

Характеристика комплексного спектрофлуориметрического показателя ишемии зоны лимба у пациентов с первичной глаукомой на фоне лечения аналогами простагландинов

ГАРЬКАВЕНКО В.В., к.м.н., заведующий отделением¹; <https://orcid.org/0000-0003-1982-1768>

БАЛАШОВА П.М., врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии имени профессора М.А. Дмитриева с курсом ПО²; <https://orcid.org/0000-0002-8927-3907>

ШАПИРО Л.А., ассистент кафедры медицинской и биологической физики²; <https://orcid.org/0000-0003-2969-511X>

САЛМИН В.В., д.ф.м.н., профессор кафедры лазерных микро-нано- и биотехнологий³.
<https://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

¹КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница имени профессора П.Г. Макарова», 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Никитина, 1в;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409, г. Москва, Каширское ш., 31.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Гарькавенко В.В., Балашова П.М., Шапиро Л.А., Салмин В.В. Характеристика комплексного спектрофлуориметрического показателя ишемии зоны лимба у пациентов с первичной глаукомой на фоне лечения аналогами простагландинов. *Национальный журнал глаукома*. 2023; 22(4):15-25.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить спектрофлуориметрические показатели зоны лимба при местном использовании различных молекул аналогов простагландинов (АПГ) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Впервые выявленные пациенты с ПОУГ (130 больных, 130 глаз) были рандомизированы в 4 группы в зависимости от используемого в течение 1 месяца АПГ. В группе контроля пациентам был назначен тимолол. Проводили комплексное офтальмологическое обследование и спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во всех группах достигнутый гипотензивный эффект через 1 месяц инстилляций составлял 30,6-34,5% от исходного уровня внутриглазного давления. Стабилизация глаукомной оптиконейропатии определялась во всех группах вне зависимости от стадии ПОУГ с различной степенью достоверности. Максимально выраженное ишемическое воздействие на зону лимба было зафиксировано при развитой стадии ПОУГ на фоне Травопроста (прирост интенсивности флуоресценции — 0,14; $p=0,018$), при далекозашедшей стадии — на фоне

Биматопроста (прирост интенсивности флуоресценции — 0,141; $p<0,0001$). Применение Латанопроста в меньшей степени влияет на ишемию лимбальной зоны — прирост интенсивности флуоресценции составляет 0,124 ($p=0,043$) и 0,104 ($p<0,001$) при развитой и далекозашедшей стадии, соответственно. В группе контроля у всех обследованных пациентов разница показателей флуоресценции была незначительной, что может свидетельствовать о минимальном ишемическом влиянии тимолола на зону лимба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Спектрофлуориметрия зоны лимба отражает ишемическое воздействие всех молекул АПГ, тогда как применение бета-блокаторов оказывает минимальное ишемическое воздействие. Использование любых АПГ у пациентов с далекозашедшей ПОУГ приводит к более выраженной ишемии лимбальной зоны, чем в глазах с развитой стадией, что позволяет предполагать большую склонность к рубцеванию фильтрационной подушки после гипотензивных вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома; аналоги простагландинов; спектрофлуориметрия; дефицит лимбальных стволовых клеток; ишемия зоны лимба.

Для контактов:

Гарькавенко Виктор Валерьевич, e-mail: victor-unique@yandex.ru

ORIGINAL ARTICLE

Complex spectrofluorimetric assessment of limbal ischemia in patients with primary glaucoma during treatment with prostaglandin analogues

GARKAVENKO V.V., Cand. Sci. (Med.), Head of Department¹; <https://orcid.org/0000-0003-1982-1768>

BALASHOVA P.M., ophthalmologist¹, Assistant at the Academic Department of Ophthalmology named after Professor M.A. Dmitriev with postgraduate education courses²; <https://orcid.org/0000-0002-8927-3907>

SHAPIRO L.A., Assistant at the Academic Department of Medical and Biological Physics²; <https://orcid.org/0000-0003-2969-511X>

SALMIN V.V., Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor at the Academic Department of Laser Micro-, Nano- and Biotechnologies³. <https://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

¹Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital named after Professor P.G. Makarov, 1c Nikitina St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022;

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022;

³National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), 31 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115409.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Garkavenko V.V., Balashova P.M., Shapiro L.A., Salmin V.V. Complex spectrofluorimetric assessment of limbal ischemia in patients with primary glaucoma during treatment with prostaglandin analogues. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(4):15-25.

Abstract

PURPOSE. Comparative assessment of the spectrofluorimetric parameters of the limbus area in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) receiving various molecules of prostaglandin analogues topically.

METHODS. The study included 129 patients (129 eyes) with newly diagnosed primary open-angle glaucoma who were randomized into four groups depending on the prostaglandin analogue they used for one month. The control group consisted of patients who were prescribed a non-selective beta-blocker (timolol). Patients underwent a comprehensive ophthalmological examination and spectrofluorimetric study of the limbus area.

RESULTS. In all studied groups, the achieved hypotensive effect after one month of instillations was 30.6–34.5% of the baseline intraocular pressure (IOP) level. Stabilization of glaucomatous optic neuropathy was determined in all study groups regardless of the stage of POAG with varying degrees of significance. The most pronounced ischemic effect on the limbus area was recorded in patients with moderate POAG using travoprost (increase in fluorescence

intensity of 0.14; $p=0.018$), advanced POAG — using bimatoprost (increase in fluorescence intensity of 0.141; $p<0.0001$). Latanoprost had a lesser effect on ischemia of the limbal area — increase in fluorescence intensity of 0.124 ($p=0.043$) and 0.104 ($p<0.001$) in moderate and advanced stages, respectively. In the control group in all examined patients the difference in fluorescence indices was insignificant, which may indicate a minimal effect of timolol on ischemia of the limbus area.

CONCLUSION. Spectrofluorimetric indicators of the limbal area reflect the ischemic effect of all molecules within the prostaglandin analogue class, while the use of beta-blockers causes a minimal effect on ischemia. The use of any prostaglandin analogues in patients with advanced POAG leads to more pronounced ischemia of the limbal area than in eyes with moderate stage, which suggests a greater tendency to scarring of the filtering bleb after hypotensive interventions.

KEYWORDS: glaucoma, prostaglandin analogs, spectrofluorometry, limbal stem cell deficiency, limbal ischemia.

