



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-135-140>

Нейровоспаление как фактор патогенеза глаукомной оптической нейропатии

Т.А. Павленко, С.Ю. Петров[✉], Е.Н. Иомдина

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Современное представление о патогенезе нейродегенеративного процесса при глаукоме выделяет несколько ключевых факторов риска его развития: ишемию/гипоксию, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и нейровоспаление. Анализ исследований последних лет показывает, что при глаукомной оптической нейропатии, как и при других нейродегенеративных заболеваниях, в патологический процесс вовлекается иммунная система, при этом иммунорегуляция осуществляется преимущественно глиальными клетками сетчатки, микроглией, астроцитами, клетками Мюллера и системой комплемента. Хроническая активация глиальных клеток при глаукоме, вызванная повышенным внутриглазным давлением, может провоцировать провоспалительное состояние на уровне сетчатки, вызывая нарушение гематоретинального барьера и гибель ганглиозных клеток сетчатки. В обзоре представлены провоспалительные маркеры глаукомы, иммуномодулирующие и провоспалительные медиаторы, показана роль ряда металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, а также провоспалительных цитокинов в развитии глаукомы.

Ключевые слова: глаукома; оптическая нейропатия; окислительный стресс; иммунорегуляция; глиальные клетки сетчатки; провоспалительные маркеры

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Павленко Т.А., Петров С.Ю., Иомдина Е.Н. Нейровоспаление как фактор патогенеза глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 135-40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-135-140>

Neuroinflammation as a factor of pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy

Tatyana A. Pavlenko, Sergey Yu. Petrov[✉], Elena N. Iomdina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia glaucomatosis@gmail.com

The modern pathogenesis of the neurodegenerative process in glaucoma identifies several key risk factors for its development: ischemia/hypoxia, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation. An analysis of recent studies shows that in glaucomatous optic neuropathy, as in other neurodegenerative diseases, the immune system is involved in the pathological process, and immunoregulation is carried out mainly by retinal glial cells, microglia, astrocytes, Müller cells and the complement system. Chronic activation of glial cells caused by increased intraocular pressure in glaucoma can provoke a pro-inflammatory state at the retinal level, causing disruption of the blood-retinal barrier and death of retinal ganglion cells. The review presents pro-inflammatory markers of glaucoma, immunomodulatory and pro-inflammatory mediators, shows the role of a number of metalloproteinases and their tissue inhibitors, as well as pro-inflammatory cytokines in the development of glaucoma.

Keywords: glaucoma; optic neuropathy; oxidative stress; immunoregulation; retinal glial cells; pro-inflammatory markers

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Pavlenko T.A., Petrov S.Yu., Iomdina E.N. Neuroinflammation as a factor of pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4):135-40 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-135-140>

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире, а количество больных глаукомой в мире в настоящее время составляет около 65 млн [1]. По прогнозам к 2040 г. их число может вырасти до 111,8 млн [2]. В Российской Федерации в 2022 г. было зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой. Эти данные позволяют говорить о глаукоме как о социально значимом заболевании [3, 4].

В настоящее время глаукому определяют как группу полиэтиологических заболеваний, объединенных общими клиническими и морфофункциональными проявлениями. Основной причиной необратимой потери зрения при глаукоме является прогрессивная гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), приводящая к оптической нейропатии. В качестве ведущих факторов риска отмечают возраст, повышение внутриглазного давления (ВГД) и наследственность. В этиологии первичной глаукомы обычно выделяют механический и сосудистый механизмы. В механической теории ключевым фактором заболевания считается компрессия аксонов из-за повышенного ВГД, в то время как, согласно сосудистой теории, ведущая роль в патогенезе глаукомы принадлежит снижению глазного кровотока и перфузионного давления [5]. Патологические механизмы нейродегенерации, вызванной механическим и сосудистым факторами, включают ишемию, митохондриальную дисфункцию, хронический окислительный стресс, эксайтотоксичность, метаболический стресс, снижение уровня никотинамида, депривацию нейротрофинов и нейровоспаление [6, 7].

