



Glaucoma as a Neurodegenerative Disease

By V.E. Korelina & I.R. Gazizova

Abstract- Primary open-angle glaucoma (POAG) remains one of the most controversial eye diseases. Ophthalmologists do not have a consensus on the etiology and pathogenesis of POAG. It is obvious that glaucoma is no longer considered as an exclusively ocular disease associated with impaired hydrodynamics. The search for the causes of the inexorable progression of optic neuropathy has taken researchers far from the eyeball. According to modern concepts, glaucoma is considered as a neurodegenerative disease, located on the border of the professional interests of neurologists and ophthalmologists. Experimental and clinical studies reveal degenerative processes in glaucoma not only in the retina and optic nerve, but throughout the entire visual pathway. Structural changes in the brain in POAG are similar to those in a number of neurodegenerative diseases, for example, Alzheimer's and Parkinson's diseases. These changes correlate with clinical characteristics and severity of glaucoma. More recent studies have shown that neurodegeneration in glaucoma is also associated with neuroinflammatory processes affecting both the retina and brain. Characteristic signs of central nervous system (CNS) degeneration may precede the death of optic nerve fibers. Can neurodegeneration in glaucoma be considered a top-down process, or do events begin to unfold in the retina and gradually move into the brain?

Keywords: *glaucoma, retinal ganglion cells, neurodegenerative disease, neuroinflammation, neuroimaging.*

GJMR-F Classification: *LCC: RE871, RE661*



Strictly as per the compliance and regulations of:



Glaucoma as a Neurodegenerative Disease

V.E. Korelina ^а & I.R. Gazizova ^о

Abstract- Primary open-angle glaucoma (POAG) remains one of the most controversial eye diseases. Ophthalmologists do not have a consensus on the etiology and pathogenesis of POAG. It is obvious that glaucoma is no longer considered as an exclusively ocular disease associated with impaired hydrodynamics. The search for the causes of the inexorable progression of optic neuropathy has taken researchers far from the eyeball. According to modern concepts, glaucoma is considered as a neurodegenerative disease, located on the border of the professional interests of neurologists and ophthalmologists. Experimental and clinical studies reveal degenerative processes in glaucoma not only in the retina and optic nerve, but throughout the entire visual pathway. Structural changes in the brain in POAG are similar to those in a number of neurodegenerative diseases, for example, Alzheimer's and Parkinson's diseases. These changes correlate with clinical characteristics and severity of glaucoma. More recent studies have shown that neurodegeneration in glaucoma is also associated with neuroinflammatory processes affecting both the retina and brain. Characteristic signs of central nervous system (CNS) degeneration may precede the death of optic nerve fibers. Can neurodegeneration in glaucoma be considered a top-down process, or do events begin to unfold in the retina and gradually move into the brain?

Keywords: glaucoma, retinal ganglion cells, neurodegenerative disease, neuroinflammation, neuroimaging.

I. Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) остается одним из самых противоречивых заболеваний глаз. У офтальмологов нет единого мнения об этиологии и патогенезе ПОУГ. Очевидно, что глаукома перестала рассматриваться, как исключительно глазное заболевание, связанное с нарушением гидродинамики. Поиск причин неумолимого прогрессирования оптической нейропатии увел исследователей далеко от глазного яблока. По современным представлениям глаукома рассматривается, как нейродегенеративное заболевание, находящееся на границе профессиональных интересов неврологов и офтальмологов [31, 41, 54].

*Author а: Ph.D., ophthalmologist, Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences named after. N.P. Bekhtereva, St. Petersburg, Russia.
e-mail: a.korelin@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-2022-5912*

*Author о: MD, ophthalmologist, Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences named after. N.P. Bekhtereva, St. Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-4611-9931*

Экспериментальные и клинические исследования обнаруживают дегенеративные процессы при глаукоме не только в сетчатке и зрительном нерве, но и на всем протяжении зрительного пути. [65, 88, 91, 93].

Структурные изменения головного мозга при ПОУГ аналогичны таковым при ряде нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера и Паркинсона [81, 92]. Эти изменения коррелируют с клиническими характеристиками и тяжестью глаукомы. Более поздние исследования показали, что нейродегенерация при глаукоме также связана с нейровоспалительными процессами, затрагивающими как сетчатку, так и головной мозг [78]. Характерные признаки дегенерации центральной нервной системы (ЦНС) могут предшествовать гибели волокон зрительного нерва [55]. Можно ли считать нейродегенерацию при глаукоме процессом нисходящим или события начинают разворачиваться в сетчатке и постепенно продвигаются в головной мозг? Вопрос остается открытым.

II. Нейродегенерация При Поуг

Болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) являются наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями. Ключевым патогенетическим событием при БП и БА считается накопление нейротоксичных белковых отложений в различных структурах мозга: α -синуклеина (α -син) при БП, тау-белка (p -tau) и β -амилоида ($A\beta$) при БА [62].

БА характеризуется потерей нейронов и синапсов в коре головного мозга, что приводит к когнитивному дефициту, прогрессирующей потере памяти и деменции. Отличительными признаками этого заболевания являются внеклеточные отложения бета-амилоида ($A\beta$) и внутринейрональные скопления гиперфосфорилированного тау-белка (p Tau). Эти отложения также обнаруживаются в сетчатке и зрительном нерве [67].

БП представляет собой нейродегенеративное двигательное расстройство с прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов. Это сопровождается включением телец Леви, состоящим из агрегатов α -синуклеина. При БП также обнаруживают дегенерацию дофаминергических клеток сетчатки [58].

Глаукома, нейродегенеративное заболевание зрительного нерва, характеризуется гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) с потерей зрительных функций [85, 95].

Что объединяет эти, столь разные на первый взгляд, заболевания? Во-первых, транссинаптический тип нейродегенерации, когда происходит непосредственный переход дегенеративного процесса с больных, измененных клеток на интактные. Во-вторых, гибель определенного типа нейронов с общим механизмом клеточной смерти в результате апоптоза. Все эти заболевания имеют хроническое течение с медленным прогрессированием, приводящим к потере функций. Характерно также увеличение заболеваемости с возрастом [16, 74, 81, 92].

У пациентов с болезнью Альцгеймера глаукома встречается в 5 раз чаще, чем у их сверстников из контрольной группы. Обнаруженные при этом дефекты полей зрения были идентичны глаукомным изменениям [14, 39].

Метаанализ 25 исследований, изучавших состояние сетчатки пациентов с болезнью Альцгеймера (887 больных БА, 216 с легкими когнитивными нарушениями и 864 здоровых человека из контрольной группы) показал положительную корреляцию между толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и выраженностью когнитивных нарушений. Исследователи связывают смерть ГКС с патологией головного мозга при БА [19, 36, 81].