Последние 25 лет местные аналоги простагландинов (АПГ) используют в качестве препаратов первой линии для топической терапии глаукомы и офтальмогипертензии. Хотя краткосрочная эффективность и безопасность АПГ широко исследована, в меньшей степени известно об их долгосрочной переносимости.

Тем не менее эти вопросы имеют особое клиническое значение, поскольку побочные эффекты вследствие длительного применения АПГ являются ключевыми факторами, которые определяют общий успех продолжительной терапии и окончательный исход пожизненного заболевания, каким является глаукома [1].

На сегодняшний день в РФ разрешены к использованию 4 молекулы АПГ: латанопрост 0,005% — эстерифицированный предшественник простагландина F2 α (Pfizer Inc, США), травопрост 0,004% — синтетический аналог простагландина F2 α (Alcon Inc, США), тафлупрост 0,0015% — фторированный аналог простагландина F2 α (Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Япония), биматопрост 0,03% — синтетический простагмид, по своей структуре относящийся к простагландинам F2 α , гипотензивный механизм действия которого, предположительно, заключается в избирательной имитации свойств простагмидов, так как рецепторы к нему в настоящее время в организме не найдено (Allergan Plc., Ирландия). АПГ сохраняют актуальность, оставаясь препаратами первой линии для пациентов с впервые выявленной глаукомой [3].

АПГ обладают выраженным гипотензивным эффектом (от 25 до 37% от исходного уровня). Также препараты данной группы обладают пролонгированным действием, что минимизирует суточные колебания внутриглазного давления (ВГД) [6]. Гипотензивный эффект АПГ объясняется увеличением увеосклерального оттока. Уровень снижения ВГД зависит от молекулы препарата, исходного уровня ВГД, а также от использования оригинального препарата или дженерика [4, 5]. Несмотря на преимущества аналогов простагландинов, определяющими их в качестве стартовой гипотензивной терапии [7], данная группа обладает рядом побочных действий, в основном местного характера: гиперемия слизистой оболочки глаза (особенно в области лимба), чувство жжения, обратимое усиление роста ресниц, пигментация кожи век. Также в публикуемых научных исследованиях, все больше внимания уделяется простагландин-ассоциированной периорбитопатии (ПАП). Частота вышеперечисленных осложнений варьируется от 30-60% случаев [23]. Несмотря на наличие и использование бесконсервантных форм лекарственных препаратов, частота побочных эффектов АПГ снижается незначительно [8].

Опубликовано ряд работ об изменении свойств фиброзной оболочки глазного яблока под действием АПГ, что, в свою очередь, меняет показатели истинного уровня ВГД [9–11].

Отсутствие достижения толерантного ВГД в ходе длительного медикаментозного лечения глаукомы, усугубление выраженности местных реакций на используемые препараты, регистрируемое прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН) неизбежно ведет к необходимости хирургического лечения глаукомы. Минимизация побочных эффектов от предшествующей медикаментозной терапии актуальна для максимального пролонгирования гипотензивного результата хирургического вмешательства. По данным IV издания Европейского глаукомного руководства, факторами риска

рубцевания конъюнктивы после антиглаукомных вмешательств являются молодой возраст, воспалительные заболевания глаз, продолжительная местная медикаментозная терапия с использованием нескольких гипотензивных препаратов [12], что косвенно указывает на и на действие группы АПГ, так как именно они в развитых странах являются препаратами выбора стартовой терапии ПОУГ.

По данным A. Ishida, предоперационное наличие тяжелого ПАП ухудшает показатель успешности синустрабекулэктомии у пациентов с ПОУГ на протяжении первых 12 месяцев наблюдения. Для сохранения эффективности операции авторы предлагают предотвращать развитие у пациентов тяжелого ПАП путем смены тактики лечения, замены или прекращения лечения антиглаукомными препаратами [2].

С середины 80-х годов зарубежные исследователи используют такое понятие, как Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD) — дефицит лимбальных стволовых клеток, которое в большей степени сказывается на состоянии роговицы при различных ее поражениях, но также отражается и на состоянии тканей глазной поверхности в целом. Имеются статьи о наличии лимбальной недостаточности (ЛН) при длительной инстиляции растворов, содержащих консервант бензалкония хлорид (БАХ), который является неотъемлемой частью подавляющего большинства гипотензивных капель [20]. По данным лазерной сканирующей конфокальной микроскопии, местная медикаментозная терапия глаукомы сопровождается морфологическими изменениями в зоне лимба [21]. Güçlü H. и соавт. провели исследование изменения толщины лимбального эпителия с помощью оптической когерентной томографии и пришли к выводу, что использование по крайней мере одного лекарства от глаукомы вызвало повреждение области лимба, изменило характер глазной поверхности и значительно уменьшило толщину лимбального эпителия, в котором находятся стволовые клетки [22].

Ранее нами было проведено сравнительное исследование 202 пациентов с ПОУГ, применявших АПГ в сочетании с β -блокаторами и ингибиторами карбоангидразы, и не использовавших АПГ, в ходе которого мы выявили достоверные показатели ишемического состояния зоны лимба в группе с АПГ, что может свидетельствовать об их негативном влиянии на ткани передней поверхности глаза [13].

Для оценки изменений конъюнктивы и, в частности, зоны лимба, мы предложили использовать методику спектрофлуориметрии, способную объективно оценить уровень окислительного стресса в живых тканях [14, 15]. Спектрофлуориметрическая диагностика основана на регистрации флуоресценции эндо- и экзогенных флуорофоров. В процессе биохимических реакций в тканях меняется относительное содержание основных флуорофоров, характеризующихся собственной флуоресценцией.

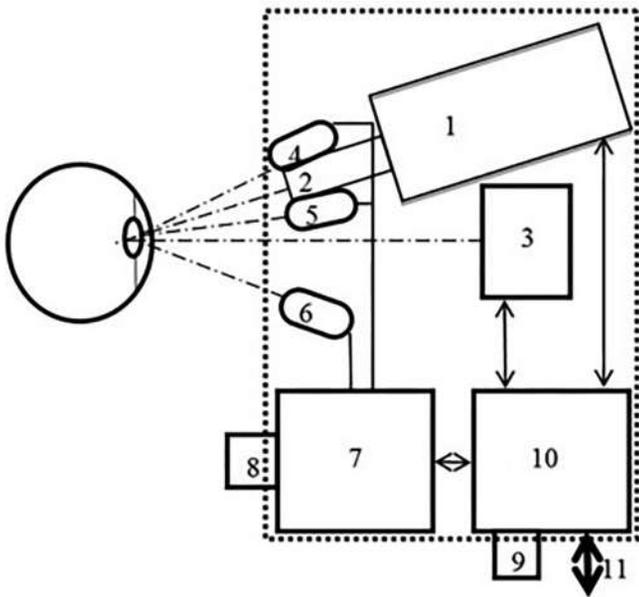


Рис. 1. Функциональная схема малогабаритного офтальмологического спектрофлуориметра.

