

# Нейродегенеративные изменения в головном мозге при глаукоме (обзор литературы)

**И.Р. Газизова, Ринджибал Алмайсам**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

## Резюме

Авторы приводят литературные данные, свидетельствующие о том, что при ПОУГ в процесс вовлечены не только ганглионарные волокна сетчатки и диск зрительного нерва, но и центральные отделы зрительного анализатора. Исследования направлены на изучение причин прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии и снижения зрения.

**Ключевые слова:** ПОУГ, нейрооптикопатия, антиоксиданты.

## Abstract

### Neurodegenerative changes in the brain in glaucoma. Literary review

**I.R. Gazizova, Almaisam Rindzhibal**

**North-Western State Medical University named after Mechnikov I.I. of the Ministry of health and Social Development of Russia, S.-Petersburg**

Authors present literary data which gives a proof that in POAG process not only ganglionic fibres and optic disc but also central parts of visual analyzer are involved. The main goal of the studies is an investigation of a reasons of the glaucoma neuroopticothy and a decrease of a visual acuity.

**Key words:** POAG, neuroopticothy, antioxidants.

Еще в монографии Р. Бинга и Р. Брукнера под редакцией Е.Ж. Трона «Мозг и глаз» (1959) упоминается исследование немецких ученых, где описывается «органическая гибель нервных клеток в трех слоях наружного колленчатого тела у обезьяны после экспериментального повреждения сетчатки» (рис. 1). В последнее время многие авторы сходятся на том, что дегенерация нейроэлементов зрительного тракта может происходить в процессе вторичной трансинаптической нейродегенерации (дегенерация нервных клеток, образующих один синапс, при нарушении их афферентной связи), при этом ключевым элементом ее развития является аксонопатия.

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 с переходом заболевания в более тяжелую стадию. К сожалению, процесс имеет строго однонаправленный вектор развития, причем отрицательный. Наш обзор литературы обобщает данные о вероятности того, что нейродегенеративные изменения при ПОУГ происходят не только в сетчатке и диске зрительного нерва, но и на протяжении всего зрительного пути.

Дегенеративные изменения, происходящие в головном мозге,

детально изучаются исследователями таких заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона. Неврологи обладают некоторым арсеналом средств для предотвращения и/или замедления нейрональной гибели [4]. Существуют убедительные доказательства того, что центральная роль в процессах необратимой гибели нервной клетки принадлежит митохондриям [7,10]. И именно митохондрии являются мишенью воздействия нейропротекторных препаратов [11].

**Глаукома как нейродегенеративное заболевание.** В последние годы ПОУГ относят к нейродегенеративным заболеваниям [22]. Основной причиной развития нейрооптикопатии при глаукоме принято считать повышенное ВГД. Заболевание развивается с возрастом и характеризуется прогрессивным течением, у большинства больных – даже на фоне нормализованного уровня офтальмотонуса [28]. Механизмом гибели клеток сетчатки и аксонов зрительного нерва при глаукоме, как и при всех нейродегенеративных расстройствах, является физиологически запрограммированный апоптоз [31].

В 1996 г. Г.И. Должич с соавт. продемонстрировал, что процесс атрофии зрительного нерва при ПОУГ выходит за рамки глазного яблока [8]. При проведении компьютерной томографии орбитальной части зрительного нерва у больных с ПОУГ наблюдалось достоверное уменьшение диаметра зрительного нерва ( $2,4 \pm 2,0$  мм) по сравнению со здоровыми людьми ( $2,8 \pm 2,1$  мм), снижалась и плотность изображения. Beat-hy S. с соавт. (1998) проводил ультразвуковое сканиро-



Рис. 1. Органическая гибель нервных клеток в трех слоях наружного колленчатого тела у обезьяны после экспериментального повреждения сетчатки (из Бродали – по Ле Гро Кларку и Пенману)

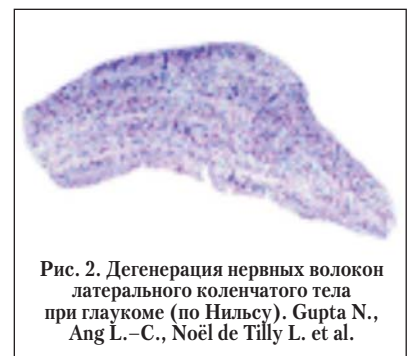


Рис. 2. Дегенерация нервных волокон латерального колленчатого тела при глаукоме (по Нильсу). Gupta N., Ang L.-C., Noël de Tilly L. et al.

