

УДК 617.723/.735-073.51:535.8

Прецизійна візуалізація судин сітківки in vivo за допомогою адаптивної оптики

О. С. Задорожний, д-р мед. наук; А. Р. Король, д-р мед. наук; І. О. Насінник, канд. мед. наук;
Т. Б. Кустрин, канд. мед. наук; **В. О. Науменко**, д-р мед. наук, професор;
Н. В. Пасєчнікова, д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України

ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії
ім. В.П. Філатова
НАМН України»;
Одеса (Україна)

Ключові слова:

адаптивна оптика, судини сітківки,
артеріальна гіпертензія, діабетична
ретинопатія

Використання адаптивної оптики (АО) забезпечує нові унікальні можливості прижиттєвої візуалізації судин сітківки. Детальні зображення судин сітківки, отримані за допомогою АО, можуть успішно застосовуватися як один із компонентів мультимодальної візуалізації різної патології сітківки, доповнюючи дані класичних методів діагностики. Перспективна неінвазивна візуалізація структур очного дна за допомогою АО дозволяє якісно та кількісно оцінити ранні ознаки ремоделювання судин сітківки, пов'язані з віком, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та іншими захворюваннями.

Вступ. Застосування адаптивної оптики (АО) в оптичних системах візуалізації (телескоп, мікроскоп, ретинальна камера) дозволяє значно підвищити роздільну здатність та якість одержуваних зображень. Це забезпечується тим, що використання АО за допомогою керованих елементів оптичної системи компенсує аберації, що виникають при розповсюдженні світла у неоднорідних середовищах [1]. Так, в астрономічних дослідженнях застосування АО у розташованих на землі телескопах, завдяки корегуванню атмосферних аберацій, дозволяє отримувати зображення космічних об'єктів, які важко розрізнити (наприклад, планет, розташованих поза сонячною системою) [2, 3]. У нейробіологічних дослідженнях застосування мікроскопів з АО підвищує можливості прижиттєвої оцінки структурних і функціональних властивостей нейронів на певній глибині у тканинах головного мозку експериментальних тварин, виправляючи спотворення хвильового фронту, що виникають при цьому. [4, 5].

Техніка отримання зображень основана на використанні АО знайшла своє застосування в офтальмології для високоточної візуалізації клітин та судин сітківки [6]. Фоторецептори (колбочки) були одними з перших клітин сітківки, які вдалося візуалізувати та кількісно оцінити in vivo за допомогою пристроїв, оснащених АО [7]. Відтоді нові інженерні рішення в системах візуалізації очного дна з АО призвели до швидкої еволюції цього методу та підвищення якості зображень різних структур сітківки. Натепер повідомляється про можливість отримання зображення не тільки індивідуальних фоторецепторних клітин (колбочок і паличок), але

також гангліозних клітин сітківки, клітин пігментного епітелію сітківки та інших структур [8-12].

В основі роботи вищезгаданих офтальмологічних пристроїв для отримання зображень структур очного дна з високою роздільною здатністю лежить можливість корекції за допомогою АО монохроматичних аберацій, викликаних рогівкою та кришталиком [6, 7]. Технологічно це здійснюється у такий спосіб: промінь світла від некогерентного світлодіодного чи лазерного джерела проникає всередину ока транспупілярно чи транссклерально [12]; потім, відбиваючись від структур сітківки, світло повертається в оптичну систему. При цьому аберації, викликані індивідуальними особливостями оптичних структур ока, у відбитому сигналі виявляються та вимірюються датчиком хвильового фронту, обробляються пристроєм керування і коригуються за допомогою адаптивного дзеркала, відбивальна поверхня якого має профіль, здатний керовано деформуватися [13, 14]. Схематичне зображення процесу отримання зображення у системі з АО представлено на рисунку 1.

Нині технологія АО реалізується у наступних пристроях для отримання зображення структур очного дна: ретинальна камера, лазерний сканувальний офтальмоскоп та оптичний когерентний томограф [6, 14-19]. Об'єднання оптичної системи ретинальної камери з елементами адаптивної оптики є одним із перших прикладів успішного застосування АО для отримання пре-

