменьшение белого и серого вещества в зрительной коре и повреждения в других областях головного мозга. Также оценены результаты функциональных связей головного мозга при различных стадиях заболевания и их корреляции со структурными изменениями. Особое внимание уделено метаболическим исследованиям путем количественного определения биохимических соединений с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), анализ которых показал, что на настоящий момент их результаты являются противоречивыми и разнородными. Неизвестно, являются ли выявленные паттерны снижения скорости церебрального метаболизма глюкозы патогномичными для глаукомы, поэтому актуальны будущие исследования метаболизма нейроцитов при глаукоме с применением ПЭТ.

Ключевые слова: глаукома, нейровизуализация, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, нейродегенерация, патофизиология, тау, бета-амилоид, метаболизм глюкозы, головной мозг, латеральное колленчатое тело, зрительная кора

Anastasia A. Rozhko
Polyclinic № 7, Gomel, Belarus
N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia

Capabilities of Neuroimaging in Determining the Role of Metabolic Pathway of Neurodegeneration in the Pathophysiology of Glaucoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 17.10.2023
Accepted: 13.11.2023
Contacts: doktorchik@mail.ru

Abstract

Glaucoma is a multifactorial neurodegenerative disease of the eyes and brain. The article describes the role of retinal energy metabolism and transsynaptic neurodegeneration metabolic pathways in the pathophysiology of glaucoma. Review of scientific results of structural and functional neuroimaging methods in patients with glaucoma was performed. Morphometric changes in height and volume of the lateral geniculate body, a decrease in white and gray matter in the visual cortex, and damage in other areas of the brain described. The results of functional connections of the brain at various stages of disease and their correlation with structural changes were also assessed. Particular attention is paid to metabolic studies through the quantification of biochemical compounds using proton magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography (PET), the analysis of which has shown that the results are currently contradictory and heterogeneous. It is not known whether the observed patterns of decreased cerebral glucose metabolic rate are pathognomonic for glaucoma, so future PET studies of metabolism in glaucoma are relevant.

Keywords: glaucoma, neuroimaging, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, neurodegeneration, pathophysiology, tau, beta-amyloid, glucose metabolism, brain, lateral geniculate body, visual cortex

■ ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является основной причиной необратимой слепоты во всем мире и характеризуется прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, у пациентов с глаукомой наблюдаются аномальные диски зрительных нервов и сужение полей зрения [1, 2]. Распространенность глаукомы варьируется в зависимости от географических регионов и этнических групп. Глобальное число случаев глаукомы в 2020 году оценивалось в 65 миллионов и, по прогнозам, достигнет 112 млн к 2040 г. В 2015 г. число людей с первичной глаукомой в Европе насчитывало 7,8 млн человек, увеличившись до 8,3 млн в 2020 г., и достигнет 9,8 млн в 2025 г. Распространенность глаукомы существенно увеличивается с возрастом [3–5]. Этиология мультифакториального заболевания до конца не выяснена.

Повышение внутриглазного давления (ВГД) является единственным доказанным и поддающимся лечению фактором риска заболевания [1, 6]. Однако даже при эффективном лечении повышенного ВГД глаукома может прогрессировать, что указывает на наличие других независимых факторов, связанных с прогрессированием, даже когда традиционные медикаментозные и хирургические методы лечения оптимизируют офтальмотонус. Факторы, не связанные с ВГД, способствующие потере зрения, включают нейровоспаление, окислительный стресс, нарушение регуляции кальций-зависимых процессов, патологическую аутофагию, реактивный глиоз, разницу трансламинарного градиента давления и, возможно, распространение неправильно свернутых белков [7]. Некоторые нейродегенеративные пути при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), видимо, совпадают с таковыми при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других таупатиях.

Энергетический метаболизм сетчатки и дисфункциональные метаболические пути транссинаптической нейродегенерации в патофизиологии глаукомы

Головной мозг является одной из самых энергоемких тканей человеческого организма, он потребляет 20% энергии, составляя всего около 2% массы тела. Потребление энергии сетчаткой находится в том же диапазоне, что и мозга. Ганглиозные клетки сетчатки обладают чрезвычайно активным метаболизмом и особенно уязвимы к энергетической недостаточности [8]. Определение энергетического метаболизма сетчатки, особенно ГКС, имеет важное значение для понимания патофизиологии глаукомы.

Кровоток, снабжение кислородом, утилизация глюкозы и функция митохондрий являются важными факторами при рассмотрении энергетического метаболизма и тесно взаимосвязаны с функцией нейронов. Активность нейронов связана с энергетическим обменом как на клеточном, так и на молекулярном уровнях. Когда метаболиты не удовлетворяют их высокие потребности, функция может быть нарушена.

Метаболические и энергетические потребности сетчатки удовлетворяются глюкозой, поскольку сетчатка является частью центральной нервной системы, а мозг полагается почти исключительно на глюкозу. Энергия вырабатывается из глюкозы двумя взаимосвязанными метаболическими путями: гликолизом в цитоплазме и окислительным фосфорилированием в митохондриях. Метаболическую активность сетчатки можно оценить, измерив скорость метаболизма кислорода и глюкозы в сетчатке. Энергоснабжение во внутренней части сетчатки поддерживается как аэробными, так и анаэробными путями [8]. До конца не понятна и требует дальнейшего изучения роль метаболизма глюкозы в прогрессирующей гибели ГКС и повреждении зрительного нерва при глаукоме.

Поскольку предполагается, что транссинаптическая нейродегенерация происходит за счет распространения тау при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, это также может объяснить частое нейропатологическое вовлечение мозга при глаукоме. Несколько генов, участвующих в регуляции метаболических путей белка-предшественника амилоида (APP) и бета-амилоида (A β), контролируют посттрансляционную модификацию видов тау-белка [9]. Подобно хроническому инсульту, вызванному повторяющейся травмой головы при хронической травматической энцефалопатии, периодическое повышение ВГД может привести к повторному компрессионному



поражению диска зрительного нерва [10]. Эти повторяющиеся силы, воздействующие на зрительный нерв, потенциально могут привести к накоплению тау, изменению фосфорилирования при глаукомной нейродегенерации.

