

УДК 617.7:576.311.347 (048.8)

К ВОПРОСУ О НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ГЛАУКОМЕ

Газизова И. Р., Загидуллина А. Ш.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа, Россия (450000, Уфа, ул. Ленина, 3), ilmira_ufa@rambler.ru

В данном обзоре литературы представлены данные, свидетельствующие о том, что глаукома – это нейродегенеративное заболевание, при этом приведены несколько теорий развития нейродегенеративного процесса. Анализ литературных данных, полученных при экспериментальных и клинических исследованиях, свидетельствует о том, что при первичной открытоугольной глаукоме наблюдается дегенеративный процесс, который захватывает не только сетчатку и зрительный нерв, но и весь зрительный путь, вплоть до коры головного мозга. Данный механизм аналогичен другим нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера или Паркинсона. Развитие нейродегенерации при глаукоме объединяет множество факторов и путей апоптоза ганглионарной клетки (окислительный стресс, эксайтотоксичность, Fas-опосредованный сигнальный путь, влияние мутаций генов), но все они так или иначе связаны с митохондриями как основной единицей, ответственной за энергетические процессы в клетке и апоптоз.

Ключевые слова: глаукома, нейродегенеративные заболевания, апоптоз.

ON NEURODEGENERATION IN GLAUCOMA

Gazizova I. R., Zagidullina A. S.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (450000, Ufa, Lenin Str. 3), e-mail: ilmira_ufa@rambler.ru

This literature review presents evidence that glaucoma – is a neurodegenerative disease, with theories of development are some neurodegenerative process. Analysis of published data obtained in experimental and clinical studies indicates that in primary open-angle glaucoma occurs degenerative process that involves not only the retina and optic nerve, but the entire visual pathway, in the flesh to the cerebral cortex. This mechanism is similar to other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's. Development of neurodegeneration in glaucoma combines multiple factors and pathways of apoptosis ganglionic cells (oxidative stress, excitotoxicity, Fas-mediated signaling pathway, the effect of mutations of genes), but they are somehow related to mitochondria, as the basic unit, responsible for the energy processes in the cell and apoptosis.

Keywords: glaucoma, neurodegenerative diseases, apoptosis.

Несмотря на многочисленные исследования этиологии и патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), у большинства больных с длительным течением заболевания, даже на фоне нормализованного внутриглазного давления (ВГД), происходит прогрессивное ухудшение зрительных функций. К сожалению, процесс имеет однонаправленный отрицательный вектор развития. Все больше литературных данных накапливается о том, что нейродегенеративные изменения при ПОУГ происходят не только в сетчатке и диске зрительного нерва, но и на протяжении всего зрительного пути [1, 20, 21]. Открытым остается вопрос о механизмах нейродегенерации, при глаукомной оптической нейропатии [2, 3, 4, 5]. Теория А. П. Нестерова (2008) о влиянии аксоплазматического тока на нейродегенерацию аксонов зрительного нерва подтверждается тем, что изменения при глаукоме выходят далеко за рамки глазного яблока. Существует и определенное влияние экспрессии генов при глаукоме на функцию митохондрий и запуск апоптоза аксонов зрительного нерва.

В данном обзоре литературы представлены данные, свидетельствующие о том, что глаукома – это нейродегенеративное заболевание, при этом приведены несколько теорий развития нейродегенеративного процесса.

Глаукома как нейродегенеративное заболевание. В последние годы ПОУГ относят к нейродегенеративным заболеваниям [21]. Изменения в центральной части зрительного анализатора при офтальмогипертензии были продемонстрированы в эксперименте у обезьян [15]. При морфологических исследованиях головного мозга животных с экспериментальной глаукомой установлена значительная атрофия латеральных колленчатых тел (ЛКТ), причем выраженность атрофии напрямую зависит от длительности офтальмогипертензии и соответствует изменениям в диске зрительного нерва. Доказано, что дегенеративные нарушения в ЛКТ происходят сначала в магноцеллюлярном слое, а затем затрагивается и парвоцеллюлярный слой. Уменьшение количества нейронов было зафиксировано на всем протяжении зрительного тракта вплоть до коры головного мозга. Кроме того, по уровню цитохромоксидазы было выявлено снижение метаболической активности этих клеток [43]. Авторы допускают, что потеря нервных клеток по ходу зрительного пути от ганглионарных клеток сетчатки до коры головного мозга может непосредственно способствовать прогрессированию глаукомы, снижать зрительные функции и уменьшать порог восприимчивости зрительного тракта к повторным альтерациям.

