



КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ОСНОВА НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ГЛАУКОМЕ

УДК 617.7:576.311.347 (048.8)

ГРНТИ 76.29.56

БАК 14.01.07

© *И. Р. Газизова*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

✧ **Нарушение функций митохондрий, отвечающих за энергетический метаболизм клетки, играет определенную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний посредством прямого участия в ряде клеточных процессов. В статье представлен обзор данных литературы о современных способах и средствах коррекции нарушения функций митохондрий при глаукоме, проанализирован ряд фундаментальных исследований, направленных как на возможность проведения заместительной терапии, так и выявления способов протекции митохондрий от агрессивного воздействия свободных радикалов. Одним из самых перспективных направлений исследований в этом направлении является экспериментальное изучение возможности генной терапии дисфункции митохондрий.**

✧ **Ключевые слова:** дисфункция митохондрий; первичная открытоугольная глаукома; генная терапия; апоптоз; антиоксидантная терапия; эксайтотоксичность; биоэнергетика.

В последние годы первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) относят к нейродегенеративным заболеваниям [1, 2, 15]. Основной причиной развития нейрооптикопатии и гибели аксонов зрительного нерва при глаукоме принято считать повышенное внутриглазное давление (ВГД). Заболевание развивается с возрастом и характеризуется прогрессирующим течением. Несмотря на многочисленные исследования особенностей этиологии и патогенеза и очевидные успехи в диагностике и лечении ПОУГ, у большинства больных с длительным течением глаукомы даже на фоне нормализованного уровня офтальмотонуса установлено прогрессирующее ухудшение зрительных функций с переходом заболевания в более тяжелую стадию. Актуальным вопросом офтальмологии является изучение таких факторов прогрессирования этого заболевания, как нарушение процессов тканевого дыхания и перекисного окисления липидов, окислительно-восстановительных реакций. Все вышеперечисленные патогенетические изменения возникают при нарушениях функции митохондрий, как основной энергетической единицы клетки [7, 8, 40, 62]. В последние годы выявлена ведущая роль именно митохондрий в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах. Исследователи, занимающиеся данной проблемой, считают, что митохондриальная патология является базой, на основе которой развиваются многие сочетанные заболевания, а некоторые из них протекают более тяжело [7, 8, 14, 40]. При болезнях Паркин-

сона и Альцгеймера первичное патогенетическое поражение митохондрий уже доказано [33].

Клетка с поврежденными митохондриями не способна производить достаточное количество энергии для своей жизнедеятельности, не может поддерживать необходимый уровень кальция и вырабатывает повышенное количество повреждающих ее молекул-окислителей [21, 52, 55]. Вместе с тем иностранные авторы, отводя «окислительно-му стрессу» одну из важных ролей в развитии нейродегенеративных заболеваний, не спешат применять антиоксиданты в их лечение [55]. На первом месте стоит задача протекции митохондрий как основного источника активных форм кислорода (АФК) [34].

В данной статье представлена попытка обобщения результатов современных изысканий способов и средств нейропротекции при первичной открытоугольной глаукоме. При этом сделан акцент на патогенетические механизмы, через которые митохондриальная дисфункция может приводить к гибели аксонов зрительного нерва, и, следовательно, на возможности коррекции этих нарушений.

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ В ГИБЕЛИ АКСОНОВ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ПРИ ГЛАУКОМЕ

Митохондрия — внутриклеточная органелла, продуцирующая АТФ и содержащая уникальный геном, наследуемый по материнской линии. Причин для возникновения нарушений функций митохондрий множество. С возрастом происходит

накопление мутантной митохондриальной ДНК (мтДНК), повышение их делеции и точковых мутаций [33, 40]. При биологическом старении также происходит активация свободно-радикального перекисного окисления липидов клеточных мембран. В эксперименте на крысах было продемонстрировано, что ганглионарные волокна зрительного нерва в большей степени страдают у старых крыс в сравнении с молодыми особями при длительном воздействии повышенного ВГД [58]. Авторы предполагают, что возрастное снижение митохондриального дыхания и функции окислительного фосфорилирования и связанное с этим увеличение свободных радикалов могут лежать в основе повышенной восприимчивости зрительного нерва к повреждающим воздействиям [62]. Возможно генетически детерминированное снижение функций митохондрий. Экспрессия миоцилина обнаружена в астроцитах головки зрительного нерва, что в случае мутации гена миоцилина может привести к деполаризации митохондриальных мембран [63].