вание орбитальной части зрительного нерва у больных ПОУГ и выявил, что диаметр его уменьшался в среднем на 0,4 мм против нормы [6].

Изменения в центральной части зрительного анализатора при офтальмогипертензии были продемонстрированы в эксперименте у обезьян [15]. При морфологических исследованиях головного мозга животных с экспериментальной глаукомой выявили значительную атрофию 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. Именно этим исследователи объясняют изменение цветового зрения при глаукоме. Уменьшение количества нейронов было зафиксировано вплоть до коры головного мозга. Кроме того, было выявлено снижение метаболической активности этих клеток по уровню цитохром оксидазы [36]. Авторы допускают, что потеря нервных клеток по ходу зрительного тракта 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 вызывают два клинических наблюдения: изучалось состояние центрального отдела зрительного анализатора больных ПОУГ после их смерти, не связанной с патологией ЦНС (один случай – в Канаде [20], другой – в Санкт-Петербурге [1]). По полученным данным, в зрительном нерве макроскопически наблюдалась выраженная атрофия с потерей значительного количества аксонов. ЛКТ были уменьшены в размерах в связи с дегенерацией значительного количества нейронов (рис. 2). При микроскопическом исследовании установлены уменьшение радиуса нейронов и их ядер, комковатая, зернистая цитоплазма, а также большое количество пигмента липофусцина – одного из маркеров атрофии. В зрительной коре головного мозга больных выявлено видимое даже невооруженным глазом уменьшение толщины клеточного слоя.

На современном этапе диагностические возможности аппаратов магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют определить размеры не только зрительного нерва, но и других структур зрительного тракта. Так, в 2009 г. F.G. Gağacı с соавт. [17] показал 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 другим авторам не только определить плотность и размер ЛКТ у больных с глаукомой, но и измерить их объем в 2011 г. [16]. Средние объемы ЛКТ в контрольной группе пациентов составляли  $98,0 \pm 27,2 \text{ мм}^3$  (справа) и  $93,7 \pm 25,8 \text{ мм}^3$  (слева), а у пациентов с глаукомой объем ЛКТ был значительно меньше и составлял  $85,2 \pm 27,1$  и  $80,5 \pm 23,6 \text{ мм}^3$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Изменение объема ЛКТ в группе пациентов с глаукомой коррелировало со стадией заболевания. Авторы предлагают данные диагностические методики исследования для выявления глаукомы, уточнения стадии заболевания и контроля за динамикой нейропротективной терапии [23,30].

**Глаукома и болезнь Альцгеймера.** Объективным методом диагностики болезни Альцгеймера на сегодняшний день является МРТ. Но не только это делает данные ней-

родегенеративные заболевания похожими друг на друга. Их сближает также возраст пациентов, увеличение распространенности в возрастных популяциях, избирательное поражение одного вида нейрона, механизм гибели нервной клетки [12,13]. В последние годы доказано, что ключевую роль в нарушении нервной передачи при болезни Альцгеймера играет нейротоксичный белок  $\beta$ -амилоид (БА) [4]. Продукция БА происходит при мутации гена, кодирующего синтез белка – предшественника амилоида, или при генетическом детерминировании. БА нарушает передачу нервных импульсов внутри клеток головного мозга, встраиваясь в структурные цепи трансфера нервного сигнала. Нейротоксичный эффект БА связан с его способностью открывать митохондриальные поры [11]. При этом нарушается гомеостаз кальция в цитозоле нервной клетки, митохондрии набухают, высвобождаются активаторы каспаз, запускается механизм необратимой гибели клетки по пути апоптоза. Апоптоз – это основной механизм гибели клетки при нейродегенеративных заболеваниях.

У большинства пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне расстройств когнитивных функций происходит и снижение зрения [24,29]. Диагностировать это возможно только при объективном исследовании, т.к. данная категория больных не предъявляет жалоб на низкое зрение. Заболеваемость ПОУГ при болезни Альцгеймера в 5 раз выше, чем у пациентов той же возрастной группы [14].

