

С.Ю. Петров, А.А. Антонов, И.А. Новиков, Т.А. Савельева
Методы оценки насыщения кислородом гемоглобина в клинической офтальмологии



МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НАСЫЩЕНИЯ КИСЛОРОДОМ ГЕМОГЛОБИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

С.Ю. Петров¹, А.А. Антонов¹, И.А. Новиков¹, Т.А. Савельева^{2,3}

¹Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

³Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

Резюме

Важным показателем жизнеобеспечения является содержание кислорода в жидкостях и тканях организма. Ряд патологий зрительного анализатора, таких как глаукома, предположительно, имеет сосудистый генез, заключающийся в нарушении кровоснабжения и циркуляции кислорода. Большая часть кислорода переносится кровью в виде химического соединения с гемоглобином. Проходя через капилляры, гемоглобин отдает кислород, превращаясь из оксигенированного в дезоксигенированный. Этот процесс сопровождается изменением спектральных характеристик гемоглобина, что обуславливает цвета артериальной и венозной крови. На различиях в поглощении света разными формами гемоглобина основан фотометрический метод измерения степени насыщения крови кислородом (сатурации). Метод её оценки называют оксиметрией. В медицине наиболее распространена тканевая пульсоксиметрия с оценкой показателя тканевой оксигенации. Степень насыщения гемоглобина кислородом в сосудах глаза является наиболее доступным для неинвазивного исследования в офтальмоскопии и вместе с тем информативным параметром. Многочисленные исследования показали важность этого параметра для диагностики ретинопатий различного генеза, анализа метаболического статуса при гипергликемии, диагностики и контроля в процессе лечения глаукомы и других патологических состояний, сопровождающихся нарушением кровоснабжения тканей глаза.

Отдельным методом оценки концентрации кислорода является измерение давления растворенного кислорода в крови – парциальное давление кислорода. В офтальмологии исследования данного показателя проводят в жидкости передней камеры, оценивая содержание кислорода при ряде офтальмопатий, включающих различные формы глаукомы, при инстилляциях гипотензивных препаратов, а также в стекловидном теле в области диска зрительного нерва при различных уровнях внутриглазного давления.

В настоящее время хорошо развито направление оценки сатурации в сосудах сетчатки – ретинальная оксиметрия, основанная на исследовании поглощения света кровью в зависимости от насыщения гемоглобина кислородом путем анализа спектрального состава света, диффузно-отражённого от сетчатки. Также проводят оксиметрию эписклерально-конъюнктивальной сосудистой сети, позволяющую оценить сатурацию сосудов, принимающих кровь от переднего отрезка глаза, и характеризующую состояние его метаболизма при ряде патологий, а также в процессе лечения.

Ключевые слова: оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, оксиметрия, пульсоксиметрия, парциальное давление кислорода, ретинальная оксиметрия, сатурация.

Для цитирования: Петров С.Ю., Антонов А.А., Новиков И.А., Савельева Т.А. Методы оценки насыщения кислородом гемоглобина в клинической офтальмологии // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 35–43.

Контакты: Петров С.Ю., e-mail: post@glaucomajournal.ru

TECHNIQUES OF EVALUATION OF HEMOGLOBIN OXYGEN SATURATION IN CLINICAL OPHTHALMOLOGY

Petrov S.Yu.¹, Antonov A.A.¹, Novikov I.A.¹, Savelieva T.A.^{2,3}

¹The Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

²General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

Abstract

Oxygen content in body fluids and tissues is an important indicator of life support functions. A number of ocular pathologies, e.g. glaucoma, are of presumable vascular origin which means altered blood supply and oxygen circulation. Most oxygen is transported in the blood in the association with hemoglobin. When passing through the capillaries, hemoglobin releases oxygen, converting from oxygenated form to deoxygenated form. This process is accompanied by the changes in spectral characteristics of hemoglobin which result in different colors of arterial and venous blood. Photometric technique for the measurement of oxygen saturation in blood is based on the differences in light absorption by different forms of hemoglobin. The measurement of saturation is called oximetry. Pulse oximetry with assessment of tissue oxygenation is the most commonly used method in medicine. The degree of hemoglobin oxygen saturation in the eye blood vessels is the most accessible for noninvasive studies during ophthalmoscopy and informative. Numerous studies showed the importance of this parameter for the diagnosis of retinopathy of various genesis, metabolic status analysis in hyperglycemia, diagnosis and control of treatment of glaucoma and other diseases involving alterations in eye blood supply.

The specific method for evaluation of oxygen concentration is the measurement of pressure of oxygen dissolved in the blood, i.e. partial pressure of oxygen. In ophthalmological practice, this parameter is measured in anterior chamber fluid evaluating oxygen level for several ophthalmopathies including different forms of glaucoma, for instillations of hypotensive eye drops as well as in vitreous body near to the optic disc under various levels of intraocular pressure.

Currently, monitoring of oxygen saturation in retinal blood vessels, i.e. retinal oximetry, is well developed. This technique is based on the assessment of light absorption by blood depending on hemoglobin saturation with oxygen by analyzing spectral composition of light diffusively reflected from the retina. Oximetry of bulbar conjunctival and episcleral microvasculature can be also performed allowing for the evaluation of oxygen saturation in vessels which collect blood from the anterior segment and the characterization of anterior segment metabolism in a number of ocular pathologies and in the course of the treatment.

Key words: oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, oximetry, pulse oximetry, oxygen partial pressure, retinal oximetry, saturation.

For citations: Petrov S.Yu., Antonov A.A., Novikov I.A., Savelieva T.A. Techniques of evaluation of hemoglobin oxygen saturation in clinical ophthalmology, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 4, pp. 35–43 (in Russian).

Contacts: Petrov S.Yu., e-mail: post@glaucomajournal.ru

Введение

В 1872 г. известный немецкий физиолог E.F. Pflüger писал: «...главная тайна регуляции количества кислорода, потребляемого организмом, заключается в том, что оно определяется только самой клеткой... Содержание кислорода в артериальной крови, давление в аорте, скорость кровотока, тип дыхания – все они второстепенны и подчинены одной цели – обслуживанию клеток...» [1]. Кислородный баланс является ключевым показателем жизнеобеспечения. Адекватное поступление кислорода к тканям – важнейшее условие поддержания их функциональной активности.