Принято считать, что с возрастом в структурах сетчатки усиливаются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, которые рассматриваются в качестве основных факторов риска развития глаукомной нейропатии [8]. По мнению Н. Ху и соавт. [9], окислительный стресс и перекисное окисление липидов являются ведущими причинами возрастного ретинального тканевого стресса, приводящего к активации так называемой локальной воспалительной реакции. Данная реакция считается своего рода тканевым адаптивным механизмом ответа на клеточный стресс и рассматривается как промежуточное состояние между нормой и воспалением [9]. Как известно, физиологический уровень воспаления необходим для поддержания гомеостаза ткани и восстановления ее функциональности, но при развитии длительного тканевого окислительного стресса воспаление может сыграть патологическую роль в развитии заболевания [10]. Так, избыточное воспаление может стимулировать в сетчатке экспрессию цитокинов, способствуя необратимому повреждению ГКС [11]. Схожее субклиническое воспаление при глаукоме неоднократно описано в тканях передней поверхности глаза и структурах передней камеры [12]. Показана также возможность системного взаимодействия медиаторов воспаления с экстраокулярными структурами (центральная нервная система, иммунная и сосудистая системы) [13]. Таким образом, понимание патологических тканевых провоспалительных процессов может быть значимо для совершенствования методов диагностики и терапии первичной глаукомы.

Глаукомная оптическая нейропатия характеризуется прогрессирующей потерей ГКС, истончением слоя нервных волокон сетчатки и расширением экскавации диска зрительного нерва (ДЗН). В 2011 г. G. Tezel [14] предположил, что кумулятивное увеличение стресса в течение длительного периода может привести к нарушению регуляции местного защитного иммунного ответа, опосредованного глиальными клетками и системой комплемента, что при-

ведет к нейровоспалительному дегенеративному процессу, способствующему прогрессированию заболевания.

Регуляцию иммунного статуса сетчатки и зрительного нерва осуществляют не только клетки иммунной системы, но и клетки микроглии, астроциты и клетки Мюллера, большое влияние оказывает также система комплемента [7]. В норме при возрастных процессах эти элементы активируются в незначительной степени для элиминации поврежденных клеток и продуктов окислительного стресса путем воздействия на TLRs-рецепторы глиальных клеток с высвобождением факторов комплемента, цитокинов и факторов апоптоза [9]. Активация глиальных элементов считается адаптивной реакцией сетчатки на стрессовые стимулы, которая может трансформироваться в патологический процесс при хроническом стрессе [15]. При избыточной активации в ответ на длительное повреждение тканей клетки Мюллера и астроциты могут индуцировать явления нейродегенерации и препятствовать регенеративным процессам в сетчатке [16].

Глиальные клетки поддерживают гомеостаз сетчатки [7]. Микроглия обладает макрофагоподобными свойствами, осуществляющими фагоцитоз в слое ГКС, внутреннем и внешнем плексиформном ядерном слое. При активации микроглиальных клеток происходит их пролиферация, продукция антигенов, нейродеструктивных факторов, медиаторов воспаления (активные формы кислорода, цитокины, хемокины, простагландины, оксид азота и глутамат) [17]. Микроглиальные клетки являются основными источниками экспрессии генов комплемента сетчатки с возрастом [18]. Они также ответственны за синтез ряда нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3, и bFGF) [19]. Функции микроглии контролируются связью между нейронами, астроцитами и клетками Мюллера. Считается, что сбалансированная микроглиальная активация обратима и не вызывает дегенерации нейронов [17].

Избыточная активация микроглиальных клеток на ранней стадии глаукомы еще до клинической потери ГКС была выявлена в серии исследований экспериментальной глаукомы. Так, E. Johnson и соавт. [20] показали, что длительно повышенное ВГД активирует пролиферацию астроцитов и микроглиальных клеток с дальнейшим развитием повреждения зрительного нерва. A. Bosco и соавт. [21] описали активацию, кластеризацию и миграцию микроглиальных клеток на периферии сетчатки и в зоне ДЗН за несколько месяцев до выявления патологии нейронов. По данным A. Sapienza и соавт. [22], офтальмогипертензия приводит к активации тканевых макрофагов, астроглиозу сетчатки, макроглиозу и активации провоспалительных цитокинов (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли). Согласно J. Tribble и соавт. [23], ранними преддегенеративными глаукомными процессами являются митохондриально-метаболические изменения микроглиальных клеток в ДЗН. K. Oikawa и соавт. [24] показали экспрессию генов глиальных клеток зоны решетчатой пластинки на ранней стадии нейропатии. Следует отметить, что при поздней стадии глаукомы пролиферация микроглии менее выражена, что позволяет предположить ограничение данного процесса ранней стадией.

Клетки Мюллера являются наиболее распространенными глиальными клетками в сетчатке [25]. Они отвечают за гомеостатическую и метаболическую поддержку ГКС, включая выработку АТФ и антиоксидантов, метаболизм глюкозы и ионно-субстратный обмен [26]. Клетки Мюллера защищают нейроны посредством высвобождения нейротрофических факторов, поглощения и деградации глутамата и секреции антиоксиданта глутатиона [27].