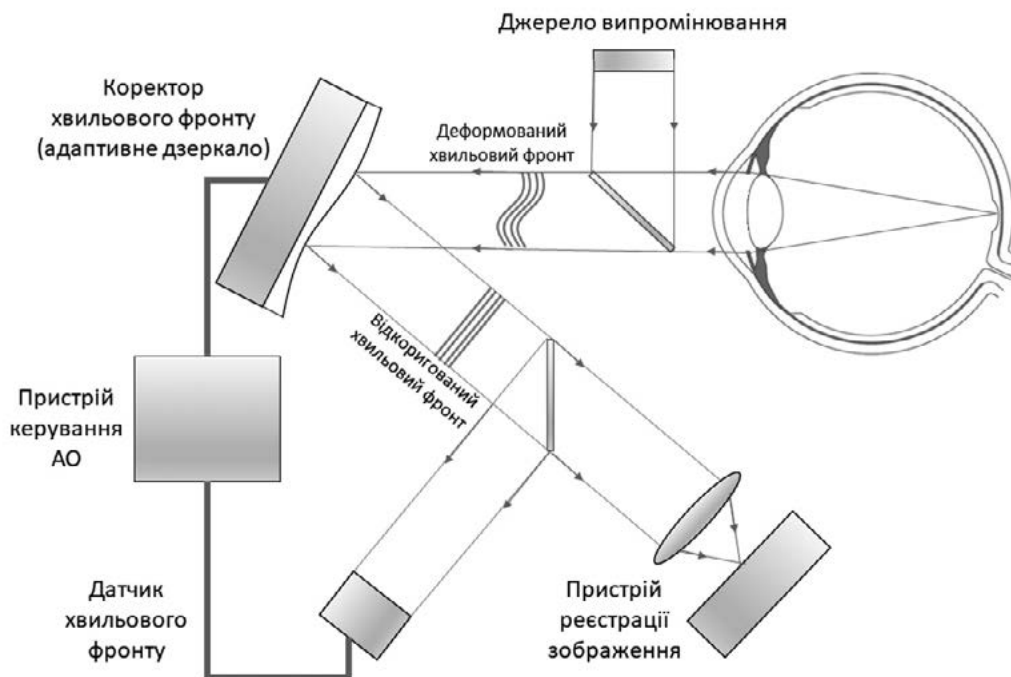


Рис. 1. Схема реєстрації зображення структур сітківки адаптивною оптичною системою.

цизійних двовимірних зображень структур очного дна. Такий підхід забезпечив візуалізацію фоторецепторів та судин сітківки, із витратою на отримання зображення відносно короткого часу, мінімальним впливом руху очей, але з відносно невеликою осьовою роздільною здатністю [14]. Сканувальний лазерний офтальмоскоп з АО здатний отримувати двовимірні зображення з вищою контрастністю та осьовою роздільною здатністю, ніж ретинальна камера з АО [17]. Оптичний когерентний томограф, оснащений АО, дозволяє отримувати тривимірні пошарові зображення структур сітківки не тільки з ультрависокою осьовою, але і поперечною роздільною здатністю, що є необхідною умовою візуалізації клітинних елементів [19].

Візуалізація судин сітківки. Особливо цікавою сферою застосування АО є прижиттєва візуалізація судин сітківки, яка несе перспективи виявлення нових біомаркерів як офтальмологічних, так і системних судинних захворювань [20, 21]. Цей метод дозволяє неінвазивно проводити кількісний та якісний морфометричний аналіз судин сітківки людини у масштабі, близькому до гістологічного [22]. Зображення артеріоли сітківки, отримане нами за допомогою ретинальної камери з АО (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France), що працює в Інституті ім. В.П. Філатова НАМН України, представлено на рисунку 2.

Системи візуалізації, доповнені АО, забезпечують отримання зображень із високою роздільною здатністю

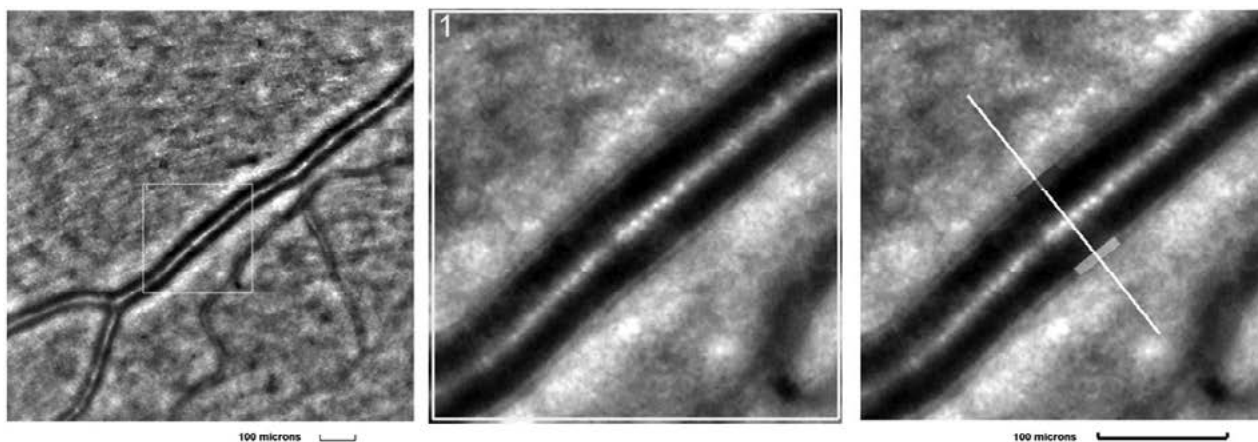


Рис. 2. Зображення артеріоли сітківки здорової людини, отримане за допомогою ретинальної камери з АО. Товщина судинної стінки – 7,9 та 7,6 мкм; діаметр просвіту судини – 62,6 мкм; співвідношення товщини судинної стінки до просвіту судини (W/L) – 0,25.

ттю судин мікроциркуляторного русла сітківки *in vivo* діаметром від 10 мкм до 100 мкм і більше [20, 23]. Використовуючи АО, з'явилась можливість детально візуалізувати структуру судинної стінки артеріол сітківки, визначити локальні зміни діаметра судини та її просвіту, зміни периваскулярних тканин [15]. Візуалізація судинної стінки венул дещо утруднена, оскільки вона тонша, ніж в артеріол однакового діаметра [20]. Ще складнішим завданням є візуалізація парафовеальних капілярів через їх невеликий діаметр.