Многие патологии зрительного анализатора, предположительно, имеют сосудистый патогенез, заключающийся в нарушении кровоснабжения и циркуляции сосудистого и тканевого кислорода. Так, согласно сосудистой теории, глаукомная оптическая нейропатия является следствием недостаточности кровоснабжения из-за повышения офтальмотонуса или иных причин, способствующих нарушению внутриглазного кровотока. Согласно результатам ряда исследований, при глаукоме имеет место снижение перфузии глаза по сравнению с нормой. Тот факт, что нарушение внутриглазного кровотока зачастую предшествует повреждению зрительного нерва, а при глаукоме кровоток может быть снижен и в других местах в организме, свидетельствует о том, что нарушение кислородного обмена, как минимум, в некоторых случаях может являться первичным [2].

Методы спектрального анализа являются высокоточными и неинвазивными, что обуславливает интерес к ним в приложении к оксиметрии тканей переднего отрезка глаза, сетчатки и прилегающих тканей. Однако их применение к биологическим средам, характеризующимся неоднородностью, значительными светорассеивающими свойствами и сложным составом хромофоров, приводящими к уширению и перекрытию спектральных линий, наложению эффектов рассеяния и поглощения при анализе диффузно-отраженного от тканей глаза излучения, представляет собой нетри-

виальную задачу. Первые работы по спектральному анализу тканей глазного дна были посвящены сопряжению существовавших на тот момент офтальмоскопических систем со стандартными спектрометрами, и это направление продолжает развиваться ввиду большого разнообразия хромофоров и флуорофоров, содержащихся в тканях глазного дна, что затрудняет точный количественный анализ концентрации гемоглобина в оксигенированной и редуцированной форме в сосудах сетчатки. Параллельное направление исследований посвящено развитию систем мульти-спектральной визуализации, в которых отдается предпочтение одновременному анализу всей поверхности исследуемого участка ткани за счет понижения спектрального разрешения системы. В настоящей статье представлен обзор существующих методик оксиметрии в офтальмологии и рассмотрены исторические предпосылки к их развитию.

Принципы и методы исследования насыщения крови кислородом

Большая часть кислорода (O_2) в организме млекопитающих и человека переносится кровью в виде химического соединения с гемоглобином (Hb). В крови O_2 переносится в двух формах: связанный с гемоглобином (98%) и растворенный в плазме (2%). Количество физически растворенного в крови кислорода не играет значимой роли в его транспорте [3]. Гемоглобин обладает двумя свойствами, которые позволяют ему быть идеальным переносчиком кислорода: способностью присоединять кислород и отдавать его. Эти реакции протекают очень быстро – так, время полунасыщения гемоглобина кислородом составляет около 3 мс. Проходя через тканевые капилляры, гемоглобин отдает кислород, превращаясь при этом из оксигенированного (окси-гемоглобин, O_2Hb или HbO_2) в дезоксигенированный гемоглобин (дезоксигемоглобин, восстановленный или редуцированный гемоглобин, Hb или HHb). Этот процесс сопровождается изменением спектральных

характеристик гемоглобина, что обуславливает цвета артериальной и венозной крови [4].

Оксигемоглобин – полностью оксигенированный гемоглобин, каждая молекула которого содержит четыре молекулы кислорода. Оксигемоглобин хорошо рассеивает красный свет (и потому сам имеет красный цвет), но поглощает инфракрасное излучение. Дезоксигемоглобин не содержит кислорода, имеет темно-вишневый цвет, интенсивно поглощает красный свет с длиной волны 620–680 нм [5]. На различиях поглощения света Hb и O₂Hb основан фотометрический метод измерения степени насыщения крови кислородом.

Насыщение кислородом гемоглобина называют сатурацией (SO₂, SatO₂, O₂Sat), а ее индекс выражают в процентах. Нормой сатурации артериальной крови (SaO₂) считают 95–100%, а венозной (SvO₂) – 75%. При индексе SaO₂ в 94% развивается гипоксия, при его снижении до 90% пациент нуждается в экстренной помощи. Для измерения кислородной сатурации крови проводят оксиметрию (гемоксиметрию, оксиметрию).

Первая попытка оксиметрии относится к 1874 г., когда К. von Vierordt, известный также изобретением сфигмографа, обнаружил, что поток красного света, проходя через кисть, ослабевает после наложения жгута [6]. В 30–60-х гг. нашего века были предприняты попытки создать устройство для быстрого выявления гипоксемии: прибор Карла Мэттеса (Лейпциг, 1936 г.), гемоксиметр Глена Милликана (Кембридж, 1940 г.). Широкому распространению гемоксиметров в те годы препятствовала низкая ценность результатов, поскольку световой поток, проходя через ткани, встречает на своем пути не только артериальную, но также венозную и капиллярную кровь, а значит, результат измерения зависит как от насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, так и от состояния периферического кровотока и метаболизма тканей. В 1972 г. Т. Аоуаги обнаружил, что по колебаниям абсорбции света, вызванной пульсацией артериол, можно рассчитать оксигенацию именно артериальной крови (пульсоксиметр OLV-5100, 1975) [7]. В 1977 г. был выпущен пульсоксиметр Oximet MET-1471 (Minolta, Япония) со стекловолоконным кабелем, передающим световые потоки светодиодов от монитора к пальцевому датчику. Через несколько лет S. Wilber использовал принцип Т. Аоуаги, но взял в качестве источников излучения светодиоды, что позволило создать легкий и компактный ушной датчик. К 1990 г. выпуском пульсоксиметров занимались уже более 30 фирм [5].

В зависимости от исследуемой зоны тела пациента клиническая оксиметрия разделяется на церебральную, висцеральную и собственно тканевую оксиметрию, описанную выше. Церебральная оксиметрия

применяется во время анестезии и при критических состояниях для анализа насыщения тканей головного мозга кислородом [8]. Использование висцеральной оксиметрии актуально в детской практике [9]. Тканевая пульсоксиметрия с оценкой показателя тканевой оксигенации (StO₂, %) получила широкое распространение в различных областях клинической медицины. Показатель оксигенации периферических тканей помимо баланса доставки и потребления кислорода отражает состояние кровотока в микроциркуляторном русле.