Классическая гипотеза амилоидного каскада предполагает, что дефектный метаболизм APP приводит к увеличению продукции Аβ, при котором олигомеры Аβ вызывают распространение тау от одного нейрона к другому, вызывая синаптическую и нейритную дисфункцию. Эта линейная модель гипотезы амилоидного каскада отошла на второй план в порочном круге, где дисфункциональные метаболические пути, включающие APP, тау, Аβ и синаптическую регуляцию, вращаются вокруг «ядра фокальной адгезии» [9]. Путь фокальной адгезии модулирует нитевидную актиновую сеть путем регулирования актин-связывающих белков, которые контролируют морфологию дендритных шипиков. Этот путь зависит от интегрина, ремоделирующего морфологию шейки и головки дендритных шипов для обеспечения синаптической пластичности.

Было показано, что фибриллы бета-амилоида активируют передачу сигналов интегрина, повышая чувствительность рецептора N-метил-D-аспартата, что в конечном итоге опосредует Аβ-индуцированную нейротоксичность в нейронах гиппокампа. Микроглия образует защитный барьер вокруг отложений амилоида, уплотняя фибриллы в менее токсичную форму. Дисфункция микроглии может влиять на путь фокальной адгезии посредством нарушения клиренса Аβ, что приводит к повышенной токсичности в синапсах и ранней синаптической потере/ремоделированию. Путь фокальной адгезии не исключает гипотезы распространения, которая может включать в себя нисходящий триггер тау-связанной эксайтотоксичности, вызывающей синаптическую недостаточность. Поскольку путь фокальной адгезии является повторяющимся, он повторяет порочный круг нейродегенерации, включающий нарушение регуляции APP и тау [11–13].

Тау является основным белком, ассоциированным с микротрубочками, экспрессируемым в нейронах и ганглиозных клетках сетчатки, который регулируется геном тау-ассоциированного белка. Нормальная физиологическая функция тау – способствовать сборке тубулина с образованием микротрубочек и помогать стабилизировать полимеры микротрубочек, участвующие во внутриклеточном аксональном транспорте [13]. Гипотеза распространения тау при болезни Паркинсона предполагает, что тау подвергается посттрансляционным модификациям, таким как гиперфосфорилирование, которое катализируется тирозинкиназой, одним из белков комплекса фокальной адгезии. Точный механизм аномального распространения тау среди нейронов центральной нервной системы в настоящее время еще недостаточно изучен. Распространяется ли тау от одного нейрона к другому при ПОУГ или при болезни Паркинсона, остается недоказанным.

Таким образом, глаукома не ограничивается повреждением ГКС и диска зрительного нерва. Патологический процесс распространяется на интракраниальную порцию зрительного нерва, латеральные коленчатые тела (ЛКТ) и зрительную кору. Для более детального изучения изменений зрительного анализатора при глаукоме требуется проведение у пациентов дополнительных нейровизуализационных исследований и сопоставление их с функциональными потерями.

Методы визуализации головного мозга при глаукоме

Описанные характеристики и патофизиологические механизмы свидетельствуют о том, что глаукому следует рассматривать как нейродегенеративное заболевание [12–15]. Исследования дегенерации головного мозга первоначально основывались на экспериментах, проведенных на обезьянах, у которых была индуцирована глаукома. При микроскопии исследователи выявили дегенерацию ЛКТ и первичной зрительной коры в ответ на повышение ВГД и повреждение зрительного нерва [16]. Эти данные были подтверждены результатами посмертных исследований на людях, в которых сообщалось о значительной нейродегенерации зрительного нерва, ЛКТ и зрительной коры у пациентов с глаукомой [17, 18].

По данным отечественных и зарубежных исследований, при ПОУГ в зрительном нерве наблюдалась атрофия с потерей значительного числа аксонов [18–21]. ЛКТ были уменьшены в размерах в связи с дегенерацией значительного количества нейронов. При микроскопическом анализе 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 выявлено видимое даже невооруженным глазом уменьшение толщины клеточного слоя.

Общепризнано, что нейроизображение имеет важное значение при мониторинге заболеваний, затрагивающих структуры центральной нервной системы. Оно помогает определить доклиническую стадию болезни с идентификацией раннего временного периода для лечебного воздействия. Лечение хронических патологических состояний, в том числе и глаукомных изменений, в настоящее время скорее замедляет или стабилизирует процесс, чем реверсирует болезнь.

Появление неинвазивных методов визуализации головного мозга привело к быстрому росту исследований, изучающих повреждение мозга у пациентов с ПОУГ, первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) и глаукомой нормального давления (ГНД).

Новые методы и протоколы позволяют изучать анатомические изменения серого и белого вещества с помощью структурных методов, функциональные связи мозга и реакции после стимуляции с помощью функциональной томографии, а также изменения уровней метаболитов в мозге с помощью метаболических методов [22–26].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) может выявить аномалии сосудов головного мозга, повреждение тканей (атрофию, отек и др.). Анизотропия движения молекул воды в белом веществе головного мозга заинтересовала исследователей с самого начала применения диффузионно-взвешенной МРТ. Однако позже было установлено, что движение молекул воды вдоль волокон белого вещества происходит гораздо активнее, чем в перпендикулярных направлениях. Именно эта разница легла в основу диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ). ДТ-МРТ позволяет оценить диффузию молекул воды вдоль миелиновой оболочки нервных волокон и получить информацию о связях между различными отделами головного мозга и целостности проводящих путей. Трактография – дополнение к стандартным методам получения диффузионно-взвешенных изображений, позволяющее получить детальную информацию об ориентации и кривизне проводящих путей белого вещества при прохождении через весь головной мозг [22, 23].