З безлічі біомаркерів, що характеризують стан судин сітківки, є доступними для кількісного аналізу та найбільш широко представлені у роботах різних авторів, можна виділити наступні: діаметр судини, діаметр просвіту судини, товщина судинної стінки, площа поперечного перерізу стінки судини, співвідношення товщини судинної стінки до просвіту судини (W/L) [15].

Найчастіше у вивчених нами роботах зустрічається аналіз показників співвідношення W/L артеріол сітківки. Раніше було виявлено, що показник співвідношення товщини внутрішньої оболонки (*tunica media*) малих підшкірних артерій (діаметром від 100 мкм до 280 мкм) до їх внутрішнього діаметра, за даними інвазивного мікроміографічного дослідження, може бути важливим прогностичним фактором розвитку серцево-судинних ускладнень [24].

Hillard J.G. з колегами, використовуючи АО для оцінки зображень артеріальних судин сітківки із зо-

внішнім діаметром понад 10 мкм у здорових осіб виявили, що співвідношення W/L залежить від діаметра артеріол сітківки. Так, найбільші показники співвідношення W/L ($0,41 \pm 0,23$) були виявлені у найдрібніших артеріолах діаметром від 10 до 50 мкм [23].

Повідомляли про кореляцію показника співвідношення W/L з віком у здорових осіб. Так, було виявлено, що співвідношення W/L в осіб віком понад 60 років було на 57 %, а у віці від 40 до 59 років – на 30 % вищим у порівнянні з групою осіб віком від 20 до 39 років [25-27]. Таким чином, можна говорити про вікове ремодельовання артеріол сітківки, яке відбувається внаслідок збільшення товщини судинної стінки та веде до збільшення співвідношення W/L [25, 27].

Показники зовнішнього та внутрішнього діаметрів судин сітківки та співвідношення W/L судин сітківки у здорових осіб, які були виявлені з використанням різних технік, представлені у таблиці 1.

У проаналізованій літературі при дослідженні судин сітківки діаметром понад 50 мкм у здорових осіб середні показники співвідношення W/L коливалися від 0,22 до 0,39. При цьому найвищі показники співвідношення W/L ($0,39 \pm 0,009$) були виявлені у групі осіб із середнім віком $60,0 \pm 8,0$ років [35].

АО дозволяє також прижиттєво визначити та кількісно оцінити деякі клітинні елементи стінок судин сітківки. Так, на зовнішній поверхні стінки артеріол та венул малого калібру були виявлені клітинні елементи

Таблиця 1. Морфометричні показники судин сітківки здорових осіб

Автори	Рік	Метод	Вік, роки	Діаметр судин, мкм	Діаметр просвіту судин, мкм	Співвідношення W/L
Baleanu D., et al. ²⁸	2009	SLDF	$52,2 \pm 8,3$	$110,6 \pm 13,4$	$85 \pm 10,9$	$0,30 \pm 0,1$
Rizzoni D., et al. ²⁹	2012	SLDF	$59,3 \pm 13,6$	$93,6 \pm 18,9$	$74,4 \pm 15,6$	$0,264 \pm 0,11$
Koch E., et al. ²⁶	2014	AO-FIO	$42,3 \pm 15$		$83,5 \pm 11,2$	$0,285 \pm 0,05$
Salveti M., et al. ³⁰	2014	SDLF	55 ± 4	80 – 140		$0,23 \pm 0,13$
Meixner E., et al. ²⁵	2015	AO-FIO	$36,9 \pm 17,9$			$0,26 \pm 0,04$
Arichika S., et al. ²⁷	2015	AOSLO	$60,6 \pm 6,3$	$128,2 \pm 13,1$	$100,4 \pm 11,5$	$0,28 \pm 0,04$
Hillard J.G., et al. ²³	2016	AOSLO	$37,5 \pm 16$	10 – 50 > 50		$0,41 \pm 0,23^{**}$ $0,234 \pm 0,08^{**}$
Rosenbaum D., et al. ²²	2016	AO-FIO	$52,5 \pm 13,3$		$79,0 \pm 11,4$	$0,285 \pm 0,055$
Zaleska-Żmijewska A., et al. ³¹	2017	AO-FIO	$42,4 \pm 14,3$		$105,6 \pm 14,6$	$0,22 \pm 0,04$
Arichika S., et al. ³²	2017	AOSLO	$54,5 \pm 11,0$	$125,2 \pm 12,1$	$101,8 \pm 11,2$	
Zaleska-Żmijewska A., et al. ³³	2019	AO-FIO	$46,0 \pm 10,0$	$113,4 \pm 32,2$	$96,2 \pm 11,8$	$0,254 \pm 0,033$
Cristescu I.E., et al. ³⁴	2019	AO-FIO	$39,6 \pm 5,64$	$94,87 \pm 18,7$	$76,27 \pm 15,4$	$0,24 \pm 0,035$
Streese L., et al. ³⁵	2020	AO-FIO	24 ± 2 60 ± 8		226 ± 53 206 ± 49	$0,31 \pm 0,08^*$ $0,39 \pm 0,09^*$
Ueno Y., et al. ³⁶	2021	AO-FIO	$67,2 \pm 10,1$	$120,1 \pm 14,7$	$94,6 \pm 11,95$	$0,27 \pm 0,03$
Sadowski J., et al. ³⁷	2022	AO-FIO	69 (66–75)	> 50		$0,27(0,26-0,31)^{\wedge}$
Baltă F., et al. ³⁸	2022	AO-FIO	$44,8 \pm 12,9$	$93,7 \pm 14,06$	$75,7 \pm 11,64$	$0,24 \pm 0,046$

Примітки: SLDF – scanning laser Doppler flowmetry; AO-FIO – AO flood illumination ophthalmoscopy; AOSLO – AO scanning laser ophthalmoscopy; всі значення представлені у вигляді $M \pm SD$; \wedge – median [interquartile range]; * – $p = 0,012$; ** – $p < 0,0001$.