Отдельным методом оценки концентрации кислорода является методика измерения напряжения или давления растворенного кислорода в крови – парциального давления кислорода (PO₂) [10]. Снижение PO₂ в клинике может происходить вследствие снижения вентиляции легких и нарушения кровотока в сердце или легких. Нормальные значения PO₂ составляют 80–105 мм рт. ст. или 10,7–14,0 кПа (чтобы перевести значения PO₂ из мм рт. ст. в кПа, величины в мм рт. ст. умножают на 0,133). Метод определения PO₂ непосредственно в условиях *in vivo* был описан в 50-х гг. прошлого столетия [11]. Измерения напряжения кислорода проводили при помощи полярографического электрода/зонда Леланда Кларка. Принцип полярографического метода основан на диффузии кислорода, растворенного в среде, в которую помещен зонд, через кислород-проницаемую мембрану зонда в электролитный раствор внутри трубки зонда с последующей химической реакцией образования гидроксильных ионов. Данная химическая реакция приводит к появлению электрического тока, величина которого прямо пропорциональна концентрации кислорода в растворе электролита внутри зонда. В офтальмологии полярографические зонды погружали во влагу передней камеры (ВПК), оценивая величину PO₂ в различных ее зонах при офтальмопатологии, а также под воздействием ряда препаратов. Также было показано, что спектр поглощения гемоглобина изменяется с изменением величины парциального давления кислорода, что может быть использовано для спектроскопического измерения PO₂ [12].

Исследования оксигенации в офтальмологии

Парциальное давление кислорода

Первые отечественные экспериментальные работы, оценивающие SO₂ и PO₂ применительно к офтальмологии, проводились в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца в лаборатории клинической физиологии зрения под руководством А.А. Яковлева. Исследования 1964–1971 гг. касались транспорта кислорода в переднем отрезке глаза. Изучая влияние миотиков на оксигенацию тканей глаза методом полярографии в эксперименте, А.А. Яковлев

и С.В. Шолохов в 1967 г. установили, что после инстилляций 2%-го раствора пилокарпина возникает тканевая гипоксия радужки и цилиарного тела в течение 20 мин. После инстилляций 0,013%-го раствора фосфакола длительность гипоксии составляла 50 мин. Отрицательное влияние фосфакола и других антихолинэстеразных препаратов на тканевую обмен глаза послужило причиной прекращения их применения в клинической практике [13].

Первые зарубежные работы по экспериментальному определению PO_2 в ВПК принадлежат F.O. Drenckhahn (1958 г.), K.W. Jacobi (1966 г.) и J.K. Wegener (1971 г.) [14–16]. В 1974 г. E. Roetman продемонстрировал наличие градиента PO_2 в различных отделах передней камеры [17]. В 1986–1987 гг. V. Pakalnis продолжил исследования А.А. Яковлева по влиянию препаратов на индекс PO_2 [18]. Группа немецких офтальмологов исследовала PO_2 в норме и при псевдоэкзофолиативном синдроме [19].

Сатурация кислородом системы глазного кровотока

Тканевая пульсоксиметрия

С конца 1950-х гг. ЛПО «Красногвардеец» приступило к серийному выпуску модифицированного «Оксигеометра 036 М» с ушным датчиком, сделав тему оксиметрии весьма популярной в советской медицинской науке. Оксигеометр представлял собой автоматический электронный потенциометр, работающий от фотоэлектрического ушного датчика. Пионером отечественных исследований сатурации в офтальмологии стал коллектив под руководством директора НИИ глазных болезней им. Гельмгольца К.В. Трутневой. Ссылаясь на работы А.А. Яковлева, установившего в эксперименте снижение оксигенации в глазу, и G. Cristini (1954 г.) [20], впервые выявившего снижение оксигенации в глазах больных глаукомой, авторы опубликовали результаты многочисленных исследований общей сатурации при глаукоме, установив наличие общей гипоксемии, коррелирующей со стадией заболевания [21–24].

Лабораторный анализ сатурации

С конца 1950-х гг. в международную лабораторную практику поступили профессиональные анализаторы газов, в т.ч. для оксиметрии, что стимулировало экспериментальные исследования сатурации крови в офтальмологии.

Ряд авторов анализировал сатурацию в крови, взятой из передних цилиарных вен собак и свиней, вортикозных вен кошек и кроликов (B.E. Cohan, 1963 г.; S.S. Elgin, 1964 г.; A. Alm, 1970 г.; P. Tornquist, 1979 г.) [25–28]. В 1984 г. список зарубежных исследователей пополнил сотрудник лаборатории патофизиологии и биохимии глаза НИИ глазных болезней им. Гель-

мгольца Э.Г. Гамм, исследовавший влияние пилокарпина, тимолола и адреналина на сатурацию крови в вортикозных венах кроликов с помощью оксигеометра OSM-2 (Radiometer, Дания) [29].

Ретинальная оксиметрия

Принцип ретинальной оксиметрии основан на исследовании поглощения света кровью в зависимости от насыщения гемоглобина кислородом путем анализа спектрального состава света, диффузно-отраженного от сетчатки. Известно, что светопропускание раствора снижается с увеличением концентрации поглотителя (закон Бугера-Ламберта-Бэра). Зная показатель поглощения (коэффициент экстинкции) для вещества и длину пути, проходимого светом с определенной длиной волны, можно определить его концентрацию. Если рассчитать логарифм отношения яркостей падающего и проходящего света, можно определить оптическую плотность, как особую характеристику раствора. Это справедливо для геометрии измерений в проходящем свете. При регистрации света, диффузно-отраженного назад от объекта, а именно такова геометрия измерений в ретинальной оксиметрии, используется модификация закона Бугера-Ламберта-Бэра, учитывающая положительный вклад рассеяния в измеряемый сигнал [30]. Из спектра диффузно-отраженного от сетчатки света выделяют поглощающую компоненту, которую раскладывают на спектры поглощения отдельных хромофоров. Сетчатка в общем случае характеризуется достаточно сложным хромофорным составом, однако при рассмотрении достаточно узких спектральных диапазонов он может быть сокращен до нескольких компонентов, из которых выделяют два: окси- и дезоксигемоглобин. Результаты достигают, изучая поглощение света на длинах волн, где их показатель поглощения отличается, в сравнении с точкой равного поглощения (изобестической). На точность измерения влияют строение сосудистой стенки, движение клеток крови, их количество и распределение ретинального пигмента. Установлено, что наиболее достоверные результаты получаются при исследовании в зеленом диапазоне оптического спектра, а также в окне биологической прозрачности (красный и ближний инфракрасный диапазоны) [31]. В этих диапазонах спектра поглощение гемоглобина превалирует над поглощением других тканевых хромофоров и при этом наблюдаются существенные различия в спектрах окси- и дезоксигемоглобина.