В последние годы исследователи уделяют большое внимание роли БА в развитии глаукомной нейрооптикопатии [34,35]. Так, при моделировании офтальмогипертензии у мышей было выявлено повышенное количество белка – предшественника БА у более взрослых мышей по сравнению с молодыми и интактными животными [18]. Другими авторами также было выявлено присутствие БА у мышей с экспериментальной глаукомой, уровень его носил дозозависимый эффект [26]. Введение веществ, блокирующих БА (ингибитор  $\beta$ -секретазы, антитела к анти- $\beta$ -амилоиду, антиагрегант БА «Конго красный»), оказывало нейропротективный эффект при экспериментальной глаукоме [19]. 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 [32].

Сывороточный амилоид был также обнаружен у пациентов с глаукомой при помощи ПЦР в трабекулярной зоне, а уровень его в сыворотке был выше, чем у пациентов без глаукомы [33]. Существует мнение, что прогрессирование глаукомы напрямую связано с уровнем БА и тау-белка в спинномозговой жидкости у пациентов с ПОУГ [27]. Современники все больше склоняются к возможности апробации препаратов, применяемых в лечении нейродегенеративных расстройств при болезни Альцгеймера, в терапии глаукомной нейрооптикопатии [25].

**Механизм гибели клетки при нейродегенеративных заболеваниях.** Большая часть нейродегенеративных заболеваний является полиэтиологическими, и в настоящее время выделить пусковой механизм для каждого достаточно сложно. Тем не менее существуют убедительные доказательства того, что центральная роль в процессах апоптоза нервной клетки принадлежит митохондриям [10]. При различных состояниях (старение организма, «окислительный стресс», накопление мутантной митохондриальной ДНК) и при воздействии различных веществ (ней-

ротоксичных белков, в том числе БА) изменяется проницаемость митохондриальных пор [11]. 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 [11]. Он является эффективным и специфическим индуктором открытия митохондриальных пор. Открытие пор изучают по набуханию митохондрий на спектрометре. Естественным эндогенным нейропротектором является хронобиотик мелатонин. Его количество уменьшается с возрастом, вероятно, провоцируя возрастные изменения организма. В опытах на выделенных митохондриях в присутствии паркинсоногенного нейротоксина мелатонин прекращал индукцию открытия митохондриальных пор и набухание данных органелл.

В 2003 г. под руководством академика В.П. Скулачева началась разработка нового митохондриально-адресованного антиоксиданта. Среди тестируемых соединений – липофильные катионы (например, ионы фосфония), способные адресно проникать в митохондрии, движимые электрическим полем на митохондриальной мембране. Эти разработки основаны на хемиосмотической гипотезе П. Митчелла, постулировавшего наличие разности электрических потенциалов на мембране митохондрий. В 1974 г. такие соединения были названы известным американским биохимиком Д. Грином «ионами Скулачева». Было сконструировано и синтезировано вещество SkQ1, эффективность которого оказалась выше предыдущих аналогов в сотни раз [3].

Высокая терапевтическая активность глазных капель, содержащих митохондриально-адресованный антиоксидант, показана при экспериментальной глаукоме. У кроликов с индуцированной глаукомой после инстилляции пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) ВГД снижалось по сравнению с интактными глазами. Данное митохондриально-направленное соединение оказывало и выраженный нейропротективный эффект на аксоны зрительного нерва. Отмечена полная сохранность аксонов преламинарной зоны зрительного нерва. ПДТФ легко проникает через бислойную фосфолипидную мембрану митохондрий, электрофоретически накапливается на внутренней мембране и отличается высокой антиоксидантной активностью [9].

Возможно, в скором будущем мишенью для воздействия всех нейропротективных препаратов станут митохондрии. Как и в неврологии, в офтальмологии не прекращается поиск адекватных средств для предотвращения эволюции нейродегенерации.

**Вывод.** Все больше литературных данных свидетельствуют о том, что при ПОУГ в процесс вовлечены не только ганглионарные волокна сетчатки и диск зрительного нерва, но и центральные отделы зрительного анализатора. Все эти исследования направлены на изучение причин прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии и снижения зрения. Возможно, совместная работа с учеными, занимающимися проблемами развития болезни Альцгеймера, поможет найти способы предотвратить эволюцию нейродегенерации при глаукоме.