з виступаючим клітинним тілом (імовірно перицити). Було зазначено, що перицити венул та артеріол морфологічно відрізняються. Виявити та кількісно оцінити перицити та ендотеліальні клітини в судинах діаметром менш ніж 10 мкм складно через межу роздільної здатності системи [20]. Таким чином, попри очевидні успіхи в отриманні прижиттєвих зображень структур судинної стінки артеріол та венул сітківки, необхідні подальші дослідження та нові технічні рішення в цій галузі.

Є також повідомлення про застосування конфокального лазерного сканувального офтальмоскопа з АО для візуалізації руху лейкоцитів у парафовеальних капілярах та вимірювання швидкості лейкоцитів без використання контрастних речовин [39]. Так, середня швидкість руху лейкоцитів у парафовеальних капілярах здорових осіб становила $1,30 \text{ мм/сек} \pm 0,40 \text{ мм/сек}$ [40].

Особливості візуалізації судин сітківки при деяких захворюваннях. У хворих на первинну артеріальну гіпертензію (АГ) мікроциркуляторне русло зазнає істотних структурно-функціональних змін [22, 41, 42]. Відмінною особливістю мікросудинних уражень органів-мішеней при артеріальній гіпертензії є ремоделювання дрібних артерій, що характеризується підвищеними значеннями співвідношення W/L [22, 43]. Так, Koch E. зі співавторами, використовуючи АО, підтвердили збільшення співвідношення W/L при АГ. Автори показали, що дрібні судини є добрими індикаторами гіпертензивних змін в оці людини [26]. Інші автори також зареєстрували у пацієнтів з артеріальною гіпертензією вищі показники співвідношення W/L у порівнянні з нормотензивними досліджуваними особами [23, 25, 30]. У проаналізованій нами літературі у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при дослідженні

судин сітківки діаметром більш ніж 50 мкм з використанням АО середні показники співвідношення W/L коливалися від 0,3 до 0,36. Ці показники були вищими у порівнянні з відповідними значеннями у контрольних групах здорових осіб (від 0,23 до 0,285). Існує припущення, що ремоделювання артеріол є ранньою стадією пошкодження органів-мішеней, пов'язаного з артеріальною гіпертензією. Отже, значення співвідношення W/L дозволяє оцінити рівень ремоделювання артеріол на ранньому етапі альтерації судин, асоційованої з артеріальною гіпертензією [44].

Вважається, що вік та АГ мають домінуючий вплив на ремоделювання артеріол і, отже, збільшення співвідношення W/L [25, 27]. Артеріальний тиск та вік незалежно один від одного збільшують співвідношення W/L внаслідок потовщення артеріальної стінки. Короткочасне зниження артеріального тиску, спричинене антигіпертензивною терапією, призводить до зменшення співвідношення W/L через розширення просвіту судини, а не через зміну товщини стінок [22]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією із недостатнім контролем артеріального тиску співвідношення W/L артеріол сітківки вище, ніж у пацієнтів зі стабільним контролем артеріального тиску [45, 46]. Таким чином, адекватний контроль тиску може забезпечити захист від пошкодження артеріол внаслідок АГ.

Показники зовнішнього та внутрішнього діаметрів судин сітківки, співвідношення W/L судин сітківки пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які були виявлені з використанням різних технік, представлені у таблиці 2.

Sadowski J. зі співавторами повідомляють про прогресування ознак ремоделювання артеріол сітківки та сонних артерій у пацієнтів із серцевою недостатністю [37].

Таблиця 2. Морфометричні показники судин сітківки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Автори	Рік	Метод	Вік, роки	Діаметр судин, мкм	Діаметр просвіту судин, мкм	Співвідношення W/L
Baleanu D., et al. ²⁸	2009	SLDF	53,7 ± 5,5 57,5 ± 9,4	107 ± 10,9 110,7 ± 13,5	80 ± 9,2 76,5 ± 6,45	0,34 ± 0,1 0,44 ± 0,1 ^
Rizzoni D., et al. ²⁹	2012	SLDF	57,7 ± 4,6	81,7 ± 19,5	59,6 ± 13,4	0,37 ± 0,09
Koch E., et al. ²⁶	2014	AO-FIO	48,0 ± 11		74 ± 12,6	0,36 ± 0,08
Salvetti M., et al. ³⁰	2014	SDLF	53 ± 8 55 ± 7	80 – 140 80 – 140		0,28 ± 0,18 * 0,29 ± 0,18 **
Arichika S., et al. ²⁷	2015	AOSLO	60,9 ± 4,7	121,7 ± 19,2	92,9 ± 15,9	0,315 ± 0,066
Hillard J.G., et al. ²³	2016	AOSLO	52,9 ± 13,7	10 – 50 > 50		0,70 ± 0,38 0,303 ± 0,08
Rosenbaum D., et al. ²²	2016	AO-FIO	56,1 ± 12,8		75,4 ± 11,9 73,3 ± 8,8	0,304 ± 0,054 * 0,342 ± 0,072 **

