

ПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ И НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ ТРАНСПОРТНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГЛАЗА

© Должиков А.А.¹, Бобынцев И.И.², Белых А.Е.², Шевченко О.А.², Победа А.С.¹, Должикова И.Н.¹, Библик П.И.²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

² Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Нейродегенеративные заболевания головного мозга и органа зрения имеют высокую медицинскую и социально-экономическую значимость. Лидирующие среди них – болезнь Альцгеймера (БА) и глаукома обладают сходством эпидемиологических характеристик, общими молекулярными механизмами пато- и морфогенеза. В пользу патогенетической связи между глаукомой и БА свидетельствует ряд фактов: их частая сочетанность; истончение слоя нервных волокон сетчатки как у пациентов с рядом нейродегенеративных заболеваний, так и у больных глаукомой; возможность транспорта нейротоксических метаболитов в системе «головной мозг – глаз»; амилоидные отложения в сетчатке у больных БА, а также образование нейротоксических форм амилоида в головке зрительного нерва при внутриглазной гипертензии, депозиты β-амилоида и белка Тау в латеральных колеччатых телах в модели бинокулярной глаукомы; снижение когнитивных функций у больных глаукомой и др. Указанные факты согласуются с современной концепцией «глимфатической системы» (ГЛС), давшей старт новому этапу изучения патогенеза нейродегенерации. ГЛС представляет собой совокупность образований, обеспечивающих обмен ликвора между головным мозгом и глазом, и включает ряд оксососудистых пространств: параваскулярных (между пиальной-адвентициальной оболочкой сосудов и пограничной глиальной мембраной) и периваскулярных (между пиальной оболочкой и адвентицией артерий и артериол, а также между медией сосудов и общей пиально-адвентициальной оболочкой). При этом важным фактором, определяющим глимфатический транспорт, является состояние артериального и венозного кровотока, что также успешно соотносится с основными теориями патогенеза глаукомы.

В обзоре представлены данные литературы о связи между церебральной и окулярной нейродегенерацией, патогенезе глаукомы, структурных и функциональных особенностях глимфатической системы, возможных фармакотерапевтических подходах и нейропротекции при нейродегенеративной патологии и глаукоме.

Ключевые слова: нейродегенерация; болезнь Альцгеймера; глаукома; амилоид; глимфатическая система.

Должиков Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии и гистологии человека, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-7425-8416. E-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru (автор, ответственный за переписку)

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Белых Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, ст. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Шевченко Ольга Александровна – клинический ординатор кафедры иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0281-6022. E-mail: dolzhikova@mail.ru

Победа Анна Сергеевна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-0541-8946. E-mail: pobeda@bsu.edu.ru

Должикова Ирина Николаевна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-9534-2959. E-mail: dolzhikova@dso.edu.ru

Библик Павел Игоревич – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5832-118X. E-mail: pahan444tt@mail.ru

Нейродегенерация причастна к широкой группе заболеваний, относящихся к неврологии, психиатрии и офтальмологии, иногда с нечеткими границами между ними. Лидирующее место по медицинской и социально-экономической значимости среди психоневрологических заболеваний этой категории занимают деменции, прежде всего обусловленные болезнью Альцгеймера (БА), а среди офтальмологических заболеваний нейродегенеративной природы – глаукома. Изменение и расширение за последние 10 лет представлений о структурно-функциональной организации транспортных и метаболических систем в головном мозге, а

также использование обоснованных аналогий между церебральными структурами и периферическими компонентами зрительного анализатора позволило по-новому рассматривать патогенез нейродегенерации и в разных вариантах ставить вопрос: «Глаукома – окулярный манифест болезни Альцгеймера?» [39, 57, 73], постепенно переходивший в утверждение. Новейшими стали исследования причин и механизмов нейродегенерации в сетчатке и зрительном нерве в связи с открытыми транспортно-метаболическими системами головного мозга и органа зрения, получившими название «глимфатических» (глиально-лимфатических) на ос-

нове допущения аналогии между обменом ликвора в системе «головной мозг – глаз» и лимфообращения в других органах. Анализу современных и наиболее значимых предшествовавших им данных литературы по данной проблеме посвящен настоящий обзор.

ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ГЛАУКОМЫ

Глаукома является одной из ведущих причин необратимой потери зрения во многих странах мира, что представляет большую медико-социальную проблему [18, 63]. Общепринятым является рассмотрение ее как гетерогенного мультифакториального заболевания, общей характеристикой которого является прогрессирующая гибель ганглионарных нейронов сетчатки, дегенерация их аксонов в составе зрительного нерва, а также его атрофия со специфическими изменениями поля зрения и диска зрительного нерва, называемые оптической нейропатией (оптиконейропатией).