Первые шаги в ретинальной оксиметрии были сделаны в 1959 г. J. Nickam, применившим фотометрию сосудов глазного дна для расчета сатурации [32]. Базовым методом служило измерение интенсивности отраженного света различных длин волн от ретинальных сосудов с помощью модифицированной

фундус-камеры [33, 34]. В 1988 г. F.C. Delori применил 3-волновую спектрофотометрию отраженного света для измерения сатурации гемоглобина кислородом [35]. Сама 3-волновая модель была впервые описана R.N. Pittman и B.R. Duling [36]. Для исследования используются две изобестические и одна характерная точки спектра, что позволяет учесть эффект рассеяния света эритроцитами. J.S. Tiedeman использовал цифровую систему обработки изображений для определения ретинальных сосудов, в ней отражение света двух длин волн анализируется с выявлением минимума яркости [37]. В 1972 г. Т. Аоуаги разработал концепцию тканевой пульсоксиметрии [7], основываясь на предположении о существовании разницы в поглощении красного и инфракрасного спектров для расчета сатурации, что в 1993 г. позволило J.P. de Kock разработать метод непрерывного измерения ретинальной сатурации [38]. D. Schweitzer в 2001 г. предложил оценивать сатурацию по спектрально-разрешенным изображениям в диапазоне от 510 нм до 586 нм с учетом прошедшего через сетчатку и подвергнувшегося внутреннему отражению света, причем было показано, что спектр диффузно-отраженного излучения зависит от толщины слоя, содержащего гемоглобин, только в том спектральном диапазоне, в котором преобладает поглощение, в то время как в окне биологической прозрачности эта зависимость не наблюдается [39]. Той же группой авторов был предложен метод, компенсирующий влияние поглощения и рассеяния, не обусловленных гемоглобином, на регистрируемые спектры крови [40]. Для этого они проводили корректировку по трем изобестическим точкам на длинах волн 522 нм, 569 нм и 586 нм. В 2004 г. G.H. Halldorsson с соавт. предложили метод автоматической регистрации спектрофотометрических изображений сетчатки и развили его два года спустя [41]. Для регистрации изображений использовалась фундус-камера с оптическим мультиплексором, разделяющим изображение с помощью узкополосных фильтров по четырем длинам волн: 542 нм, 558 нм, 586 нм и 605 нм. В 2005 г. Н. Narasimha-Iyer и J.M. Beach [42] предложили метод автоматического вычисления сатурации вдоль сосудов сетчатки по спектрально-разрешенным изображениям на двух длинах волн: 570 нм и 600 нм. Метод включал в себя алгоритм автоматического трекинга сосудов, определения их геометрических характеристик и топологии. При вычислении оптической плотности сосуда в качестве референтного сигнала принималась яркость фона в его окрестности, что является довольно сильным допущением. K.R. Deninghof и соавт. предложили использовать для анализа сатурации гемоглобина сдвиг локального минимума поглощения с 475 нм до 510 нм при переходе из редуцированного в оксигенированное состояние [43, 44]. Однако переход в более коротковолновую область

in vivo чреват понижением специфичности ввиду наложения спектров поглощения других хромофоров. В 2007 г. I. Alabboud и соавт. предложили метод спектрально-разрешенной визуализации сетчатки с использованием жидкокристаллического перестраиваемого фильтра, интегрированного в систему освещения [45]. Такой подход является достаточно универсальным, поскольку может обеспечить регистрацию изображений для большого числа длин волн (гиперспектральная визуализация), однако в этом случае возможна только последовательная регистрация изображений в отличие от ее одновременной регистрации при использовании оптического мультиплексирования, что замедляет процедуру и приводит к появлению сдвиговых артефактов из-за произвольных движений глаза. Установка фильтров в осветительную систему также не влияет на фоновое освещение, что повышает требования к затемнению кабинета, в котором осуществляется регистрация изображений. В 2007 г. W.R. Johnson предложил оценивать SatO₂ сетчатки с помощью гиперспектральных изображений в области от 450 нм до 700 нм в 50 узких спектральных диапазонах с построением пространственно-спектральных данных с построением карт насыщения кислородом [46]. Тем не менее, для картирования сатурации использовались данные на трех длинах волн, что говорит о некоторой избыточности гиперспектральных систем для этого приложения, не отменяя их ценности для широкого ряда других задач. Описанные спектрофотометрические принципы измерения индекса SatO₂ сосудов сетчатки нашли отражение в серийном ретинальном оксиметре «Охумар Т1» (Исландия). В ряде клинических исследований прибор продемонстрировал удовлетворительную повторяемость результатов, хотя их клиническое значение еще предстоит оценить [47].

Группа ученых из Института оптики и электроники (Китай) предложила метод ретинальной оксиметрии малых сосудов (<50 мкм) [48] с использованием конфокального лазерного офтальмоскопа на основе адаптивной оптики на длинах волн 680 нм и 796 нм [49, 50]. Проблема анализа мелких сосудов обусловлена ограничением пространственного разрешения стандартных систем визуализации глазного дна из-за aberrаций структур глаза, лежащих на пути к сетчатке. Адаптивная оптика позволяет решить эту проблему. Основанием для этого подхода явились две разработки. В 1981 г. R.H. Webb и G.W. Hughes предложили использовать для ретинальной оксиметрии сканирующий лазерный конфокальный микроскоп [51]. А в 1997 г. J. Liang и соавт. предложили использовать адаптивную оптику для коррекции монохроматических aberrаций фундус-камеры [52].

В настоящий момент вопрос количества используемых длин волн, порядка и способа регистрации

изображений для визуализации оксигенации гемоглобина в сосудах глаза не является однозначным, используются как мультиспектральные системы с двумя-тремя характерными длинами волн, так и гиперспектральные [53–58]. Решение в пользу какого-то подхода принимается в зависимости от диагностических целей.

Оксиметрия эписклерально-конъюнктивальной сосудистой сети

Принцип пульсоксиметрии, основанный на сквозном просвечивании тканей, и громоздкие датчики делают невозможной оценку оксигенации, локальное измерение сатурации на небольшом поверхностном участке глазного яблока и век. С другой стороны, бульбарная конъюнктивитива и эписклеральные сосуды хорошо доступны для визуализации. Локализация эписклеральных сосудов под слоем субконъюнктивы несколько снижает объективность потенциальных исследований. Напротив, сосуды бульбарной конъюнктивы, представленные многочисленными артериолами, венами, и капиллярами, располагаются в поверхностных слоях конъюнктивы, представляя ее уникальность, как одного из немногих участков в организме человека, доступных для прямой и неинвазивной визуализации циркуляции крови [59].