Особый интерес представляют два клинических наблюдения у больных ПОУГ, у которых после смерти, не связанной с патологией ЦНС, изучалось состояние центрального отдела зрительного анализатора. Один случай в Канаде [19], другой – в России [1]. В этих исследованиях показано, что в зрительном нерве макроскопически наблюдалась выраженная атрофия с потерей значительного количества аксонов. ЛКТ были уменьшены в размерах в связи с дегенерацией значительного количества нейронов. При микроскопическом исследовании установлено уменьшение радиуса нейронов и их ядер, комковатая, зернистая цитоплазма, а также большое количество пигмента липофусцина – одного из маркёров атрофии. В зрительной коре головного мозга данных пациентов выявлено видимое, даже не вооружённым глазом, уменьшение толщины клеточного слоя. Одной очень важной находкой являлось наличие амилоидных телец в зрительном нерве и амилоидных бляшек в IV–V слоях коры головного мозга.

В 2009 году при помощи МРТ диагностики F. G. Garaci с соавт. [12] показали достоверное уменьшение диаметра зрительного нерва и снижение плотности сигнала с области зрительной лучистости у пациентов с ПОУГ на различных стадиях заболевания. Зависимость изменений от стадии заболевания была очень высокой, коэффициент корреляции между группами составил в среднем $r = 0,8087$, $p < 0,0001$. Разрешение МРТ в 3

тесла позволило определить не только плотность и размер ЛКТ у больных с глаукомой, но и измерить их объем [10]. Средние объемы ЛКТ в контрольной группе пациентов составили $98,0 \pm 27,2$ мм³ (справа) и $93,7 \pm 25,8$ мм³ (слева), а у пациентов с глаукомой были значительно меньше, соответственно $85,2 \pm 27,1$ и $80,5 \pm 23,6$ мм³ ($p < 0,001$). Изменение объема ЛКТ в группе пациентов с глаукомой коррелировало со стадией заболевания. Авторы предлагают использовать МРТ диагностику зрительного пути для выявления глаукомы, уточнения стадии заболевания и контроля за динамикой нейропротективной терапии [23].

О механизмах дегенерации нервной ткани. В последнее время многие авторы сходятся на том, что дегенерация нейроэлементов зрительного пути может происходить с помощью процесса вторичной трансинаптической нейродегенерации. Иными словами, происходит непосредственный переход дегенеративного процесса с изменением клеток на интактные. По мнению N. Gupta et al. (2008), процесс трансинаптической дегенерации объединяет первичную глаукому с другими нейродегенеративными заболеваниями, при этом ключевым элементом их развития является аксонопатия [19]. В литературе всё чаще встречаются работы, свидетельствующие о наличии тесных связей первичной глаукомы с такими нейродегенеративными заболеваниями как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [1, 4, 8, 21, 29]. Несомненно, между ними есть много общего: рост численности заболеваемости с возрастом, избранное поражение определенного вида нейронов, один и тот же механизм гибели нервной клетки.

Углубленное изучение данного вопроса привело к пересмотру классической теории гибели нейронов, согласно которой дегенерация дендритов и аксонов происходит после повреждения тела клетки. Дистальные отростки нейронов и их синапсы являются наиболее уязвимым местом при развитии дегенеративного процесса, что также относится и к ПОУГ. Нарушения аксонального транспорта и сопровождающие их дегенеративные изменения прогрессируют в проксимальном направлении и распространяются от латеральных коленчатых тел к сетчатке. Косвенным подтверждением этого факта является находка β -амилоидных телец в глаукомном зрительном нерве, в то время как в корковом отделе были обнаружены их скопления, оценённые как β -амилоидные бляшки [1].