Примітки: SLDF – scanning laser Doppler flowmetry; AO-FIO – AO flood illumination ophthalmoscopy; AOSLO – AO scanning laser ophthalmoscopy; всі значення представлені у вигляді $M \pm SD$; ^ – група пацієнтів з цереброваскулярними ускладненнями АГ; * – група пацієнтів, яка раніше не отримувала лікування АГ; ** – група пацієнтів, що раніше отримувала лікування АГ; * – група пацієнтів зі стабільним артеріальним тиском; ** – група пацієнтів з недостатнім контролем артеріального тиску.

Пристрої з АО дозволяють виявити ранні явища ремоделювання артеріол сітківки у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), у тому числі за відсутності ознак діабетичної ретинопатії (ДР). Так, було виявлено, що товщина судинної стінки та показники співвідношення W/L у пацієнтів із цукровим діабетом без ДР вищі, ніж у здорових осіб [32, 34, 38]. Таким чином, значення товщини стінки артеріол сітківки та показники співвідношення W/L можна розглядати як ранні біомаркери мікроангіопатії у пацієнтів з ЦД.

За допомогою АО без застосування контрастних речовин стає можливим отримати детальне зображення ремоделюваних судин сітківки та окремих мікроаневризм у сітківці пацієнтів із ДР [47, 48].

При прогресуванні ДР також відбувається зменшення діаметра просвіту судин, збільшення товщини їх стінок і зростання співвідношення W/L [33, 36]. У проаналізованих нами роботах різних авторів у пацієнтів із ЦД при дослідженні судин сітківки з використанням АО середні показники співвідношення W/L коливалися від 0,29 до 0,5. Ці показники були вищими у порівнянні з відповідними у контрольних групах (від 0,22 до 0,27) у здорових осіб. Очікувано найвищі значення співвідношення W/L були виявлені у пацієнтів з проліферативною стадією ДР [36, 38].

Показники зовнішнього та внутрішнього діаметрів судин сітківки та співвідношення W/L судин сітківки пацієнтів з цукровим діабетом за даними різних авторів представлені у таблиці 3.

Крім того, Lombardo M. зі співавторами, використовуючи ретинальну камеру з АО, визначили, що парафовеальні капіляри у пацієнтів із ЦД 1 типу та непроліферативною ДР вузччі, ніж у здорових людей. Так, середній діаметр просвіту капілярів в очах з непроліфе-

ративною ДР склав $6,27 \pm 1,63$ мкм, а в інтактних очах значно менше – $7,31 \pm 1,59$ мкм [49].

Застосування пристроїв, доповнених АО для візуалізації судин сітківки може бути корисним не тільки для оцінки явищ ремоделювання артеріальних, а й венозних судин сітківки [50-52].

Таким чином, пристрої з АО дозволяють неінвазивно та з високою точністю оцінити структуру судинної стінки, стан просвіту судин, периваскулярних тканин, окремих мікроаневризм та визначити ранні ознаки ремоделювання судин сітківки, що може бути корисним компонентом мультимодальної візуалізації очного дна у хворих із судинною патологією, доповнюючи дані класичних діагностичних технік (флуоресцентної ангіографії (ФА), оптичної когерентної томографії-ангіографії (ОКТ-А)). Як відомо, мультимодальна візуалізація нині широко застосовується у діагностиці, прогнозуванні та моніторингу захворювань сітківки та являє собою комбіноване використання двох або більше методів отримання зображень очного дна. Кожен із застосовуваних методів має як свої унікальні переваги, так і обмеження. При цьому результати, отримані різними методами, доповнюють один одного та дозволяють сформувати цілісну картину, додаючи окремі елементи, що підвищує діагностичну чутливість та специфічність [53, 54].

Застосування АО у перспективі може призвести до підвищення якості зображень, які отримують за допомогою методів ОКТ-А та ФА. Так, ОКТ-А дозволяє візуалізувати судинну мережу сітківки шляхом виявлення руху еритроцитів усередині судин. Однак візуалізація судин сітківки малого діаметра цим методом обмежена. Оснащення АО пристроїв для ОКТ-А дозволить підвищити якість зображення таких судин та зменшити

Таблиця 3. Морфометричні показники судин сітківки у пацієнтів із цукровим діабетом.