С 2008 г. группой исследователей НИИ глазных болезней РАМН совместно с Центром естественнонаучных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН была разработана и апроби-

рована в эксперименте и клинике методика, позволяющая проводить оценку относительной концентрации общего гемоглобина и оксигенации в визуализируемом микроциркуляторном русле переднего отрезка глаза и век при условии либо хорошей васкуляризации исследуемого участка, либо наличия достаточно крупного сосуда. Основными преимуществами методики явился принцип спектрального анализа диффузно отраженного света, адаптирующий метод для офтальмологии; ограничение глубины просвечивания склерой, что позволило оценивать оксигенацию только поверхностных тканей и сосудов; а также микродатчик, позволяющий проводить исследования на небольшом участке, вплоть до эписклеральных сосудов [60, 61].

Заключение

Длительная история и разнообразие методов исследования кислорода в метаболизме зрительного анализатора свидетельствуют о важной роли кислородного баланса в обеспечении нормального функционирования глаза. Оценка сатурации кислорода в сосудах сетчатки, увеального тракта и тканях переднего отрезка, парциальное давление кислорода во влаге передней камеры и стекловидном теле – каждый из этих показателей с одной стороны является маркером состояния глазного метаболизма, с другой – указателем направления терапии. Несмотря на большой объем научных работ, проведенных в мире, в настоящее время есть понимание широких перспектив для будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pflüger E.F.W. // Arch Gesamte Physiol. – 1872. – Vol. 6. – P. 43.
2. Mozaffarieh M., Grieshaber M.C., Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma // *Molecular vision*. – 2008. – Vol. 14. – P. 224-233.
3. Кузьков В.В., Киров М.Ю., Сметкин А.А. Мониторинг венозной сатурации. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. – Архангельск: СГМУ, 2008. – С. 193-207.
4. Zijlstra W.G., Buursma A., van Assendelft O.W. Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin: determination and application. – Utrecht, Boston: VSP, 2000. – 368 p.
5. Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия. – Москва: Издательство БИНОМ, 2000. – 301 с.
6. Vierordt K. Die quantitative Spektralanalyse in ihrer Anwendung auf Physiologie, Physik, Chemie und Technologie. – Tübingen: H. Laupp'sche Buchhandlung, 1876.
7. Severinghaus J.W. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry // *Anesthesia and analgesia*. – 2007. – Vol. 105, Suppl. 6. – P. 1-4.
8. Harvey L., Edmonds Jr. Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2006. – Vol. 20, No. 3. – P. 445-449.
9. Cortez J., Gupta M., Amaram A., et al. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2011. – Vol. 24, No. 4. – P. 574-582.

REFERENCES

1. Pflüger E.F.W., *Arch Gesamte Physiol.*, 1872, Vol. 6, p. 43.
2. Mozaffarieh M., Grieshaber M.C., Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma, *Molecular vision*, 2008, Vol. 14, pp. 224-233.
3. Kuz'kov V.V., Kirov M.Yu., Smetkin A.A. Monitoring of venous oxygen saturation. Invasive monitoring of hemodynamics in intensive therapy and anesthesiology, *Arkhangel'sk, SGMU Publ.*, 2008, pp. 193-207.
4. Zijlstra W.G., Buursma A., van Assendelft O.W. Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin: determination and application, *Utrecht, Boston, VSP Publ.*, 2000, 368 p.
5. Shurygin I.A. Respiratory monitoring: pulse oximetry, capnography, oximetry, *Moscow, BINOM Publ.*, 2000, 301 p.
6. Vierordt K. Quantitative spectral analysis applied to physiology, physics, chemistry and technology, *Tübingen, H. Laupp'sche Buchhandlung Publ.*, 1876. (in German).
7. Severinghaus J.W. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry, *Anesthesia and analgesia*, 2007, Vol. 105, Suppl. 6, pp. 1-4.
8. Harvey L., Edmonds Jr. Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring, *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, Vol. 20, No. 3, pp. 445-449.
9. Cortez J., Gupta M., Amaram A., Pizzino J., Sawhney M., Sood B.G. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, Vol. 24, No. 4, pp. 574-582.

