

И.Р. Газизова<sup>1</sup>, И.Ю. Тихомирова<sup>2</sup>

## РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГЛАУКОМЕ

<sup>1</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Клиника ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В последние годы все чаще первичную открытоугольную глаукому рассматривают как нейродегенеративное заболевание. Развитие нейродегенерации при глаукоме обусловлено множеством факторов и путей гибели ганглионарной клетки как непосредственно связанных с митохондриями (старение организма, влияние мутаций генов, окислительный стресс, эксайтотоксичность), так и опосредованно влияющих на развитие апоптоза (Fas-опосредованный сигнальный путь, воздействие нейротоксичных белков: бета-амилоида и тау-белка). Определение роли митохондриальной дисфункции при глаукоме позволит разобраться в механизме развития данного заболевания, новых возможностях ранней диагностики и патогенетического лечения с целью прекращения прогрессирования оптической нейропатии.

**Ключевые слова:** глаукома, митохондриальная дисфункция, апоптоз.

I.R. Gazizova, I.Yu. Tikhomirova

## THE ROLE OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN GLAUCOMA

In recent years, primary open-angle glaucoma has been treated as a neurodegenerative disease. Glaucomatous neurodegeneration development combines many factors and pathways of the death of ganglionic cells both directly related to the mitochondria (aging, the effect of gene mutations, oxidative stress, excitotoxicity) and indirectly influencing the development of apoptosis (Fas-mediated signaling pathway proteins neurotoxic effects: beta-amyloid and tau-protein). Determination of the role of mitochondrial dysfunction in glaucoma, allows to understand the mechanism of this disease, new possibilities of early diagnosis and pathogenetic treatment, in order to stop the progression of optic neuropathy.

**Key words:** glaucoma, mitochondrial dysfunction, apoptosis.

Ввиду высокой распространенности и тяжести исходов заболевания проблема глаукомы является одной из наиболее актуальных и важных в офтальмологии и имеет большое медико-социальное значение. В мире глаукомой страдает более 60 млн. человек, причем это число возрастает из года в год. По данным крупных эпидемиологических исследований показатель слепоты вследствие глаукомы варьирует от 5,2 до 10,05 млн. человек. По данным Минздрава, в России в 2006 и 2007 годах зарегистрировано 1,025 млн. больных глаукомой. За 10 лет в нашей стране уровень слепоты возрос в 3 раза [7,39].

В последние годы первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) рассматривают как нейродегенеративное заболевание, характеризующееся изменениями не только сетчатки и зрительного нерва, но вышележащих отделов зрительного пути [5,11,12,13,33,40]. Важным фактором развития ПОУГ является митохондриальная дисфункция как поражение основной энергетической единицы клеток [24,50]. На сегодняшний день установлено, что митохондриальными заболеваниями страдает в среднем 1 из 10000 взрослых жителей планеты [38].

Митохондрия – это внутриклеточная морфологически динамическая органелла, вырабатывающая энергию в виде аденозинтрифосфата (АТФ) в результате окислительного фосфорилирования различных субстратов. Она

играет важную роль в тканевом дыхании, внутриклеточной сигнализации, апоптозе, промежуточном метаболизме, а также в метаболизме аминокислот, липидов, холестерина, стероидов и нуклеотидов [28,43,44,45].

Недавнее исследование представляет убедительные доказательства, что митохондрии являются отдаленными потомками архибактерий, имеют общего эволюционного предка по линии морских бактерий, известных как SAR11 и, возможно, являющихся самой богатой группой микроорганизмов на Земле [37]. Т.е. митохондрии произошли от планктонных морских архибактерий, которые внедрились в первобытные эукариотические клетки и постепенно превратились в эндосимбионтов [16].