Структурно-функциональные изменения митохондрий приводят к снижению продукции АТФ и чрезмерной продукции АФК [30]. Митохондрии являются главным источником создания супероксидных анионов в клетках. В ходе транспорта электронов к молекулярному кислороду от 1 до 5 % электронов в цепи дыхания теряются, участвуя в формировании супероксид-аниона. На сегодняшний день имеется множество научных работ о роли «окислительного стресса» в гибели аксонов зрительного нерва при ПОУГ [19, 38, 57, 65]. Иммуногистохимическими методами показано, что свободные радикалы повреждают ДНК ганглионарных клеток сетчатки [52]. Повышение антиоксидантной защиты было выявлено в эксперименте на крысах, при моделировании офтальмогипертензии путем длительного введения в переднюю камеру глаза гиалуроновой кислоты. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в глазах с экспериментальной глаукомой была в 5 раз выше, чем в парных глазах [38].

При изменении разности потенциалов на внутренней и внешней мембранах митохондрий происходит увеличение уровня Ca^{2+} в цитоплазме. Нарушение гомеостаза кальция является пусковым механизмом в развитии нейродегенерации, происходящей по механизму «метаболической» эксайтотоксичности. Исследователями было обнаружено повышение уровня глутамата в стекловидном теле при глаукоме как в эксперименте, так и в клинических исследованиях [43]. Кроме того, чувствительность к глутамату ганглионарных клеток сетчатки при явлении эксайтотоксичности

увеличивается в нейронах с митохондриальной дисфункцией [60].

Увеличение проницаемости митохондриальных мембран влечет за собой высвобождение активаторов каспаз и запуск физиологически заложенной смерти клетки в результате апоптоза. При нейродегенеративных заболеваниях митохондрии «контролируют» процесс гибели нервных клеток [10, 56]. На сегодняшний день накоплены доказательства того, что апоптоз является важным механизмом необратимых изменений ганглионарных клеток сетчатки при глаукоме. Исследователи показали, что апоптоз наблюдается в аксонах зрительного нерва у животных с экспериментальной глаукомой [13, 56]. Также доказано наличие апоптотических нейроцитов сетчатки глаза у больных ПОУГ [32]. АФК и Ca^{2+} открывают митохондриальную пору, что вызывает набухание митохондрий, повреждение их наружной мембраны и выход в цитоплазму цитохрома С — активатора каспаз. При поступлении апоптотического сигнала происходит транслокация апоптоз-индуцирующего фактора из митохондрии в цитоплазму, а затем в ядро [21, 59].

Можно предположить, что нарушение функций изучаемых органелл играет определенную роль в развитии глаукомы посредством прямого участия в ряде клеточных процессов. Митохондриальная дисфункция усугубляется у пожилых людей, влечет за собой явления «окислительного стресса» и эксайтотоксичности. Врожденные или приобретенные функциональные нарушения митохондрий могут снижать толерантность аксонов зрительного нерва к воздействию ВГД.

БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ГЛАУКОМЕ

Ключевым звеном комплекса, ответственного за клеточный энергообмен (биоэнергетику), является митохондрия. В основе лежит уникальная способность накапливать выделяющуюся в ходе переноса электронов энергию в виде макроэргических фосфатных соединений (АТФ, креатинфосфат и др.). При нарушении функций митохондрий происходит снижение продукции энергии для поддержания жизнедеятельности клетки [29, 41].

Биоэнергетические методы нейропротекции, основанные на процессах энергоснабжения, оказались успешными в экспериментах на лабораторных животных при моделировании нейродегенеративных заболеваний [9, 12, 45, 51, 53]. Заместительную терапию креатином и АТФ проводили и на выделенных нейронах зрительного нерва [27, 31]. Эффект нейропротекции был крат-

косрочный, но при этом значительно увеличивалась устойчивость клетки к острой гипоксии.

