

Молекулярные механизмы повреждения зрительного нерва: роль антоцианозидов в профилактике гибели ганглиозных клеток

В.В. Нероев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Т.Н. Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

М.С. Зайцев — младший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

В обзоре представлены сведения о дисфункции эндоплазматического ретикулума (ЭПР), роли стресса ЭПР и окислительного стресса в патогенезе заболеваний зрительного нерва. Приводятся данные о молекулярных механизмах повреждения зрительного нерва, включающих экспрессию генов и молекулярных шаперонов, связанных со стрессом ЭПР и антиоксидантной защитой. Результаты изучения эффектов перорального применения антоцианозидов экстракта черники показали увеличение уровня молекулярных шаперонов в ганглиозных клетках сетчатки, подавляющих стресс ЭПР и оказывающих положительное влияние на метаболическую активность клеток. Антоцианозиды экстракта черники могут рассматриваться в качестве нейропротекторов в комплексном лечении пациентов с патологией сетчатки и глаукомой.

Ключевые слова: стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс, молекулярные шапероны, ганглиозные клетки сетчатки, зрительный нерв, антоцианозиды.

Для цитирования: Нероев В.В., Киселева Т.Н., Зайцев М.С. Молекулярные механизмы повреждения зрительного нерва: роль антоцианозидов в профилактике гибели ганглиозных клеток. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 101-6. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-101-106

Известно, что различные сосудистые, воспалительные и дегенеративные заболевания зрительного нерва являются одной из основных причин слепоты и слабовидения. Поражение волокон зрительного нерва приводит к выпадению полей зрения, к снижению или потере зрения, дегенеративным изменениям ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [1]. Для выяснения патологических механизмов, лежащих в основе гибели ГКС, было использовано несколько различных экспериментальных моделей поражения зрительного нерва у животных. С помощью таких моделей японские исследователи установили, что окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) стимулируют потерю ГКС [2–7].

Термин «стресс» ЭПР в последние годы привлекает все большее внимание специалистов в экспери-

ментальной и клинической медицине. Современные данные позволяют рассматривать дисфункцию ЭПР как общее звено многих заболеваний человека, среди них онкопатология, сахарный диабет и нейродегенеративные заболевания. ЭПР чувствителен ко многим формам нарушения гомеостаза. Перегрузка ЭПР имеет особое значение для клеточных популяций, активно секретирующих белок, поскольку в развитии стресса ЭПР ведущую роль играет нарушение фолдинга белка — процесса пространственной упаковки белковой молекулы для выполнения своих функций [8]. Стресс ЭПР может развиваться в силу следующих причин: относительная и абсолютная нехватка молекулярных шаперонов (высокоспециализированных белков, защищающих фолдинг); дефицит энергии для поддержания работы

шаперонов; истощение депо кальция, присутствие которого необходимо для правильной работы молекулярных шаперонов; нарушение окислительно-восстановительных параметров внутренней среды ЭПР; белковые мутации, исключающие нормальную работу механизмов надзора за созреванием белка [9]. В современной литературе представлены убедительные данные о том, что стресс ЭПР-нейронов является основным механизмом нейродегенерации и поражения аксонов. Поэтому разработка новых подходов к терапии этого состояния представляется перспективной для восстановления функциональной активности нейронных клеток.

М. Yasuda и соавт. [2] при моделировании в эксперименте травматического повреждения зрительного нерва у мышей обнаружили изменение профиля ретинальных транскрипционных факторов, экспрессии генов, связанных со стрессом ЭПР (ATF3, ATF4, ATF5, Chac1, Chop, Egr1, Trb3), и генов, связанных с окислительным стрессом (Hmox1, Srxn1) в раннем посттравматическом периоде. Авторы определили молекулярные механизмы, лежащие в основе гибели ГКС (стресс ЭПР), и показали одновременное возникновение иммунного ответа и антиоксидантной защиты на ранней стадии аксонального поражения.