Астроциты выстилают поры решетчатой пластинки и кровеносных сосудов, играя решающую роль в секреции молекул внеклеточного матрикса [28]. Они участвуют в поддержании гомеостаза, регулировании кровотока, рециркуляции нейромедиаторов, поддержании синапсов и нейрогенезе. Астроциты принимают участие в миелинизации, секретируя промиелинизирующие факторы, играя важную роль в передаче сигналов в зрительную кору [29]. Астроциты также продуцируют противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы (BDNF), защищающие нервные клетки сетчатки [30], и являются основными производителями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в ответ на гипоксию, которая играет важную роль в васкуляризации сетчатки [31].

Прогрессирование глаукомной нейропатии характеризуется миграцией астроцитов к краю зрительного нерва с последующим астроглиозом и потерей аксонов путем каспазозависимого апоптоза ГКС [32]. М. Соорет и соавт. [32] в эксперименте показали, что ремоделирование астроцитов предшествовало развитию аксонопатии зрительного нерва. Астроциты головки зрительного нерва в качестве раннего адаптивного ответа на стресс, связанный с повышением ВГД, организуются в виде связанной сети. При длительной офтальмогипертензии параллельная организация астроцитов нарушается, сопровождаясь дегенерацией аксонов [32]. Ремодуляция астроцитов, в свою очередь, сопровождается значительной потерей митохондрий и в настоящее время считается одним из основных индукторов прогрессирования глаукомы [33].

Микроглиальные реакции на тканевое повреждение изменяются при старении, и в пожилом возрасте микроглия теряет способность поддержки гомеостаза иммунной системы, что приводит к воспалительным изменениям [34]. В физиологических условиях эндогенные факторы подавляют воспаление и обеспечивают негативную обратную связь, которая отключает воспалительный ответ и предотвращает повреждение. D. Sun и соавт. [35] продемонстрировали, что небольшое повышение ВГД приводило к обратимой активации астроцитов у мышей. Напротив, в условиях длительного провоспалительного повреждения астроциты подвергались необратимому апоптозу с высвобождением провоспалительных цитокинов [36]. Предполагается, что длительное воздействие глаукомного стресса может сдвинуть физиологический баланс в сторону провоспалительного нейродегенеративного процесса [37]. Физиологическое состояние глиальных клеток зависит от стадии и тяжести заболевания, как это наблюдается при других нейродегенеративных патологиях [38].

Система комплемента (СК) — комплекс защитных белков, постоянно присутствующих в крови. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты от действия чужеродных агентов, участвующая в реализации иммунного ответа организма. СК играет значимую роль на различных стадиях глаукомы путем модуляции иммунного ответа, влияя на клеточную адгезию, хемотаксис, фагоцитоз и лизис клеток [39].

В рамках врожденного иммунного ответа СК неразрывно связана с процессом глиальной активации в патогенезе глаукоматозного повреждения сетчатки [40]. Повышенная экспрессия белка C1q (инициирующий белок СК) зарегистрирована в сетчатке в экспериментальных глаукомных моделях, а также в образцах сетчатки энуклеированных глаз пациентов с глаукомой [41]. Считается, что неконтролируемая активация комплемента при глаукоме способствует прогрессированию дегенеративного повреждения синапсов и аксонов ГКС. Повышенные уровни экспрессии C1q мо-

гут быть первоначально индуцированы повышенным ВГД до потери ГКС [41]. Кроме того, в сетчатке человека глаукоматозных доноров наблюдалась тенденция к снижению экспрессии фактора комплемента H [42]. Такое изменение предполагает повышенную уязвимость ГКС к опосредованному комплементом лизису при глаукоме.

Системный клеточный иммунитет человека представляют моноциты, макрофаги, базофилы, нейтрофилы и эозинофилы. По данным ряда исследований, выраженные глиальные реакции приводят к расширенному иммунному ответу с инфильтрацией Т-лимфоцитов, способствующей прогрессирующему повреждению нервных волокон при глаукоме [7]. В этом контексте имеются данные о дисфункции гематоофтальмического барьера сетчатки при глаукоме, способствующей инфильтрации иммунных клеток, включая моноциты и лимфоциты [43]. Показано, что инфильтрация моноцитов коррелирует с манифестацией глаукомы в эксперименте [44]. Макрофагальная инфильтрация, повышенный уровень аутоантител IgG и инфильтрация Т- и В-лимфоцитов обнаружены в пучках аксонов ДЗН в энуклеированных глазах пациентов с глаукомой II и III стадии [45]. Возможно, активированные Т-лимфоциты могут обладать прямым цитотоксическим эффектом на ГКС и индуцировать их апоптоз.