10. Clark L.C. Measurement of oxygen tension: a historical perspective // *Crit Care Med.* – 1981. – Vol. 9. – P. 960-962.
11. Stow R.W, Randall B.F. Electrical measurement of the pCO₂ of blood // *Am J Physiol.* – 1954. – Vol. 179. – P. 678 (abs).
12. Liu P, Zhu Z., Zeng C., Nie G. Specific absorption spectra of hemoglobin at different po₂ levels: potential noninvasive method to detect PO₂ in tissues // *J.Biomed.Opt.* – 2012. – Vol. 17, No. 12. – 125002.
13. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. – Москва: «МЕДпресс-информ», 2009. – 512 с.
14. Drenckhahn F.O., Lorenzen U.K. Oxygen pressure in the anterior chamber of the eye and the rate of oxygen saturation of the aqueous humor // *Albrecht von Graefe's Archiv fur Ophthalmologie.* – 1958. – Vol. 160, No. 4. – P. 378-387.
15. Jacobi K.W. Continuous measurement of oxygen partial pressure in the anterior chamber of the living rabbit eye // *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology.* – 1966. – Vol. 169, No. 4. – P. 350-356.
16. Wegener J.K., Moller P.M. Oxygen tension in the anterior chamber of the rabbit eye // *Acta ophthalmologica.* – 1971. – Vol. 49, No. 4. – P. 577-584.
17. Roetman E.L. Oxygen gradients in the anterior chamber of anesthetized rabbits // *Investigative ophthalmology.* – 1974. – Vol. 13, No. 5. – P. 386-389.
18. Pakalnis V.A., Rustgi A.K., Stefansson E., et al. The effect of timolol on anterior-chamber oxygenation // *Annals of ophthalmology.* – 1987. – Vol. 19, No. 8. – P. 298-300.
19. Helbig H., Schlotzer-Schrehardt U., Noske W., et al. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome // *German journal of ophthalmology.* – 1994. – Vol. 3, No. 3. – P. 148-153.
20. Cristini G. Uveal consumption of oxygen in the glaucomatous eye // *Annales d'oculistique.* – 1954. – Vol. 187, No. 5. – P. 401-408.
21. Трутнева К.В., Зарецкая Р.Б., Зубарева Т.В. Оксигенация крови у больных глаукомой // *Вестник офтальмологии.* – 1970. – № 5. – С. 23-28.
22. Новые методы функциональной диагностики в офтальмологии / Под ред. К.В. Трутневой. – Москва, 1973. – С. 112-135.
23. Трутнева К.В., Зарецкая Р.Б., Жданов В.К. Новые возможности объективного комплексного исследования кислородного обмена у больных с глазной патологией // *Вестник офтальмологии.* – 1977. – № 1. – С. 45-50.
24. Зарецкая Р.Б., Трутнева К.В. К механизму нарушения кислородного обмена у больных глаукомой // *Вестник офтальмологии.* – 1978. – № 5. – С. 5-10.
25. Cohan B.E., Cohan S.B. Flow and oxygen saturation of blood in the anterior ciliary vein of the dog eye // *The American journal of physiology.* – 1963. – Vol. 205. – P. 60-66.
26. Elgin S.S. Arteriovenous Oxygen Difference across the Uveal Tract of the Dog Eye // *Investigative ophthalmology.* – 1964. – Vol. 3. – P. 417-426.
27. Alm A., Bill A. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures // *Acta physiologica Scandinavica.* – 1970. – Vol. 80, No. 1. – P. 19-28.
28. Tornquist P., Alm A. Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs // *Acta physiologica Scandinavica.* – 1979. – Vol. 106, No. 3. – P. 351-357.
29. Gamm E.G., Puchkov S.G. Oxygen saturation of blood in the anterior ciliary veins in patients with primary glaucoma // *Acta ophthalmologica.* – 1985. – Vol. 63, No. 4. – P. 408-410.
30. Delpy D.T., Cope M., van der Zee P., et al. Estimation of optical path length through tissue from direct time of flight measurements // *Phys. Med. Biol.* – 1988. – Vol. 33. – P. 1433-1442.
31. Smith M.H. Optimum wavelength combinations for retinal vessel oximetry // *Applied optics.* – 1999. – Vol. 38, No. 1. – P. 258-267.
10. Clark L.C. Measurement of oxygen tension: a historical perspective, *Crit Care Med*, 1981, Vol. 9, pp. 960-962.
11. Stow R.W, Randall B.F. Electrical measurement of the pCO₂ of blood, *Am J Physiol*, 1954, Vol. 179, p. 678.
12. Liu P, Zhu Z., Zeng C., Nie G. Specific absorption spectra of hemoglobin at different po₂ levels: potential noninvasive method to detect PO₂ in tissues, *J.Biomed.Opt.*, 2012, Vol. 17, No. 12, 125002.
13. Morozov V.I., Yakovlev A.A. Pharmacotherapy of eye diseases, *Moscow, MEDpress-inform Publ.*, 2009, 512 p.
14. Drenckhahn F.O., Lorenzen U.K. Oxygen pressure in the anterior chamber of the eye and the rate of oxygen saturation of the aqueous humor, *Albrecht von Graefe's Archiv fur Ophthalmologie*, 1958, Vol. 160, No. 4, pp. 378-387.
15. Jacobi K.W. Continuous measurement of oxygen partial pressure in the anterior chamber of the living rabbit eye, *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 1966, Vol. 169, No. 4, pp. 350-356.
16. Wegener J.K., Moller P.M. Oxygen tension in the anterior chamber of the rabbit eye, *Acta ophthalmologica*, 1971, Vol. 49, No. 4, pp. 577-584.
17. Roetman E.L. Oxygen gradients in the anterior chamber of anesthetized rabbits, *Investigative ophthalmology*, 1974, Vol. 13, No. 5, pp. 386-389.
18. Pakalnis V.A., Rustgi A.K., Stefansson E., Wolbarsht M.L., Landers M.B. The effect of timolol on anterior-chamber oxygenation, *Annals of ophthalmology*, 1987, Vol. 19, No. 8, pp. 298-300.
19. Helbig H., Schlotzer-Schrehardt U., Noske W., Kellner U., Foerster M.N., Naumann G.O. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome, *German journal of ophthalmology*, 1994, Vol. 3, No. 3, pp. 148-153.
20. Cristini G. Uveal consumption of oxygen in the glaucomatous eye, *Annales d'oculistique*, 1954, Vol. 187, No. 5, pp. 401-408.
21. Trutneva K.V., Zaretskaya R.B., Zubareva T.V. Investigations of oxygenation in ophthalmology, *Vestnik oftal'mologii*, 1970, No. 5, pp. 23-28. (in Russian).
22. New methods of functional diagnostics in ophthalmology, by eds. K.V. Trutneva. Moscow, 1973, pp. 112-135.
23. Trutneva K.V., Zaretskaya R.B., Zhdanov V.K. New opportunities of the objective comprehensive study of the oxygen metabolism in patients with ocular pathology, *Vestnik oftal'mologii*, 1977, No. 1, pp. 45-50. (in Russian).
24. Zaretskaya R.B., Trutneva K.V. To mechanism of alteration of oxygen metabolism patients with glaucoma, *Vestnik oftal'mologii*, 1978, No. 5, pp. 5-10. (in Russian).
25. Cohan B.E., Cohan S.B. Flow and oxygen saturation of blood in the anterior ciliary vein of the dog eye, *The American journal of physiology*, 1963, Vol. 205, pp. 60-66.
26. Elgin S.S. Arteriovenous Oxygen Difference across the Uveal Tract of the Dog Eye, *Investigative ophthalmology*, 1964, Vol. 3, pp. 417-426.
27. Alm A., Bill A. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures, *Acta physiologica Scandinavica*, 1970, Vol. 80, No. 1, pp. 19-28.
28. Tornquist P., Alm A. Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs, *Acta physiologica Scandinavica*, 1979, Vol. 106, No. 3, pp. 351-357.
29. Gamm E.G., Puchkov S.G. Oxygen saturation of blood in the anterior ciliary veins in patients with primary glaucoma, *Acta ophthalmologica*, 1985, Vol. 63, No. 4, pp. 408-410.
30. Delpy D.T., Cope M., van der Zee P., Arridge S., Wray S., Wyatt J. Estimation of optical path length through tissue from direct time of flight measurements, *Phys. Med. Biol.*, 1988, Vol. 33, pp. 1433-1442.
31. Smith M.H. Optimum wavelength combinations for retinal vessel oximetry, *Applied optics*, 1999, Vol. 38, No. 1, pp. 258-267.