Одной из важных молекул, играющих роль в молекулярном механизме физиологической защитной системы организма, признан транскрипционный фактор, называемый ядерным фактором-2, родственным эритроидному фактору-2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2-NRF2). NRF2 является ДНК-связывающей молекулой с высокой способностью к индуцированию транскрипции, которая активируется при воздействии на клетку окислительного стресса и усиливает выработку многих групп ферментов, защищая клетку от метаболических нарушений. N. Himori и соавт. [3] изучили в эксперименте роль фактора NRF2 в эндогенной защите от окислительного стресса при повреждении зрительного нерва у мышей. У животных с дефицитом фактора NRF2 удалось предотвратить гибель ГКС благодаря применению антиоксиданта 1-[2-циано-3,12-диоксоолеан-1(2),9(11)диен-28-ил]-имидазол (CDDO-Im), который активирует выработку NRF2. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что фактор NRF2 обладает нейропротекторными и антиоксидантными свойствами, а применение антиоксидантов, активирующих NRF2, можно рассматривать как новое терапевтическое направление в профилактике гибели ГКС. В другом экспериментальном исследовании авторы продемонстрировали влияние нового ингибитора Rho-киназы K-115 на подавление выработки активных форм кислорода (АФК) и определили его нейропротекторные свойства, а также возможность эффективного применения K-115 при глаукомном поражении зрительного нерва и нейродегенеративных заболеваниях [4].

К. Ojino и соавт. [6] определили взаимосвязь между стрессом ЭПР и дегенеративным повреждением зрительного нерва в эксперименте на модели интраокулярной гипертензии и глаукомы у мышей DBA/2J. Измерение внутриглазного давления проводилось в период от 6 до 15 мес жизни животных. Оценка степени аксонального повреждения осуществлялась у мышей в возрасте 15 мес, когда животных выводили из эксперимента для проведения иммуногистохимических (ИГХ) исследований зрительного нерва. Поскольку важной структурной единицей нейронов и аксонов нервных клеток являются нейрофиламенты, которые поддерживают форму клеток и обеспечивают аксональный транспорт, авторы исследовали их высокомолекулярные белки NFH. Известно, что высокомолекулярный компонент нейрофиламентов NFH служит маркером нейронов, образующих А-волокна (популяции проприоцептивных больших и тактильных средних нейронов). Использование моноклональных антител к NFH и подсчет NFH-позитивных аксонов позволили выявить степень тяжести поражения зрительного нерва. С помощью высокочувствительного аналитического метода идентификации белков (вестерн-блоттинг) с использованием меченых антител (иммунопроб) была определена экспрессия белка 78 kDa, действующего как молекулярный шаперон, защищающий ЭПР от стресса. Как известно, молекулярные шапероны — класс протеинов, функция которых включает регуляцию гомостаза и профилактику стресса ЭПР. В конце вышеуказанного эксперимента проводилось двойное окрашивание гистологических срезов ИГХ-препаратами, представляющими собой раствор антител к ионизирующей кальцийсвязывающей адаптерной молекуле (Iba-1 маркер микроглиозитов), основному миелиновому белку и глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP — маркер астроцитов) для определения локализации и степени выраженности стресса ЭПР зрительного нерва. Выполненные авторами исследования позволили установить, что стресс ЭПР играет важную роль в дегенеративном поражении зрительного нерва при хронической интраокулярной гипертензии.

Другое экспериментальное исследование *in vitro* и *in vivo* продемонстрировало механизмы стресса ЭПР и окислительного стресса, приводящие к гибели ГКС. В развитии нейродегенерации была представлена роль фермента киназы-2 и проапоптотического белка Bid, которые запускают процесс воспалительного ответа клетки при стрессе ЭПР и активируют окислительный стресс, вовлекая ряд других ферментов и белковых соединений. В свою очередь, киназа-2 служит апикальным сенсором сигналов стресса ЭПР, хотя молекулярные механизмы данного процесса также требуют дальнейшего изучения.