Повышение энергообеспечения нейронов, или биоэнергетика, является перспективным нейропротекторным направлением [54]. На модели острой ишемии/реперфузии сетчатки при введении никотинамида снижалось повреждающее действие гипоксии на аксоны зрительного нерва. Никотинамид является предшественником НАДН, который является субстратом для комплекса I в электрон-транспортной цепи митохондрий [26]. В экспериментах на крысах при моделировании повышенного офтальмотонуса авторы показали нейропротективные свойства коэнзима Q_{10} . Он является кофактором электрон-транспортной цепи митохондрий, снижает уровень свободных радикалов и участвует в регуляции проницаемости митохондриальных мембран [42, 49]. Лекарственные компоненты, как правило, включают в себя группы препаратов, переносящих электроны в дыхательной цепи (витамины K_1 и K_3 , коэнзим Q_{10} , янтарную кислоту, цитохром C); кофакторы энергообмена (витамины PP, B_1 , B_2 , липоевую кислоту, биотин, карнитин); уменьшающие степень лактат-ацидоза (димефосфон). При этом на первое место по значимости выдвигаются такие препараты как L-карнитин, коэнзим Q_{10} , цитохром C и их комплексы с другими лекарственными средствами [8].

ПОДХОДЫ К ЗАЩИТЕ АКСОНА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ОТ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

В 2003 г. под руководством академика В. П. Скулачева начата 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 [44].

Высокая терапевтическая активность глазных капель, содержащих митохондриально-адресованный антиоксидант, показана при экспериментальной глаукоме. У кроликов с индуцированной глаукомой после инстилляции пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромида (ПДТФ) снижалось ВГД 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 оказывают высокую антиоксидантную активность [4].

На сегодняшний день, накоплено множество доказательств успешного применения антиоксидантов при лечении ПОУГ [3, 6, 22, 55, 57]. Так показано, что естественные антиоксиданты (например, препарат Эрисод), содержащие СОД — ключевой фермент антиоксидантной защиты в организме, предотвращают развитие адrenaлин-индуцированной глаукомы у кроликов [5].

С целью нейропротекции и повышения уровня антиоксидантной защиты было апробировано экзогенное введение ферментов (каталазы) при воспалении зрительного нерва в эксперименте. Однако это вызывало ряд неудобств. Во-первых, вводить каталазу необходимо было ежедневно, учитывая период полураспада. Во-вторых, молекула фермента имеет большой молекулярный вес и проходит через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) только в активный период воспаления [36, 50]. В связи с этим был найден способ повысить синтез эндогенных антиоксидантных ферментов — доставка в клетку вирус-опосредованной комплементарной ДНК (кДНК), кодирующей синтез каталазы. В эксперименте *in vitro* было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках человека через 1 день после введения комплекса вирусной кДНК каталазы уровень этого фермента увеличивается в четыре раза со сравнением с исходной [18].

Значительный эффект защиты аксонов зрительного нерва от свободных радикалов достигнут при вирус-опосредованной передаче генов каталазы *in vivo* в экспериментальных условиях у животных с воспалением зрительного нерва [23]. Рекомбинантный адено-ассоциированный вирус (АВВ), содержащий человеческий ген каталазы, вводили в головку зрительного нерва правого глаза мышей с невритом. Даже через 1 месяц активность каталазы была увеличена примерно в два раза. После инъекций отмечалось уменьшение демиелинизации на 38 %, отека зрительного нерва на 29 %, клеточной инфильтрации на 34 %, нарушений ГЭБ на 64 % [24].

Все же, говоря об антиоксидантной защите при глаукоме, на первом месте стоит задача протекции митохондрий как основного источника АФК в клетке [39, 55].

РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА Ca^{2+} ПРИ ГЛАУКОМЕ

С прошлого века известно, что блокаторы кальциевых каналов обладают нейропротекторными свойствами. Как сообщается, нифедипин способствует усилению глазного кровотока [64]. При длительном лечении препаратами данной группы наблюдается положительный эффект в стабилизации полей зрения у больных с компенсированной глаукомой [20]. Повышается контрастная чувствительность, замедляется прогрессирование глаукомной нейрооптикопатии.