32. Hickam J.B., Sieker H.O., Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. – 1959. – Vol. 71. – P. 34-44
33. Hickam J.B., Frayser R., Ross J.C. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means // *Circulation*. – 1963. – Vol. 27. – P. 375-385.
34. Delori F.C., Gragoudas E.S., Francisco R., Pruett R.C. Monochromatic ophthalmoscopy and fundus photography. The normal fundus // *Archives of ophthalmology*. – 1977. – Vol. 95, No. 5. – P. 861-868.
35. Delori F.C. Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels // *Appl. Opt.* – 1988. – Vol. 27. – P. 1113-1125.
36. Pittman R.N., Duling B.R. Measurement of percent oxyhemoglobin in the microvasculature // *Journal of applied physiology*. – 1975. – Vol. 38, No. 2. – P. 321-327.
37. Tiedeman J.S., Kirk S.E., Srinivas S., Beach J.M. Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105, No. 1. – P. 31-36.
38. de Kock J.P., Tarassenko L., Glynn C.J., Hill A.R. Reflectance pulse oximetry measurements from the retinal fundus // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. – 1993. – Vol. 40, No. 8. – P. 817-823
39. Schweitzer D., Thamm E., Hammer M., Kraft J. A new method for the measurement of oxygen saturation at the human ocular fundus // *International ophthalmology*. – 2001. – Vol. 23, No. 4-6. – P. 347-353.
40. Hammer M., Thamm E., Schweitzer D. A simple algorithm for in vivo ocular fundus oximetry compensating for non-haemoglobin absorption and scattering // *Physics in medicine and biology*. – 2002. – Vol. 47. – P. 233-238.
41. Hardarson S.H., Harris A., Karlsson R.A., et al. Automatic retinal oximetry // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2006. – Vol. 47. – P. 5011-5016.
42. Narasimha-lyer H., Beach J.M., Khoobehi B., et al. Algorithms for automated oximetry along the retinal vascular tree from dual-wavelength fundus images // *Journal of Biomedical Optics*. – 2005. – Vol. 10(5). – 054013.
43. Denninghoff K.R., Chipman R.A., Hillman L.W. Oxyhemoglobin saturation measurements by green spectral shift // *Optics letters*. – 2006. – Vol. 31, No. 7. – P. 924-926.
44. Denninghoff K.R., Sieluzycza K.B., Hendryx J.K., et al. Retinal oximeter for the blue-green oximetry technique // *Journal of biomedical optics*. – 2011. – Vol. 16(10). – 107004.
45. Alabboud I., Muyo G., Gorman A., et al. New spectral imaging techniques for blood oximetry retina // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 2007. – Vol. 6631.
46. Johnson W.R., Wilson D.W., Fink W., et al. Snapshot hyperspectral imaging in ophthalmology // *Journal of biomedical optics*. – 2007. – Vol. 12(1). – 014036.
47. Palsson O., Geirsdottir A., Hardarson S.H., et al. Retinal oximetry images must be standardized: a methodological analysis // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2012. – Vol. 53, No. 4. – P. 1729-1733.
48. Li H., Lu J., Shi G., Zhang Y. Measurement of oxygen saturation in small retinal vessels with adaptive optics confocal scanning laser ophthalmoscope // *J. Biomed. Opt.* – 2011. – Vol. 11, No. 16. – 110504.
49. Roorda A., Romero-Borja F., Donnelly III W.J., et al. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy // *Opt. Express*. – 2002. – Vol. 10, No. 9. – P. 405-412.
50. Li H., Lu J., Shi G., Zhang Y. Tracking features in retinal images of adaptive optics confocal scanning laser ophthalmoscope using KLT-SIFT algorithm // *Biomed. Opt. Express*. – 2010. – Vol. 1, No. 1. – P. 31-40.
51. Webb R.H., Hughes G.W. Scanning laser ophthalmoscope // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 1981. – Vol. 28. – P. 488-492.
52. Liang J., Williams D.R., Miller D.T. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics // *Journal of the Optical Society of America A*. – 1997. – Vol. 14, No. 11. – P. 2884-2892.
32. Hickam J.B., Sieker H.O., Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man, *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, Vol. 71, pp. 34-44.
33. Hickam J.B., Frayser R., Ross J.C. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means, *Circulation*, 1963, Vol. 27, pp. 375-385.
34. Delori F.C., Gragoudas E.S., Francisco R., Pruett R.C. Monochromatic ophthalmoscopy and fundus photography. The normal fundus, *Archives of ophthalmology*, 1977, Vol. 95, No. 5, pp. 861-868.
35. Delori F.C. Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels, *Appl. Opt.*, 1988, Vol. 27, pp. 1113-1125.
36. Pittman R.N., Duling B.R. Measurement of percent oxyhemoglobin in the microvasculature, *Journal of applied physiology*, 1975, Vol. 38, No. 2, pp. 321-327.
37. Tiedeman J.S., Kirk S.E., Srinivas S., Beach J.M. Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy, *Ophthalmology*, 1998, Vol. 105, No. 1, pp. 31-36.
38. de Kock J.P., Tarassenko L., Glynn C.J., Hill A.R. Reflectance pulse oximetry measurements from the retinal fundus, *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 1993, Vol. 40, No. 8, pp. 817-823.
39. Schweitzer D., Thamm E., Hammer M., Kraft J. A new method for the measurement of oxygen saturation at the human ocular fundus, *International ophthalmology*, 2001, Vol. 23, No. 4-6, pp. 347-353.
40. Hammer M., Thamm E., Schweitzer D. A simple algorithm for in vivo ocular fundus oximetry compensating for non-haemoglobin absorption and scattering, *Physics in medicine and biology*, 2002, Vol. 47, pp. 233-238.
41. Hardarson S.H., Harris A., Karlsson R.A., Halldorsson G.H., Kagemann L., Rechtman E., Zoega G.M., Eysteinnsson T., Benediktsson J.A., Thorsteinsson A., Jensen P.K., Beach J., Stefánsson E. Automatic retinal oximetry, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2006, Vol. 47, pp. 5011-5016.
42. Narasimha-lyer H., Beach J.M., Khoobehi B., Kawano H., Roysam B. Algorithms for automated oximetry along the retinal vascular tree from dual-wavelength fundus images, *Journal of Biomedical Optics*, 2005, Vol. 10(5), 054013.
43. Denninghoff K.R., Chipman R.A., Hillman L.W. Oxyhemoglobin saturation measurements by green spectral shift, *Optics letters*, 2006, Vol. 31, No. 7, pp. 924-926.
44. Denninghoff K.R., Sieluzycza K.B., Hendryx J.K., Ririe T.J., Deluca L., Chipman R.A. Retinal oximeter for the blue-green oximetry technique, *Journal of biomedical optics*, 2011, Vol. 16(10), 107004.
45. Alabboud I., Muyo G., Gorman A., Mordant D., McNaught A., Petres C., Petillot Y.R., Harvey A.R. New spectral imaging techniques for blood oximetry retina, *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 2007, Vol. 6631.
46. Johnson W.R., Wilson D.W., Fink W., Humayun M., Bearman G. Snapshot hyperspectral imaging in ophthalmology, *Journal of biomedical optics*, 2007, Vol. 12(1), 014036.
47. Palsson O., Geirsdottir A., Hardarson S.H., Olafsdottir O.B., Kristjansdottir J.V., Stefánsson E. Retinal oximetry images must be standardized: a methodological analysis, *Investigative ophthalmology & visual science*, 2012, Vol. 53, No. 4, pp. 1729-1733.
48. Li H., Lu J., Shi G., Zhang Y. Measurement of oxygen saturation in small retinal vessels with adaptive optics confocal scanning laser ophthalmoscope, *J. Biomed. Opt.*, 2011, Vol. 11, No. 16, 110504.
49. Roorda A., Romero-Borja F., Donnelly III W.J., Queener H., Hebert T.J., Campbell M.C.W. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy, *Opt. Express*, 2002, Vol. 10, No. 9, pp. 405-412.
50. Li H., Lu J., Shi G., Zhang Y. Tracking features in retinal images of adaptive optics confocal scanning laser ophthalmoscope using KLT-SIFT algorithm, *Biomed. Opt. Express*, 2010, Vol. 1, No. 1, pp. 31-40.
51. Webb R.H., Hughes G.W. Scanning laser ophthalmoscope, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1981, Vol. 28, pp. 488-492.
52. Liang J., Williams D.R., Miller D.T. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics, *Journal of the Optical Society of America A*, 1997, Vol. 14, No. 11, pp. 2884-2892.