Тензор диффузии представляет собой математическое описание величины и направления диффузии молекул воды в трехмерном пространстве и дает возможность получить данные о величине анизотропии диффузии и направлении максимальной диффузии в каждом вокселе. Из значений тензора можно вычислить скалярные индексы, основными из которых являются: средняя диффузионная способность, которая характеризует усредненное движение молекул в среде вне зависимости от какой бы то ни было направленности и зависит от размера и целостности клеток; фракционная анизотропия, которая отражает анизотропию процесса диффузии, характеризует степень направленности структур и их целостность.

Морфометрия на основе вокселей – метод исследования всего мозга, который сравнивает данные визуализации между популяциями. Он исследует мозг, чтобы найти воксели, которые различаются между группами, без предварительного определения областей для оценок, основанных на гипотезах. Воксел-ориентированная морфометрия рассчитывается с помощью МРТ, количественно определяет концентрацию ткани серого и белого вещества.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) – метод нейровизуализации, позволяющий обнаружить функциональную активность мозга после раздражителя посредством выявления изменений в кровотоке, проводя оценку уровня оксигенации крови. Изображения чаще нормализуются по шаблону Монреальского неврологического института с использованием T1-взвешенной МРТ в качестве эталонного изображения. Метод также используется для оценки взаимодействия между областями мозга у отдыхающего человека без каких-либо визуальных раздражителей, так называемая фМРТ в состоянии покоя, без каких-либо зрительных задач [24, 27, 28].

Метаболический метод, такой как протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), способен обнаруживать и количественно определять определенные биохимические соединения в тканях головного мозга [29]. Магнитно-резонансная спектроскопия определяет концентрации метаболитов, таких как N-ацетиласпартат (NAA), креатинин (Cr) и холин (Cho). NAA локализуется внутри нейронов, и снижение концентрации NAA является признаком гибели нейронов. Холин является маркером целостности мембран, его уровень снижается при повреждении нейронов. Креатинин, участвующий в энергетическом обмене, должен оставаться постоянным во всем мозге даже при нейродегенеративных заболеваниях. Его концентрация используется для расчета метаболических соотношений, таких как NAA:Cr и Cho:Cr.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метод, который измеряет метаболическую активность клеток головного мозга. ПЭТ – комбинация ядерной медицины и биохимического анализа, позволяет визуализировать биохимические изменения, происходящие в мозге. ПЭТ может обнаруживать биохимические изменения, которые могут идентифицировать начало процесса заболевания до того, как анатомические изменения, связанные с заболеванием, можно увидеть с помощью иных методов визуализации. ПЭТ используется в сочетании с другими диагностическими технологиями, такими как компьютерная томография или МРТ, чтобы предоставить более точную информацию о поражениях.

Результаты исследований, анализирующих структурные изменения головного мозга у пациентов с глаукомой

Еще в прошлом веке Stroman G.A. et al. при проведении МРТ головного мозга у пациентов с ГНД обнаружили значимо больше диффузных ишемических изменений в зоне кровоснабжения мелкими церебральными сосудами по сравнению с контролем [30]. Yuksel N. et al. (2006) у 93,7% пациентов с псевдоэкзофалиативной глаукомой в субкортикальных и перивентрикулярных областях выявили в T2-взвешенных режимах гиперинтенсивные фокусы в белом веществе головного мозга, тогда как в контрольной группе аналогичные патоморфологические изменения присутствовали в 55,5% наблюдений [31]. При этом патологические фокусы в белом веществе головного мозга, как субкортикальной, так и перивентрикулярной локализации, у пациентов с псевдоэкзофалиациями встречались значимо чаще, чем в контроле (80,9% против 33,3%).

Boucard C. et al. (2009) изучали, приводит ли к структурным изменениям в мозге длительная кортикальная депривация, связанная с дефектами поля зрения, приобретенными в поздний период жизни [32]. При глаукоме обнаружено снижение плотности серого вещества в зрительной коре в соответствии с первичной локализацией дефектов поля зрения. При возрастной макулодистрофии такого снижения не было выявлено. Авторы пришли к выводу, что приобретенная патология сетчатки может приводить к структурным изменениям в зрительной коре только при наличии повреждения зрительного пути – зрительного нерва, ЛКТ и т. д., то есть при глаукоме. При возрастной дистрофии макулы непораженный слой ГКС может предотвращать дегенерацию нейронов в зрительной коре.

Исследование глаукомы, проведенное Iba-Zizen M. et al. (2008), привело авторов к заключению об отсутствии каких-либо специфических характеристик различных форм заболевания, которое проявляет себя как медленно прогрессирующая дегенеративная оптиконеуропатия [33]. Они отметили частое двустороннее вовлечение зрительного тракта даже в случаях, где симптомы глаукомы исключительно односторонние, и высказали противоречивое мнение. Выявленная диссоциация между тяжестью потери аксонов, признаками повреждения нервной ткани и относительным сохранением зрительных функций свидетельствовала, по мнению авторов, о признании того факта, что глаукома – это болезнь головного мозга с вовлечением зрительной системы.

В работе белорусских ученых Федулова А.С. и соавт. (2010) в исследование рекрутировано 76 пациентов с глаукомой. Анализ данных 1,5 Тл МРТ позволил выявить расширение боковых желудочков головного мозга от легкой до умеренной степени выраженности, углубление борозд конвексиальной поверхности мозга, наличие в T2-режиме мелких гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга, феномен перивентрикулярного «свечения» головного мозга, что свидетельствовало о наличии неспецифических патоморфологических паттернов, которые были представлены снижением плотности вещества мозга, признаками ишемического поражения и уменьшением объема белого вещества головного мозга, участвующего в зрительном восприятии. Медиана суммарного значения размеров ЛКТ в контроле составила 9,55 мм, тогда как аналогичный показатель у пациентов с ПОУГ был меньше на 16,6% и составил 7,96 мм ($p < 0,001$), что указывало на наличие в них нейродегенеративного процесса [34]. На сегодняшний день данное исследование остается

самым масштабным по количеству пациентов с ПОУГ, которым проведено изучение нейровизуализационных паттернов тем или иным методом. В систематическом обзоре 49 исследований изменений головного мозга при глаукоме в общей сложности было всего 1326 пациентов и 1055 участников контрольной группы [35].