Имеющиеся в литературе сведения показали, что различные факторы антиЭПР-стресса и анти-

окислительного стресса обладают выраженным потенциалом для лечения дегенерации ГКС.

Цитотоксическая стимуляция (гипоксия и повышение уровня кальция), возникающая в ходе аккумуляции неправильно упакованных белков, стимулирует запуск специфического ответа на их накопление в ЭПР — ответ на неубранные белки (Unfolded protein response, UPR). UPR — это защитный механизм, вследствие которого трансляция большинства белков подавляется для уменьшения нагрузки на ЭПР, исключение составляют лишь белки, способствующие преодолению стресса (шапероны, транспортеры аминокислот, белки, необходимые для деградации, связанной с ЭПР, и некоторые другие). Однако длительный и значительно выраженный стресс ЭПР может завершиться гибелью клеток.

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что активация молекулярных шаперонов способствует сохранению клеток при стрессе ЭПР. В особенности это касается шаперона Grp78, который играет важную роль в ослаблении процесса апоптоза, и шаперона Grp94, подавляющего гибель нейронов при ишемии/реперфузии [9, 10]. Эти данные подтверждают, что молекулярные шапероны Grp78 и Grp94 задействованы в защите поврежденных клеток при стрессе ЭПР.

В связи с этим ведется разработка новых терапевтических методов, направленных на коррекцию молекулярных механизмов, предотвращающих гибель ГКС и нормализующих функциональную активность нейронов.

В настоящее время в литературе описаны результаты экспериментального и клинического изучения влияния антоцианозидов экстракта черники на сохранение функциональной активности сетчатки и зрительного нерва при нейродегенеративных заболеваниях [10].

Исследования последних лет подтверждают важную роль антоцианозидов в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма [11–14]. Они способствуют улучшению реологических свойств крови, поскольку снижают тонус сосудистой стенки и способствуют ее укреплению (эффект обусловлен участием данных веществ в регуляции биосинтеза коллагена), уменьшают тромбообразование, а также ускоряют регенерацию обесцвеченного родопсина — светочувствительного пигмента сетчатки. За счет положительного влияния на синтез фосфолипидов клеточных мембран антоцианозиды нормализуют проницаемость капилляров, восстанавливают их проходимость при сосудистых расстройствах (тромбозах) и обладают противовоспалительным действием.

Экстракт черники, содержащий флавоноид антоцианин, обладает протективным действием при клеточном повреждении, обусловленном стрессовыми ситуациями [15–17]. В ряде работ показана роль антоцианозидов черники (*Vaccinium myrtillus*) и других ее компонентов (цианидина, дельфинидина и мальви-

дина) в профилактике гибели ГКС. N. Matsunaga и соавт. [18] в эксперименте на культуре ГКС крысы *in vitro* после повреждения ретинальных клеток вследствие окислительного стресса (воздействие 3-(4-морфолинил) сидномина гидрохлорида — SIN-1) оценивали метаболическую активность клеток с использованием калориметрического теста. Уровень активных форм кислорода в клетках выявляли с помощью флуоресцентного зонда 5-(6)-хлорометил-2',7'-дихлороди гидрофлуоресцеиндиацетата (CM-H 2 DCFDA). В исследовании *in vivo* у мышей авторы определили, что интравитреальное введение антоцианозидов значительно тормозит NMDA (N-methyl-D-aspartic acid)-индуцированное повреждение ретинальных клеток и способствует увеличению числа TUNEL-позитивных клеток в слое ГКС. В результате эксперимента *in vitro* и *in vivo* был установлен нейропротекторный эффект антоцианозидов при поражении сетчатки.