53. Ashman R.A., Reinholz F., Eikelboom R.H. Oximetry with a multiple wavelength SLO // *International ophthalmology*. – 2001. – Vol. 23, No. 4-6. – P. 343-346.
54. Mordant D.J., Al-Abboud I., Muyo G., et al. Spectral imaging of the retina // *Eye (London, England)*. – 2011. – Vol. 25, No. 3. – P. 309-320.
55. Patel C.K., Fung T.H., Muqit M.M., et al. Non-contact ultra-widefield imaging of retinopathy of prematurity using the Optos dual wavelength scanning laser ophthalmoscope // *Eye (London, England)*. – 2013. – Vol. 27, No. 5. – P. 589-596.
56. Kristjansdottir J.V., Hardarson S.H., Halldorsson G.H., et al. Retinal oximetry with a scanning laser ophthalmoscope // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2014. – Vol. 55, No. 5. – P. 3120-3126.
57. Vehmeijer W.B., Magnusdottir V., Eliasdottir T.S., et al. Retinal Oximetry with Scanning Laser Ophthalmoscope in Infants // *PLOS ONE*. – 2016. – Vol. 11(2). – e0148077.
58. Савельева Т.А., Линьков К.Г., Модель С.С. и др. Визуализация оксигенации сосудов глаза // *Biomedical photonics*. – 2016. – № 5. – С. 13.
59. Mayrovitz H.N., Larnard D., Duda G. Blood velocity measurement in human conjunctival vessels // *Cardiovascular diseases*. – 1981. – Vol. 8, No. 4. – P. 509-526.
60. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А. и др. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме // *Глаукома*. – 2008. – № 3. – С. 3-10.
61. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А. и др. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование) // *Глаукома*. – 2008. – № 2. – С. 9-14.
53. Ashman R.A., Reinholz F., Eikelboom R.H. Oximetry with a multiple wavelength SLO, *International ophthalmology*, 2001, Vol. 23, No. 4-6, pp. 343-346.
54. Mordant D.J., Al-Abboud I., Muyo G., Gorman A., Sallam A., Ritchie P., Harvey A.R., McNaught A.I. Spectral imaging of the retina, *Eye (London, England)*, 2011, Vol. 25, No. 3, pp. 309-320.
55. Patel C.K., Fung T.H., Muqit M.M., Mordant D.J., Brett J., Smith L., Adams E. Non-contact ultra-widefield imaging of retinopathy of prematurity using the Optos dual wavelength scanning laser ophthalmoscope, *Eye (London, England)*, 2013, Vol. 27, No. 5, pp. 589-596.
56. Kristjansdottir J.V., Hardarson S.H., Halldorsson G.H., Karlsson R.A., Eliasdottir T.S., Stefánsson E. Retinal oximetry with a scanning laser ophthalmoscope, *Investigative ophthalmology & visual science*, 2014, Vol. 55, No. 5, pp. 3120-3126.
57. Vehmeijer W.B., Magnusdottir V., Eliasdottir T.S., Hardarson S.H., Schaliij-Delfos N.E., Stefánsson E. Retinal Oximetry with Scanning Laser Ophthalmoscope in Infants, *PLOS ONE*, 2016, Vol. 11(2), e0148077.
58. Savel'eva T.A., Lin'kov K.G., Model' S.S., Petrov S.Yu., Antonov A.A. Visualization of ocular vessel oxygenation, *Biomedical photonics*, 2016, No. 5, p. 13. (in Russian).
59. Mayrovitz H.N., Larnard D., Duda G. Blood velocity measurement in human conjunctival vessels, *Cardiovascular diseases*, 1981, Vol. 8, No. 4, pp. 509-526.
60. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Strattonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V., Uryvaev Yu.V. Anterior segment of the eye tissue metabolism study by the level of oxygenation of hemoglobin in the venous bed with primary open angle glaucoma, *Glaukoma*, 2008, No. 3, pp. 3-10. (in Russian).
61. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Sipliviy V.I., Strattonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V. Method for evaluation of subconjunctival vascular oxygenation using reflected light spectroscopy (experimental study), *Glaukoma*, 2008, No. 2, pp. 9-14. (in Russian).