Выраженную диссоциацию структурных и функциональных параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера обнаружила в своем исследовании Панюшкина Л.А. (2015). По мнению автора увеличение индекса глобальных потерь ГКС является наиболее чувствительным маркером нейродегенеративных изменений на уровне сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера. При болезни Альцгеймера и глаукоме в нейродегенеративный процесс вовлечены как периферические, так и центральные отделы зрительного анализатора, причем при глаукоме он протекает более агрессивно.

По данным Angela C. Gauthier and Ji Liu (2016) прослеживается положительная связь между глаукомными изменениями и смешанной деменцией. Из 1168 пожилых пациентов, находившихся в исследовании, больные ПОУГ были склонны к развитию БА в 3 раза чаще. Пациенты с БП чаще страдали глаукомой, чем обследуемые из контрольной группы.

Уровень доказательств диагностической роли сетчатки для раннего выявления БА растет, тем самым продвигая глаз как биомаркер нейродегенеративных заболеваний БА [15, 77, 81]. Аналогичные рассуждения можно сделать и в отношении других нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь БП, хотя ранее это заболевание рассматривалось как двигательное расстройство [6]. Интересно, что морфофункциональные изменения глаз и головного мозга могут возникать за много лет до начала двигательных нарушений. По мнению многих исследователей это убедительно свидетельствует о том,

что глаз, можно рассматривать, также, как биомаркер начала болезни Паркинсона [34, 56].

В тоже время визуализация подкорковых зрительных путей может быть новым способом ранней диагностики глаукомы [72].

Хотя общие изменения ЦНС в значительной степени коррелируют со стадией глаукомы и тяжестью заболевания [18], во многих исследованиях показано, как обширные изменения серого и белого вещества могут быть обнаружены уже на ранних стадиях глаукомной болезни [38]. Это подтверждает гипотезу о том, что поражение ЦНС является не только вторичным явлением, связанным с поражением зрительного нерва, но может представлять собой результат активного каскада патологических механизмов, развивающихся независимо от дегенерации зрительного нерва. Принимая во внимание все вышеописанные изменения зрительных и незрительных связей мозга, можно предположить, что пациенты с глаукомой могут страдать дисфункциями мозговой обработки, локализованными на разных уровнях, включая зрительные и зрительно-моторные задачи, память и эмоции, внимание и другие мультимодальные функции мозга [5].

Методы оценки и мониторинга поражений ЦНС при глаукоме приобретают все большее значение. Магнитно-резонансная томография (МРТ) широко используется в качестве неинвазивного инструмента визуализации для оценки внутричерепных структур. Традиционная МРТ — это высокочувствительный метод диагностической визуализации, однако, глаукомные изменения он не фиксирует [3]. Для выявления глаукомы используют новые методы нейровизуализации, основанные на традиционной МРТ: количественная МРТ-морфометрия; функциональная МРТ, зависящая от уровня оксигенации крови; диффузионно-взвешенная визуализация; магнитно-резонансная спектроскопия (МРС); диффузионно-тензорная визуализация; визуализация диффузного эксцесса; и визуализация с переносом намагниченности [10, 32, 86].

Количественные морфологические исследования позволяют оценить изменения объема и толщины различных специфических структур головного мозга больных глаукомой. Объем всех структур зрительного пути у пациентов с глаукомой был значительно уменьшен. Особое внимание уделяют затылочной доле и расположенным там зрительным центрам. В недавних отчетах с использованием метода объемной МРТ наблюдалось уменьшение площади и/или объема зрительной коры в обоих полушариях пациентов с глаукомой [64, 70].

У глаукомных пациентов с высоким уровнем ВГД было обнаружено уменьшение толщины коры в билатеральной верхней височной извилине, билатеральной верхней теменной извилине, билатеральной латеральной затылочной извилине,

левой веретенообразной извилине, левой медиальной орбитофронтальной извилине, правой предцентральной извилине и правой верхней лобной извилине, а также уменьшение объема серого вещества правого гиппокампа, двусторонняя скорлупа и двусторонний таламус [8].

Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет оценить функцию коры *in vivo* на основе церебральных метаболических изменений, вызванных ее активностью. Это наиболее часто используемый метод получения информации о работе мозга. Неинвазивный метод визуализации, в котором дезоксигемоглобин используется в качестве естественного контрастного вещества для мониторинга уровня кислорода в крови мозга в режиме реального времени. Изменения содержания кислорода в крови косвенно отражают активность локальных нейронов. При глаукоме фМРТ показывает выраженное снижение активности во всех областях, связанных со зрением. Эти изменения коррелировали с данными ОКТ о толщине слоя нервных волокон и ГКС [21]. У больных ПОУГ также были обнаружены нарушения связи между зрительной корой и другими зрительными областями; изменение амплитуды низкочастотных колебаний; аномальная спонтанная активность в нескольких областях мозга; снижение корковой активности в зрительной коре, включая центральную область. Все эти изменения могут быть использованы как эффективные клинические индикаторы глаукомы.

Диффузионно-взвешенная визуализация (ДВВ) используется для расчета соотношения кровотока между внутрисерепной полостью и субарахноидальным пространством зрительного нерва. Было обнаружено, что этот показатель у пациентов с нормотензивной глаукомой значительно ниже, чем у здоровых участников контрольной группы. Это открытие предполагает, что нарушение динамики спинномозговой жидкости может играть роль в патофизиологии глаукомы низкого давления [22].

Диффузионно-тензорная визуализация (ДТИ) представляет собой метод МРТ, основанный на обнаружении диффузии молекул воды в нервных волокнах и аксонах. Позволяет количественно измерять целостность микроструктур и тканей *in vivo*. Широко используется для изучения различий пучков белого вещества зрительного пути у пациентов с глаукомой. Микроструктурные различия обнаружены в зрительном нерве, зрительном тракте, перекресте зрительных нервов, зрительной лучистости и затылочной доле у больных глаукомой [21].

Использование новых методов визуализации позволяет выполнять более раннюю, по сравнению с общепринятыми офтальмологическими исследованиями, диагностику ПОУГ.

III. Митохондриальная Дисфункция при ПОУГ

Роль митохондриальной дисфункции в развитии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии активно обсуждается последнее десятилетие [26, 27]. Именно митохондриальный путь апоптоза клеток ганглиозного слоя сетчатки и зрительного нерва при глаукоме считают основным [37, 84]. Изменения митохондрий при ПОУГ были показаны в экспериментальных и клинических исследованиях [23, 52]. Количество митохондрий очень велико в диске зрительного нерва, что обусловлено повышенной потребностью в АТФ клеток с высокой метаболической активностью [76]. Именно эта часть зрительного нерва наиболее уязвима к воздействию повышенного уровня ВГД. Высказываются предположения, что митохондриальная дисфункция у некоторых людей является предрасполагающим фактором в развитии ПОУГ [12, 20, 35, 60, 71]. Вероятно, мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) и ядерной ДНК, которые кодируют белки биогенеза митохондрий, могут приводить к абберации структуры и функции митохондрий, тем самым способствуя развитию и прогрессированию ПОУГ [48].