Более поздние исследования повторили выводы белорусских ученых. Результаты Furlanetto R.L. et al. (2018) показали, что высота ЛКТ у пациентов с глаукомой была уменьшена по сравнению с нормальными субъектами в среднем на $-0,61$ мм (от $-0,78$ до $-0,44$, $p < 0,00001$), установлено снижение высоты на $17,1\%$ [36]. Наибольшая разница высоты ЛКТ была установлена Chen Z.Q. et al. – на $42,8\%$ [37].

Морфометрические показатели в разных популяциях отличаются. Так, в работе Dai H. et al. (2011, Китай, 3 Тл, 26 случаев) объем ЛКТ равнялся 98 мм^3 , Kosior-Jarecka E. et al. (2020, Польша, 7 Тл, 20 пациентов с глаукомой) – $102,2 \text{ мм}^3$, Zhang Y.Q. et al. (2012, Китай, 28 пациентов) – $143,2 \text{ мм}^3$ [38–41]. Различия между азиатами и европейцами с натяжкой можно объяснить антропометрическими характеристиками, представленные величины зависели от состава небольшой выборки.

В метаанализе МРТ оценки объема и высоты латеральных коленчатых тел у пациентов с глаукомой Hu H.J. et al. (2023) из 10 исследований 9 включали пациентов с открытоугольной глаукомой, а одно – с ГНД [38]. Из-за разнородности для анализа данные были объединены с помощью модели случайных эффектов. Была рассчитана разница объема ЛКТ между пациентами с глаукомой и здоровыми участниками, которая составила $-29,13 \text{ мм}^3$ (от $-50,43$ до $-11,00$, $p = 0,0003$). Эти результаты снова продемонстрировали, что объем ЛКТ у пациентов с глаукомой был уменьшен по сравнению с контролем.

Выявлено большое разнообразие объема ЛКТ внутри описанных когорт в ряде исследований. Из-за этого пациенты с глаукомой были разделены на младшую группу (возраст до 40 лет) и старшую группу (возраст от 40 лет). Анализ подгрупп по возрасту пациентов с глаукомой показал отсутствие гетерогенности в группах и указал на то, что объем ЛКТ уменьшился как в младшей группе ($-50,28 \text{ мм}^3$, от $-52,64$ до $-47,92$, $p < 0,00001$), так и в старшей ($-18,11 \text{ мм}^3$, от $-24,73$ до $-11,49$, $p < 0,00001$) [38]. Имеются доказательства того, что потеря аксонов зрительного нерва происходит с возрастом [42]. Выдвигается предположение, что возрастная атрофия ЛКТ может существовать у здоровых людей, в результате чего разница в размерах ЛКТ между глаукомной и контрольной группами в старшей группе меньше, чем в младшей группе.

Объем ЛКТ потенциально может быть связан с тяжестью глаукомы. В исследованиях был проведен анализ подгрупп по степени тяжести заболевания. Пациенты с глаукомой были разделены на группу с далеко зашедшей глаукомой (средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки меньше 60 мкм) и группу с развитой глаукомой (средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки больше 60 мкм). Объем ЛКТ значительно уменьшился как в первой ($-22,38 \text{ мм}^3$, $p < 0,00001$), так и во второй группе ($-39,92 \text{ мм}^3$, $p = 0,001$). Поскольку объем ЛКТ уменьшается с увеличением тяжести глаукомы, его можно рассматривать как параметр показателя тяжести заболевания. Унифицировать его глобально, однако, на сегодняшний день вряд ли возможно из-за документированной гетерогенности в отчетах.

В корейском исследовании Ha Y.W. et al. (2022) на 3 Тл МРТ у 64 человек с глаукомой толщина коры в затылочной доле была значительно меньше у лиц с патологией, чем в группе контроля ($\beta = -0,04 \text{ мм}$). Также были диагностированы изменения в других

областях. У лиц с глаукомой были меньшие объемы таламуса ($\beta = -212,8 \text{ мм}^3$), хвостатого тела ($\beta = -170,0 \text{ мм}^3$), путамена ($\beta = -151,4 \text{ мм}^3$), бледного шара ($\beta = -103,6 \text{ мм}^3$), гиппокампа ($\beta = -141,4 \text{ мм}^3$) и миндалины ($\beta = -87,9 \text{ мм}^3$) по сравнению с участниками без глаукомы [43].

Методика диффузионно-тензорной визуализации широко использовалась для изучения различий в участках белого вещества зрительных путей при глаукоме. Различия микроструктуры белого вещества выявлены в зрительном нерве, хиазме, зрительной лучистости Грациоле, затылочной доле. Эти результаты были получены в исследованиях, включающих пациентов с ПОУГ, ГНД и ПЗУГ [44–46]. Еричев В.П. и соавт. (2015) отметили достоверное снижение значений фракционной анизотропии у 12 пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой (медианы 0,74 и 0,77 соответственно, $p < 0,01$) [47].

Ряд исследований ДТ-МРТ обнаружили изменения белого вещества, не ограничивающиеся первичным зрительным путем. Выявлено поражение мозолистого тела и теменной доли при ГНД [48]. Frezzotti P. et al. (2016) описали изменения в продольном пучке, супрамаргинальной извилине и верхней теменной доле на ранней стадии открытоугольной глаукомы [49]. Кроме того, согласно исследованию Giorgio A. et al. (2018), верхний продольный пучок, белое вещество, прилегающее к предклинию, нижняя лобная извилина и верхняя теменная доля имели микроструктурные изменения как при ГНД, так и при открытоугольной глаукоме по сравнению со здоровыми лицами [27]. Указанные структуры белого вещества связаны с высшими аспектами зрительного и когнитивного процесса. Кроме того, значительное снижение фракционной анизотропии было обнаружено у пациентов с глаукомой по сравнению со здоровыми субъектами в нижнем лобно-затылочном пучке, влияющем на зрительно-пространственную функцию, продольном и нижнем лобном пучках, связанных со зрительной памятью, скорлупе (путамен), хвостом ядра, переднем бугорке и подушке таламуса, а также передних и задних ножках внутренней капсулы [50].