Эксайтотоксичность (от англ. excitotoxicity — токсичность, развивающаяся при возбуждении) — пусковой механизм апоптотической гибели зрительного нерва при глаукоме в результате чрезмерной стимуляции нейронов нейромедиатором глутаматом. Основой патологии при эксайтотоксичности является нарушение кальциевого гомеостаза и активация NMDA-рецепторов (NMDA — N-метил-D-аспартат). «Кальциевая перегрузка» нейронов и активация Ca^{2+} -зависимых процессов ведет к значительным изменениям в митохондриях, неконтролируемому действию свободных радикалов и необратимой клеточной гибели [60].

Считается, что антагонисты NMDA-рецепторов снижают эксайтотоксичность путем стабилизации клеточных мембран, дестабилизированных при митохондриальной дисфункции и снижении продукции АТФ [46, 61]. В эксперименте на животных при длительном повышении ВГД отмечалось замедление гибели аксонов зрительного нерва при введении мемантина (антагонист медиаторов NMDA-рецепторов) [25]. У обезьян длительно сохранялись зрительные функции, при регистрации электроретинограммы были выявлены лишь незначительные изменения [25].

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ АПОПТОЗА

Альтернативным подходом в нейропротекции является активизация антиапоптотических белков (регуляторов апоптоза) семейства Bcl-2. В эксперименте *in vivo* продемонстрировано данное качество у низкомолекулярного белка 5-S-GAD [28].

В эксперименте исследовалась возможность контроля основных звеньев апоптотического каскада и сокращения гибели ганглионарных клеток сетчатки при генной терапии [16]. На модели экспериментальной глаукомы у крыс для доставки антиапоптотических генов сетчатки был использован рекомбинантный вектор на основе аденоассоциированного вируса (ААВ). При интравитреальном введении ААВ-вектора с геном, кодирующим синтез антиапоптотического белка, последний был обнаружен в клетках сетчатки:

фоторецепторах, пигментном эпителии, ганглионарных волокнах. Антиапоптотический белок Bcl-XL является членом Bcl-2 семейства и синтезируется с участием митохондриальных ферментов. ААВ вектор-опосредованная экспрессия Bcl-XL в ганглионарных волокнах сетчатки у крыс привела к мощной нейропротекции зрительного нерва. Аксоны зрительного нерва при морфологическом исследовании оставались нетронутыми повышенным ВГД [34].

Также было проведено исследование возможности контроля активации каспаз, играющих важную роль в процессе апоптоза. При снижении активности каспазного механизма возможна протекция ганглионарных волокон сетчатки [56]. Для этого использован рекомбинантный ААВ, несущий ген, кодирующий синтез белка BIRC4, который является мощным ингибитором каспаз. Это привело к выраженной протекции аксонов зрительного нерва в условиях длительного воздействия повышенного ВГД у крыс [35, 47].

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ МУТАЦИЙ МТДНК

Разработка методов генной терапии и вообще патогенетических методов лечения митохондриальной дисфункции, связанных с накоплением мутантной мтДНК, еще находится в стадии экспериментов [16, 17]. Есть сообщения об успешных попытках внедрения зеленого флуоресцирующего белка (GFP) в митохондрии культивируемых клеток и первичных гепатоцитов [48]. Для достижения стабильного эффекта такого слияния был использован вирусный вектор. Было выявлено, что ААВ-опосредованный перенос митохондриального GFP был адресно сосредоточен в митохондриях эмбриональных клетках. Если этот метод работает в условиях эксперимента *in vivo*, то он может в последующем дать возможность исправления патологических состояний путем генной терапии в митохондриях при болезни Лебера (LHON), связанной с наличием мутаций мтДНК [11].