Fig. 1. Functional diagram of the small-sized ophthalmic spectrofluorimeter.

Главными тканевыми флуорофорами являются коллаген, эластин, никотинамидадениндинуклеотид (англ., NADH), флавопротеиды (англ., FAD), аскорбиновая кислота. Эти вещества участвуют во всех окислительно-восстановительных процессах и реакциях восстановительного биосинтеза, в связи с чем любые сдвиги в клеточном метаболизме отражаются в динамике их свойств. Молекула NADH участвует в важнейших биохимических окислительно-восстановительных внутриклеточных процессах, таких как гликолиз, цикл Кребса и тканевое дыхание.

Исследование аутофлуоресценции осуществляется путем возбуждения ее излучением длиной волны 340 нм. Выбор длины волны связан с тем, что основной флуорофор NADH имеет пик поглощения на длине волны 340 нм [16]. В одной из работ нами с помощью спектрофлуориметрии было установлено, что ношение мягких контактных линз влияет на ишемическое состояние зоны лимба [17]. В ходе проведенных исследований нами была доказана безопасность разработанного малогабаритного офтальмологического спектрофлуориметра, светодиода которого, подобно лазерным источникам, характеризуются высокой степенью монохроматичности излучения и обладают высокой яркостью. Данное устройство отвечает санитарным нормам и правилам эксплуатации лазеров (СанПин 5804-91), не оказывает воздействия на сетчатку глаза, что подтверждается отсутствием изменений электроретинограммы после его использования для спектрофлуориметрического диагностического обследования [19].

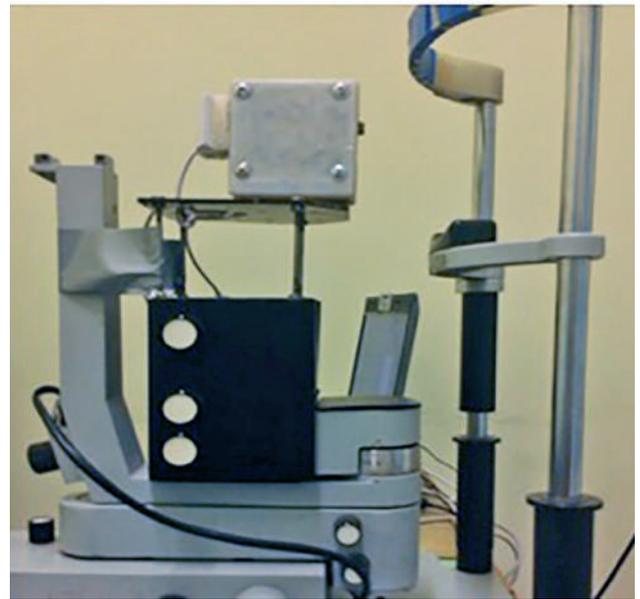


Рис. 2. Малогабаритный офтальмологический спектрофлуориметр, установленный на штатив щелевой лампы.

Fig. 2. Small-sized ophthalmic spectrofluorimeter mounted on a slit lamp stand.

Цель работы — провести сравнительную оценку спектрофлуориметрических показателей зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получавших в качестве топической терапии различные аналоги простагландинов.

Материал и методы

Для персонафицированной оценки лимбальной ишемии при назначении различных молекул АПГ использовали анализ спектрофлуориметрических показателей с эмиссией от 410 до 440 нм (пики, характерные для коллагена и NADH). Увеличение этих показателей является свидетельством как ишемических нарушений (аккумуляция NADH в клетке из-за торможения митохондриального дыхания и гликолиза), так и стимуляции коллаген-продуцирующей активности фибробластов (индуцируется гипоксией). Спектрофлуориметрию проводили по индивидуальной методике при помощи офтальмологического спектрофлуориметра, разработанного в НИИ молекулярной медицины и патофизиологии КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого на базе КГБУЗ ККОКБ им. проф. П.Г. Макарова [20, 21]. На функциональной схеме (рис. 1) представлен принцип работы офтальмологического спектрофлуориметра: информацию о спектрах получают с помощью спектрометра (1); излучение от исследуемого объекта поступает в спектрометр через конденсорную линзу (2); для визуального наблюдения за глазом пациента в конструкции прибора миниатюрная миниатюрная USB-видеокамера (3); для