Другие авторы на модели эндотоксининдуцированного увеита у мышей, сопровождавшегося снижением родопсина и нарушением функциональной активности сетчатки, обнаружили, что антоцианозиды экстракта черники обеспечивают защиту фоторецепторов. Введение мышам в эксперименте антоцианозидов экстракта черники способствовало предотвращению повышенной экспрессии интерлейкина-6 и активации транскрипционных факторов. С помощью биохимических и электрофизиологических исследований в эксперименте установлено, что в период воспаления антоцианозиды восстанавливают регенерацию родопсина и улучшают функциональную активность фоторецепторов [16].

В последние годы в эксперименте *in vitro* определены фотопротекторные свойства антоцианозидов, их способность защищать клетки ретинального пигментного эпителия (РПЭ) от фотоиндуцированного повреждения ярким светом, включая ультрафиолетовое излучение (100–380 нм) и видимый свет (380–760 нм). Кроме того, была выявлена эффективность антоцианозидов против репликативного старения клеток РПЭ [19]. К. Ogawa и соавт. [20] отмечали протекторный эффект антоцианозидов в эксперименте *in vitro* на культуре фоторецепторов, подвергая клетки искусственному облучению синим светодиодом. В клеточной культуре, предварительно обработанной активными компонентами антоцианозидов (полифенолами), отмечалось улучшение жизнедеятельности клеток, снижение содержания проапоптотических белков и активности процессов свободнорадикального окисления.

Несмотря на большое число публикаций, посвященных антиоксидантному влиянию антоцианозидов, их непосредственный антистрессовый эффект на ЭПР остается не до конца изученным.

В связи с этим огромный интерес представляет исследование О. Nakamura и соавт. [10], которые изучали нейропротекторное действие антоци-

анозидов черники на ГКС при моделировании травматического повреждения зрительного нерва у мышей C57BL/6J в эксперименте *in vivo*. Все животные были разделены на группы: в 1-ю группу вошли мыши, получавшие буферный раствор, мыши 2-й и 3-й групп получали экстракт черники с кормом (100 и 500 мг/кг соответственно) за 3 дня до травмы и в течение 7 дней после травмы. С помощью лабораторных исследований, включающих вестерн-блоттинг, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и ИГХ-исследования, определяли уровень экспрессии различных молекулярных шаперонов, маркерных генов ГКС и число сохранных клеток после повреждения зрительного нерва. Через 3 дня после травмы было выявлено значительное повышение уровня белков — молекулярных шаперонов Grp78 и Grp94 во внутреннем ядерном слое и ганглиозном слое у мышей, получавших антоцианозиды. Кроме того, отмечалось повышение экспрессии генов *Chop*, *Vax* и *Atf4*, ассоциированных со стрессом ЭПР у мышей 1-й группы, и достоверное снижение этих показателей, а также увеличение числа сохранных ГКС у мышей, получавших антоцианозиды с кормом 500 мг/кг в течение всего периода наблюдения.

Как было отмечено выше, функция молекулярных шаперонов включает регуляцию гемостаза и профилактику стресса ЭПР [21]. М. Yan и соавт. [22] четко продемонстрировали в эксперименте *in vivo*, что шаперон Grp78 оказывает опосредованное влияние на супрессию гена *Chop*, снижая *Chop*-зависимый апоптоз. Кроме того, метаболизм глутамина, способствующего сохранности клеток, стимулируется белком с-Мус, который индуцируется Grp78. Эти данные показывают, что Grp78 играет важную роль в уменьшении гибели клеток вследствие стресса ЭПР и поддерживает их жизнеспособность при активации ряда сигнальных и метаболических путей. Выработка Grp94 обусловлена разными факторами, включая стресс ЭПР и глюкозное голодание. Z. Li и соавт. [23] подтвердили, что снижение уровня Grp94 стимулирует апоптоз.