ВЫВОД

На основании обзора данных литературы об изысканиях современных способов и средств коррекции нарушения функций митохондрий при глаукоме показано, что митохондриальная дисфункция может быть одним из ключевых звеньев патогенеза нейродегенеративных заболеваний, включая ПОУГ. Можно предположить, что нарушение функций изучаемых органелл играет определенную роль в развитии глаукомы посредством прямого участия в ряде клеточных процессов. Для решения этих проблем проводится большое ко-

личество фундаментальных работ, направленных как на изучение возможностей заместительной терапии, так и выявление способов протекции митохондрий от агрессивного воздействия свободных радикалов. Самым перспективным направлением исследований методов коррекции нарушений клеточной энергетики в офтальмологии является экспериментальное обоснование возможности генной терапии дисфункции митохондрий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В. Н., Мартынова Е. Б., Малеванная О. А. и др. Значение митохондриальной патологии в медицине и в офтальмологии // Глаукома: теория и практика. Рос. глаукомная школа: Сб. ст. — СПб., 2011. — С. 3–5.
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. 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.
5. Мартынова Е. Б. Экспериментально-клиническое обоснование применения нового антиоксиданта «Эрисод» в терапии открытоугольной глаукомы // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 21 с.
6. Мошетьова Л. К., Корецкая Ю. М. О тактике подхода к лечению больных глаукомой // Клин. офтальмология. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 78–80.
7. Поздняков О. М., Бабакова Л. Л., Гехт Б. М. Митохондриальные цитопатии // Журн. неврол. и психиатрии. — 2007. — № 2. — С. 64–69.
8. Сухоруков В. С. Нарушения клеточного энергообмена у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — Т. 47, № 5. — С. 44–50.
9. Bender A., Koch W., Elstner M. et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial // Neurology. — 2006. — N. 67. — P. 1262–1264.
10. Bredesen D. E., Rao R. V., Mehlen P. Cell death in the nervous system // Nature. — 2006. — Vol. 443. — P. 796–802.
11. Brown M. D., Trounce I. A., Jun A. S. et al. Functional analysis of lymphoblast and cybrid mitochondria containing the 3460, 11778, or 14484 Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 39831–39836.
12. Browne S. E., Beal M. F. The energetics of Huntington's disease // Neurochem. Res. — 2004. — N. 29. — P. 531–46.
13. Calandrella N., Scarsella G., Pescosolido N. et al. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension // Mol. Cell. Biochem. — 2007. — Vol. 301, N. 1–2. — P. 155–163.
14. Carelli V., Ross-Cisneros F. N., Sadun A. A. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies // Prog. Retin. Eye Res. — 2004. — Vol. 23, N 1. — P. 53–89.
15. Danesh-Meyer H. V. Neuroprotection in glaucoma: recent and future directions // Curr. Opin. in Ophthalm. — 2011. — Vol. 22, N. 2. — P. 78–86.
16. Demetriades A.-M. Gene therapy for glaucoma // Curr. Opinion in Ophthalm. — 2011. — Vol. 22, N 2. — P. 73–77.
17. D'Souza G. G., Weissig V. Approaches to mitochondrial gene therapy // Curr. Gene Ther. — 2004. — Vol. 4, N 3. — P. 317–328.
18. Erzurum S. C., Lemarchand P., Rosenfeld M. A. et al. Protection of human endothelial cells from oxidant injury by adenovirus-mediated transfer of the human catalase cDNA // Nucleic Acids Res. — 1993. — Vol. 21, N 7. — P. 1607–1612.
19. George Y. X., Van Bergen N. J., Trounce I. A. et al. Mitochondrial Dysfunction and Glaucoma // J. of Glaucoma. — 2009. — Vol. 18, N 2. — P. 93–100.
20. Geyer O., Neudorfer M., Kessler A. et al. Effect of oral nifedipine on ocular blood flow in patients with low-tension glaucoma // Br. J. Ophthalmol. — 1996. — N 80. — P. 1060–1062.
21. Green D. R., Reed J. C. Mitochondria and apoptosis // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1309–1312.
22. Guy J. New therapies for optic neuropathies: development in experimental models // Curr. Opinion in Ophthalm. — 2000. — Vol. 11, N 6. — P. 421–429.
23. Guy J., McGorray S., Fitzsimmons J. et al. Reversals of blood-brain barrier disruption by catalase: a serial magnetic resonance imaging study of experimental optic neuritis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — Vol. 35, N 9. — P. 3456–3465.
24. Guy J., Qi X., Wang H. et al. Adenoviral gene therapy with catalase suppresses experimental optic neuritis // Arch. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 117, N 11. — P. 1533–1539.
25. 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, N 3. — P. 284–289.
26. Ji D., Li G. Y., Osborne N. N. Nicotinamide attenuates retinal ischemia and light insults to neurons // Neurochem. Int. — 2007. — N 52. — P. 786–798.
27. Juravleva E., Barbakadze T., Mikeladze D., Kekelidze T. Creatine enhances survival of glutamate-treated neuronal/glial cells, modulates ras/NF-kappa B signaling, and increases the generation of reactive oxygen species // J. Neurosci. Res. — 2005. — N 79. — P. 224–30.
28. Koriyama Y., Tanii H., Ohno M. et al. A novel neuroprotective role of a small peptide from flesh fly, 5-S-GAD in the rat retina *in vivo* // Brain Res. — 2008. — N. 1240. — P. 1960–2203.
29. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death // Physiol. Rev. — 2007. — N 87. — P. 99–163.
30. Kujoth G. C., Hiona A., Pugh T. D. et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging // Science. — 2005. — Vol. 309, N 5733. — P. 481–484.