Митохондриям принадлежит ключевая роль в развитии нейродегенерации и апоптоза клеток сетчатки и зрительного нерва при глаукоме.

Митохондриальная дисфункция возникает в результате совокупности многих факторов. С возрастом происходит накопление мутантной мтДНК. При биологическом старении происходит накопление свободно-радикальных супероксид-анионов, возникает «окислительный стресс». Так же возможно генетически детерминированное нарушение клеточного энергообмена и снижение функции митохондрий. Открываются митохондриальные поры, кальций устремляется в матрикс. Нарушение гомеостаза кальция является пусковым механизмом в развитии нейродегенерации, происходящей по механизму «метаболической» эксайтотоксичности. При набухании митохондрий происходит высвобождение активаторов каспазы (таких, как цитохром С) и необратимая гибель нервной клетки в результате апоптоза. Клетка с поврежденными митохондриями неспособна производить достаточное количество энергии для поддержания своей жизнедеятельности, не может сохранять необходимый уровень кальция и вырабатывает повышенное количество повреждающих ее молекул-окислителей.

К другим факторам относят развитие окислительного стресса из-за повышенного уровня таких свободных радикалов и цитотоксических агентов, как синглетный кислород, гидроперекись, продукты перекисного окисления липидов, супероксид-анион радикал. На этом фоне значительно возрастает концентрация межклеточного нейротрансмиттера глутамата. Увеличение его концентрации приводит к

глутаматной эксайтотоксичности и апоптозу ганглиозных клеток сетчатки.

Митохондрии потребляют более 90 % доступных молекул свободного кислорода, 15 % из которых превращаются в активные формы кислорода (АФК) даже в нормальных физиологических условиях. Средняя респираторная активность митохондрий снижается с возрастом, что приводит к более высокой продукции АФК и образованию свободных радикалов [17]. Производство митохондриальной АТФ снижается, а количество АФК увеличивается с возрастом [50, 66]. Механизм гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при глаукомной оптической нейропатии вследствие апоптоза аналогичен другим оптическим невропатиям, связанным с дисфункциями митохондрий [9, 97]. Как известно, ключевую роль в процессе необратимой запрограммированной гибели клетки играют митохондрии с измененными функциями [59]. Исследования при индуцированном повышении уровня ВГД на экспериментальной модели глаукомы крыс показали, что митохондриальная дисфункция и АИФ (апоптозиндуцирующий фактор) играют решающую роль как при гибели ГКС, так и в дегенерации аксонов зрительного нерва [52]. Как известно, митохондрии — внутриклеточные органеллы, вырабатывающие энергию в виде аденозинтрифосфата (АТФ) в результате окислительного фосфорилирования различных субстратов. Нарушение функции митохондрий по высвобождению энергии органических веществ и аккумуляции ее в виде макроэргических фосфатных соединений играет важную роль в патогенезе ПОУГ. Снижение дыхательной функции митохондрий, избыточная продукция активных форм кислорода (АФК), увеличение окислительного повреждения мтДНК приводят к нарушению тканевого дыхания и внутриклеточной сигнализации, развитию митохондриального окислительного стресса и апоптоза. Повышение концентрации активных форм кислорода внутри митохондрий мтДНК приводит к ее мутации значительно быстрее (до 20 раз), нежели в ядерной ДНК.

Очевидно, что мутации, возникающие в структуре мтДНК, могут негативно влиять на функционирование комплексов окислительного фосфорилирования. Однако работ, связывающих мутантные варианты мтДНК и клинические проявления заболевания, не так много. Так, секвенирование мтДНК пациентов с ПОУГ позволило выявить 27 новых несинонимичных (приводящих к замене аминокислоты в структуре белка) мутаций, 22 из которых были отнесены к потенциально патогенным. Интересно также, что количество копий мтДНК в группе пациентов варьировало в более широком диапазоне, нежели в контрольной группе [1]. В другом исследовании были проанализированы 101 мтДНК пациентов и 71 мтДНК контрольной группы после того, как не удалось обнаружить мутации в ядерной ДНК,

ассоциированные с ПОУГ. Сравнение нуклеотидных последовательностей мтДНК показало, что в гене ND5 пациентов с ПОУГ несинонимичные замены располагаются достоверно чаще, чем в контрольной группе. Обратная тенденция наблюдается для генома ND1 и ND2. Также авторы исследования наблюдали увеличение нуклеотидного разнообразия в гене 12SrRNA пациентов по сравнению с контрольной группой. Сравнение пациентов и контрольной группы по принадлежностям их мтДНК к определенным гаплогруппам не позволило выявить каких-либо зависимостей [49]. Еще одно исследование касалось изучения последовательности мтДНК афроамериканцев, страдающих ПОУГ. Авторы обнаружили несколько полиморфизмов, ранее не представленных в базе данных MITOMAP (<https://www.mitomap.org/MITOMAP>) в ассоциации с ПОУГ. Однако найденные мутации не выдержали критериев отнесения к патогенным [46]. Анализ мтДНК у 20 пациентов с глаукомой нормального давления позволил обнаружить 148 различных новых полиморфных сайтов, из которых три (m.4883C>T, m.9540T>C, m.14766C>T) статистически чаще встречались в группе пациентов с ПОУГ. Применив поправку Бонферрони, авторы выделили лишь синонимичную мутацию m.4883C>T [83]. В другом исследовании была проанализирована мтДНК 16 пациентов с ПОУГ из Индии и 16 пациентов из Ирландии. Авторы обнаружили 7 новых и 8 ранее известных полиморфных вариантов мтДНК [51]. В японском исследовании приняли участие 123 пациента, из которых 89 с глаукомой нормального давления и 34 с первичной открытоугольной глаукомой. Используя количественную ПЦР, авторы исследования сравнили количество копий мтДНК в образцах крови пациентов с ПОУГ и контрольной группы. Была показана связь между количеством копий мтДНК и измеренной с помощью лазерной спеклфлуографии средней скоростью «размывания ткани» (снижение кровотока) в головке зрительного нерва [7]. Ассоциация принадлежности мтДНК к определенной гаплогруппе с развитием ПОУГ была изучена на 90 пациентах и 95 представителях контрольной группы. Показано, что принадлежность мтДНК к гаплогруппе U, а также некоторые редкие полиморфизмы в гене ND2 могут оказывать протективный эффект на развитие заболевания [47]. Другое большое когортное исследование было выполнено на 4081 афроамериканцев, из которых 1919 являются пациентами с ПОУГ. Было обнаружено, что мужчины, не принадлежащие гаплогруппе L, имеют повышенный риск развития ПОУГ. Данная работа еще раз подтверждает необходимость персонализированного подхода, как к диагностическому скринингу, так и к лечению ПОУГ [75]. В целом представленные к настоящему времени данные не позволяют делать однозначные выводы об ассоциации конкретных мутаций и количестве копий мтДНК с патогенезом

глаукомы. Кроме того, ни для одной из представленных мутаций не была создана клеточная линия для оценки ее функциональных последствий. Таким образом, можно заключить, что роль мтДНК в патогенезе глаукомы все еще не доказана. Однако, исследования мутаций мтДНК значительно улучшат наше понимание генетической основы глаукомы [98].