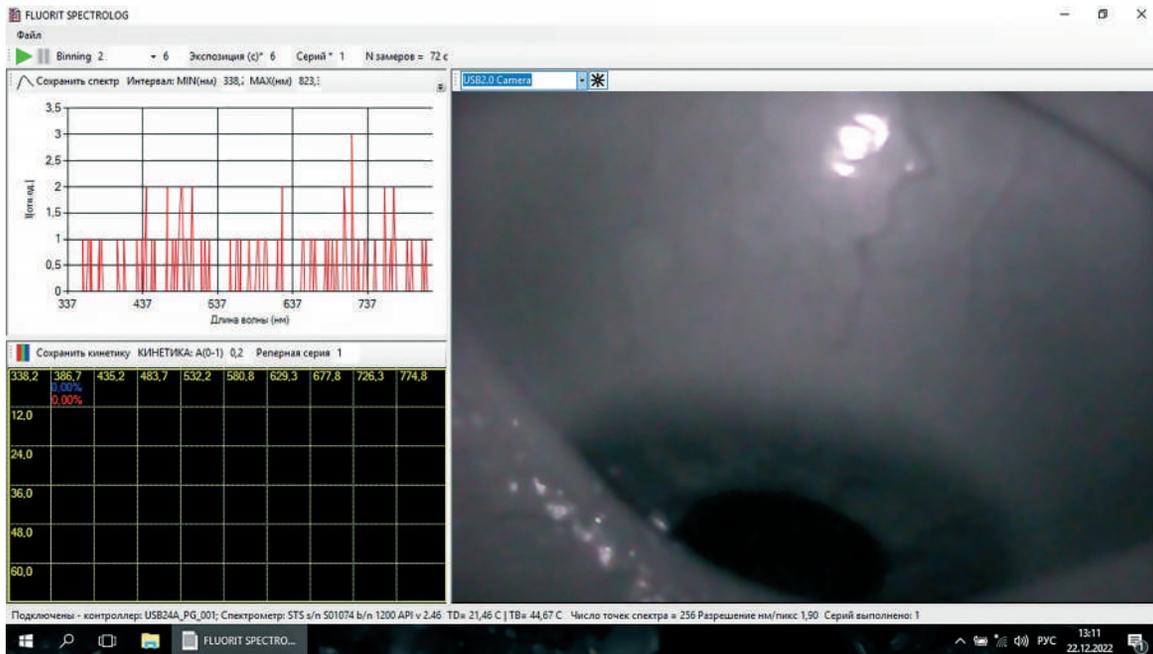


Рис. 3. Интерфейс аппаратно-програмного комплекса Флуорит.
 Fig. 3. Interface of hardware-software complex Fluorite.

возбуждения флуоресценции используется диагональное излучение двумя светодиодами со скрещивающимися под острым углом пучками (4, 5); для удобства наведения системы на объект в условиях слабого освещения используется белый светодиод подсветки (6), дающий рассеянное излучение; для включения и выключения светодиодов, синхронных с запуском спектрометра, используется аппаратно-программное устройство управления светодиодами (7). Запуск сигнала старта измерения осуществляется нажатием кнопки на рукоятке прибора (8) либо по команде с компьютера. Для удобства хранения информации (данные измерений, снимки с видеокamеры, программное обеспечение) используется модуль флэш-памяти (9) компьютера (10). Малогабаритный спектрофлуориметр изображен на рис. 2. Так же был разработан аппаратно-программный комплекс Флуорит на базе операционной системы Windows 7, изображенный на рис. 3.

Всего было обследовано 130 пациентов с ПОУГ в возрасте 58–87 лет, 76 (58,46%) женщин и 54 (41,54%) мужчины, которые обратились в консультативно-диагностическую поликлинику КГБУЗ ККОКБ им. проф. П.Г. Макарова с впервые выявленной ПОУГ. Пациентам был назначен полный спектр офтальмологических исследований согласно федеральным клиническим рекомендациям: визометрия, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову (груз 10 г), компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) с исследованием слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба.

В исследовании оценивали показатели хуже видящего глаза (130 глаз). В обследованной группе развитая стадия ПОУГ диагностирована в 30 глазах (23,08%), далекозашедшая стадия — в 100 глазах (76,92%).

С учетом назначенной местной гипотензивной терапии пациенты были разделены на 4 группы в зависимости используемого препарата АПГ.

Группу 1 составили 25 пациентов, получавших латанопрост — 13 женщин (52%) и 12 мужчин (48%). Средний возраст пациентов в группе составил $71,12 \pm 6,76$ лет. Развитая стадия ПОУГ наблюдалась в 5 (16%) глазах, далекозашедшая — в 21 (84%) глазу.

Группу 2 составили 27 пациентов, получавших травопрост — 13 (48,1%) женщин и 14 (51,8%) мужчин. Средний возраст составил $74,3 \pm 5,2$ лет. Развитая стадия диагностирована в 7 (26%) глазах, далекозашедшая — в 20 (74%) глазах.

Группу 3 составили 26 пациентов, получавших тафлупрост — 14 (53,8%) женщин и 12 (46,1%) мужчин. Средний возраст в группе составил $71,4 \pm 5,7$ лет. Развитая стадия наблюдалась в 6 (23,1%) глазах, далекозашедшая — в 20 (76,9%) глазах.

Группу 4 составили 24 пациента, получавших биматопрост, из них 13 (54,1%) женщин и 11 (45,8%) мужчин. Средний возраст составил $70,3 \pm 7,5$ лет. Развитая стадия наблюдалась в 7 (29,1%) глазах, далекозашедшая — в 17 (70,8%) глазах.

Группу контроля составили пациенты, получавшие тимолол, из которых было 15 (53,5%) женщин и 13 (46,4%) мужчин, средний возраст пациентов

Таблица 1. Динамика тонометрических показателей в исследуемых группах, n=129, M [95% ДИ].
Table 1. Changes in tonometric measurements with time in the studied groups, n=129, M [95% CI].

| Группа пациентов Patient group | n | ВГД, мм. рт.ст. / IOP, mm Hg | | |
|---|----|------------------------------|-------------------------------|---------|
| | | Исходное / Baseline | Через 1 месяц / After 1 month | P |
| Группа 1 (латанопрост) Group 1 (latanoprost) | 24 | 27,9 [27,16; 28,67] | 18,5 [17,93; 19,07] | <0,0001 |
| Группа 2 (травопрост) Group 2 (travoprost) | 27 | 28,7 [28,1; 29,3] | 19,9 [19,4; 20,35] | <0,0001 |
| Группа 3 (тафлупрост) Group 3 (tafluprost) | 26 | 28,15 [27,65; 28,66] | 18,77 [18,24; 19,3] | <0,0001 |
| Группа 4 (биматопрост) Group 4 (bimatoprost) | 24 | 28,88 [28,19; 29,56] | 18,92 [18,52; 19,3] | <0,0001 |
| Группа 5 (тимолол) Group 5 (timolol) | 28 | 29,14 [28,55; 29,74] | 22,82 [22,22; 23,42] | <0,0001 |

Таблица 2. Динамика периметрии в группах у пациентов с развитой стадией ПОУГ, n=30, Me [Q25%; Q75%].
Table 2. Changes in perimetry measurements with time in study patients with moderate stage of POAG, n=30, Me [Q25%; Q75%].