Степень тяжести (продвинутой) глаукомы имела отрицательную корреляцию с фракционной анизотропией и положительную взаимосвязь со значениями векторов диффузии участков белого вещества, участвующих в зрительном процессе. Установлена корреляция между параметрами ДТ-МРТ и морфометрическими показателями оптической когерентной томографии слоя нервных волокон сетчатки, индексом среднего отклонения светочувствительности поля зрения, соотношением диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва.

Значительное уменьшение серого вещества в первичной зрительной коре было выявлено в исследованиях с использованием воксел-ориентированной морфометрии [45, 51, 52]. Установлено кластерное уменьшение серого вещества у пациентов с глаукомой в области язычной (медиальной затылочно-височной) извилины, шпорной борозды, постцентральной извилины, верхней лобной извилины, нижней лобной извилины, центральной (роландовой) борозды, коры мозжечка и гиппокампа [52].

Степень атрофии серого вещества варьировалась в зависимости от степени тяжести глаукомы. Frezzotti P. et al. обнаружили более низкий объем серого вещества только при продвинутой глаукоме [49].

В то же время в противовес есть работы, где авторы сообщили, что серое вещество было увеличено в некоторых областях мозга у пациентов с глаукомой.



В перечень попали средняя височная извилина, нижняя теменная извилина, угловая извилина, средний мозг, ствол мозга, лобная извилина, червь мозжечка и таламус [41, 52]. Все эти вовлеченные области мозга связаны со зрительными функциями. Например, угловая извилина представляет поле Бродмана 39, ее роль заключается в передаче визуальной информации в область Вернике, чтобы придать смысл визуально воспринимаемым словам. Она также участвует в ряде процессов, связанных с языком, обработкой чисел и пространственным познанием, восстановлением памяти и вниманием. Эти результаты увеличения объема серого вещества в областях зрительных ассоциаций интерпретировать труднее. Увеличение объема этих областей, возможно, может быть признаком повреждения нейронов (активация микроглии, набухание нейронов) или повышения функциональности и пластичности коры (повышенное ветвление дендритов и аксонов). Еще предстоит выяснить, связаны ли эти находки с глаукомой.

Разнообразие функциональных и метаболических паттернов нейровизуализации при глаукоме

Исследований, сообщающих о функциональной и метаболической активности мозга у пациентов с глаукомой, значимо меньше. Характеристики пациентов, включенных в отчеты, демонстрируют высокую гетерогенность среднего возраста: от 25 до 76 лет. Тяжесть поражения глаукомой варьировалась от начальной до терминальной, и некоторые авторы включали разные стадии в одно и то же исследование. Метод классификации тяжести также не был единообразным во всех исследованиях.

В исследованиях с использованием фМРТ при ПОУГ, ГНД и ПЗУГ функциональная активность в первичной зрительной коре значимо снижалась после зрительной информации из глаукоматозного глаза [41, 44, 53–58].

С помощью фМРТ в состоянии покоя с использованием воксельного метода Zhang Q. et al. (2019) у 13 пациентов с ПОУГ наблюдали достоверное снижение значений коэффициента диффузии левой верхней лобной извилины и левой постцентральной извилины, а также значительное увеличение коэффициента диффузии левой верхней затылочной извилины. Результаты показали, что измененные значения коэффициента в трех областях мозга могут отражать основные патофизиологические механизмы ПОУГ, коррелируя с показателями периметрии и оптической когерентной томографии. Авторы считают, что снижение коэффициента диффузии левой верхней затылочной извилины может быть полезным маркером визуализации для определения степени повреждения головного мозга у пациентов с ПОУГ по сравнению со здоровыми субъектами [56].

Функциональная МРТ в состоянии покоя показала снижение связи в областях, связанных со зрением, а также в других сетях, связанных с рабочей памятью и вниманием, у пациентов с ПОУГ [27, 39, 49]. Снижение функциональной связи даже без зрительных задач также наблюдалось в двусторонней зрительной коре пациентов с ПЗУГ [48].

Сходство между глаукомой и другими нейродегенеративными заболеваниями (включая болезни Альцгеймера и Паркинсона) предполагает определенную степень ретроградной транссинаптической дегенерации. Демонстрацией этой теории является наличие повреждений в областях, не вовлеченных непосредственно в зрительный путь [48, 54]. Кроме того, функциональные изменения в связях мозга вкупе со

снижением объема мозга были обнаружены на ранней стадии глаукомы, еще до повреждения полей зрения [49]. Неудивительно, что некоторые авторы предлагают методы нейровизуализации как инструмент ранней диагностики глаукомы в будущем.

Применяя мультимодальную МРТ, Wang Q. et al. (2021) оценили связь между мозговым кровотоком и силой функциональной связи всего серого вещества и их соотношением на воксел у 45 пациентов с ПОУГ в возрасте $43 \pm 13,0$ года. Соотношение показателей кровотока и функциональной связи отрицательно коррелировало со стадией глаукомы и было положительно связано с дефектами в язычной извилине у пациентов с ПОУГ [58].

Анализ показателей нейровизуализации продемонстрировал, что даже в зрелом возрасте зрительная кора сохраняет способность к структурной, предполагающей изменения аксонов, и функциональной реорганизации. Зрительная корковая пластичность была доказана и у здоровых испытуемых после зрительной тренировки [35, 59]. Механизмы, лежащие в основе этих сообщаемых измерений, еще предстоит выяснить.