IV. Нейровоспаление При ПОУГ

Развитие нейродегенеративных процессов в настоящее время связывают с нейровоспалением. Многочисленные исследования подтверждают ключевую роль воспаления в прогрессировании большинства дегенеративных процессов нервной ткани. В ответ на любые патогенные факторы (метаболические, токсические, инфекционные, травматические, в том числе и хронический стресс) воспаление приходит на помощь, как защитный механизм. Вызываемый иммунный ответ приводит к активации провоспалительных цитокинов, запускающих неконтролируемый процесс гибели нейронов и глии. Таким образом, нейровоспаление – многоуровневый клеточный механизм, обеспечивающий компенсаторную реакцию нервной ткани, но приводящий в последующем к нейродегенерации [11, 33, 82]. В сетчатке за иммунные реакции отвечает нейроглия.

По мнению многих авторов, в развитии нейровоспаления ключевую роль играют клетки микроглии [42, 44, 79]. Нейроны секретируют специальные сигнальные пептиды. В нормальных здоровых глазах человека, когда нейронам не угрожает опасность, активность макрофагов подавляется [68]. При нарушении гомеостаза микроглия активируется и обнаруживает готовность защищать ГКС от любых повреждений. Макрофаги приобретают амебовидную форму, становятся подвижными и способными к фагоцитозу. Так микроглия помогает предотвратить дальнейшие нарушения в сетчатке, очищая ткань от поврежденных или мертвых нервных клеток [43]. Выделяемый при гибели нейронов глутамат, также удаляется микроглией [45]. Известно, что глутамат, хранящийся внутри клеток, не вреден, но во внеклеточном пространстве он может вызывать эксайтотоксичность. Защищая нейроны от глутамата, микроглия проявляет свою антиапоптотическую активность. Кроме того, клетки микроглии продуцируют нейротрофические факторы [96] и оказывают антиоксидантное действие, вырабатывая антиоксидантные ферменты [40, 80].

Активировавшись, макрофаги выбрасывают в межклеточное пространство белки системы комплемента, цитокины и хемокины, для привлечения большего количества иммунных клеток крови в сетчатку [100]. Под влиянием цитокинов, микроглия синтезирует матриксные металлопротеиназы. Вследствие такого синтеза происходит усиленный

распад коллагеновых волокон решетчатой пластинки и формирование глаукомной оптиконеуропатии. Высокое содержание металлопротеиназ при ПОУГ отмечалось многими исследователями [4, 99].

Сохраняя высокий уровень активности, микроглия продолжает выделять воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин 1 β (IL-1 β), IL-6, лиганды Fas и активные формы кислорода (АФК). Нервная ткань особенно чувствительна к повреждающему действию АФК, что может быть связано с высоким поглощением O₂, необходимым для производства АТФ. Большие количества АТФ необходимы для поддержания внутриклеточного ионного гомеостаза нейронов посредством открытия и закрытия ионных каналов, которые участвуют в действии распространения потенциала и нейросекреции [90]. Как уже известно, процесс старения неразрывно связан со снижением способности клеток реагировать на окислительное повреждение. Следовательно, активные формы кислорода и азота, имеют тенденцию накапливаться в стареющих нейронах. Собственная антиоксидантная система, в свою очередь, не может эффективно им противодействовать. Нейротоксический эффект накапливается, нарушается взаимоотношение нервной ткани и сосудистой, что способствует развитию митохондриальной дисфункции, нарушению транспорта ионов. Окислительный стресс, изменение митохондриальной ДНК, увеличение концентрации Ca²⁺ являются мощными факторами апоптоза ГКС и развитию нейродегенеративного процесса [13].

Таким образом, микроглия при глаукоме оказывает сначала нейротрофическое, а затем нейротоксическое действие. Активируясь на ранних стадиях, быстро мигрирует к месту повреждения. Макрофаги стабилизируют микроокружение сетчатки за счет фагоцитоза и секреции противовоспалительных цитокинов, тем самым защищая зрительный нерв и ГКС. Однако на поздней стадии глаукомы сверхактивированная микроглия продуцирует провоспалительные цитокины, комплемент и другие токсические факторы, которые вызывают ускорение апоптоза ГКС и нейродегенерацию.

В иммунорегуляции сетчатки участвуют не только клетки микроглии, но и макроглии (астроциты и клетки Мюллера) [2]. В нормальной сетчатке эти клетки обеспечивают питание и структурную поддержку, участвуют в метаболизме и регулируют гомеостаз. Они координируют друг с другом, следя за состоянием нейронов, с помощью фагоцитоза, секреции воспалительных цитокинов и нейротрофических факторов [28]. Таким образом, микроглия и макроглия функционируют содружественно, и между ними всегда существует тонкий баланс.

Астроциты, занимающие стратегическое положение между эндотелиальными клетками сосудов и нейронами, реагируют на сигналы опасности, исходящие от нейронов и на вещества выделяемые активированной микроглией. При необходимости они увеличиваются в размере и начинают выделять нейрорегуляторные пептиды, например, BDNF (brain derived neurotrophic factor) нейротрофический фактор мозга, который способствует выживанию повреждённых нейронов.

В тоже время, они секретируют фибриллярные белки, восстанавливающие внеклеточный матрикс и формируя глиальный рубец, что блокирует аксональный транспорт, ограничивает возможность восстановления поврежденного аксона. Процесс формирования глиального рубца при экспериментальной глаукоме Аничков Н.М. и соавт. (2012) описывает, как дегенеративные изменения нервной ткани с заменой нейронов на незрелые астроциты, которые не могут полноценно выполнять свою опорную, трофическую и защитную функции [93]. В глиальном рубце астроциты вырабатывают ингибиторы роста аксонов (хондроитин-сульфат протеогликаны) – это способствует прогрессированию атрофии волокон зрительного нерва. Клетки Мюллера играют решающую роль в поддержании гомеостаза сетчатки. Они способны выделять глутаминсинтазу, обеспечивающую защиту ГКС от токсического действия глутамата. Иммуногистохимические исследования сетчатки выявили усиленное выделение мюллеровскими клетками глутаминсинтазы и NO-синтазы у животных с адреналин-индуцируемой глаукомой [102]. Также клетки Мюллера способны высвобождать фактор роста нервов [30]. Однако, выделяемый глиальным рубцом виментин, не способствует возобновлению роста аксонов, а фактически активирует деградацию ткани [61]. Таким образом, преувеличенный реактивный ответ макроглии приводит к деградации внеклеточного матрикса, что способствует прогибу решетчатой пластинки и формированию экскавации.