| Группа пациентов Patient group | n | MD, dB | | | PSD, dB | | |
|---|---|----------------------|--------------------------------|-------|----------------------|--------------------------------|-------|
| | | Исходное Baseline | Через 1 месяц After 1 month | P | Исходное Baseline | Через 1 месяц After 1 month | P |
| Группа 1 (латанопрост) Group 1 (latanoprost) | 5 | -7,2 [-8,23; -7,2] | -7,3 [-8,15; -7,12] | 0,893 | 3,4 [2,6; 5,6] | 3,7 [2,7; 5,9] | 0,345 |
| Группа 2 (травопрост) Group 2 (travoprost) | 7 | -7,23 [-7,9; -6,8] | -6,5 [-8,2; -6,3] | 0,735 | 4,2 [3,5; 4,7] | 4,5 [3,7; 4,8] | 0,237 |
| Группа 3 (тафлупрост) Group 3 (tafluprost) | 6 | -6,85 [-7,9; -6,3] | -6,7 [-7,2; -6,1] | 0,028 | 4,65 [3,6; 5,7] | 4,8 [3,8; 5,8] | 0,043 |
| Группа 4 (биматопрост) Group 4 (bimatoprost) | 7 | -7,3 [-8,2; -6,8] | -7,2 [-8,1; -6,7] | 0,353 | 5,3 [4,3; 6,43] | 5,7 [4,6; 6,56] | 0,075 |
| Группа 5 (тимолол) Group 5 (timolol) | 5 | -8,3 [-9,0; -8,1] | -8,2 [-8,9; -7,9] | 0,345 | 5,7 [5,2; 6,95] | 5,8 [5,3; 6,8] | 0,345 |

в группе составил $73,4 \pm 6,3$ года. В группу вошли 4 (14,2%) глаза с развитой и 24 (85,7%) глаза с далекозашедшей стадией.

Все клинические группы были сопоставимы по возрасту, полу и стадии глаукомной нейропатии.

Пациентам всех клинических групп был назначен контрольный осмотр через 1 месяц после назначенной терапии для проведения повторных диагностических исследований.

Статистический анализ результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 (StatSoft Inc., США). Для определения характера распределения количественных показателей, использовали критерий Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q25%; Q75%]). Для определения значимости различий при парном

сравнении применяли критерий Вилкоксона. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом (M [95%ДИ]). Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определяли с использованием критерия Стьюдента (t-критерия) для зависимых и независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 129 пациентов (глаз) из 130. Один пациент выбыл из исследования в связи с появлением после начала лечения выраженной гиперемии и отказа пациента от инстилляций латанопроста.

Таблица 3. Динамика статической периметрии у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ, n=99, M [95% ДИ].

Table 3. Changes in static perimetry measurement with time in study patients with advanced stage of POAG, n=99, M [95% CI].

| Группа пациентов Patient group | n | MD, dB | | | PSD, dB | | |
|---|----|----------------------------|--------------------------------|--------|-------------------------|--------------------------------|---------|
| | | Исходное Baseline | Через 1 месяц After 1 month | p | Исходное Baseline | Через 1 месяц After 1 month | p |
| Группа 1 (латанопрост) Group 1 (latanoprost) | 19 | -20,64 [-22,07; -19,21] | -20,16 [-21,52; -18,8] | <0,001 | 10,4 [9,92; 10,95] | 9,75 [9,21; 10,29] | <0,0001 |
| Группа 2 (травопрост) Group 2 (travoprost) | 20 | -20,87 [-22,31; -19,42] | -20,47 [-21,91; -19,03] | 0,002 | 10,3 [9,63; 10,98] | 9,77 [9,12; 10,41] | <0,0001 |
| Группа 3 (тафлупрост) Group 3 (tafluprost) | 20 | -22,09 [-23,55; -20,63] | -21,57 [-22,87; -20,26] | 0,006 | 10,65 [10,1; 11,2] | 10,27 [9,74; 10,8] | <0,0001 |
| Группа 4 (биматопрост) Group 4 (bimatoprost) | 17 | -20,35 [-21,43; -19,27] | -20,25 [-21,38; -19,13] | 0,356 | 10,01 [9,24; 10,77] | 9,51 [8,83; 10,19] | <0,001 |
| Группа 5 (тимолол) Group 5 (timolol) | 23 | -21,78 [-23,02; -20,54] | -21,39 [-22,68; -20,1] | 0,001 | 11,16 [10,55; 11,76] | 11,14 [10,11; 12,17] | <0,001 |

Таблица 4. Данные ОКТ-исследования СНВС у пациентов с развитой стадией глаукомы, n=30, Me [Q25%; Q75%], мкм.

Table 4. OCT data of patients with moderate stage of glaucoma, n=30, Me [Q25%; Q75%], μm.

| Группа пациентов Patient group | n | Среднее значение толщины СНВС / Mean RNFL thickness | | |
|---|---|---|-------------------------------|-------|
| | | Исходное / Baseline | Через 1 месяц / After 1 month | p |
| Группа 1 (латанопрост) Group 1 (latanoprost) | 5 | 72 [72; 73] | 73 [72; 74] | 0,068 |
| Группа 2 (травопрост) Group 2 (travoprost) | 7 | 74 [73; 75] | 75 [74; 76] | 0,018 |
| Группа 3 (тафлупрост) Group 3 (tafluprost) | 6 | 73,5 [73; 76] | 74 [73; 76] | 0,593 |
| Группа 4 (биматопрост) Group 4 (bimatoprost) | 7 | 74 [72; 75] | 75 [73; 75] | 0,043 |
| Группа 5 (тимолол) Group 5 (timolol) | 5 | 74 [74; 75] | 75 [74; 76] | 0,068 |

Состояние офтальмотонуса в группах перед назначением АПГ значимо не отличались. Спустя 1 месяц лечения получено снижение офтальмотонуса свыше 7 мм рт.ст. во всех группах, кроме группы контроля. Лучший результат получен в группе 1 и 5, на 9,4 и 9,96 мм рт.ст., соответственно. Однако достоверная межгрупповая разница гипотензивного эффекта на фоне инстилляций АПГ не выявлена. В группе контроля гипотензивный эффект был значимо ниже (табл. 1).

Периметрический индекс MD (стандартное отклонение, mean deviation) в группе у пациентов с развитой стадией ПОУГ через месяц лечения АПГ улучшился во всех клинических группах, однако в клинической группе с латанопростом отмечено

незначительное ухудшение этого показателя с -7,2 до -7,3 dB, которое, не было статистически достоверным (p=0,893). Значимого улучшения паттерна стандартного отклонения (PSD) отмечено не было (табл. 2).

У пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ отмечено незначительное улучшение показателя MD во всех клинических группах, за исключением группы 4 (биматопрост), где разница этого показателя была недостоверной (табл. 3). Изменение PSD достоверно определялось во всех исследуемых группах. Улучшение показателей MD и PSD, вероятнее всего, связано со снижением компрессии на зрительный нерв за счет снижения офтальмотонуса.

Таблица 5. Данные ОКТ-исследования СНВС у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы, n=99, М [95%ДИ], мкм.

Table 5. OCT data of patients with advanced glaucoma, n=99, M [95% CI], μm .

| Группа пациентов Patient group | n | Среднее значение толщины СНВС / Mean RNFL thickness | | |
|---|----|---|-------------------------------|-------|
| | | Исходное / Baseline | Через 1 месяц / After 1 month | p |
| Группа 1 (латанопрост) Group 1 (latanoprost) | 19 | 61,3 [60,35; 62,28] | 61,8 [60,87; 62,81] | 0,028 |
| Группа 2 (травопрост) Group 2 (travoprost) | 20 | 62,45 [61,57; 63,33] | 62,85 [61,84; 63,86] | 0,042 |
| Группа 3 (тафлупрост) Group 3 (tafluprost) | 20 | 62,15 [61,13; 63,17] | 63,15 [62,42; 63,88] | 0,002 |
| Группа 4 (биматопрост) Group 4 (bimatoprost) | 17 | 62,4 [61,25; 63,58] | 63,17 [62,36; 63,99] | 0,012 |
| Группа 5 (тимолол) Group 5 (timolol) | 23 | 61,3 [60,54; 62,07] | 61,13 [60,37; 61,89] | 0,142 |

Таблица 6. Показатели интенсивности флуоресценции у пациентов с развитой стадией ПОУГ, n=30, Me [Q25%; Q75%].

Table 6. Fluorescence intensity indicators in patients with moderate stage of POAG, n=30, Me [Q25%; Q75%].

| Группа пациентов Patient group | n | Среднее значение интенсивности флуоресценции Mean fluorescence intensity | | |
|---|---|---|-------------------------------|-------|
| | | Исходное / Baseline | Через 1 месяц / After 1 month | P |
| Группа 1 (латанопрост) Group 1 (latanoprost) | 5 | 0,237 [0,223; 0,245] | 0,361 [0,363; 0,395] | 0,043 |
| Группа 2 (травопрост) Group 2 (travoprost) | 7 | 0,245 [0,237; 0,257] | 0,385 [0,378; 0,391] | 0,018 |
| Группа 3 (тафлупрост) Group 3 (tafluprost) | 6 | 0,242 [0,225; 0,257] | 0,368 [0,346; 0,385] | 0,028 |
| Группа 4 (биматопрост) Group 4 (bimatoprost) | 7 | 0,245 [0,234; 0,249] | 0,376 [0,345; 0,378] | 0,018 |
| Группа 5 (тимолол) Group 5 (timolol) | 5 | 0,221 [0,219; 0,247] | 0,295 [0,289; 0,301] | 0,043 |

Таблица 7. Показатели интенсивности флуоресценции у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ, n=99, М [95% ДИ].

Table 7. Fluorescence intensity in patients with advanced stage of POAG, n=99, M [95% CI].

| Группа пациентов Patient group | n | Среднее значение интенсивности флуоресценции Mean fluorescence intensity | | |
|---|----|---|-------------------------------|---------|
| | | Исходное / Baseline | Через 1 месяц / After 1 month | p |
| Группа 1 (латанопрост) Group 1 (latanoprost) | 19 | 0,244 [0,233; 0,254] | 0,348 [0,351; 0,366] | <0,001 |
| Группа 2 (травопрост) Group 2 (travoprost) | 20 | 0,262 [0,255; 0,268] | 0,375 [0,367; 0,382] | <0,0001 |
| Группа 3 (тафлупрост) Group 3 (tafluprost) | 20 | 0,258 [0,251; 0,265] | 0,370 [0,362; 0,378] | <0,0001 |
| Группа 4 (биматопрост) Group 4 (bimatoprost) | 17 | 0,241 [0,233; 0,249] | 0,382 [0,373; 0,392] | <0,0001 |
| Группа 5 (тимолол) Group 5 (timolol) | 23 | 0,243 [0,234; 0,251] | 0,286 [0,248; 0,324] | <0,001 |

Таблица 8. Разница показателей интенсивности флуоресценции зоны лимба у пациентов на фоне 1 месяца инстилляций АПГ в развитой и далекозашедшей стадиях ПОУГ, n=129, M [95% ДИ].

Table 8. Difference in fluorescence intensity of the limbus area in patients after one month of prostaglandin analogues instillations in moderate and advanced stages of POAG, n=129, M [95% CI].

| | Развитая стадия ПОУГ Moderate stage of POAG | Далекозашедшая стадия ПОУГ Advanced stage of POAG | p |
|---|--|--|--------|
| Количество пациентов Number of patients | 30 | 99 | |
| Среднее значение интенсивности флуоресценции Mean fluorescence intensity | 0,237 [0,231; 0,244] | 0,249 [0,246; 0,253] | 0,0002 |

Данные ОКТ у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ отображены в табл. 4 и 5. Прослеживается незначительная положительная динамика увеличения СНВС во всех четырех клинических группах. Статистические различия показателей определяются в глазах с развитой стадией ПОУГ в группах 2 и 4 (соответственно, $p=0,018$ и $p=0,043$), а при далекозашедшей стадии недостоверными являются только показатели контрольной группы ($p=0,142$).

Спектрофлуориметрические данные определялись на основании полученных нормированных на среднее значение спектров флуоресценции при ультрафиолетовом возбуждении (375 нм) зоны лимба в исследованных группах при использовании спектра t-критерия.

Найденные реперные длины волн для спектров, нормированных на среднее значение, соответствуют коллагену и связанному NADH 410–420 нм и FAD 525 нм.

Для оценки влияния предполагаемого действия АПГ на ишемию лимбальной зоны в исследуемых группах мы использовали критерий $h_a=I_{410}/I_{525}$ — отношение интенсивностей флуоресценции на длинах волн 410 и 525 нм. Данные пациентов с учетом стадии глаукомного процесса представлены в табл. 6 и 7.