Провоспалительные маркеры при глаукоме изучены достаточно хорошо. Активация глиальных клеток при глаукомной нейропатии и развивающаяся вследствие этого провоспалительная реакция сопровождаются повышенной экспрессией иммуномодулирующих (TGF- β_2 , простагландин E2) и провоспалительных (TNF- α , NO-синтаза) медиаторов. Отмечена также экспрессия ряда матричных металлопротеиназ (ММП) — ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-14 и тканевых ингибиторов ММП (TIMP-1, TIMP-2). Повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и интерферон- γ) в сетчатке пациентов с глаукомой описано O. Gramlich и соавт. [46]. G. Tezel [37] также отметил повышение уровня TNF- α и TNFR при глаукоме. В работе A. Шпака и соавт. [30] показано значительное снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) на ранней стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и повышение на поздних стадиях.

BDNF способен образовывать стабильные комплексы с нативным и активированным мультифункциональным белком $\alpha 2$ -макроглобулином ($\alpha 2$ -МГ) в плазме, в связи с чем меняется биодоступность нейротрофического фактора [47]. Активированный протеазами или другими соединениями, $\alpha 2$ -МГ связывает не только нейротрофические факторы, но и множество других соединений, включая цитокины, аполипопротеины, неправильно сформированные белки [48]. Известно, что $\alpha 2$ -МГ является белком острой фазы воспаления, принимает участие во многих процессах, связанных с протеолизом, является ингибитором широкого спектра протеолитических ферментов, а также медиатором нейродегенеративных процессов [49]. В зависимости от ситуации и концентрации $\alpha 2$ -МГ может проявлять как нейротоксическое, так и нейротрофическое свойство, в том числе в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме [50]. Одним из механизмов нейротоксического действия $\alpha 2$ -МГ может быть его способность подавлять активность фактора роста нервов (NGF) [51], ингибировать клиренс провоспалительных цитокинов, замедлять клиренс амилоидных белков, усиливать эксайтотоксичность NMDA-рецепторов [52]. В эксперименте установлено, что кратковременная офтальмогипертензия вызывает повышенную

экспрессию $\alpha 2$ -МГ в сетчатке глаза, при этом высокий уровень экспрессии белка сохраняется и после нормализации ВГД. При нейтрализации $\alpha 2$ -МГ антителами снижается гибель ГКС [52]. Выявлено повышение содержания $\alpha 2$ -МГ в водянистой влаге и слезной жидкости, а также в сыворотке крови больных ПОУГ, а при псевдоэкссфолиативной глаукоме данный показатель не изменяется, что указывает на различие патомеханизмов, приводящих к этиологически разным видам глаукомы [53].

Принято считать, что дегенерация аксонов при глаукоме не ограничивается сетчаткой и головкой зрительного нерва, а распространяется через зрительный нерв в зрительные пути центральной нервной системы [54, 55]. Патологические изменения в экспрессии маркеров синаптической связи были обнаружены D. Lam и соавт. [56] в латеральном колленчатом ядре. Потеря нейронов в зрительной коре пациентов с глаукомой выявлена Y. Yucel и N. Gupta [54], которые, по данным посмертного гистопатологического анализа срезов головного мозга пациентов с прогрессирующей глаукомой, также показали более низкую плотность нейронов в латеральном колленчатом ядре.

Одним из ведущих факторов, влияющих на повреждение сетчатки при глаукоме, является *гипоксия*. Согласно сосудистой гипотезе, аксоны ГКС находятся в условиях кислородной недостаточности в результате нарушения локального кровотока [57]. По данным J. Flamme и соавт. [5], нестабильный глазной кровоток, вызванный длительно повышенным ВГД, вместе с возможной сосудистой дисфункцией (пониженным перфузионным давлением, дефицитом ауторегуляции или вазоспазмом) может привести к повторной гипоперфузии и хроническому окислительному стрессу вследствие воспаления. Повышенная экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), обнаружена G. Tezel и соавт. [42] в посмертных сетчатках пациентов с глаукомой. Обнаружено также, что HIF-1 α индуцирует выработку VEGF и NOS, ответственных за нарушение гематоэнцефалического барьера при глаукоме. Другими сосудистыми факторами, связанными с ишемией и нарушением гематоэнцефалического барьера являются *эндотелины* (ET). Так, ET-1 является мощным вазоконстриктором, продуцируемым сосудистыми эндотелиальными клетками, микроглиальными клетками и макрофагами [57, 58]. У пациентов с глаукомой в плазме был обнаружен повышенный уровень ET-1, что связывают с вазоконстрикцией, снижением глазного кровотока и гипоксией [59]. При ПОУГ и врожденной глаукоме обнаружено повышение содержания ET-1 в слезной жидкости [60, 61].