Митохондрии и апоптоз при глаукоме. Множество ключевых явлений в апоптозе фокусируется на митохондриях, включая высвобождение активаторов каспазы (таких как цитохром С), изменения транспорта электронов, потеря митохондриального трансмембранного потенциала, влияние на уменьшение окислительных процессов в клетке и участие в синтезе про- и антиапоптотического семейства белков Bcl-2 [26]. При нейродегенеративных заболеваниях митохондрии «контролируют» процесс гибели нервных

клеток [9, 13, 16, 35]. На сегодняшний день накоплены доказательства того, что апоптоз является важным механизмом необратимых изменений ганглионарных клеток сетчатки при глаукоме [27, 35]. Сигналы от поврежденных участков клетки сходятся на митохондриях, вызывая повышение проницаемости обеих мембран, снижение мембранного потенциала и высвобождение белков апоптоза – AIF (апоптоз-индуцирующего фактора), SMAC (second mitochondria-derived activator of caspases) и некоторых прокаспаз – из межмембранного пространства. Наряду со специфическими апоптозными белками, в цитоплазму выходит цитохром C, который связывается с Araf-1 (apoptotic protease activating factor-1) и формирует так называемый апоптозный комплекс, инициирующий активацию каспазного каскада.

Влияние мутаций генов при глаукоме на функцию митохондрий. Белковым продуктом гена MYOC является секреторный белок миоцилин. Его экспрессия выявлена в трабекулярной сети угла передней камеры, цилиарном теле, склере, хориоидеи, роговице и радужке, шлеммовом канале, постламинарных аксонах зрительного нерва. Так как миоцилин также экспрессируется в ганглиозных клетках сетчатки, астроцитах, мутации в гене могут непосредственно приводить к их апоптозу. Показано, что измененный миоцилин является причиной деполяризации митохондриальных мембран, что делает их более уязвимыми к факторам окислительного стресса и запускает гибель клеток путем апоптоза [39, 40].

OPA1 является ядерным геном, кодирующим белок внутренней мембраны митохондрий, необходимый для поддержания структуры и функции митохондриальной сети нервов (митохондриального хондриома). Известно, что митохондриальный хондриом высокоспецифичных клеток человека, к которым относятся периферические нервы, черепно-мозговые нервы и сетчатка, представлен гигантской разветвленной сетью, отдельные компоненты которой взаимодействуют друг с другом. Митохондриальный хондриом – динамическая система, в которой постоянно происходят процессы слияния и фрагментации отдельных компонентов, путем взаимодействия белков наружной и внутренней мембран митохондрий. Мутации в гене OPA 1 ответственны за возникновение нескольких заболеваний органа зрения, основным из которых является аутосомно-доминантная атрофия зрительных нервов и первичная открытоугольная глаукома [11, 28, 33].

Сигнальный путь апоптоза. Наряду с митохондриальным путем активации апоптоза существует и сигнальный путь: TNF-а и Fas-опосредованный механизм [32]. На поверхности клеток имеются специальные рецепторы для TNF-а – TNF-RI и TNF-RII, Fas-лиганда – рецептор Fas/APO-1 (CO95). Связывание TNF-а и Fas-лигандов с рецепторами апоптоза активирует интрацеллюлярные «домены смерти» (DED-death effector domain): DED, DED1 и DED2 и ряд посредников, включая церамиды, ras, SAPK/JNK, протеиновые тирозинкиназы, катепсин D и протеазы ICE/CED-3 семейства. На взаимодействие TNF-а и Fas-лигандов с

TNF-R и Fas/APO-1 (CD95) и проведение апоптотического сигнала оказывают влияние Bcl1 и Вах-белки. Факторы Bcl1 семейства: Bcl1-2, Bcl1-xL и Bcl1-xS блокируют выход цитохрома С из митохондрий и таким образом предотвращают превращение прокаспазы-9 в активную форму, отменяя апоптотический сигнал. В свою очередь, Вах-белки способствуют выходу цитохрома С из митохондрий и образованию активной каспазы-9, которая инициирует продолжение и активацию апоптотического каскада, начавшегося с присоединения TNF-а или Fas-лигандов к TNF-R и Fas/APO-1 [25, 34]. Современные исследования подтверждают, что возникновение и развитие ПОУГ ассоциируются с нарушением механизмов FAS-опосредованного апоптоза, при этом выявляется корреляция с некоторыми клиническими признаками стадии ПОУГ [6, 17].