По данным Reichenbach A., Bringmann A. (2020) на ранней стадии глаукомы астроциты и клетки Мюллера ограничивают распространение воспаления и прогрессирование глаукомы. Но в поздних стадиях заболевания сверхактивные глиальные клетки образуют глиальные рубцы, которые усугубляют прогрессирование глаукомы [61].

Многие исследователи сходятся во мнении, что активация микро- и макроглии при глаукоме предшествует потере ГКС и является одним из первых событий повреждения нервной ткани [69].

При нейродегенеративных заболеваниях ЦНС (например, БА, БП) также описана активация микро- и макроглии и показано участие нейровоспаления, как пускового фактора в развитии заболевания [82].

Известно огромное число триггерных факторов, запускающих активацию микроглии и воспалительный

ответ (ишемия, хронический стресс, высокий уровень внутриглазного давления), а также генетическая предрасположенность конкретного индивидуума к данному воспалительному ответу [57].

Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) из основного патогенетического механизма развития ПОУГ постепенно занял место одного из факторов риска, наряду с возрастными изменениями, наследственностью и сопутствующей соматической патологией.

Считается, что хроническое повышение ВГД приводит к накоплению Аβ и р-тау в ГКС, что, в свою очередь, способствует потере нейронов [29].

При глаукоме отложения Аβ присутствуют во всех слоях сетчатки, включая слой ганглиозных клеток, слой нервных волокон, слой фоторецепторов и внутренний плексиформный слой, где они способствуют фосфорилированию и накоплению тау белка в виде аморфных отложений в ГКС [73]. В эксперименте выявлена прямая корреляция между р-тау, отложениями Аβ и гибелью ГКС [105]. Интересно, что повышенное ВГД увеличивает накопление тау и гибель ГКС, а подавление тау спасает ГКС. Более того, отложения Аβ инициируют каскад событий, которые активируют астроциты сетчатки и микроглию с секрецией воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1β (IL-1β), IL-6 и фактор некроза опухоли α (TNFα). Вместе с Аβ-генерируемыми АФК они создают токсическое микроокружение, приводящее к гибели ГКС и истончению СНВС [89]. Вследствие накопления бета-амилоида и гибели аксонов зрительного нерва происходит нарушение межсинаптических связей и развитие дегенеративных изменений в проводящих путях всего зрительного анализатора.

V. Заключение

Таким образом, многие факторы, в том числе активация глиальных клеток, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и дефекты в иммунном ответе, запускают процесс апоптоза ГКС и повреждение зрительного нерва. Активация нейроглии на первых порах играет защитную роль, но в последующем приводит к так называемому цитокиновому шторму, нарушающему гомеостаз сетчатки и имеющему трагические последствия для зрения.

Знания нейрорхимических механизмов развития нейродегенерации при глаукоме позволяют получать информацию о начале патологического процесса на доклиническом этапе. Умение оценивать уровень активности глиальных клеток сетчатки поможет выявлять специфические биомаркеры начинающегося глаукомного процесса. Ранняя диагностика глаукомы создает больше шансов попасть в терапевтическое окно и противостоять необратимым последствиям.

Нейровоспаление является одним из ключевых факторов возникновения и прогрессирования

глаукомы. Понимание взаимодействия между клетками макро- и микроглии необходимо для разработки новых лекарственных препаратов для лечения глаукомы. Особое внимание уделяется попыткам создать контролируемое нейровоспаление. Обсуждается возможность регулировать активность глии, стимулировать выброс нейротрофических факторов и подавлять ее гиперактивность.

Углубленное изучение механизмов, лежащих в основе иммунного ответа, могло бы оказать положительное влияние на терапию глаукомы[99].

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

There is no conflict of interests.

Список литературы

1. Abu-Amero, K. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma / Abu-Amero K., Morales J., Bosley T. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2006. – V. 47(6):2533. – doi: 10.1167/iovs.05-1639
2. Adornetto, A. Neuroinflammation as a target for glaucoma therapy / Adornetto A., Russo R., Parisi V. // *Neural Regen Res*. – 2019. – V. 14(3). – P. 391–394. – doi: 10.4103/1673-5374.245465.
3. Advanced morphological and functional magnetic resonance techniques in glaucoma / Mastropasqua R.[et al.]// *Biomed Res Int*. – 2015:160454. – doi:10.1155/2015/160454
4. Altered expression levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL-1 Pasa risk factor for the elevated IOP and optic nerve head damage in the primary open-angle glaucoma patients / Markiewicz L. [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2015. – V.15:812503. – doi: 10.1155/2015/812503
5. Altered large-scale brain functional connectivity in ocular hypertension / Giorgio A. [et al.] // *Front. Neurosci*. – 2020. – V. 14:146. – doi: 10.3389/fnins.2020.00146
6. Armstrong, R.A. Visual symptoms in Parkinson's disease / R.A. Armstrong // *Parkinsons Dis*. – 2011:908306. – doi: 10.4061/2011/908306
7. Association between mitochondrial DNA damage and ocular blood flow in patients with glaucoma / Inoue-Yanagimachi M. [et al.]// *British Journal of Ophthalmology*. – 2019. – V. 103(8). – P. 1060-1065. – doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312356
8. Brain morphological alterations of cerebral cortex and subcortical nuclei in high-tension glaucoma brain and its associations with intraocular pressure / Wang Y.[et al.] // *Neuroradiology*. – 2020. – V. 62(4). – P. 495-502. –doi: 10.1007/s00234-019-02347-1
9. Calandrella, N. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension / Calandrella N., Scarsella G., Pescosolido N., Risuleo G. // *Mol Cell Biochem*. – 2007. – V. 301(1–2). – P. 155–163. – doi: 10.1007/s11010-006-9407-0
10. Campbell, J.S. Potential and limitations of diffusion MRI tractography for the study of language / Campbell J.S., Pike G.B. // *Brain Lang*. – 2014. – V. 131. – P. 65-73. – doi: 10.1016/j.bandl.2013.06.007
11. Changes in gene expression in experimental glaucoma and optic nerve transection: the equilibrium between protective and detrimental mechanisms / Yang Z. [et al.]// *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2007. – V. 48(12). – P. 5539–5548. – doi: 10.1167/iovs.07-0542.
12. Chrysostomou, V. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma / Chrysostomou V., Rezaie F., Trounce I., Crowston J. // *Curr Opin Pharmacol*. – 2013. – V. 13(1). – P. 12–15
13. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma/ Lee D. [et al.]// *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2014. – V. 55(2). – P. 993–1005. – doi: 10.1167/iovs.13-12564.
14. Cognitive dysfunctions in glaucoma: An overview of morpho-functional mechanisms and the impact on higher-order visual function / Arrigo A. [et al.] // *Front. Aging Neurosci*. – 2021. – V. 13:747050. – doi: 10.3389/fnagi.2021.747050
15. Colligris, P. Ocular manifestations of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases: The prospect of the eye as a tool for the early diagnosis of Alzheimer's disease / Colligris P., Perez de Lara M.J., Colligris B., Pintor J. // *J Ophthalmol*. – 2018:8538573. – doi:10.1155/2018/8538573
16. Common aspects between glaucoma and brain neurodegeneration / S.C. Saccà // *Mutation Research – Reviews in Mutation Research*. – 2020. – V. 786:108323. – doi:10.1016/j.mrrev.2020.108323
17. Cooper, J. Analyses of mitochondrial respiratory chain function and mitochondrial DNA deletion in human skeletal muscle: Effect of ageing / Cooper J., Mann V., Schapira A. // *J Neurol Sci*. – 1992. – V. 113(1). – P. 91–98. – doi: 10.1016/0022-510X(92)90270-U
18. Decreased retinal vascular density in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI): An optical coherence tomography angiography (OCTA) study / Wang X. [et al.] // *Front. Aging Neurosci*. – 2021. – V.12:572484. – doi: 10.3389/fnagi.2020.572484
19. Den Haan, J. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis / Den Haan J., Verbraak F.D., Visser P.J., Bouwman F.H. // *Alzheimers Dement (Amst)*. – 2017. – V. 6. – P. 162–170
20. DiMauro, S. The clinical maze of mitochondrial neurology / DiMauro S., Schon E., Carelli V., Hirano