31. *Lensman M., Korzhevskii D. E., Mourouets V. O.* et al. Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat // *Brain Res.* — 2006. — N 1114. — P. 187–194.
32. *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. — N 1. — P. 17–26.
33. *Lin M. T., Simon D. K., Ahn C. H.* et al. High aggregate burden of somatic mtDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11, N 4. — P. 133–145.
34. *Malik J. M., Shevtova Z., Bahr M., Kugler S.* Long-term *in vivo* inhibition of CNS neurodegeneration by Bcl-XL gene transfer // *Mol. Ther.* — 2005. — Vol. 11. — P. 373–381.
35. *McKinnon S. J., Lehman D. M., Tahzib N. G.* et al. Baculoviral IAP repeat-containing-4 protects optic nerve axons in a rat glaucoma model // *Mol. Ther.* — 2002. — Vol. 5. — P. 780–787.
36. *Mihara K., Omura T.* Protein import into mammalian mitochondria // *Methods Enzymol.* — 1995. — Vol. 260. — P. 302–310.
37. *Mitchell P.* Keilins respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences // *Science.* — 1979. — Vol. 206. — P. 1148–1159.
38. *Moreno M. C., Campanelli J., Sande P.* et al. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure // *Free Radic. Biol. Med.* — 2004. — Vol. 37, N. 6. — P. 803–812.
39. *Murphy M.P., Smith R.A.* Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 629–656.
40. *Navarro A., Boveris A.* The mitochondrial energy transduction system and the aging process // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2007. — Vol. 292, N. 2. — P. C670–C686.
41. *Nicotera P., Leist M., Ferrando-May E.* Intracellular ATP, a switch in the decision between apoptosis and necrosis // *Toxicol. Lett.* — 1998. — N 103. — P. 139–142.
42. *Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A.* et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — N 82. — P. 397–406.
43. *Nucci C., Tartaglione R., Rombola L.* et al. Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP)-induced retinal ganglion cell death in rat // *Neurotoxicology.* — 2005. — Vol. 26, N 5. — P. 935–941.
44. *Plotnikov E. Y., Chupyrkina A. A., Jankauskas S. S.* et al. Mechanisms of nephroprotective effect of mitochondria-targeted antioxidants under rhabdomyolysis and ischemia/reperfusion // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1812, N 1. — P. 77–86.
45. *Prass K., Royl G., Lindauer U.* et al. Improved reperfusion and neuroprotection by creatine in a mouse model of stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2007. — N 27. — P. 452–459.
46. *Rego A. C., Oliveira C. R.* Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases // *Neurochem. Res.* — 2003. — Vol. 28, N 10. — P. 1563–1574.
47. *Renwick J., Narang M. A., Coupland S. G.* et al. XIAP-mediated neuroprotection in retinal ischemia // *Gene Ther.* — 2006. — Vol. 13. — P. 339–347.
48. *Rizzuto R., Brini M., Pizzo P.* et al. Chimeric green fluorescent protein as a tool for visualizing subcellular organelles in living cells // *Curr. Biol.* — 1995. — Vol. 5. — P. 635–642.
49. *Russo R., Cavaliere F., Rombola L.* et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection // *Prog. Brain Res.* — 2008. — N 173. — P. 575–582.
50. *Ruuls S. R., Bauer J., Sontrop K.* et al. Reactive oxygen species are involved in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats // *J. Neuroimmunol.* — 1995. — Vol. 56. — P. 207–217.
51. *Ryu H., Rosas H. D., Hersch S. M., Ferrante R. J.* The therapeutic role of creatine in Huntington's disease // *Pharmacol. Ther.* — 2005. — N 108. — P. 193–207.
52. *Sacca S. C., Izzotti A.* Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye // *Sour. Progr. in Brain Research.* — 2008. — Vol. 173. — P. 385–407.
53. *Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Wallimann T.* Mitochondrial creatine kinase in human health and disease // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* — 2006. — N 1762. — P. 164–180.
54. *Schober M. S., Chidlow G., Wood J.* et al. Bioenergetic-based neuroprotection and glaucoma // *Clin. & Exper. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 36, N 4. — P. 377–385.
55. *Sheu S. S., Nauduri D., Anders M. W.* Targeting antioxidants to mitochondria: a new therapeutic direction // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — Vol. 1762. — P. 256–265.
56. *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.
57. *Tezel G.* Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2006. — Vol. 25, N 5. — P. 490–513.
58. *Tezel G., Luo C., Yang X.* Accelerated aging in glaucoma: immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the human retina and optic nerve head // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48, N 3. — P. 1201–1211.
59. *Tezel G., Yang X.* Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, *in vitro* // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2004. — Vol. 45, N. 11. — P. 4049–4059.
60. *Trump B. F., Berezsky I. K.* The mechanisms of calcium-mediated cell injury and cell death [corrected] // *New Horiz.* — 1996. — N 4. — P. 139–150.
61. *Vorwerk C. K., Lipton S. A., Zurakowski D.* et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1996. — Vol. 37, N 8. — P. 1618–1624.
62. *Wei Y. H., Lu C. Y., Lee H. C.* et al. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 854. — P. 155–170.