### Литература

1. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Практическая медицина*. 2012.

2. Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н. Нарушение энергетического обмена клетки как фактор прогрессирования глаукомного процесса // *Профилактическая и клиническая медицина. Материалы XIV Рос. нац. конгресса «Человек и его здоровье»*. СПб., 2011. С. 12–15.

3. Архипова Л.Т., Архитова М.М., Бакеева Л.Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ возвращает зрение слепым животным // *Биохимия*. 2008. Т. 73, № 12. С. 1641–1654.

4. Бачурин С.О., Шевцова Е.Ф. Возможные мишени для создания лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера: новые аспекты // *Психиатрия*. 2008. № 4–6. С. 43–47.

5. Бинг Р., Брукнер Р. Мозг и глаз. Основы офтальмоневрологии // Под ред. Е.Ж. Трона. Л.: Медгиз, 1959. С. 291.

6. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 352 с.

7. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома // *Глаукома*. 2011. № 4. С. 58–65.

8. Должич Г.И., Ушиников А.Н., Абу Хайр Н.А., Орехов Е.Р. Компьютерная томография зрительного нерва при глаукоме // *Сб. науч. трудов «Глаукома»*. Вып. 2. М., 1996. С. 107–111.

9. Иомдина Е.Н., Сенин И.И., Хорошилова-Маслова И.П. и др. Доклиническое исследование безопасности и эффективности использования митохондриально-направленного антиоксиданта для профилактики и лечения глаукомы // *Сб. статей IX междунар. конф. «Глаукома: теория, тенденции, технологии»*. М., 2011. С. 111–119.

10. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Лепехова С.А. Роль митохондрий в реализации механизмов запрограммированной гибели клетки // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2007. № 1 (53). С. 103–107.

11. Шевцова Е.Ф., Куреева Е.Г., Бачурин С.О. Митохондрии как мишень действия нейропротекторных препаратов // *Вест. Рос. АМН*. 2005. № 9. С. 13–17.

12. Bayer A.U., Keller O.N., Ferrari F., Maag K.P. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease // *Am. J. Ophthalmol.* 2002. № 1. P. 135–137.

13. Bizrah M., Guo L., Cordeiro M.F. Glaucoma and Alzheimer's disease in the elderly // *Aging Health*. 2011. № 5. P. 719–733.

14. Blanks J.C., Schmidt S.Y., Torigoe Y. et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL // *Neurobiol. Aging*. 1996. № 3. P. 385–395.

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. 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.

17. 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.

18. 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 // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2007. № 11. P. 5085–5090.

19. Guo L., Salt Th.E., Luong V., Wood N. Targeting amyloid- $\beta$  in glaucoma treatment // *PNAS*. 2007. № 14. P. 13444–13449.

20. Gupta N., Ang L.-C., No l 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.

21. Gupta N., Ycel Y.H. Glaucoma and the brain // *J. Glaucoma*. 2001. № 10. P. 28–29.

22. Gupta N., Ycel Y.H. Glaucoma as a neurodegenerative disease // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007. № 2. P. 110–114.

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. Iseri P.K., Altinas O., Tokay T., Yuksel N. Relationship between Cognitive Impairment and Retinal Morphological and Visual Functional Abnormalities in Alzheimer Disease // *J. Neuroophthalmol.* 2006. № 26 (1). P. 18–24.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Oliver J.E., Hattenhauer M.G., Herman D. et al. Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision // *Am. J. Ophthalmol.* 2002. № 133. P. 764–772.
29. Parisi V., Restuccia R., Fattapposta F. et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients // *Clin. Neurophysiol.* 2001. № 112. P. 1860–1867.
30. Schneider K.A., Richter M.C., Kastner S. Retinotopic organization and functional subdivisions of the human lateral geniculate nucleus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci.* 2004. № 24. P. 8975–8985.
31. Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Tatton N.A. Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy // *Eur. J. Ophthalmol.* 2001. Vol. 11, N. 2. P. 12–22.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Ycel 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.