- M. // *Nature Reviews Neurology*. – 2013. – V. 9(8). – P. 429–444
21. Disruption of brain network organization in primary open angle glaucoma / Minosse S.[et al.]// *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2019. – V. 2019. – P. 4338-4341
 22. Egorov, E.A. Mitochondrial morphological changes of trabecular area cells in patients with primary open-angle glaucoma / Egorov E.A., Alekseev V.N., Gazizova I.R., Martynova E.B. // *RMJ. Clinical ophthalmology*. – 2016. – № 3. – P. 137–139.
 23. Elevated hydrostatic pressure triggers mitochondrial fission and decreases cellular ATP in differentiated RGC-5 cells/ Ju W. [et al.] // *Invest Ophthalmol & Visual Science*. – 2007. – V. 48. – P. 2145–2151
 24. Flow dynamics of cerebrospinal fluid between the intracranial cavity and the subarachnoid space of the optic nerve measured with a diffusion magnetic resonance imaging sequence in patients with normal tension glaucoma / Boye D.[et al.] // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2018. – V. 46(5). – P. 511-518
 25. Gauthier, A.C. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma/ Gauthier A.C., Liu J. // *Yale J Biol Med*. – 2016. – V. 89(1). – P. 73–79.
 26. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection/ Osborne N.N. [et al.]// *Eur J Pharmacol*. – 2016. – V. 15(787). – P. 127–133
 27. Glaucomatous optic neuropathy evaluation project: a standardized internet system for assessing skills in optic disc examination / Kong Y.X. [et al.] // *Clin Experiment Ophthalmol*. – 2011. – V. 39. – P. 308–317
 28. Glia-neuron interactions in the mammalian retina/ Vecino E. [et al.] // *Prog Retin Eye Res*. – 2016. – V. 51. – P. 1–40. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.
 29. Hart, N.J. Ocular indicators of Alzheimer's: Exploring disease in the retina / Hart N.J., Koronyo Y., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. // *Acta Neuropathol*. – 2016. – V. 132. – P. 767–787. – doi: 10.1007/s00401-016-1613-6.
 30. Hernandez, M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling / Hernandez M.R. // *Prog Retin Eye Res*. – 2000. – V. 19(3). – P. 297–321. – doi: 10.1016/s1350-9462(99)00017-8.
 31. Hirooka, K. Dysfunction of axonal transport in normal-tension glaucoma: a biomarker of disease progression and a potential therapeutic target / Hirooka K., Yamamoto T., Kiuchi Y. // *Neural Regen Res*. – 2021. – V. 16(3). – P.506-507. – doi: 10.4103/1673-5374.293145.
 32. Hoch, M.J. Advanced MRI of the optic nerve / Hoch M.J., Bruno M.T., Shepherd T.M. // *J Neuroophthalmol*. – 2017. – V. 37(2). – P. 187-196.
 33. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review / Singhal G. [et al.] // *Front Neurosci*. – 2014. – V. 8:315. – DOI: 10.3389/fnins.2014.00315.
 34. Inner retinal thinning as a biomarker for cognitive impairment in de novo Parkinson's disease / Sung M.S. [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – V. 9(1): 11832. – doi:10.1038/s41598-019-48388-7
 35. Ito, Y. Mitochondrial dynamics, transport, and quality control: A bottleneck for retinal ganglion cell viability in optic neuropathies / Ito Y., Di Polo A. // *Mitochondrion*. – 2017. – V. 36. – P. 186–192
 36. Jones-Odeh, E. How strong is the relationship between glaucoma, the retinal nerve fibre layer, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis? / Jones-Odeh E., Hammond C.J. // *Eye (Lond)*. – 2015. – V. 29(10). – P. 1270–1284
 37. Kamel, K. Mitochondrial dysfunction in ocular disease: Focus on glaucoma / Kamel K., Farrell M., O'Brien C. // *Mitochondrion*. – 2017. – V. 35. – P. 44–53
 38. Kasi, A. *In vivo* imaging of structural, metabolic and functional brain changes in glaucoma / Kasi A., Faiq M.A., Chan K.C. // *Neural Regen Res*. – 2019. – V. 14(3). – P. 446-449
 39. Keenan, T.D. Associations between primary open angle glaucoma, Alzheimer's disease and vascular dementia: record linkage study / Keenan T.D., Goldacre R., Goldacre M.J. // *Br J Ophthalmol*. – 2015. – V. 99(4). – P. 524-527.
 40. Kettenmann, H. Physiology of microglia / Kettenmann H., Hanisch U.K., Noda M., Verkhratsky A. // *Physiol Rev*. – 2011. – V. 91(2). – P. 461–553. – doi: 10.1152/physrev.00011.2010.
 41. Liao, C. Retinal dysfunction in Alzheimer's disease and implications for biomarkers / Liao C., Xu J., Chen Y., Ip N.Y. // *Biomolecules*. – 2021. – V.11(8): 1215. – <https://doi.org/10.3390/biom11081215>
 42. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration / Glass C.K. [et al.]// *Cell*. – 2010. – V. 140(6). – P. 918–934. – DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016.
 43. Microglia shape presynaptic properties at developing glutamatergic synapses / Basilico B. [et al.] // *Glia*. – 2019. – V. 67. – P. 53–67. – DOI: 10.1002/glia.23508.
 44. Microglia-blood vessel interactions: a double-edged sword in brain pathologies / Dudvarski S.N. [et al.]// *Acta Neuropathol*. – 2016. – V. 131(3). – P. 347–363. – DOI: 10.1007/s00401-015-1524-y.
 45. Microglia-Müller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration / Harada T. [et al.] // *J Neurosci*. – 2002. – V. 22(21). – P. 9228–9236. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-21-09228.2002.
 46. Mitochondrial DNA variant discovery in normal-tension glaucoma patients by next-generation sequencing / Jeoung J. [et al.]// *Investigative*