Автори	Рік	Метод	Вік, роки	Діаметр судин, мкм	Діаметр просвіту судин, мкм	Співвідношення W/L
Zaleska-Żmijewska A., et al. ³¹	2017	АО-FIO	$52,6 \pm 10,0$		$94,3 \pm 10,9$	$0,29 \pm 0,05$ ^
Arichika S., et al. ³²	2017	AOSLO	$53,1 \pm 9,6$	$128,0 \pm 15,5$	$101,8 \pm 14,6$ *	
Zaleska-Żmijewska A., et al. ³³	2019	АО-FIO	$49,0 \pm 8,0$	$126,9 \pm 12,9$	$94,2 \pm 12,2$	$0,339 \pm 0,06$ **
Cristescu I.E., et al. ³⁴	2019	АО-FIO	$38,06 \pm 6,87$ $54,42 \pm 9,47$	$83,12 \pm 22,5$ $92,49 \pm 18,18$	$71,31 \pm 22,4$ $71,82 \pm 14,5$	$0,31 \pm 0,75$ * * $0,29 \pm 0,58$ * **
Ueno Y., et al. ³⁶	2021	АО-FIO	$62,7 \pm 12,9$ $63,4 \pm 12,7$ $55,1 \pm 12,6$ $59,7 \pm 11,8$	$122,57 \pm 18,6$ $122,93 \pm 13,2$ $119,06 \pm 11,2$ $122,69 \pm 11,1$	$93,21 \pm 15,4$ $91,60 \pm 11,4$ $89,35 \pm 9,64$ $82,31 \pm 11,7$	$0,31 \pm 0,04$ * $0,34 \pm 0,07$ ** $0,33 \pm 0,03$ ** $0,50 \pm 0,11$ ***
Baltă F., et al. ³⁸	2022	АО-FIO	$53,68 \pm 20,16$ $56,24 \pm 10,84$ $55,71 \pm 13,06$	$94,3 \pm 22,21$ $111,78 \pm 30,2$ $97,16 \pm 26,66$	$73,12 \pm 19,52$ $88,73 \pm 30,45$ $73,85 \pm 24,95$	$0,3 \pm 0,073$ * $0,29 \pm 0,11$ ** $0,34 \pm 0,1$ ***

Примітки: SLDF – scanning laser Doppler flowmetry; АО-FIO – АО flood illumination ophthalmoscopy; AOSLO – АО scanning laser ophthalmoscopy; всі значення представлені у вигляді $M \pm SD$; ^- група пацієнтів з предіабетом (відповідно до критеріїв American Diabetes Association); *- група пацієнтів із ЦД (*- I тип ЦД, ** - II тип ЦД) без ДР; ** - група пацієнтів з непроліферативною ДР; *** - група пацієнтів із проліферативною ДР.

кількість артефактів [55]. ФА є «золотим стандартом» оцінки кровообігу в судинах сітківки та проникності їх судинної стінки шляхом візуалізації внутрішньовенно введеного барвника. Але якість зображень, отриманих за допомогою цієї техніки, є недостатньою для вивчення структури судинної стінки. Застосування для ФА конфокального сканувального лазерного офтальмоскопа з АО підвищить ефективність візуалізації мікроциркуляторного русла сітківки. Таке поєднання дозволить не лише оцінити стан перфузії в мікроциркуляторному руслі сітківки, а й отримати додаткову структурну інформацію про стан судинної стінки [56].

Натепер зберігається ряд обмежень для використання цієї техніки візуалізації. Так, у пацієнтів з синдромом сухого ока, катарактою, помутніннями скловидного тіла та рогівки, ністагмом лишається проблематичним отримання якісних зображень структур очного дна. Попри різноманіття результатів досліджень різних авторів, присвячених оцінці судинних біомаркерів, протоколи візуалізації очного дна пристроями з АО не вироблені, а стандарти оцінки показників судинних біомаркерів не затверджені [15, 53].

Висновки. Унікальні зображення судин сітківки отримані за допомогою АО можуть успішно застосовуватись як один із компонентів мультимодальної візуалізації різної патології сітківки, доповнюючи дані флуоресцентної ангіографії, оптичної когерентної томографії-ангіографії. Багатообіцяльна неінвазивна візуалізація структур очного дна за допомогою АО дозволяє якісно та кількісно оцінити ранні ознаки ремоделювання судин сітківки, пов'язані з віком, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та іншими захворюваннями. Потрібна стандартизація та затвердження протоколів АО візуалізації очного дна та оцінки показників судинних біомаркерів при різних захворюваннях сітківки.