Результаты экспериментальных исследований эффектов перорального применения экстракта черники показали увеличение уровня молекулярных шаперонов в ГКС, которые подавляют стресс ЭПР, и установили положительное влияние на метаболическую активность клеток. Однако детальная информация о механизме, при котором Grp78 и Grp94 способствуют сохранению ГКС, до сих пор не известна. Имеются сведения о том, что антоцианозиды экстракта черники вызывают снижение экспрессии генов *Chop*, *Vax* и *Atf4*, связанных со стрессом ЭПР. Результаты показывают, что лечение, включающее экстракт черники, стимулирует экспрессию молекулярных шаперонов, подавляющих стресс ЭПР и предупреждающих гибель ГКС.

По мнению R. Parikh, S. Parikh [14], а также S. Shim и соавт. [24], антоцианозиды могут рас-

сматриваться в качестве нейропротекторов в комплексном лечении пациентов с глаукомой. Многие клинические исследования показали, что использование экстракта черники способствует улучшению зрительных функций у больных с поражением сетчатки различного генеза [2–4, 6, 25]. В исследованиях J. Kramer [26], J. Lee и соавт. [27], E. Muth, J. Laurent [28] показано, что применение высоких доз очищенных олигомеров антоцианозидов способствует повышению контрастной чувствительности зрительного анализатора и темновой адаптации.

В работах отечественных авторов подтверждена эффективность антоцианозидов черники в комплексном лечении возрастных заболеваний сетчатки и зрительного нерва [29]. Т.Н. Малишевская и соавт. [30] изучали влияние препарата Стрикс на зрительные функции у этой категории пациентов и определили улучшение остроты зрения и времени сенсомоторной реакции, а также расширение границ периферического поля зрения. В нашем исследовании в 85 % случаев ранней стадии ВМД регистрировалось улучшение гемодинамики в ретинальных сосудах и показателей функциональной активности сетчатки (макулярной ЭРГ) через 2 мес после применения витаминно-минерального комплекса Стрикс-Форте (80 мг антоцианозидов в сутки) [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о том, что антоцианозиды экстракта черники могут рассматриваться в качестве нейропротекторов в комплексном лечении пациентов с патологией сетчатки и глаукомой. Дальнейшее экспериментальное и клиническое изучение молекулярных механизмов поражения сетчатки и зрительного нерва позволит более точно оценить и, вероятно, расширить показания для применения антоцианозидов в офтальмологии.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

Литература/References

1. Weinreb R.N., Khaw P.T. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004; 363 (9422): 1711–20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16257-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16257-0)
2. Yasuda M., Tanaka Y., Ryu M., Tsuda S., Nakazawa T. RNA sequence reveals mouse retinal transcriptome changes early after axonal injury. *PLoS One*. 2014; 9: 93258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093258>
3. Himori N., Yamamoto K., Maruyama K., et al. Critical role of Nrf2 in oxidative stress-induced retinal ganglion cell death. *J. Neurochem*. 2013; 127 (5): 669–80. <https://doi.org/10.1111/jnc.12325>
4. Yamamoto K., Maruyama K., Himori N., et al. The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2014; 55 (11): 7126–36. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13842>
5. Yang L., Li S., Miao L., et al. Rescue of glaucomatous neurodegeneration by differentially modulating neuronal endoplasmic reticulum stress molecules. *J. Neurosci*. 2016; 36 (21): 5891–3. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3709-15.2016>
6. Ojino K., Shimazawa M., Izawa H., et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in optic nerve degeneration after chronic high intraocu-