Значение β -амилоида. В последние годы исследователи уделяют большое внимание роли β -амилоида (БА) в развитии глаукомной нейрооптикопатии [41, 42]. Так, при моделировании офтальмогипертензии у мышей было выявлено повышенное количество белка – предшественника БА у более взрослых мышей по сравнению с молодыми и интактными животными [14]. Другими авторами также было выявлено присутствие БА у мышей с экспериментальной глаукомой, уровень его носил дозозависимый эффект [30]. Введение веществ, блокирующих БА (ингибитора β -секретазы, антитела к анти- β -амилоиду, антиагрегант БА «Конго красный»), оказывало нейропротективный эффект при экспериментальной глаукоме [18]. На культуре выделенных ганглионарных клеток сетчатки мышей было продемонстрировано нейротоксическое действие предшественника БА в присутствии индуктора синтеза БА. Дегенерация нейронов сетчатки была пропорциональна времени воздействия БА и его концентрации. При добавлении в культуру клеток ингибитора синтеза БА гибель клеток прекращалась [36].

Сывороточный амилоид при помощи ПЦР-рекции был также обнаружен у пациентов с глаукомой в трабекулярной зоне, а его уровень в сыворотке крови был выше, чем у пациентов без глаукомы [38]. Существует мнение, что прогрессирование глаукомы напрямую связано с уровнем БА и тау-белка в спинномозговой жидкости у пациентов ПОУГ [31]. В настоящее время активно рассматривается возможность апробации препаратов, применяемых в лечении нейродегенеративных расстройств при болезни Альцгеймера, в терапии глаукомной нейрооптикопатии [7, 24].

NMDA-рецепторы. Снижение продукции АТФ при митохондриальной дисфункции является пусковым механизмом в развитии нейродегенерации, происходящей по механизму «метаболической» эксайтотоксичности. Основой патологии при эксайтотоксичности является нарушение кальциевого гомеостаза и активация N-Метил-D-аспартата (NMDA) рецепторов. Косвенные доказательства того, что явление эксайтотоксичности присутствует и

при глаукоме, является положительное нейропротективное действие антагонистов медиаторов NMDA-рецепторов. В эксперименте на животных при длительном повышении ВГД отмечено замедление гибели аксонов зрительного нерва при введении мемантина [22]. У обезьян длительно сохранялись зрительные функции, а при регистрации электроретинограммы были выявлены лишь незначительные изменения [22]. Считается, что антагонисты NMDA-рецепторов снижают эксайтотоксичность путем стабилизации клеточных мембран, которая была дестабилизирована митохондриальной дисфункцией и снижением продукции АТФ [37].

Механизм гибели клетки при нейродегенеративных заболеваниях. Большая часть нейродегенеративных заболеваний является полиэтиологическими, и в настоящее время выделить пусковой механизм развития для каждого из них достаточно сложно. Тем не менее, существуют убедительные доказательства того, что центральная роль в процессах апоптоза нервной клетки принадлежит митохондриям [16]. При различных состояниях (старение организма, «окислительный стресс», накопление мутантной митохондриальной ДНК) и при воздействии различных веществ (нейротоксичных белков, в том числе и БА) изменяется проницаемость митохондриальных пор [7]. Этот процесс приводит к выбросу из митохондрий ионов кальция и активаторов апоптоза, что и определяет необратимость процесса гибели нейрона.

Существует модель для тестирования нейропротективных свойств веществ, применяемых в неврологии. В культуру выделенных митохондрий добавляют мощный нейротоксичный белок БА [7]. Он является эффективным и специфическим индуктором открытия митохондриальных пор, которое изучают по набуханию митохондрий с помощью спектрометра. Естественным эндогенным нейропротектором является хронобиотик мелатонин. Его количество уменьшается с возрастом, вероятно, индуцируя возрастные изменения организма. В опытах на выделенных митохондриях в присутствии паркинсоногенного нейротоксина мелатонин прекращал индукцию открытия митохондриальных пор и набухание данных органелл.