Література

- Nardin M, Coscignano MA, Rossini C, De Ciuceis C, Caletti S, Rizzoni M, et al. Methods of evaluation of microvascular structure: state of the art. *Eur J Transl Clin Med*. 2018;1(1):7-17.
- Angel J. Ground-based imaging of extrasolar planets using adaptive optics. *Nature*. 1994; 368:203-207.
- Hardy JW. *Adaptive Optics for Astronomical Telescopes*. Oxford University Press; 1998; 448 p.
- Rodríguez C, Ji N. Adaptive optical microscopy for neurobiology. *Curr Opin Neurobiol*. 2018; 50:83-91.
- Wang K, Sun W, Richie CT, Harvey BK, Betzig E, Ji N. Direct wavefront sensing for high-resolution in vivo imaging in scattering tissue. *Nat Commun*. 2015; 6:7276.
- Akyol E, Hagag AM, Sivaprasad S, Lotery AJ. Adaptive optics: principles and applications in ophthalmology. *Eye*. 2021; 35(1):244-264.
- Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 1997; 14(11):2884-92.
- Dubra A, Sulai Y, Norris JL, Cooper RF, Dubis AM, Williams DR, Carroll J. Noninvasive imaging of the human rod photoreceptor mosaic using a confocal adaptive optics scanning ophthalmoscope. *Biomed Opt Express*. 2011; 2(7):1864-76.
- Pallikaris A, Williams DR, Hofer H. The reflectance of single cones in the living human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44:4580-4592.
- Rossi EA, Granger CE, Sharma R, Yang Q, Saito K, Schwarz C, et al. Imaging individual neurons in the retinal ganglion cell layer of the living eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(3):586-591.
- Scoles D, Sulai YN, Dubra A. In vivo dark-field imaging of the retinal pigment epithelium cell mosaic. *Biomed Opt Express*. 2013; 4(9):1710-1723.
- Laforest T, Künzi M, Kowalczyk L, Carpentras D, Behar-Cohen F, Moser C. Transscleral Optical Phase Imaging of the Human Retina. *Nat Photonics*. 2020; 14(7):439-445.
- Rizzoni D, Docchio F. Assessment of retinal arteriolar morphology by noninvasive methods: the philosopher's stone? *J Hypertens*. 2016; 34(6):1044-6.
- Zacharria M, Lamory B, Chateau N. New view of the eye. *Nature Photon*. 2011; 5:24-26.
- Bakker E, Dikland FA, van Bakel R, Andrade De Jesus D, Sánchez Brea L, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: a systematic review of vascular biomarkers. *Surv Ophthalmol*. 2022; 67(2):369-387.
- Scoles D, Sulai YN, Langlo CS, Fishman GA, Curcio CA, Carroll J, Dubra A. In vivo imaging of human cone photoreceptor inner segments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(7):4244-4251.
- Zhang B, Li N, Kang J, He Y, Chen XM. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in fundus imaging, a review and update. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(11):1751-1758.
- Carroll J, Kay DB, Scoles D, Dubra A, Lombardo M. Adaptive optics retinal imaging – clinical opportunities and challenges. *Curr Eye Res*. 2013; 38(7):709-21.
- Jonnal RS, Kocaoglu OP, Zawadzki RJ, Liu Z, Miller DT, Werner JS. A Review of Adaptive Optics Optical Coherence Tomography: Technical Advances, Scientific Applications, and the Future. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(9):51-68.
- Chui TY, Gast TJ, Burns SA. Imaging of vascular wall fine structure in the human retina using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(10):7115-24.
- Ikram MK, Cheung CY, Lorenzi M, Klein R, Jones TL, Wong TY; NIH/JDRF Workshop on Retinal Biomarker for Diabetes Group. Retinal vascular caliber as a biomarker for diabetes microvascular complications. *Diabetes Care*. 2013; 36(3):750-9.
- Rosenbaum D, Alessandro M, Koch E, Rossant F, Gallo A, Kachenoura N, et al. Effects of age, blood pressure and antihypertensive treatments on retinal arterioles remodeling assessed by adaptive optics. *J Hypertens*. 2016; 34:1115-1122.
- Hillard JG, Gast TJ, Chui TY, Sapir D, Burns SA. Retinal Arterioles in Hypo-, Normo-, and Hypertensive Subjects Measured Using Adaptive Optics. *Transl Vis Sci Technol*. 2016; 5(4):16.
- Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003; 108(18):2230-5.
- Meixner E, Michelson G. Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: a clinical