В ходе анализа полученных данных мы зафиксировали увеличение значений ишемического состояния зоны лимба во всех исследуемых группах. У пациентов с развитой стадией ПОУГ максимальные показатели ишемии отмечены в группе 2 (травопрост), в которой интенсивность флуоресценции повысилась с 0,245 [0,237; 0,257] до 0,385 [0,378; 0,391], спустя 1 месяц инстилляций ($p=0,018$). Минимальное статистически достоверное изменение данных было отмечено в клинической группе 1 у пациентов, применявших латанопрост, с 0,237 [0,223; 0,245] до 0,361 [0,363; 0,395] ($p=0,043$). При далекозашедшей стадии ПОУГ максимальное усиление показателей выявлено в группе 4 (бима-

топрост) — с 0,241 [0,233; 0,249] до 0,382 [0,373; 0,392], тогда как минимальный прирост показателей ишемии зафиксирован в группе 1 (латанопрост), где произошло изменение показателей с $0,242 \pm 0,033$ до $0,342 \pm 0,031$ ($p < 0,001$). В группе контроля у всех обследованных пациентов разница показателей флуоресценции была незначительной, что может свидетельствовать о минимальном ишемическом влиянии тимолола на зону лимба.

Сравнив данные ишемического состояния зоны лимба у всех пациентов до начала медикаментозной терапии препаратами АПГ с показателями, определяемыми спустя 1 месяц инстилляций, с учетом стадии заболевания мы получили результаты, представленные в табл. 8.

Как видно из представленной таблицы, при далекозашедшей стадии отношение интенсивности флуоресценции в области длин волн 410/520 нм NADH/FAD выше, чем при развитой, что можно интерпретировать как более выраженное гипоксическое состояние зоны лимба у пациентов, использующих местные АПГ, с учетом прогрессирования ГОН. Это позволяет прогнозировать более выраженный пролонгированный гипотензивный эффект антиглаукомных операций после длительной инстилляций АПГ в глазах с развитой стадией ПОУГ в отличие от далекозашедшей.

Заключение

Достигнутый гипотензивный эффект во всех исследуемых группах характеризует стабилизацию ГОН, что подтверждается данными ОКТ и компьютерной периметрии. Спектрофлуориметрические показатели зоны лимба отражают ишемическое воздействие всех исследованных молекул АПГ, тогда как применение β -блокаторов вызывает минимальное ишемическое влияние на данную область. Максимально выраженное ишемическое воздействие на зону лимба выявлено у пациентов с развитой стадией ПОУГ, получавших травопрост,

а при далекозашедшей стадии — при использовании биматопроста. Применение латанопроста вне зависимости от стадии заболевания в меньшей степени влияет на ишемию лимбальной зоны, что, в свою очередь, дает возможность предположить минимизацию рисков раннего рубцевания фильтрационной подушки после антиглаукомных вмешательств. Кроме того, до начала медикаментозного лечения спектрофлуориметрические показатели ишемии зоны лимба у пациентов с далекозашедшей

стадией ПОУГ оказались выше, что позволяет предполагать у них склонность к рубцеванию фильтровой подушки после гипотензивных вмешательств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Гарькавенко В.В.

Сбор и обработка материала: Салмин В.В.

Статистическая обработка: Шапиро Л.А.

Написание статьи: Гарькавенко В.В.

Редактирование: Балашова П.М.

Литература

- Katsanos A., Riva I., Bozkurt B., Holló G. et al. A new look at the safety and tolerability of prostaglandin analogue eyedrops in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opinion on Drug Safety* 2022; 21(4):525-539. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1996560>
- Алексеев И. Б., Волкова А. В., Алексеева Л. И. Особенности терапии глаукомы аналогами простагландинов в современных реалиях. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2022; 22(3):175-180. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-3-175-180>
- Петров С.Ю., Волжанин А.В., Кравчик М.В. и др. Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2018; 17(4):91-96. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.04.08>
- Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости* 2017; 10(1):40-52. <https://doi.org/10.17816/OV10140-52>
- Еричев В.П. Простагландины в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2022; 138(1):107-114. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138011107>
- Thelen U. Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost-Timolol Fixed-Dose Combination versus Preservative-Free Latanoprost-Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: Real-World Experience. *Journal of Ophthalmology and Research* 2022; 5(1):24-28. <https://doi.org/10.26502/fjor.2644-00240054>
- Казанова С.Ю. Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(2):85-89. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89>
- Hornubia F., Garcia-Sanchez J., Polo V., Martí 'nez de la Casaet J. M. et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(3):316-321. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.135111>
- Shen S.R., Fleming G.P., Jain Sh.G., Roberts C.J. A Review of Corneal Biomechanics and Scleral Stiffness in Topical Prostaglandin Analog Therapy for Glaucoma. *Current Eye Research* 2022;1-10. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2099903>
- Steensberg A.T., Müllertz O.O., Virgili G, Azuara-Blanco A. et al. Evaluation of generic versus original prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology Glaucoma* 2020; 3(1):51-59. <https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.10.002>. Epub 2019 Nov 2
- Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T.K., Sng Ch. C.A., et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48(12):1585-1593. <https://doi.org/10.1177/1060028014548569>
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy, PubliComm; 2014. 72.
- Ishida A., Miki T., Naito T., Ichioka Sh. et al. Surgical Results of Trabeculectomy among Groups Stratified by Prostaglandin-Associated Periorbitopathy Severity. *Ophthalmology* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.10.024>