Окислительный/оксидативный стресс также рассматривается как важный патогенный фактор при глаукоме. Он отражает дисбаланс между выработкой митохондриями активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамины и полифенолы), снижающейся с возрастом [62]. При повышении концентрации АФК развивается окислительный стресс с деструкцией липидных мембран, клеточных белков и нуклеиновых кислот (митохондриальная ДНК), приводя к апоптозу ГКС [63]. Показано, что увеличение содержания во внутриглазной и слезной жидкости связанных с окислительным стрессом и повышающих ВГД цитотоксических медиаторов PAF и 12,13-DiHOME, а также оксипинолов HODE/KODEs представляет собой часть патофизиологической картины ПОУГ [64].

Нейронные ретинальные процессы признаны одними из самых энергозатратных в организме, чем объясняется повышенная необходимость в митохондриальном аппарате.

Митохондриальная активность может быть нарушена под влиянием ишемии или окислительного стресса, связанного с длительной офтальмогипертензией, вследствие чего митохондрии выделяют активные формы кислорода и АТФ, которые в свою очередь запускают синтез провоспалительных цитокинов [65].

Тканевая ишемия также вызывает нарушение *глутаматного гомеостаза*, что инициирует гибель нейронов, содержащих рецепторы глутамата (NMDA) [6]. Активация NMDA-рецепторов на ГКС вызывает внутриклеточный приток кальция и генерацию свободных радикалов, что приводит к гибели клеток.

Одну из ключевых ролей в регуляции нейровоспаления играет *фактор некроза опухоли* TNF- α , обнаруженный в сетчатке и ДЗН пациентов с глаукомой [46]. Данный цитокин продуцируется микроглией, астроцитами и клетками Мюллера, активируясь при глаукоме в ответ на окислительный стресс. По данным M. Roh и соавт. [66], при экспериментальной глаукоме повышение ВГД приводило к резкому увеличению уровня TNF- α в ДЗН в течение нескольких дней. TNF- α влияет на выживаемость ГКС путем активации NO-синтазы и выработки оксида азота, компенсации митохондриальной дисфункции, модуляции NMDA-рецепторов, индукции мембранной экспрессии FAS-лиганда на микроглии сетчатки и макрофагах, воздействуя на ремоделирование тканей посредством синтеза и секреции матричных металлопротеиназ (ММП-9).

Имеются данные, свидетельствующие о тесной связи между воспалением и ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в ДЗН. Патологические состояния при глаукоме могут быть обусловлены реструктуризацией эластических и коллагеновых волокон в склере [67], а также утолщением соединительнотканых перегородок в решетчатой пластинке [28]. G. Reza и соавт. [68] выявили повышенную экспрессию эластина астроцитами в решетчатой пластинке в ответ на повышенное ВГД. ММП расщепляют компоненты ЭЦМ, включая коллаген (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатин (ММП-2, ММП-9) и протеогликаны (ММП-3, ММП-10 и ММП-11). В норме в астроцитах активность ММП низкая, в то время как при глаукоме активированные астроциты обеспечивают их повышенную продукцию [69]. Повышение экспрессии ММП усиливает расщепление эластина и коллагена. Провоспалительные цитокины (IL-1, ФНО- α , ТФР- β) могут влиять на выработку некоторых протеинов, снижать содержание гиалуроновой кислоты, а также выработку ММП (в частности, ММП-2, -3 и -9) в трабекулярной ткани, данные изменения ведут к накоплению экстрацеллюлярного материала, в связи с чем уменьшается легкость оттока и повышается ВГД [70, 71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез глаукомы включает сложные цепочки провоспалительных реакций на различных уровнях. Наличие субклинических провоспалительных процессов является необходимым ответом на различные стимулы для поддержания нормального состояния тканей глаза, однако их выраженность является непостоянной и усиливается с возрастом. При глаукоме происходит нарушение этих процессов, когда механический, сосудистый и окислительный стресс вызывает длительное нарушение ретинальной трофики, что приводит к хроническому воспалению, вызывая потерю ГКС. Оценка и контроль воспалительной реакции, регуляция нормального иммунного гомеостаза и нейровоспаления — перспективный подход к диагностике и терапии глаукомы.