- cal research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(11):1985-95.
26. Koch E, Rosenbaum D, Brolly A, Sahel JA, Chaumet-Riffaud P, Girerd X, et al. Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J Hypertens.* 2014; 32(4):890-898.
 27. Arichika S, Uji A, Ooto S, Muraoka Y, Yoshimura N. Effects of age and blood pressure on the retinal arterial wall, analyzed using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Sci Rep.* 2015; 5:12283.
 28. Baleanu D, Ritt M, Harazny J, Heckmann J, Schmieder RE, Michelson G. Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles and arteriole-to-venule ratio of retinal vessels in patients with cerebrovascular damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4351-9.
 29. Rizzoni D, Porteri E, Duse S, De Ciuceis C, Rosei CA, La Boria E, et al. Relationship between media-to-lumen ratio of subcutaneous small arteries and wall-to-lumen ratio of retinal arterioles evaluated noninvasively by scanning laser Doppler flowmetry. *J Hypertens.* 2012; 30(6):1169-75.
 30. Salvetti M, Agabiti Rosei C, Paini A, Aggiusti C, Canca-rini A, Duse S, et al. Relationship of wall-to-lumen ratio of retinal arterioles with clinic and 24-hour blood pressure. *Hypertension.* 2014; 63(5):1110-5.
 31. Zaleska-Żmijewska A, Piątkiewicz P, Śmigielka B, Sokolowska-Oracz A, Wawrzyniak ZM, Romaniuk D, et al. Retinal Photoreceptors and Microvascular Changes in Prediabetes Measured with Adaptive Optics (rtx1™): A Case-Control Study. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:4174292.
 32. Arichika S, Uji A, Murakami T, Suzuma K, Gotoh N, Yoshimura N. Correlation of retinal arterial wall thickness with atherosclerosis predictors in type 2 diabetes without clinical retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(1):69-74.
 33. Zaleska-Żmijewska A, Wawrzyniak ZM, Dąbrowska A, Szafflik JP. Adaptive Optics (rtx1) High-Resolution Imaging of Photoreceptors and Retinal Arteries in Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2019; 2019:9548324.
 34. Cristescu IE, Zagrean L, Balta F, Branisteanu DC. Retinal microcirculation investigation in type I and II diabetic patients without retinopathy using an adaptive optics retinal camera. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019; 15(4):417-422.
 35. Streese L, Brawand LY, Gugleta K, Maloca PM, Vilser W, Hanssen H. New frontiers in noninvasive analysis of retinal wall-to-lumen ratio by retinal vessel wall analysis. *Trans Vis Sci Tech.* 2020; 9(6):7.
 36. Ueno Y, Iwase T, Goto K, Tomita R, Ra E, Yamamoto K, Terasaki H. Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2021; 11(1):4653.
 37. Sadowski J, Targonski R, Cyganski P, Nowek P, Starek-Stelmaszczyk M, Zajac K, et al. Remodeling of Retinal Arterioles and Carotid Arteries in Heart Failure Development – A Preliminary Study. *J. Clin. Med.* 2022; 11:3721.
 38. Baltă F, Cristescu IE, Mirescu AE, Baltă G, Zemba M, Tofolean IT. Investigation of Retinal Microcirculation in Diabetic Patients Using Adaptive Optics Ophthalmoscopy and Optical Coherence Angiography. *J Diabetes Res.* 2022; 2022:1516668.
 39. Martin JA, Roorda A. Direct and noninvasive assessment of parafoveal capillary leukocyte velocity. *Ophthalmology.* 2005; 112(12):2219-24.
 40. Martin JA, Roorda A. Pulsatility of parafoveal capillary leukocytes. *Exp Eye Res.* 2009; 88(3):356-60.
 41. Antonios TF. Microvascular rarefaction in hypertension-reversal or over-correction by treatment? *Am J Hypertens.* 2006; 19(5):484-5.
 42. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation.* 2001; 104(6):735-40.
 43. Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens.* 2005; 23(2):247-50.
 44. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19(5):921-30.
 45. Harazny JM, Ritt M, Baleanu D, Ott C, Heckmann J, Schlaich MP, et al. Increased wall:lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event. *Hypertension.* 2007; 50(4):623-9.
 46. Ritt M, Schmieder RE. Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles as a tool to assess vascular changes. *Hypertension.* 2009; 54(2):384-7.
 47. Chui TY, Dubow M, Pinhas A, Shah N, Gan A, Weitz R, et al. Comparison of adaptive optics scanning light ophthalmoscopic fluorescein angiography and offset pinhole imaging. *Biomed Opt Express.* 2014; 5(4):1173-89.
 48. Burns SA, Elsner AE, Chui TY, Vannasdale DA Jr, Clark CA, Gast TJ, et al. In vivo adaptive optics microvascular imaging in diabetic patients without clinically severe diabetic retinopathy. *Biomed Opt Express.* 2014; 5(3):961-74.
 49. Lombardo M, Parravano M, Serrao S, Ducoli P, Stirpe M, Lombardo G. Analysis of retinal capillaries in patients with type 1 diabetes and nonproliferative diabetic retinopathy using adaptive optics imaging. *Retina.* 2013; 33(8):1630-9.
 50. Chen Y, Chen SDM, Chen FK. Branch retinal vein occlusion secondary to a retinal arteriolar macroaneurysm: a novel mechanism supported by multimodal imaging. *Retin Cases Brief Rep.* 2019; 13(1):10-14.
 51. Paques M, Brolly A, Benesty J, Lermé N, Koch E, Rossant F, et al. Venous Nicking Without Arteriovenous Contact: The Role of the Arteriolar Microenvironment in Arteriovenous Nickings. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(8):947-50.
 52. Errera MH, Laguarrigue M, Rossant F, Koch E, Chaumette C, Fardeau C, et al. High-Resolution Imaging of Retinal Vasculitis by Flood Illumination Adaptive Optics Ophthalmoscopy: A Follow-up Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28(8):1171-1180.
 53. Tan W, Yao X, Le TT, Tan B, Schmetterer L, Chua J. The New Era of Retinal Imaging in Hypertensive Patients. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2022; 11(2):149-159.
 54. Novais EA, Baumal CR, Sarraf D, Freund KB, Duker JS. Multimodal Imaging in Retinal Disease: A Consensus Definition. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016; 47(3):201-5.
 55. Camino A, Zang P, Athwal A, Ni S, Jia Y, Huang D, Jian Y. Sensorless adaptive-optics optical coherence tomographic angiography. *Biomed Opt Express.* 2020; 11(7):3952-3967.
 56. Chui TYP, Mo S, Krawitz B, Menon NR, Choudhury N, Gan A, et al. Human retinal microvascular imaging using adaptive optics scanning light ophthalmoscopy. *Int J Retina Vitreous.* 2016; 2:11.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Внесок авторів. Автори підтверджують наступний внесок у роботу: концепція та дизайн дослідження – Пасечнікова Н.В.; збір літературних даних та аналіз – Задорожний О.С., Король А.Р., Насінник І.О., Кустрин Т.Б., Науменко В.О.; підготовка рукопису – Задорожний О.С. Усі автори вивчили та схвалили фінальну версію рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути

на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Джерела підтримки: відсутні.

Абревіатури. АО – адаптивна оптика; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ДР – діабетична ретинопатія; ФА – флуоресцентна ангіографія; ОКТ-А – оптична когерентна томографія-ангіографія.

Надійшла 22.11.2022