- Ophthalmology & Visual Science. – 2014. – V. 55(2). – P. 986. – DOI: 10.1167/iovs.13-12968
47. Mitochondrial DNA variation and disease susceptibility in primary open-angle glaucoma / Singh L.N. [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2018. – V. 59(11):4598. – DOI: 10.1167/iovs.18-25085
 48. Mitochondrial dysfunction in glaucoma: Understanding genetic influences / Lascaratos G. [et al.] // Mitochondrion. – 2012. – V. 12(2). – P. 202–212. – DOI: 10.1016/j.mito.2011.11.004
 49. Mitochondrial genome analysis of primary open angle glaucoma patients / Banerjee D. [et al.]// PLoS ONE. – 2013/ - V. 8(8):e70760. – DOI: 10.1371/journal.pone.0070760
 50. Mitochondrial respiratory chain activity in the human brain as a function of age / Ojaimi J. [et al.]// Mech Ageing Dev. – 1999. – V. 111(1). – P. 39–47. – DOI: 10.1016/S0047-6374(99)00071-8
 51. Mitochondrial transfer RNA variants and primary congenital glaucoma / Yi Q. [et al.]// Mitochondrial DNA DNA Mapp Seq Anal. – 2016. – V. 27(4). – P. 2405-2407. – doi:10.3109/19401736.2015.1028050
 52. Munemasa, Y. Modulation of mitochondria in the axon and soma of retinal ganglion cells in a rat glaucoma model / Munemasa Y., Kitaoka Y., Kuribayashi J., Ueno S. // J Neurochem. – 2010. – V. 115. – P. 1508–1519
 53. Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma / Vernazza S.[et al.]// GCM. – 2020. – V. 9(10): 3172. – doi: 10.3390/jcm9103172.
 54. Nuzzi, R. Changes of visual pathway and brain connectivity in glaucoma: a systematic review / Nuzzi R., Dallorto L., Rolle T. // Front Neurosci. – 2018. – V. 12: 363. – doi: 10.3389/fnins.2018.00363
 55. Ocular neurodegenerative DISEASES: Interconnection between retina and cortical areas / Marchesi N. [et al.] // Cells. – 2021. V.10(9):2394. – doi.org/10.3390/cells10092394
 56. Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: possible value as biomarkers / L. Guo [et al.] // Mov. Disord. – 2018. – V. 33. – P. 1390-1406
 57. One protein, multiple pathologies: multifaceted involvement of amyloid β in neurodegenerative disorders of the brain and retina / Gupta V. [et al.]// Cell Mol Life Sci. – 2016. – V. 73(22). – P. 4279–4297. - doi: 10.1007/s00018-016-2295-x.
 58. Orr, C.F. An inflammatory review of Parkinson's disease / Orr C.F., Rowe D.B., Halliday G.M. //Prog Neurobiol. – 2002. – V. 68(5). – P. 325–340.
 59. Protective effect of mitochondria-targeted peptide MTP-131 against oxidative stress-induced apoptosis in RGC-5 cells / Chen M. [et al.] //Mol Med Rep. – 2017. – V. 15(4). – P. 2179–2185. – DOI: 10.3892/mmr.2017.6271
 60. Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma / Cordeiro M.F [et al.] // Brain. – 2017. – V. 140(6). – P. 1757–1767. – DOI: 10.1093/brain/awx088
 61. Reichenbach, A. Glia of the human retina / Reichenbach A., Bringmann A. // Glia. – 2020. – V. 68(4). – P. 768–796. - doi: 10.1002/glia.23727.
 62. Retinal changes in Alzheimer's disease— integrated prospects of imaging, functional and molecular advances/ Gupta V. [etal.] // Progress in Retinal and Eye Research. – 2021: 82 -. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100899
 63. Retinal glial changes in Alzheimer's disease — a review / Fernández-Albarral J.A. [etal.]// J Ophtalm. – 2019. – V. 12(3). – P. 198–207. - doi: 10.1016 /j.optom.2018.07.001.
 64. Role of structural, metabolic, and functional MRI in monitoring visual system impairment and recovery / Sims J.R.[et al.]// J Magn Reson Imaging. – 2021. – V. 54(6). – P. 1706-1729
 65. Rolle, T. Editorial: Glaucoma and brain: Impact of neurodegeneration on visual abilities and related biomarkers / Rolle T., Rossi G.C.M., Brusini P. // Front. Aging Neurosci. – V. 14:919775. – doi: 10.3389/fnagi.2022.919775
 66. Saccà, S. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress / Saccà S., Izzotti A., Rossi P., Traverso C. // Exp Eye Res. – 2007. V. 84(3). – P. 389–399. – DOI: 10.1016/j.exer.2006.10.008
 67. Sharma, S. Biomarkers in Alzheimer's disease— recent update / Sharma S., Lipincott W. // Current Alzheimer research. – 2017. V. 14. – P. 156–164
 68. Sierra, A. Janus-faced microglia: beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis / Sierra A., Abiega O., Shahraz A., Neumann H. // Front Cell Neurosci. – 2013. – V. 7:6. – DOI: 10.3389/fncel.2013.00006.
 69. Sommer, A. The Trojan horse — neuroinflammatory impact of T cells in neurodegenerative diseases / Sommer A., Winner B., Prots I. // Molecular Neurodegeneration. – 2017. – V. 12(1):78. – doi: 10.1186/s13024-017-0222-8.
 70. Structural analysis of glaucoma brain and its association with ocular parameters / Gracitelli C.P.B. [et al.] // Journal of Glaucoma. – 2020. – V.29.– Iss. 5.– P. 393-400
 71. Structural and functional rescue of chronic metabolically stressed optic nerves through respiration / Harun-Or-Rashid M.[et al.] // The Journal of Neuroscience. – 2018. – V. 38(22). – P. 5122–5139
 72. Subcortical visual pathway may be a new way for early diagnosis of glaucoma / Y. Sun [et al.] // Medical Hypotheses. – 2019. – V. 123. – P. 47-49
 73. Tau accumulation in the retina promotes early neuronal dysfunction and precedes brain pathology in a mouse model of Alzheimer's disease / Chiasseu M. [et al.] // Mol Neurodegener. – 2017. – V. 12(1):58. – doi: 10.1186/s13024-017-0199-3.

74. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences / Tezel G. // *Prog Retin Eye Res.* – 2006. – V. 25. – P. 490–513. – DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003
75. The association of mitochondrial DNA haplogroups with POAG in African Americans / Gudiseva H. // *Exp Eye Res.* – 2019. – V. 181. – P. 85–89. – DOI: 10.1016/j.exer.2019.01.015
76. The distributions of mitochondria and sodium channels reflect the specific energy requirements and conduction properties of the human optic nerve head / Barron M.J. [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2004. – V. 88(2). – P. 286–290.
77. The eye as a biomarker for Alzheimer's disease / Lim J.K.H. [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2016. – V.10:536. – doi: 10.3389/fnins.2016.00536
78. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma / Ramirez A.I.[et al.] // *Front. Aging Neurosci.* – 2017. V. 9:214. – doi: 10.3389/fnagi.2017.00214
79. Verkhratsky, A. Glial physiology and pathophysiology / Verkhratsky A., Butt A.M. – Oxford: WileyBlackwell-John Wiley & Sons; 2013. – 551 p.
80. Vilhardt, F. Microglia antioxidant systems and redox signaling / Vilhardt F., Haslund-Vinding J., Jaquet V., McBean G. // *Br J Pharmacol.* – 2017. – V. 174(12). – P. 1719–1732. – DOI: 10.1111/bph.13426.
81. Visual features in Alzheimer's disease: From basic mechanisms to clinical overview / Cerquera-Jaramillo M.A.[et al.] // *Neural Plast.* – 2018:2941783. – doi:10.1155/2018/2941783
82. Voet, S. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology / Voet S., Prinz M., van Loo G. // *Trends Mol Med.* – 2019. – V. 25(2). – P. 112–123. – doi: 10.1016/j.molmed.2018.11.005.
83. Whole-mitochondrial genome sequencing in primary open-angle glaucoma using massively parallel sequencing identifies novel and known pathogenic variants / Sundaresan P. [et al.]// *Genetics in Medicine.* – 2014. – V. 17(4). – P. 279–284. – DOI: 10.1038/gim.2014.121
84. Yang, X.J. Role of mitochondria in the pathogenesis and treatment of glaucoma / Yang X.J., Ge J., Zhuo Y.H. // *Chin Med J (Engl).* – 2013. – V. 126(22). – P. 4358-4365.
85. Youngblood, H. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma / H. Youngblood, M.A. Hauser, Y. Liu // *ExpEyeRes.* – 2019. V. 188:107795. – doi: 10.1016/j.exer.2019.107795.
86. Yu, F. Advanced MR imaging of the visual pathway / Yu F., Duong T., Tantiwongkosi B. // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2015. – V. 25(3). – P. 383-393
87. Алексеев, В.Н. Лечебный патоморфоз экспериментальной глаукомы: экспериментальное исследование / Алексеев В.Н., Корелина В.Е., Мартынова Е.Б. // VII Всероссийская школа офтальмологов: Сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 17–23.
88. Алексеев, В.Н. Морфологические особенности центральных отделов зрительного анализатора при экспериментальной глаукоме / В.Н. Алексеев, И.Р. Газизова, Д.Н. Никитин // Современные технологии диагностики и лечения при поражениях органа зрения: материалы конференции, СПб, 12-13 сентября 2013 г. – СПб.: ВМедА, 2013. – С. 13–14.
89. Алексеев, В.Н. Нейропротекция новым антиоксидантом Рексод при экспериментальной глаукоме / Алексеев В.Н., Корелина В.Е., Шаша Ч. // Клиническая офтальмология. – 2008. – №3. – С. 82–83.
90. Алексеев, В.Н. Новые молекулярно-биологические аспекты нейродегенерации при глаукоме / Алексеев В.Н., Газизова И.Р. // Клиническая офтальмология. – 2014. – №2. – С. 85–90.
91. Газизова, И.Р. Глаукома как нейродегенеративное заболевание / И.Р. Газизова // Клиническая офтальмология. – 2014. – №3. – С. 123–127.
92. Газизова, И.Р. Новые аспекты патогенеза глаукомной оптической нейропатии: автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.07, 14.03.02 / Газизова Ильмира Рифовна; [Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова]. – СПб, 2013. – 42 с.
93. Головной мозг и открытоугольная глаукома / Н.М. Аничков [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – №4(59). – С157–161.
94. Егоров, Е.А. Роль нейровоспаления в патогенезе глаукомной оптической нейропатии / Егоров Е.А., Корелина В.Е., Чередниченко Д.В., Газизова И.Р. // Клиническая офтальмология. – 2022. – № 22(2). – С. 116–121. - doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-116-121.
95. Еричев, В.П. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера / В.П. Еричев, В.П.Туманов, Л.А. Панюшкина, А. А. Фёдоров // Глаукома. – 2014. – №13(3). – С. 5–13.
96. Корелина, В.Е. Изучение коррекции перекисного окисления липидов антиоксидантами при экспериментальной глаукоме (экспериментальное исследование) : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.08 / Корелина Виктория Евгеньевна; [Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова]. – СПб, 1999. – 21 с. : ил.
97. Мазунин, И.О. Наследственная оптическая нейропатия Лебера / Мазунин И.О., Володько Н.В. // Вестник офтальмологии. – 2018. – №134(2). – С.92. – DOI: 10.17116/oftalma2018134292-96
98. Митохондриальная ДНК как фактор развития глаукомной оптической нейропатии / И.Р. Газизова [и др.] // Офтальмология. – 2019ю – №16(4). – С.

- 479–486. – <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-479-486>
99. Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы/ Трунов А.Н. [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2016. – №17(2). С. 107–111.
 100. Особенности патогенеза первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным внутриглазным давлением, новые подходы к комплексному лечению/ Черных В.В. [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – №34(3). – С. 6–12.
 101. Панюшкина, Л.А. Клинико-морфологические особенности зрительного пути при глаукоме и при болезни Альцгеймера: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.07 / Панюшкина Людмила Александровна; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т глаз. болезней]. – М, 2015. – 24 с.
 102. Самусенко, И.А. Морфологические проявления лечебного патоморфоза глаукоматозной оптической нейропатии при экспериментальной глаукоме / Самусенко И.А., Алексеев В.Н., Абузайед В.Н. // Глаукома. – 2003. – №4. – С. 3–9