- lar pressure in DBA/2J mice. *J. Neurosci Res.* 2015; 93 (11): 1675–83. <https://doi.org/10.1002/jnr.23630>
7. *Uchibayashi R., Tsuruma K., Inokuchi Y., Shimazawa M., Hara H.* Involvement of Bid and caspase-2 in endoplasmic reticulum stress- and oxidative stress-induced retinal ganglion cell death. *J. Neurosci. Res.* 2011; 89 (11): 1783–94. <https://doi.org/10.1002/jnr.22691>
 8. *Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельские А.С.* Стресс эндоплазматического ретикула: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека. *Проблемы эндокринологии.* 2012; 5: 57–65
Dedov I.I., Smirnova O.M., Gorelyshev A.S. Stress of the endoplasmic reticulum: a cytological scenario of the pathogenesis of human diseases. *Problemy endocrinologii.* 2012; 5: 57–65 (in Russian).
 9. *Delepine M., Nicolino M., Barrett T., et al.* EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat. Genet.* 2000; 25: 406–9 <https://doi.org/10.1038/78085>
 10. *Nakamura O., Moritoh S., Sato K., et al.* Bilberry extract administration prevents retinal ganglion cell death in mice via the regulation of chaperone molecules under conditions of endoplasmic reticulum stress. *Clinical Ophthalmol.* 2017; 11: 1825–34. <https://doi.org/10.2147/oph.s145159>
 11. *Cohen-Boulakia F., Valensi P.E., Boulahdour H.B., Lestrade R.* In vivo sequential study of skeletal muscle capillary permeability in diabetic rats: effect of anthocyanosides. *Metabolism.* 2000; 49: 880–5. <https://doi.org/10.1053/meta.2000.6754>
 12. *Morazzoni P., Malandrino S.* Anthocyanin and their aglycons as scavengers of free radicals and antilipoperoxidant agents. *Pharm. Res. Comm.* 1990; 2: 254. [https://doi.org/10.1016/s0031-6989\(88\)80384-9](https://doi.org/10.1016/s0031-6989(88)80384-9)
 13. *Miyake S., Takahashi N.* Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism. *Lab Invest.* 2011; 92: 102–9. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.132>
 14. *Parikh, R.S., Parikh S.R.* Alternative therapy in glaucoma management: is there any role? *Indian J. Ophthalmol.* 2011; 59: 158–60. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.73679>
 15. *Bando Y., Katayama T., Kasai K., et al.* GRP94 (94 kDa glucose-regulated protein) suppresses ischemic neuronal cell death against ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 18 (4): 829–40. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02818.x>
 16. *Manganaris G.A., Goulas V., Vicente A.R., Terry L.A.* Berry antioxidants: small fruits providing large benefits. *J. Sci. Food Agric.* 2013; 94 (5): 825–33. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6432>
 17. *Sakakibara H., Ashida H., Kanazawa K.* A novel method using 8-hydroperoxy-2-deoxyguanosine formation for evaluating anti-oxidative potency. *Free Radic. Res.* 2002; 36 (3): 307–16. <https://doi.org/10.1080/10715760290019336>
 18. *Matsunaga N., Imai S., Inokuchi Y., et al.* Bilberry and its main constituents have neuroprotective effects against retinal neuronal damage in vitro and in vivo. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53 (7): 869–77. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800394>
 19. *Liu Y., Song X., Zhang D., et al.* Blueberry anthocyanins: protection against ageing and light-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Br. Journ. of Nutrition.* 2012; 108: 16–27 <https://doi.org/10.1017/s000711451100523x>
 20. *Ogawa K., Oyagi A., Tanaka J., Kobayashi S., Hara H.* The protective effect and action mechanism of *Vaccinium myrtillus* L. on gastric ulcer in mice. *Phytother. Res.* 2011; 25 (8): 1160–5. <https://doi.org/10.1002/ptr.3413>
 21. *Song B., Scheuner D., Ron D., Pennathur S., Kaufman R.J.* Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (10): 3378–89. <https://doi.org/10.1172/jci34587>
 22. *Yan M.M., Ni J.D., Song D., Ding M., Huang J.* Interplay between unfolded protein response and autophagy promotes tumor drug resistance. *Oncol. Lett.* 2015; 10 (4): 1959–69. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3508>
 23. *Li Z., Wang Y., Wu H., et al.* GRP78 enhances the glutamine metabolism to support cell survival from glucose deficiency by modulating the beta-catenin signaling. *Oncotarget.* 2014; 5 (14): 5369–80. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2105>
 24. *Shim S.H., Kim J.M., Choi C.Y., Kim C.Y., Park K.H.* Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma. *J. Med. Food.* 2012; 15: 818–23. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2241>
 25. *Park E., Chun H.S.* Protective effects of quercetin on dieldrin-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in dopaminergic neuronal cells. *Neuroreport.* 2016; 27 (15): 1140–6. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000000667>
 26. *Kramer J.H.* Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision—a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv. Ophthalmol.* 2004; 49: 618. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(04\)00141-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(04)00141-9)
 27. *Lee J., Lee H.K., Kim C.Y.* Purified high-dose anthocyanoside oligomer administration improves nocturnal vision and clinical symptoms in myopia subjects. *Br. J. Nutr.* 2005; 93 (6): 895–9. <https://doi.org/10.1079/bjn20051438>
 28. *Muth E. R., Laurent J. M.* The effect of bilberry nutritional supplementation on night visual acuity and contrast sensitivity. *Altern Med Rev.* 2000; 5: 164–73.
 29. *Нероев В.В., Сарыгина О.И.* Оценка клинической эффективности антиоксидантного комплекса Стрикс® форте в терапии возрастной макулярной дегенерации. *Клиническая офтальмология.* 2007; 8 (3): 101–3.
Neroev V.V., Sarygina O.I. Evaluation of clinical efficacy of antioxidant complex Strix Forte in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). *Clinical ophthalmology.* 2007; 8 (3): 101–3 (in Russian).
 30. *Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Ортенберг Э.А.* Изучение влияния препаратов Стрикс и Стрикс форте на зрительные функции больных с возрастной патологией сетчатки и зрительного нерва. *Клиническая офтальмология.* 2008; 9 (1): 20–4.
Malishevskaya T.N., Dolgova D. L., Ortenberg E.A. The investigation of Strix and Strix forte effect on visual functions of patients with retinal and optic nerve pathology. *Clinical ophthalmology.* 2008; 9 (1): 20–4 (in Russian).
 31. *Киселева Т.Н., Полунин Г.С., Будзинская М.В., Лагутина Ю.М., Воробьева М.В.* Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации. *Клиническая офтальмология.* 2007; 8 (2): 78–82.
Kiseleva T.N., Polunin G.S., Budzinskaya M.V., Lagutina Yu.M., Vorobyeva M.V. Modern approaches to treatment and prophylaxis of age related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology.* 2007; 8 (2): 78–82 (in Russian).