Литература/References

- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 26–27. doi:10.1136/bjo.2005.081224
- Sotimelin AE, Ramulu PY. Measuring disability in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (11): 939–949. doi:10.1097/IJG.0000000000001068
- Tham YC, Li X, Wong TY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.)].
- Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002; 21 (4): 359–93. doi:10.1016/s1350-9462(02)00008-3
- Harris A, Rechtman E, Siesky B, et al. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18 (3): 345–53. doi:10.1016/j.ohc.2005.04.001
- Jiang S, Kametani M, Chen DF. Adaptive immunity: New aspects of pathogenesis underlying neurodegeneration in glaucoma and optic neuropathy. *Front Immunol*. 2020; 11: 65. doi:10.3389/fimmu.2020.00065
- Sreekumar PG, Hinton DR, Kannan R. The emerging role of senescence in ocular disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 2583601. doi:10.1155/2020/2583601
- Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28 (5): 348–68. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.001
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 428–35. doi:10.1038/nature07201
- Chen M, Muckersie E, Forrester JV, Xu H. Immune activation in retinal aging: a gene expression study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (11): 5888–96. doi:10.1167/iovs.09-5103
- Baudouin C, Renard JP, Nordmann J.P., et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 11:0. doi:10.5301/ejo.5000181
- Adornetto A, Russo R, Parisi V. Neuroinflammation as a target for glaucoma therapy. *Neural Regen Res*. 2019; 14 (3): 391–4. doi:10.4103/1673-5374.245465
- Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res*. 2011; 93 (2): 178–86. doi:10.1016/j.exer.2010.07.009
- Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*. 2014; 94 (4): 1077–98. doi:10.1152/physrev.00041.2013
- Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*. 2009; 32 (12): 638–47. doi:10.1016/j.tins.2009.08.002
- Nakamura Y. Regulating factors for microglial activation. *Biol Pharm Bull*. 2002; 25 (8): 945–53. doi:10.1248/bpb.25.945
- Luo C, Chen M, Xu H. Complement gene expression and regulation in mouse retina and retinal pigment epithelium/choroid. *Mol Vis*. 2011; 17: 1588–97. PMID: 21738388.
- Carwile ME, Culbert RB, Sturdivant RL, Kraft TW. Rod outer segment maintenance is enhanced in the presence of bFGF, CNTF and GDNF. *Exp Eye Res*. 1998; 66 (6): 791–805. doi:10.1006/exer.1998.0488
- Johnson EC, Jia L, Cepurna WO, Doser TA, Morrison JC. Global changes in optic nerve head gene expression after exposure to elevated intraocular pressure in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3161–77. doi:10.1167/iovs.06-1282
- Bosco A, Steele MR, Vetter ML. Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. *J Comp Neurol*. 2011; 519 (4): 599–620. doi:10.1002/cne.22516
- Sapienza A, Raveu AL, Reboussin E, et al. Bilateral neuroinflammatory processes in visual pathways induced by unilateral ocular hypertension in the rat. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 44. doi:10.1186/s12974-016-0509-7
- Tribble JR, Harder JM, Williams PA, John SWM. Ocular hypertension suppresses homeostatic gene expression in optic nerve head microglia of DBA/2 J mice. *Mol Brain*. 2020; 13 (1): 81. doi:10.1186/s13041-020-00603-7
- Oikawa K, Ver Hoeve JN, Teixeira LBC, et al. Sub-region-specific optic nerve head glial activation in glaucoma. *Mol Neurobiol*. 2020; 57 (6): 2620–38. doi:10.1007/s12035-020-01910-9
- Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Muller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006; 25 (4): 397–424. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.05.003
- Vohra R, Kolko M. Neuroprotection of the inner retina: Muller cells and lactate. *Neural Regen Res*. 2018; 13 (10): 1741–2. doi:10.4103/1673-5374.238612
- Toft-Kehler AK, Skytt DM, Svare A, et al. Mitochondrial function in Muller cells — Does it matter? *Mitochondrion*. 2017; 36: 43–51. doi:10.1016/j.mito.2017.02.002
- Schneider M, Fuchshofer R. The role of astrocytes in optic nerve head fibrosis in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2016; 142: 49–55. doi:10.1016/j.exer.2015.08.014