Метаболическую дисфункцию нейронов изучали путем количественного определения биохимических соединений с помощью протонной МРС. Основные метаболиты головного мозга, изученные с помощью МРС, включали N-ацетиласпартат, холин и креатин. Результаты исследований с использованием МРС оказались противоречивыми. Boucard et al. не обнаружили существенных различий в концентрациях метаболитов головного мозга между пациентами и контрольной группой. Абсолютные концентрации NAA, креатина и холина были получены из одного воксела в затылочной области каждого полушария мозга. Был сделан вывод, что дефекты поля зрения не влияют на концентрацию метаболитов в зрительных областях мозга, но тем не менее высказано предположение, что изменение метаболитов может происходить слишком медленно, чтобы его можно было обнаружить [28]. Напротив, Zhang Y. et al. обнаружили у 20 пациентов с глаукомой снижение содержания метаболитов в мозге, которые являются маркерами целостности нейронов в колленчатых телах и области полосатой коры затылочной доли (зрительная область V1, поле Бродмана 17). Было установлено значительное снижение соотношений NAA:Cr и Cho:Cr, но не найдено никакой разницы в соотношении глутамин и глутамат (Glx):Cr [60].

Kiyosawa M. et al. (1989) использовали ^{18}F -2-дезоксиглюкозу (ФДГ) и позитронно-эмиссионную томографию, чтобы оценить влияние зрительной депривации на метаболизм глюкозы в головном мозге. Они сравнили локальную скорость церебрального метаболизма глюкозы у семи здоровых добровольцев, обследованных с закрытыми глазами, с 11 здоровыми добровольцами того же возраста и пола, исследовавшимися с открытыми глазами. Метаболизм всего мозга был сходным в двух группах, а анализ метаболических данных по регионам / целому мозгу показал, что метаболизм в задней части коры шпорной борозды снижался на 14% ($p < 0,05$) при закрывании глаз. Затем авторы сравнили метаболизм глюкозы у 6 пациентов с тяжелыми двусторонними нейропатиями зрительного нерва, в том числе у 2 пациентов с далеко зашедшей глаукомой, и у 12 здоровых человек соответствующего пола и возраста. Статистически значимое снижение метаболизма глюкозы в группе оптической нейропатии было обнаружено в передней шпорной коре (17%), задней шпорной коре (27%), перистриарной коре (27%) и латеральной затылочной коре (15%). Был сделан вывод о том, что метаболические последствия повреждения прегеникулярной зрительной системы выходят за рамки простого закрытия глаз [61].



Описан единичный случай выполнения ПЭТ с ФДГ в 2001 году в г. Праге 48-летней пациентке с вторичной глаукомой. Был обнаружен дефицит перфузии только в зрительной коре [62]. Позднее (2009–2010 гг.) ПЭТ-сканирование было выполнено с помощью сканера всего тела мощностью 2400 Вт в Токийском столичном институте геронтологии. Там группа глаукомы состояла из 32 пациентов в возрасте $59,5 \pm 13,7$ года. Болюс 150 МБк ФДГ вводили внутривенно. Авторы наблюдали значительный гипометаболизм глюкозы в двусторонней полосатой коре у пациентов с глаукомой, были выявлены значимые корреляции между метаболизмом глюкозы в полосатой коре и средним значением суммарного отклонения поля зрения в пределах 30° от центра, фракционной анизотропии контрлатеральной зрительной лучистости [63].

ПЭТ-диагностика у пациентки с глаукомой описана в исследовании российских ученых, которые обнаружили изменения уже в других областях мозга. Газизова И.Р. и соавт. (2015) в клиническом случае ПОУГ выявили снижение накопления радиофармпрепарата в орбитальной части зрительного нерва, хиазме, латеральных коленчатых телах, зрительной лучистости и зрительной коре. Высказано предположение, что для ПОУГ свойственен специфический характер накопления и распределения ФДГ в структурах головного мозга, а именно гетерогенность накопления препарата и низкое потребление глюкозы в патологических очагах [64].

В Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук» Gazizova I. et al. (2020) выполнили позитронно-эмиссионное томографическое исследование головного мозга пациентов с глаукомой. Учеными обследована группа из 9 пациентов с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы. Во время накопления радиофармпрепарата пациенты находились в помещении с тусклым светом, низким уровнем шума и минимальной двигательной активностью. В результате было зафиксировано снижение скорости метаболизма глюкозы в верхней теменной доле, нижней теменной доле и предклинье (внутренняя часть теменной коры) [65].

Видно, что при немногочисленных ПЭТ-исследованиях при глаукоме получены разнородные характеристики метаболических изменений головного мозга, результаты работ и их выводы практически не повторяются. Сложно сказать, патогномоничны ли именно для глаукомы выявленные паттерны снижения скорости церебрального метаболизма глюкозы. Не вызывают сомнения актуальность и новизна будущих исследований метаболизма нейроцитов при глаукоме с применением метода позитронно-эмиссионной томографии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре результаты структурных, функциональных и метаболических методов нейровизуализации свидетельствуют об изменениях по всему зрительному пути у пациентов с глаукомой. Другие области мозга, не участвующие непосредственно в обработке визуальной информации, в ряде случаев также имеют изменения.