Митохондрии – единственные органеллы, имеющие собственную ДНК (мтДНК), которая кодирует некоторые субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования и ядерную ДНК (ядДНК) клетки. В норме все митохондрии в клетке имеют одинаковую копию ДНК (гомоплазмия). Однако в митохондриальном геноме могут происходить мутации мтДНК, которые приводят к нарушению выработки энергии и в конечном счете к гибели клетки [15, 36]. Они подразделяются на две группы: точечные мутации белков, тРНК, рРНК в кодирующих областях, которые часто наследуются по материнской линии, или же структурные перестановки – дуплика-

ции и делеции, которые обычно являются спорадическими. В одной клетке могут сосуществовать митохондрии с мутированной и немутированной ДНК (гетероплазия) [29]. При этом нормальная ДНК может компенсировать патологический эффект мутации. За счет неизмененных митохондрий клетка может функционировать до момента достижения «порогового эффекта тканевой чувствительности». При повышении порога поведение клетки изменяется, что сопровождается нарушением энергетики и, соответственно, определенными клиническими расстройствами [10,18]. Естественно, в худшем положении оказываются клетки, которые потребляют много энергии: мышечные волокна, кардиомиоциты и нейроны [47].

При глаукоме апоптоз является важным механизмом развития необратимых изменений ганглионарных клеток сетчатки [1]. Запуск программы апоптоза может инициироваться множеством факторов как непосредственно связанных с митохондриями (старение организма, влияние мутаций генов, окислительный стресс, эксайтотоксичность), так и опосредованно влияющих на развитие апоптоза (Fas-опосредованный сигнальный путь, воздействие нейротоксичных белков: бета-амилоида и тау-белка) и в настоящее время выделить пусковой механизм для каждого из них достаточно сложно [3,8,22,31,32]. Тем не менее существуют убедительные доказательства того, что центральную роль в процессах апоптоза нервной клетки играют митохондрии [2,4].

При нейродегенеративных заболеваниях митохондрии «контролируют» процесс гибели нервных клеток [30]. При повреждении участков клетки сигналы сходятся на митохондриях, вызывая повышение проницаемости обеих мембран, снижение мембранного потенциала и высвобождение белков апоптоза – AIF (апоптозиндуцирующего 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 [14,44].

Как и при других нейродегенеративных расстройствах увеличение возраста является фактором риска заболеваемости глаукомой [19,20,42]. В эксперименте на крысах было продемонстрировано, что ганглионарные во-

локна зрительного нерва в большей степени страдают у старых крыс в сравнении с молодыми особями при ишемическом воздействии на зрительный нерв, а также длительное воздействие повышенного ВГД приводит к накоплению продуктов гликолиза в сетчатке у старых крыс, возможно, в результате увеличения «окислительного стресса» [46].

С возрастом происходит изменение гидродинамических показателей глаза, возможно развитие офтальмогипертензии в результате снижения увеосклерального оттока, дегенерации трабекулярной сети и др., что может привести к повреждению целостности ганглионарных клеток сетчатки (ГКС), повреждая митохондрии [17,21].

Поскольку развитие глаукомы связано не просто с повышением внутриглазного давления, но и с его постоянным колебанием в течение суток, то после периода кислородного голодания кровотока возобновляется, что вроде бы должно уменьшить патологические процессы. Однако на самом деле приток кислорода после ишемии усугубляет негативные процессы в клетках, ибо при реперфузии концентрация веществ, восстановителей кислорода, в ткани резко возрастает, что способствует дополнительной мощной генерации активных форм кислорода в митохондриях. Это объясняет быстрое прогрессирование глаукомы у пациентов с выраженными частыми колебаниями внутриглазного давления [9].

Постоянно проводятся работы по изучению мутаций митохондриального и ядерного геномов, приводящих к развитию глаукомы [25,27,52]. Путь от возникновения мутации в митохондриях до клинического проявления заболевания во многом неясен. Предполагается, что возникновение мутаций мтДНК приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК) и изменению кальциевого обмена, активации митохондриальных пор, повышению их проницаемости, а в итоге – к апоптозу [26]. К примеру, белковым продуктом гена MYOC является секреторный белок миоцилин. Показано, что измененный миоцилин является причиной деполяризации митохондриальных мембран, что делает их более уязвимыми к факторам окислительного стресса и обуславливает гибель клеток путем апоптоза [51]. OPA1 является ядерным геном, кодирующим белок внутренней мембраны митохондрий, необходимый для поддержания структуры и функции митохондриальной сети нервов (митохондриального хондриома). Мутации в гене OPA1 ответственны за возникновение нескольких заболеваний органа зрения,

основными из которых являются аутосомно-доминантная атрофия зрительных нервов и первичная открытоугольная глаукома [23,48].