- Lundgaard I, Osorio MJ, Kress BT, Sanggaard S, Nedergaard M. White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience*. 2014; 276: 161–73. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.10.050
- Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva NV. Brain-Derived Neurotrophic Factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Curr Eye Res*. 2018; 43 (2): 224–31. doi:10.1080/02713683.2017.1396617
- Nutma E, van Gent D, Amor S, Peferoen LAN. Astrocyte and oligodendrocyte cross-talk in the central nervous system. *Cells*. 2020; 9 (3). doi:10.3390/cells9030600
- Cooper ML, Collyer JW, Calkins DJ. Astrocyte remodeling without gliosis precedes optic nerve axonopathy. *Acta Neuropathol Commun*. 2018; 6 (1): 38. doi:10.1186/s40478-018-0542-0
- Cooper ML, Crish SD, Inman DM, Horner PJ, Calkins DJ. Early astrocyte redistribution in the optic nerve precedes axonopathy in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Exp Eye Res*. 2016; 150: 22–33. doi:10.1016/j.exer.2015.11.016
- Chen M, Luo C, Zhao J, Devarajan G, Xu H. Immune regulation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 2019; 69: 159–72. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.10.003
- Sun D, Qu J, Jakobs TC. Reversible reactivity by optic nerve astrocytes. *Glia*. 2013; 61 (8): 1218–35. doi:10.1002/glia.22507
- Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci*. 2012; 32 (18): 6391–410. doi:10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
- Tezel G. Immune regulation toward immunomodulation for neuroprotection in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13 (1): 23–31. doi:10.1016/j.coph.2012.09.013
- Wei X, Cho KS, Thee EF, Jager MJ, Chen DF. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift. *J Neurosci Res*. 2019; 97 (1): 70–6. doi:10.1002/jnr.24256
- Xu H, Chen M. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases. *Eur J Pharmacol*. 2016; 787: 94–104. doi:10.1016/j.ejphar.2016.03.001
- Soto I, Howell GR. The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 4 (8). doi:10.1101/cshperspect.a017269
- Williams PA, Tribble JR, Pepper KW, et al. Inhibition of the classical pathway of the complement cascade prevents early dendritic and synaptic degeneration in glaucoma. *Mol Neurodegener*. 2016; 11: 26. doi:10.1186/s13024-016-0091-6
- Tezel G, Yang X, Luo C, et al. Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (10): 5071–82. doi:10.1167/iovs.10-5289
- Tezel G, Fourth APORICWG. The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50 (3): 1001–12. doi:10.1167/iovs.08-2717
- Howell GR, Soto I, Zhu X, et al. Radiation treatment inhibits monocyte entry into the optic nerve head and prevents neuronal damage in a mouse model of glaucoma. *J Clin Invest*. 2012; 122 (4): 1246–61. doi:10.1172/JCI61135
- Margeta MA, Lad EM, Proia AD. CD163+ macrophages infiltrate axon bundles of postmortem optic nerves with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (12): 2449–56. doi:10.1007/s00417-018-4081-y
- Gramlich OW, Beck S, von Thun Und Hohenstein-Blaul N, et al. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57557. doi:10.1371/journal.pone.0057557
- Jourdi G, Boukhatem I, Barcelona PF, et al. Alpha-2-macroglobulin prevents platelet aggregation induced by brain-derived neurotrophic factor. *Biochem Pharmacol*. 2023; 215: 115701. doi:10.1016/j.bcp.2023.115701
- Rehman AA, Ahsan H, Khan FH. Alpha-2-Macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol*. 2013; 228 (8): 1665–75. doi:10.1002/jcp.24266
- Rolle T, Ponzetto A, Malinverni L. The role of neuroinflammation in glaucoma: An update on molecular mechanisms and new therapeutic options. *Front Neurol*. 2020; 11: 612422. doi:10.3389/fneur.2020.612422
- Fabrizi C, Businaro R, Lauro GM, Fumagalli L. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? *J Neurochem*. 2001; 78 (2): 406–12. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00419.x
- Barcelona PF, Saragovi HU. A Pro-Nerve Growth Factor (proNGF) and NGF Binding Protein, alpha2-Macroglobulin, differentially regulates p75 and TrkA receptors and is relevant to neurodegeneration ex vivo and in vivo. *Mol Cell Biol*. 2015; 35 (19): 3396–408. doi:10.1128/MCB.00544-15