То, что глаукома является нейродегенеративным заболеванием глаз и головного мозга, постулировано ранее. Однако энергетические и метаболические пути распространения дегенерации до конца не изучены. Прижизненные исследования метаболизма с помощью современных технологий нейровизуализации могут выявить

новые факты, которые в конечном итоге будут использоваться для ранней диагностики и в терапевтических стратегиях, таких как профилактика дегенерации головного мозга, у пациентов с глаукомой для сохранения зрения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Egorov E., Kuroedov A. (eds) *Primary open-angle glaucoma. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2023; 1032 p. (in Russian)
2. Tham Y.-C., Li X., Wong T.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Kapetanakis V.V., Chan M.P.Y., Foster P.J. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:86–93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223
4. Allison K., Patel D.G., Greene L. Racial and ethnic disparities in primary open-angle glaucoma clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e218348. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8348
5. Zubasheva S., Gazizova I., Seleznev A. Gender differences in glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):120–123. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123 (in Russian)
6. Kuroyedov A., Avdeev R., Alexandrov A. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life activity*. 2014;2(12):74–84. (in Russian)
7. Almasieh M., Wilson A.M., Morquette B. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(2):152–181. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.002
8. Liu H., Prokosh V. Energy metabolism in the inner retina in health and glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3689. doi: 10.3390/ijms22073689
9. Dourlen P., Kilinc D., Malmarche N. The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis? *Acta Neuropathol*. 2019;138(2):221–236. doi: 10.1007/s00401-019-02004-0
10. McKee A.C., Cantu R.C., Nowinski C.J. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(7):709–735. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181a9d503
11. Wang Y., Zhou Y.F., Zhao B.Y. Apolipoprotein E gene epsilon4epsilon4 is associated with elevated risk of primary open angle glaucoma in Asians: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2014;15(1):60. doi: 10.1186/1471-2350-15-60
12. Woo J.A., Zhao X., Khan H. Slingshot-cofilin activation mediates mitochondrial and synaptic dysfunction via A β ligation to β 1-integrin conformers. *Cell Death Differ*. 2015;22(6):1069–1070. doi: 10.1038/cdd.2015.41
13. Cailliet-Boudin M.L., Buee L., Sergeant N. Regulation of human MAPT gene expression. *Mol Neurodegener*. 2015;10(1):28. doi: 10.1186/s13024-015-0025-8
14. Marchenko L.N. *Neuroprotection in diseases of the retina and optic nerve*. Minsk: UF IVC MinFina, 2003; 363 p. (in Russian)
15. Mancino R., Martucci A., Cesareo M. Glaucoma and Alzheimer disease: one age-related neurodegenerative disease of the brain. *Curr Neuroparmacol*. 2018;16(7):971–977.
16. Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(13):3216–3222.
17. Gupta N., Ang L.C., Noël de Tilly L. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):674–678. doi: 10.1136/bjo.2005.086769
18. Gupta N., Yücel Y.H. Brain changes in glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13 Suppl 3:32–5. doi: 10.1177/112067210301303s06
19. Gupta N., Yücel Y.H. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(2):110–114. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
20. Alekseev V., Gazizova I. Neurodegenerative changes in patients with primary open-angle glaucoma. *Practical Medicine*. 2012;4:154–156. (in Russian)
21. Gazizova I. *The brain and primary open-angle glaucoma*. St. Petersburg: CI Edition Publ., 2013; 145 p. (in Russian)
22. Brown H.D., Woodall R.L., Kitching R.E. Using magnetic resonance imaging to assess visual deficits: a review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36(3):240–265. doi: 10.1111/opo.12293
23. Wang J., Zhang Y., Meng X. Application of diffusion tensor imaging technology in glaucoma diagnosis. *Front Neurosci*. 2023;17:1125638. doi: 10.3389/fnins.2023.1125638
24. Franceschiello B., Rumac S., Hilbert T. Hi-Fi fMRI: high-resolution, fast-sampled and sub-second whole-brain functional MRI at 3T in humans. *bioRxiv*. 2023;15. doi: 10.1101/2023.05.13.540663
25. Neacsu A.M., Ferechide D. Glaucoma – a neurodegenerative disease with cerebral neuroconnectivity elements. *Rom J Ophthalmol*. 2022;66(3):219–224. doi: 10.22336/rjo.2022.43
26. Alhagaa A.A., Rehab H.M. Primary open-angle glaucoma: does the pathology extend beyond the eye? *Delta Journal of Ophthalmology*. 2022;21(3):16. doi: 10.4103/djo.djo_33_21
27. Giorgio A., Zhang J., Costantino F. Diffuse brain damage in normal tension glaucoma. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(1):532–541. doi: 10.1002/hbm.23862
28. Chen W., Zhang L., Xu Y.G. Primary angle-closure glaucomas disturb regional spontaneous brain activity in the visual pathway: an fMRI study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1409–1417. doi: 10.2147/NDT.S134258
29. Boucard C.C., Hoogduin J.M., van der Grond J. Occipital proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) reveals normal metabolite concentrations in retinal visual field defects. *PLoS One*. 2007;2(2):e222. doi: 10.1371/journal.pone.0000222
30. Stroman G.A., Stewart W.C., Golnik K.C. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(2):168–172. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020050027
31. Yüksel N., Anik Y., Altıntaş O. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Ophthalmologica*. 2006;220:125–130.
32. Boucard C.C., Hernowo A.T., Maguire R.P. Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain*. 2009;132(Pt 7):1898–1906. doi: 10.1093/brain/awp119