Таким образом, анализ литературных данных, полученных при экспериментальных и клинических исследованиях, свидетельствует о том, что при ПОУГ наблюдается дегенеративный процесс, который захватывает не только сетчатку и зрительный нерв, но и весь зрительный путь. Данный механизм аналогичен другим нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера или Паркинсона. Развитие нейродегенерации при глаукоме объединяет множество факторов и путей апоптоза ганглионарной клетки, но все они так или иначе связаны с митохондриями как основной единицей, ответственной за энергетические процессы в клетке и за апоптоз.

Список литературы

1. Алексеев В. Н., Газизова И. Р. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Практ. медицина.* – 2012. – № 4. – С. 154–156.
2. Волков В. В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 352 с.
3. Егоров Е. А., Алексеев В. Н., Мартынова Е. Б. и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. – М., 2001. – 118 с.
4. Еричев В. П., Туманов В. П., Панюшкина Л. А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания // *Глаукома.* – 2012. – № 1. – С. 62–68.
5. Нестеров А. П. // *Глаукома.* – М.: Медицина, 2008. – 360 с.
6. Слепова О. С., Фролов М. А., Морозова Н. С. и др. Маркеры FAS-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции // *Вест. офтальмол.* – 2012. – № 4. – С. 27–31.
7. Шевцова Е. Ф., Киреева Е. Г., Бачурин С. О. Митохондрии как мишень действия нейропротекторных препаратов // *Вест. Российс. АМН.* – 2005. – № 9. – С. 13–17.
8. Bizrah M., Guo L., Cordeiro M.F. Glaucoma and Alzheimer's disease in the elderly // *Aging Health.* – 2011. – № 5. – P. 719–733.
9. Bredesen D. E., Rao R. V., Mehlen P. Cell death in the nervous system // *Nature.* – 2006. – Vol. 443 (7113). – P. 796–802.
10. Dai H., Mu K. T., Qi J. P., et al. Assessment of Lateral Geniculate Nucleus Atrophy with 3T MR Imaging and Correlation with Clinical Stage of Glaucoma // *Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – № 32. – P. 1347–1353.
11. Delettre C., Lenaers G., Griffoin J. M., et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 26. – № 2. – P. 207–210.
12. Garaci F. G., Bolacchi F., Cerulli A., et al. Optic Nerve and Optic Radiation Neurodegeneration in Patients with Glaucoma: In Vivo Analysis with 3-T Diffusion-Tensor MR Imaging // *Radiol.* – 2009. – № 2. – P. 496–501.
13. George Y. X., Van Bergen N. J., Troncone I. A. et al. Mitochondrial Dysfunction and Glaucoma // *J. of Glaucoma.* – 2009. – Vol. 18. – № 2. – P. 93–100.
14. Goldblum D., Kipfer-Kauer A., Sarra G. M., et al. Distribution of amyloid precursor protein and amyloid-beta immunoreactivity in DBA/2J glaucomatous mouse retinas // *Inves. Ophthalmol. & Vis. Sci.* – 2007. – № 11. – P. 5085–5090.