52. Shi Z, Rudzinski M, Meerovitch K., et al. Alpha2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem*. 2008; 283 (43): 29156–65. doi:10.1074/jbc.M802365200
53. Bai Y, Sivori D, Woo SB, et al. During glaucoma, alpha2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (8): 5260–5. doi:10.1167/iops.10-6691
54. Yucel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res*. 2008; 173: 465–78. doi:10.1016/S0079-6123(08)01132-1
55. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 May; 41 (6): 1370–9. PMID: 10798652.
56. Lam DY, Kaufman PL, Gabelt BT, To EC, Matsubara JA. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (6): 2573–81. doi:10.1167/iops.02-0779
57. Chidlow G, Wood JPM, Casson RJ. Investigations into hypoxia and oxidative stress at the optic nerve head in a rat model of glaucoma. *Front Neurosci*. 2017; 11: 478. doi:10.3389/fnins.2017.00478
58. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2 (4): 879–89. doi:10.2147/oph.s3361
59. Li S, Zhang A, Cao W., Sun X. Elevated plasma endothelin-1 levels in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma: A meta-analysis. *J Ophthalmol*. 2016; 2678017. doi:10.1155/2016/2678017
60. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Арестова Н.Н. и др. Содержание эндотелина-1 в слезной жидкости детей с первичной врожденной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 36–40. [Katargina L.A., Chesnokova N.B., Arestova N.N., et al. Endothelin-1 level in the tear fluid of children with primary congenital glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (1): 36–40 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2023-16-1-36-40
61. Павленко Т.А., Ким А.Р., Курина А.Ю., и др. Эндотелины и дофамин в слезной жидкости в оценке нейроваскулярных нарушений при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 41–6. [Pavlenko T.A., Kim A.R., Kurina A.Yu., et al. Endothelins and dopamine levels in tears for assessment of neurovascular disorders in glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2018; 134 (4): 41–6 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma201813404141
62. Pinazo-Duran MD, Gallego-Pinazo R, Garcia-Medina JJ, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 637–52. doi:10.2147/CIA.S52662
63. Chrysostomou V, Rezaei F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13 (1): 12–5. doi:10.1016/j.coph.2012.09.008
64. Azbukina NV, Chistyakov DV, Goriainov SV, et al. Targeted lipidomic analysis of aqueous humor reveals signaling lipid-mediated pathways in primary open-angle glaucoma. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (7). doi:10.3390/biology10070658
65. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol*. 2010; 40 (3): 616–9. doi:10.1002/eji.200940168
66. Roh M, Zhang Y, Murakami Y, et al. Etanercept, a widely used inhibitor of tumor necrosis factor- α (TNF- α), prevents retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40065. doi:10.1371/journal.pone.0040065
67. Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8 (1): 50–8. [Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Arutunyan L.L., et al. A study of collagen and elastin structures of the sclera in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology, a preliminary report. *Russian ophthalmological journal*. 2015; 8 (1): 50–8 (In Russ.)].
68. Pena JD, Agapova O, Gabelt BT, et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep; 42(10):2303-14. PMID: 11527944.
69. Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, Hernandez MR. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia*. 2001; 33 (3): 205–16. doi:10.1002/1098-1136(200103)33:3<205::aid-glia1019>3.0.co;2-d
70. Oh DJ, Kang MH, Ooi YH, et al. Overexpression of SPARC in human trabecular meshwork increases intraocular pressure and alters extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (5): 3309–19. doi:10.1167/iops.12-11362
71. Robertson JV, Siwakoti A, West-Mays JA. Altered expression of transforming growth factor beta 1 and matrix metalloproteinase-9 results in elevated intraocular pressure in mice. *Mol Vis*. 2013; 19: 684–95. PMID: 23559862

Вклад авторов в работу: Т.А. Павленко, Е.Н. Иомдина — концепция публикации, написание и редактирование статьи; С.Ю. Петров — анализ литературы, написание статьи.

Authors' contribution: T.A. Pavlenko, E.N. Iomdina — concept of publication, writing and editing of the article; S.Yu. Petrov — literature analysis, writing of the article.

Поступила: 11.03.2024. Переработана: 24.03.2024. Принята к печати: 25.03.2024

Originally received: 11.03.2024. Final revision: 24.03.2024. Accepted: 25.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-8032-4248

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0001-8143-3606

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров, glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryzskaya St., Moscow, 105062, Russia

Tatyana A. Pavlenko — Cand. Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0001-8143-3606

For contacts: Sergey Yu. Petrov, glaucomatosis@gmail.com