References

- Katsanos A., Riva I., Bozkurt B., Holló G. et al. A new look at the safety and tolerability of prostaglandin analogue eyedrops in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opinion on Drug Safety* 2022; 21(4):525-539. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1996560>
- Alekseev I.B., Volkova A.V., Alekseeva L.I. Features of glaucoma therapy with prostaglandin analogues in the current realities. *RMJ Clinical ophthalmology* 2022; 22(3):175-180. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-3-175-180>
- Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Kravchik M.V. Influence of tafluprost on daily fluctuations of ophthalmotonus in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2018; 17(4):91-96. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.04.08>
- Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Prostaglandin analogues: past, present and future. *Ophthalmologičeskie vedomosti* 2017; 10(1):40-52. <https://doi.org/10.17816/OV10140-52>
- Erichev V.P. Prostaglandins in ophthalmology. *Vestnik oftal'mologii* 2022; 138(1):107-114. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138011107>
- Thelen U. Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost-Timolol Fixed-Dose Combination versus Preservative-Free Latanoprost-Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: Real-World Experience. *Journal of Ophthalmology and Research* 2022; 5(1):24-28. <https://doi.org/10.26502/fjor.2644-00240054>
- Cazanova S.Yu. Side effects of prostaglandin analogues used in ophthalmic practice. *Russian ophthalmological journal* 2021; 14(2):85-89. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89>
- Hornubia F., Garcia-Sanchez J., Polo V., Martí 'nez de la Casaet J. M. et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(3):316-321. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.135111>
- Shen S.R., Fleming G.P., Jain Sh.G., Roberts C.J. A Review of Corneal Biomechanics and Scleral Stiffness in Topical Prostaglandin Analog Therapy for Glaucoma. *Current Eye Research* 2022;1-10. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2099903>
- Steensberg A.T., Müllertz O.O., Virgili G, Azuara-Blanco A. et al. Evaluation of generic versus original prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology Glaucoma* 2020; 3(1):51-59. <https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.10.002>. Epub 2019 Nov 2
- Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T.K., Sng Ch. C.A., et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48(12):1585-1593. <https://doi.org/10.1177/1060028014548569>
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy, PubliComm; 2014. 72.
- Ishida A., Miki T., Naito T., Ichioka Sh. et al. Surgical Results of Trabeculectomy among Groups Stratified by Prostaglandin-Associated Periorbitopathy Severity. *Ophthalmology* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.10.024>

14. Lin Z., He H., Zhou T., Liu X. et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(9):6314-6325.
<https://doi.org/10.1167/iovs.12-10725>
15. Mastropasqua R., Agnifili L., Fasanella V., Curcio C. et al. Corneoscleral limbus in glaucoma patients: in vivo confocal microscopy and immunocytological study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(3):2050-2058.
<https://doi.org/10.1167/iovs.14-15890>
16. Güçlü H., Çınar A.K., Çınar A.C., Akaray İ. et al. Corneal epithelium and limbal region alterations due to glaucoma medications evaluated by anterior segment optic coherence tomography: a case-control study. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2021; 40(2):85-94.
<https://doi.org/10.1080/15569527.2021.1902341>
17. Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Салмин В.В. Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(4):60-64.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64>
18. Vladimirova E.S., Salmin V.V., Salmina A.B., et al. Fluorescence diagnosis of the status of the human lens in vivo. *Journal of Applied Spectroscopy* 2012; 79(1):126-130.
<https://doi.org/10.20333/25000136-2014-1-39-43>
19. Salmin V.V., Lazarenko V.I., Salmina A.B., Hovaly M.Sh., Vladimirova E.S. Diagnostics of the cornea pathology by the laser-fluorescence spectroscopy method. *Journal of Applied Spectroscopy* 2012; 4:646-650.
<https://doi.org/10.1007/s10812-012-9649-4>
20. Владимировна Е.С., Салмин В.В., Салмина А.Б. Флуоресцентная диагностика состояния хрусталика человека in vivo. *Журнал прикладной спектроскопии* 2012; 79(1):136-140.
21. Salmin V., Gar'kavenko V., Levchenko J. et al. UVA-induced autofluorescence spectroscopy in ophthalmology. In: Asia Communications and Photonics Conference 2014; *OSA Technical Digest (online)*, paper ATh3A.203.
<https://doi.org/10.1364/ACPC.2014.ATh3A.203>
22. Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Шапиро Л.А., Салмин В.В. Оценка состояния электрогенеза сетчатки при ультрафиолетовом спектрофлуориметрическом исследовании глаза. *Российский офтальмологический журнал* 2020; 13(2):41-44.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-41-44>
23. Гарькавенко В.В., Салмин В.В., Лазаренко В.И. и др. Определение тактики хирургии катаракты на основании данных спектрофлуориметрического исследования хрусталика. *Российский офтальмологический журнал* 2017; 10(4):16-19.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-16-19>
14. Lin Z., He H., Zhou T., Liu X. et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(9):6314-6325.
<https://doi.org/10.1167/iovs.12-10725>
15. Mastropasqua R., Agnifili L., Fasanella V., Curcio C. et al. Corneoscleral limbus in glaucoma patients: in vivo confocal microscopy and immunocytological study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; 56(3):2050-2058.
<https://doi.org/10.1167/iovs.14-15890>
16. Güçlü H., Çınar A.K., Çınar A.C., Akaray İ. et al. Corneal epithelium and limbal region alterations due to glaucoma medications evaluated by anterior segment optic coherence tomography: a case-control study. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2021; 40(2):85-94.
<https://doi.org/10.1080/15569527.2021.1902341>
17. Neroev V.V., Garkavenko V.V., Salmin V.V. Spectrofluorimetric study of the limbus zone in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2021; 14(4):60-64.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64>
18. Vladimirova E.S., Salmin V.V., Salmina A.B., et al. Fluorescence diagnosis of the status of the human lens in vivo. *Journal of Applied Spectroscopy* 2012; 79(1):126-130.
<https://doi.org/10.20333/25000136-2014-1-39-43>
19. Salmin V.V., Lazarenko V.I., Salmina A.B., Hovaly M.Sh., Vladimirova E.S. Diagnostics of the cornea pathology by the laser-fluorescence spectroscopy method. *Journal of Applied Spectroscopy* 2012; 4:646-650.
<https://doi.org/10.1007/s10812-012-9649-4>
20. Vladimirova E.S., Salmin V.V., Salmina A.B. Fluorescent diagnostics of a condition of a human crystalline lens in vivo. *Journal of applied spectroscopy* 2012; 79(1):136-140.
21. Salmin V., Gar'kavenko V., Levchenko J. et al. UVA-induced autofluorescence spectroscopy in ophthalmology. In: Asia Communications and Photonics Conference 2014; *OSA Technical Digest (online)*, paper ATh3A.203.
<https://doi.org/10.1364/ACPC.2014.ATh3A.203>
22. Neroev V.V., Gar'kavenko V.V., Shapiro L.A., Salmin V.V. Assessment of retina electrogenesis in ultraviolet spectrofluorimetry of the eye. *Russian ophthalmological journal* 2020; 13(2):41-44.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-41-44>
23. Gar'kavenko V.V., Salmin V.V., Lazarenko V.I., et al. Choosing the cataract surgery approach on the basis of spectrofluorometric examination of the of lens. *Russian ophthalmological journal* 2017; 10(4):16-19.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-16-19>