63. *Wiggs J. L.* Genetic etiologies of glaucoma // Arch. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 125, N 1. — P. 30–37.
64. *Wilson R. P., Chang W. J., Sergott R. C.* et al. A color Doppler analysis of nifedipine-induced posterior ocular blood flow changes in open-angle glaucoma // J. Glaucoma. — 1997. — N 6. — P. 231–236.
65. *Zanon-Moreno V., Marco-Ventura P., Lleo-Perez A.* Oxidative stress in primary open-angle glaucoma // J. of Glaucoma. — 2008. — Vol. 17, N 4. — P. 263–268.

CORRECTION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS A NEUROPROTECTION BASIS IN GLAUCOMA

Gazizova I. R.

✧ **Summary.** The dysfunction of mitochondria (responsible for the cellular energy metabolism) plays

a role in the development of neurodegenerative diseases through direct involvement in a number of cell processes. This article provides an overview of literature data on the investigations of modern ways and means of correction of mitochondrial dysfunction in glaucoma. Several basic research studies are analyzed aiming both at the opportunity of replacement therapy, and at the identification of ways to protect mitochondria from aggressive free radicals. The most promising investigational trend in this area is an experimental research on the possibility of mitochondrial dysfunction gene therapy.

✧ **Key words:** dysfunction of mitochondria; primary open-angle glaucoma; gene therapy; apoptosis; antioxidant therapy; excitotoxicity, bioenergetics.

Сведения об авторах:

Газизова Ильмира Рифовна — к. м. н., ассистент кафедры офтальмологии. ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет. Россия, 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: ilmira_ufa@rambler.ru.

Gazizova Ilmira Rifovna — M.D., the assistant of chair of ophthalmology. Bashkir state medical university. Russia, 450000, Ufa, Lenin st., 3. E-mail: ilmira_ufa@rambler.ru.