Поступила: 02.07.2018

Molecular mechanisms of optic nerve damage: the role of anthocyanozides in the prevention of retinal ganglion cell death

V.V. Neroev — Corresponding member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, director

T.N. Kiseleva — Dr. Med. Sci., Professor, head of Ultrasound diagnostic department

M.S. Zaitsev — junior researcher of Ultrasound diagnostic department

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

tkisseleva@yandex.ru

The literary review focuses on the dysfunction of endoplasmic reticulum (EPR), the role of EPR stress and oxidative stress in the pathogenesis of optic nerve damage. The data on the molecular mechanisms of optic nerve damage are given: these include the expression of genes and molecular chaperones, which are related to EPR stress and antioxidant protection. The studies into oral administration of bilberry extract anthocyanosides showed elevated levels of molecular chaperones in retinal ganglion cells (RGC). The chaperones suppress EPR stress and produce a positive effect on the metabolic activity of the cells. Thus, bilberry extract anthocyanosides may be considered as neuroprotectors in combined treatment of retinal pathology and glaucoma.

Keywords: endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, molecular chaperones, retinal ganglion cells, optic nerve, anthocyanosides.

For citation: Neroev V.V., Kiseleva T.N., Zaitsev M.S. Molecular mechanisms of optic nerve damage: the role of anthocyanozides in the prevention of retinal ganglion cell death. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 101-6 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-101-106

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the work is supported by Pfizer Innovations LLC.