На сегодняшний день имеется много научных работ о роли окислительного стресса в гибели ГКС [34,35,49]. В период окислительного стресса значительно возрастает концентрация межклеточного нейротрансмиттера глутамата, потому что свободные радикалы кислорода нарушают процесс абсорбции глутамата астроцитами. В свою очередь увеличение концентрации глутамата вносит вклад в гибель ГКС, взаимодействуя с расположенными на их поверхности NMDA-рецепторами (NMDA – N-methyl-D-L-aspartate), что вызывает «перевозбуждение» нейронов (феномен эксайтотоксичности) и воспринимается ГКС как ошибочная информация. Чрезмерная ак-

тивация этих рецепторов приводит к избыточному поступлению ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) в нейроны через открывающиеся каналы, активируется синтез оксида азота, еще более возрастает образование свободных радикалов кислорода, стимулируется выработка ряда протеинкиназ. Все эти процессы приводят к запрограммированной гибели ганглиозных клеток – апоптозу [6,41].

### Выводы

Таким образом, митохондрия играет ключевую роль в процессе старения, апоптоза и нейродегенеративных расстройствах при глаукоме. Митохондриальная дисфункция влияет на работу энергетического обмена в клетках, что в конечном счете приводит к гибели нейронов и сопровождается глаукомной нейрооптикопатией.

### Сведения об авторах статьи:

**Газизова Ильмира Рифовна** - д.м.н., зав. офтальмологическим отделением ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава России. Адрес: 194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15. Тел.: 8(812)702-55-71. E-mail: Imira\_ufa@rambler.ru.