15. Crawford M. L., Harwerth R. S., Smith E. L., et al. Glaucoma in primates: cytochrome oxidase reactivity in parvo- and magnocellular pathways // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2000. – № 41. – P. 1791–1802.
16. Green D. R., Reed J. C. Mitochondria and apoptosis // *Science.* – 1998. – Vol. 281 (15381). – P. 1309–1312.
17. Gregory M. S., Hackett C. G., Abernathy E. F. et al. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-associated retinal ganglion cell death // *PLOS ONE* (eISSN-1932-6203) <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0017659> Дата просмотра 20.01.2013.
18. Guo L., Salt Th. E., Luong V., Wood N. Targeting amyloid-b in glaucoma treatment // *PNAS.* – 2007. – № 14. – P. 13444–13449.
19. Gupta N., Ang L-C., Noël de Tilly L. et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – № 90. – P. 674–678.
20. Gupta N., Yücel Y. H. Glaucoma and the brain // *J. Glaucoma.* – 2001. – № 10. – P. 28–29.
21. Gupta N., Yücel Y. H. Glaucoma as a neurodegenerative disease // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2007. – № 2. – P. 110–114.
22. Hare W., WoldeMussie E., Lai R. et al. Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey // *Surv. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 45. – № 3. – P. 284–289.
23. Iba-Zizen M. T., Istoc A., Cabanis E. A. The results of MRI exploration of glaucoma patients: what are the benefits? // *Fr. Ophthalmol.* – 2008. – № 6. – P. 24–28.
24. Jiahua F., Fagang J., Jingbo L., et al. Rationale for the use of multifunctional drugs as neuroprotective agents for glaucoma // *Neural Regenerat. Res.* – 2012. – № 4. – P. 313–318.
25. Ju K. R., Kim H. S., Kim J. H. et al. Retinal glial cell responses and Fas/FasL activation in rats with chronic ocular hypertension // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1122. – P. 209–221.
26. Kujoth G. C., Hiona A., Pugh T. D. et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging // *Science.* – 2005. – Vol. 309 (5733) – P.481–484.
27. Libby R. T., Li Y., Savinova O.V. et al. Susceptibility to neurodegeneration in a glaucoma is modified by Bax gene dosage // *PLoS Genet.* – 2005. – № 1. – P. 17–26.
28. Mabuchi F., Tang S. A., Kashiwagi K. et al. The OPA1 gene polymorphism is associated with normal tension and high tension glaucoma // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 125–130.
29. McKinnon S. J. Glaucoma: ocular Alzheimer's diseases? // *Front biosci.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1140–1156.

30. McKinnon S. J., Lehman D. M., Kerrigan-Baumrind L. A., et al. Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension // *Invest. Ophthalmol. Visual. Sci.* – 2002. – № 43. – P. 1077–1087.
31. Nucci C., Martucci A., Martorana A., et al. Glaucoma progression associated with altered cerebral spinal fluid levels of amyloid beta and tau proteins // *Clin. & Experim. Ophthalmol.* – 2011. – № 3. – P. 279–281.
32. O' Reilly L.A., Tai L., Lee L. et al. Membrane-bound Fas ligand only is essential for Fas-induced apoptosis // *Nature.* – 2009. – Vol. 461. – P. 659–663.
33. Olichon A., Landes T., Arnaune-Pelloquin L. et al. Effects of OPA1 mutations on mitochondrial morphology and apoptosis: relevance to ADOA pathogenesis // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 211. – № 2. – P. 423–430.
34. Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51. – P. 903–906.
35. Tatton W. G., Chalmers-Redman R. M., Tatton N. A. Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 11. – № 2. – P. 12–22.
36. Tsuruma K., Tanaka Y., Shimazawa M., Hara H. Induction of amyloid precursor protein by the neurotoxic peptide, amyloid-beta 25-35, causes retinal ganglion cell death // *J. of Neurochem.* – 2010. – № 6. – P. 1545–1554.
37. Volbracht C., van Beek J., Zhu C. et al. Neuroprotective properties of memantine in different in vitro and in vivo models of excitotoxicity // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 23. – № 10. – P. 2611–2622.
38. Wang W. H., McNatt L. G., Pang I. H., et al. Increased expression of serum amyloid A in glaucoma and its effect on intraocular pressure // *Inves. Ophthalmol. & Vis. Sci.* – 2008. – № 5. – P. 1916–1923.
39. Wiggs J.L. Genetic etiologies of glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – № 1. – P. 30–37.
40. Yang Z., Quigley H.A., Pease M.E. et al. Changes in gene expression in experimental glaucoma and optic nerve transection: the equilibrium between protective and detrimental mechanisms // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 5539–5548.
41. Yin H., Chen L., Chen X., Liu X. Soluble amyloid beta oligomers may contribute to apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma // *Med. Hypoth.* – 2008. – № 1. – P. 77–80.
42. Yoneda S., Hara H., Hirata A., et al. Vitreous fluid levels of beta-amyloid(1-42) and tau in patients with retinal diseases. // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2005. – № 2. – P. 106–108.

43. Yücel Y. H., Zhang Q., Weinreb R.N., et al. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – № 42. – P. 3216–3222.

Рецензенты:

Азнабаев Булат Маратович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом ИПО, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ, г. Уфа.

Габдрахманова Аня Фавзиевна, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИПО, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ, г. Уфа.