33. Iba-Zizen M.T., Istoc A., Cabanis E.A. The results of MRI exploration of glaucoma patients: what are the benefits? *J Fr Ophthalmol.* 2008;31(6 Pt 2):2524-8.
34. Fedulov A., Rozhko Yu., Marchenko L. Neuroimaging patterns of the brain in glaucoma. *Ophthalmology in Belarus.* 2010;1(4):75-83. (in Russian)
35. Nuzzi R., Dallorto L., Rolle T. Changes of visual pathway and brain connectivity in glaucoma: a systematic review. *Front Neurosci.* 2018;12:363. doi: 10.3389/fnins.2018.00363
36. Furlanetto R.L., Teixeira S.H., Gracitelli C.P.B. Structural and functional analyses of the optic nerve and lateral geniculate nucleus in glaucoma. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194038. doi: 10.1371/journal.pone.0194038
37. Chen Z., Wang J., Lin F. Correlation between lateral geniculate nucleus atrophy and damage to the optic disc in glaucoma. *J Neuroradiol.* 2013;40(4):281-287. doi: 10.1016/j.neurad.2012.10.004
38. Hu H.J., Chang Y.L., Dai Y.Y. Magnetic resonance imaging assessment of the lateral geniculate nucleus volume and height in patients with glaucoma: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2023;16(4):638-644. doi: 10.18240/ijo.2023.04.19
39. Dai H., Mu K.T., Qi J.P. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(7):1347-1353. doi: 10.3174/ajnr.A2486
40. Kosior-Jarecka E., Pankowska A., Polt P. Volume of lateral geniculate nucleus in patients with glaucoma in 7Tesla MRI. *J Clin Med.* 2020;9(8):2382. doi: 10.3390/jcm9082382
41. Zhang Y.Q., Li J., Xu L. Anterior visual pathway assessment by magnetic resonance imaging in normal-pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):e295-302. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02346.x
42. Calkins D.J., Horner P.J. The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(5):2482-2484. doi: 10.1167/iov.12-9483i
43. Ha Y.W., Jang H., Koh S.B. Reduced brain subcortical volumes in patients with glaucoma: a pilot neuroimaging study using the region-of-interest-based approach. *BMC Neurol.* 2022;22(1):277. doi: 10.1186/s12883-022-02807-x
44. El-Rafei A., Engelhorn T., Wärtges S. Glaucoma classification based on visual pathway analysis using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging.* 2013;31(7):1081-1091. doi: 10.1016/j.mri.2013.01.001
45. Sidek S., Ramli N., Rahmat K. Glaucoma severity affects diffusion tensor imaging (DTI) parameters of the optic nerve and optic radiation. *Eur J Radiol.* 2014;83(8):1437-1441. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.05.014
46. Zhou B., Chen M. MRI images under the optimized registration algorithm for primary open angle glaucoma visual path damage. *Scientific Programming.* 2021;8(9):1-9. doi: 10.1155/2021/4921276
47. Erichev V., Panyushkina L., Novikov I. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of visual pathway neurodegeneration in glaucoma. *Vestn Oftalmol.* 2015;131(2):59-63. doi: 10.17116/oftalma2015131259-63 (in Russian)
48. Boucard C.C., Hanekamp S., Čurčić-Blake B. Neurodegeneration beyond the primary visual pathways in a population with a high incidence of normal-pressure glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36(3):344-353. doi: 10.1111/opo.12297
49. Frezzotti P., Giorgio A., Toto F. Early changes of brain connectivity in primary open angle glaucoma. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(12):4581-4596. doi: 10.1002/hbm.23330
50. Zikou A.K., Kitsos G., Tzarouchi L.C. 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(1):128-134. doi: 10.3174/ajnr.A2714
51. Li S., Li P., Gong H. Intrinsic functional connectivity alterations of the primary visual cortex in primary angle-closure glaucoma patients before and after surgery: a resting-state fMRI study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170598. doi: 10.1371/journal.pone.0170598
52. Li C., Cai P., Shi L. Voxel-based morphometry of the visual-related cortex in primary open angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 2012;37(9):794-802. doi: 10.3109/02713683.2012.683506
53. Ogawa S., Takemura H., Horiguchi H. Multi-contrast magnetic resonance imaging of visual white matter pathways in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63(2):29. doi: 10.1167/iov.63.2.29
54. Cai F., Gao L., Gong H. Network centrality of resting-state fMRI in primary angle-closure glaucoma before and after surgery. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141389. doi: 10.1371/journal.pone.0141389
55. Haykal S., Invernizzi A., Carvalho J. Microstructural visual pathway white matter alterations in primary open-angle glaucoma: a neurite orientation dispersion and density imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43(5):756-763. doi: 10.3174/ajnr.A7495
56. Zhang Q., Shu Y., Li X. Resting-state functional magnetic resonance study of primary open-angle glaucoma based on voxelwise brain network degree centrality. *Neurosci Lett.* 2019;712:134500. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134500
57. Zhou W., Muir E.R., Nagi K.S. Retinotopic fMRI reveals visual dysfunction and functional reorganization in the visual cortex of mild to moderate glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2017;26(5):430-437. doi: 10.1097/JUG.0000000000000641
58. Wang J., Li T., Zhou P. Altered functional connectivity within and between the default model network and the visual network in primary open-angle glaucoma: a resting-state fMRI study. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(4):1154-1163. doi: 10.1007/s11682-016-9597-3
59. Rosa A.M., Silva M.F., Ferreira S. Plasticity in the human visual cortex: an ophthalmology-based perspective. *Biomed Res Int.* 2013;2013:568354. doi: 10.1155/2013/568354
60. Zhang Y., Chen X., Wen G. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) reveals geniculocalcarine and striate area degeneration in primary glaucoma. *PLoS One.* 2013;8(8):e73197. doi: 10.1371/journal.pone.0073197
61. Kiyosawa M., Bosley T.M., Kushner M. Positron emission tomography to study the effect of eye closure and optic nerve damage on human cerebral glucose metabolism. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(2):147-152. doi: 10.1016/0002-9394(89)90009-3
62. Lestak J., Tintera J., Svata Z. 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: 10.5507/bp.2013.038
63. Murai H., Suzuki Y., Kiyosawa M. Cerebral glucose metabolism in the striate cortex positively correlates with fractional anisotropy values of the optic radiation in patients with glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(8):711-719. doi: 10.1111/ceo.12543
64. Gazizova I., Alekseev V., Zainullina S. Positron emission tomography as a method for studying neurocyte metabolism in glaucoma (pilot study). *National Journal of Glaucoma.* 2015;14(3):5-10. (in Russian)
65. Gazizova I., Ryzhkova D., Zainullina S. The first positron emission tomography study of the brain of patients with glaucoma. *NeuroQuantology.* 2020;18(10):6-12. doi: 10.14704/nq.2020.18.10.NQ20226