**Тихомирова Инна Юрьевна** – врач-офтальмолог специализированного консультативно-диагностического центра Клиники ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450072 г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: tikho\_inna@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев, В. Н. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой / В.Н. Алексеев, И. Р. Газизова // Практическая медицина. – 2012. – № 4. – С. 154-156.
2. Алексеев, В.Н. Морфологические изменения митохондрий клеток шлеммова канала у больных первичной открытоугольной глаукомой / В.Н. Алексеев, И.Р. Газизова, Д.Н. Никитин // Восток-Запад: сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. – Уфа, 2012. – С. 165-167.
3. Алексеев, В.Н. Новые факторы прогрессирования глаукомы: бета-амилоид и тау-белок / В.Н. Алексеев, И.Р. Газизова // Глаукома: теории, тенденции, технологии: сборник научных статей XII международного конгресса. – М., 2014. – С. 65-69.
4. Газизова, И.Р. Головной мозг и первичная открытоугольная глаукома / И.Р. Газизова. – СПб.: ИЦ Эдиция, 2013. – 145 с.
5. Еричев, В.П. Глаукома и нейродегенеративные заболевания / В.П. Еричев, В.П. Туманов, Л.А. Панюшкина // Глаукома. – 2012. – №1. – С.62-68.
6. Курьшева, Н.И. Нейропротекция и нейродегенерация: перспективы в лечении глаукомы / Н.И. Курьшева. – М., 2014. – 73 с.
7. Либман, Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы / Е.С. Либман // Глаукома. – 2009. – № 1 (приложение). – С. 2-3.
8. Маркеры FAS-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции / О.С. Слепова [и др.] // Вест. офтальмол. – 2012. – № 4. – С. 27-31.
9. Сенин, И.И. Митонженерия в офтальмологии / И.И. Сенин, В.П. Еричев, В.П. Скулачев // Наука в России. – 2011. – №10. – С. 4-9.
10. A functionally dominant mitochondrial DNA mutation / S. Sacconi [et al.] // Hum Mol Genet. – 2008. – Vol.17, № 12. – P. 1814-1820.
11. Alzheimer's Disease and Glaucoma: Mechanistic Similarities and Differences / J.A. Ghisso [et al.] // Journal of Glaucoma. – 2013. – Vol. 22, June/July. – P.36-38.
12. Assessment of Lateral Geniculate Nucleus Atrophy with 3T MR Imaging and Correlation with Clinical Stage of Glaucoma / H. Dai [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2011. – Vol. 32, № 7. – P. 1347-1353.
13. Bizrah, M. Glaucoma and Alzheimer's disease in the elderly / M. Bizrah, L. Guo, M.F. Cordeiro // Aging Health. – 2011. – Vol.7, № 5. – P. 719-733.
14. D'Amelio, M. Caspase-3 in the central nervous system: beyond apoptosis / M. D'Amelio, M. Sheng, F. Cecconi // Trends Neurosci. – 2012. – Vol. 35, № 11. – P.700-709.
15. Di Donato, S. Multisystem manifestations of mitochondrial disorders / S. Di Donato // J. Neurol. – 2009. – Vol. 256, P. 693-710.
16. Dyall, S.D. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles / S.D. Dyall, M.T. Brown, P.J. Johnson // Science. – 2004. – Vol. 304, № 5668. – P. 253-257.
17. Elevated hydrostatic pressure triggers release of OPA1 and cytochrome C, and induces apoptotic cell death in differentiated RGC-5 cells / W.K. Ju [et al.] // Mol Vis. – 2009. – Vol. 15. – P. 120-134.
18. Extensive pathogenicity of mitochondrial heteroplasmy in healthy human individuals / K. Ye [et al.] // PNAS. – 2014. – Vol. 111, № 29. – P. 10654-10659.
19. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project / B.N. Mukesh [et al.] // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109, № 6. – P. 1047-1051.
20. Five-year incidence of primary open-angle glaucoma and rate of progression in health center-based Korean population: the Gangnam Eye Study [Published Online] / Y.K. Kim [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25474589> (Дата обращения: 28.01.2015).
21. Gabelt, B.T. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma / B.T. Gabelt, P.L. Kaufman // Prog. Retin. Eye Res. – 2005. – Vol. 24, № 5. – P. 612-637.
22. Glaucoma progression associated with altered cerebral spinal fluid levels of amyloid beta and tau proteins / Nucci C. [et al.] // Clin. & Experim. Ophthalmol. – 2011. – № 3. – P. 279-281.
23. Guo, Y. Association of OPA1 polymorphisms with NTG and HTG: a meta-analysis / Y. Guo [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 8.
24. Jarret S.G. Mitochondrial DNA damage and its potential role in retinal degeneration / S.G. Jarrett, H. Lin, B.F. Godley // Prog. Retin. Eye Res. – 2008. – Vol. 2, №6. – P. 596-607.
25. Lim S.H. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States / S.H. Lim [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2013. – Vol. 155, № 3. – P. 508-517.

26. Mechanism of DNA mutations neurodegeneration of neurons with mitochondrial / A.Y. Abramov [et al.] // Brain. – 2010. – Vol. 133, P. 797-807.
27. Mechanism of neurodegeneration of neurons / A.Y. Abramov [et al.] // BRAIN. – 2010. – Vol. 133, № 3. – P. 797-807.
28. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency / S. Cogliati [et al.] // Cell. – 2013. – Vol. 155, № 1. – P. 160-171.
29. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma / A. Izzotti [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 128, N. 6. – P. 724-730.
30. Mitochondrial Dysfunction and Glaucoma / Y.X. George [et al.] // J. of Glaucoma. – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 93-100.
31. O'Reilly, L.A. Membrane-bound Fas ligand only is essential for Fas-induced apoptosis / L.A. O'Reilly [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, № 7264. – P. 659-663.
32. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-association [Published Online] / M.S. Gregory [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 3. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21479271> (Дата обращения: 27.01.2015).
33. Optic Nerve and Optic Radiation Neurodegeneration in Patients with Glaucoma: In Vivo Analysis with 3-T Diffusion-Tensor MR Imaging / F.G. Garaci [et al.] // Radiol. – 2009. – Vol. 252, № 2. – P. 496-501.
34. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma / V. Chrysostomou [et al.] // Current Opinion in Pharmacology. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 12-15.
35. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload / E.M. McElnea [et al.] // Molecular Vision. – 2011. – Vol. 17, May. – P. 1182-1191.
36. OXPHOS mutations and neurodegeneration / W.J.H. Koopman [et al.] // The EMBO Journal. – 2012. – Vol. 32. – P. 9-29.
37. Phylogenomic evidence for a common ancestor of mitochondria and the SAR11 clade / J.C. Thrash. // Scientific Reports. – 2011. – Vol. 1, Article. – № 13.
38. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults / A.M. Schaefer [et al.] // Annals of Neurology. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 35-39.
39. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, № 3. – P. 262-267.
40. Ray, K. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts / K. Ray, S. Mookherjee // Journal of Genetics. – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 451-467.
41. Retinal ganglion cell axotomy induces an increase in intracellular superoxide anion / C.J. Lieven [et al.] // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 1477-1485.
42. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell [et al.] // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112, № 2. – P. 245-250.
43. Schägger, H. Supercomplexes in the respiratory chains of yeast and mammalian mitochondria / H. Schägger, K. Pfeiffer // EMBO J. – 2000. – Vol. 19, № 8. – P. 1777-1783.
44. Tanwar, M. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma / M. Tanwar, T. Dada, R. Sihota, R. Dada // Molecular Vision. – 2010. – Vol. 16, Mar. 24. – P. 518-533.
45. Targeting mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disease: Part II / V.S. Burchel [et al.] // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 497-511.
46. Teze, G.I. Accelerated aging in glaucoma: immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the human retina and optic nerve head / G. Tezel, C. Luo, X. Yang // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48, № 3. – P. 1201-1211.
47. The distributions of mitochondria and sodium channels reflect the specific energy requirements and conduction properties of the human optic nerve head / M.J. Barron // Br J Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88, № 2. – P. 286-290.
48. The OPA1 gene polymorphism is associated with normal tension and high tension glaucoma / F. Mabuchi [et al.] // Am. J. Opt. – 2007. – Vol. 143, № 1. – P. 125-130.
49. Wang, A.L. Down-regulation of the RNA editing enzyme ADAR2 contributes to RGC death in a mouse model of glaucoma [Published Online] / A.L. Wang, R.C. Carroll, S. Nawy // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946738/> (Дата обращения: 26.01.2015).
50. Whole-mitochondrial genome sequencing in primary open-angle glaucoma using massively parallel sequencing identifies novel and known pathogenic variants [Published Online] / P. Sundaresan [et al.] // Genetics in Medicine. – 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.121>. (Дата обращения: 25.01.2015).
51. Wiggs, J.L. Genetic etiologies of glaucoma / J.L. Wiggs // Arch. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 125. – № 1. – P. 30-37.
52. Wiggs, J.L. Genetics and Glaucoma / J.L. Wiggs, MD, PhD // Glaucoma today. – 2013. – September. – P.53-54.

УДК 617.73/74-089:547.97

© З.Р. Янбухтина, Т.Р. Мухаммадеев, Б.М. Азнабаев, 2015

З.Р. Янбухтина<sup>1</sup>, Т.Р. Мухаммадеев<sup>2</sup>, Б.М. Азнабаев<sup>1,2</sup>  
**ВИТАЛЬНЫЕ КРАСИТЕЛИ В ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ**  
<sup>1</sup>ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

Применение витальных красителей в офтальмохирургии позволяет облегчить деликатное удаление интраокулярных мембран, улучшить исход операций. Авторы представили современную информацию о свойствах, показаниях, токсических эффектах витальных красителей в интраокулярной хирургии.

**Ключевые слова:** витальные красители, офтальмохирургия, визуализация.

Z.R. Yanbukhtina, T.R. Mukhamadeev, B.M. Aznabaev  
**VITAL DYES FOR INTRAOCULAR SURGERY**

Vital dyes in ophthalmic surgery facilitates the delicate removal of intraocular membranes, improving the surgical outcomes. The authors presented the latest information on properties, indications, toxic effects of vital dyes in intraocular surgery.

**Key words:** vital dyes, ophthalmic surgery, visualization.