Сформированы три основные гипотезы патогенеза глаукомы, в частности, ее самой частой открытоугольной формы (ОУГ):

- гидромеханическая,
- сосудистая,
- метаболическая,

которые во многом дополняют друг друга. Продолжаются попытки найти унифицированную концепцию, согласующуюся со всеми общепризнанными трактовками имеющихся данных.

Наряду с доминирующей гидромеханической теорией [18], отводящей основную роль повышению внутриглазного давления (ВГД) и нарушениям его регуляции, не менее значимы сосудистые механизмы, анатомо-физиологическому и патофизиологическому обоснованию которых посвящен ряд обстоятельных обзоров отечественных специалистов [15]. Основным является нарушение гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва вследствие сосудистой дисрегуляции. Отдельное внимание уделяется нарушениям венозного оттока. Механический компрессионный фактор вследствие повышения ВГД проявляется на уровне решетчатой пластинки склеры, считающейся многими исследователями ключевой структурой, связывающей сосудистый, биомеханический и метаболический компоненты патогенеза глаукомы, в частности вследствие задержки ликворообращения [74]. Несмотря на то, что сосудистая теория патогенеза глаукомы не лишена некоторых неясностей, несомненной является ведущее значение гипоперфузии глаза, приводящей к ишемическим поражениям нейральных структур.

Специфичность для глаукомы постоянного дефицита кровоснабжения тканей глаза и его зависимость от стадии заболевания и степени компенсации офтальмотонуса показаны достаточно давно [5]. Рассматривая патогенез первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), Еричев В.П., Егоров Е.А. и соавт. [11, 12] приводят интересные результаты других авторов о том, что глаукомный процесс на фоне артериальной гипертензии прогрессирует в 5 случаях из 66, а на фоне системной гипотензии в 63 из 85, то есть в 7,6% и 74,1% соответственно. К этому факту мы вернемся в связи с обсуждением сосудистых механизмов функционирования глимфатической системы глаза.

Третья теория патогенеза ПОУГ – метаболическая, также имеет достаточно длительную историю клинических и экспериментальных исследований. Идея о роли аномальных метаболитов в нарушении функции дренажной системы глаза появилась еще в 70-80-х годах прошлого века [6]. Продолжались поиски в данном направлении и в современных исследованиях [68]. Установлено, что такими аномальными метаболитами являются продукты перекисного окисления липидов, оксид азота, возбуждающие нейротрансмиттеры, в частности, глутамат через феномен эксайтотоксичности, цитокины, металлопротеины [66].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ГЛАУКОМОЙ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В результате эпидемиологических исследований еще в начале нынешнего столетия возникло предположение о патогенетической связи между глаукомой и церебральной амилоидной нейродегенерацией при болезни Альцгеймера (БА). Одним из первых было германское исследование 2002 года, выполненное Bayer et al. [24]. Авторы выявили ПОУГ у 25,9% пациентов с БА и у 5,2% в контрольной группе. Последующие работы показали неоднозначные результаты как в западных странах, так и в Азии. Не выявлено ассоциации между заболеваниями в исследовании в Дании [51], Швеции [32], США [61], но она обнаружена и была статистически значимой в исследованиях во Франции [41], названном выше немецком исследовании [24], в Японии [72], Тайване [29], Южной Корее [58]. Выявлена и обратная картина – повышенный риск БА у больных глаукомой [24, 41]. Расхождения результатов могут быть обусловлены фактором приведения выборок к сопоставимости по социоэкономическим и коморбидным характеристикам, а также по уровню образования, имеющего значение для оценки когорт наблюдений с болезнью Альцгеймера. Однако в итоге на основании

этих наблюдений и последующих экспериментальных исследований амилоид попал в число патологических метаболитов, который, во-первых, может индуцировать окулярную нейродегенерацию и, во-вторых, являться связующим звеном между глаукомой и нейродегенерацией в головном мозге, в частности при БА.

Среди российских исследований по проблеме амилоидоза глаз приоритетными являются работы В.В. Ермилова [13, 14]. Им установлено, что старческий амилоидоз глаза в сочетании со старческим церебральным амилоидозом возникает на шестом десятилетии жизни, а частота указанной коморбидной патологии возрастает по мере старения: процент больных со старческим амилоидозом глаза наиболее высок при сенильной и пресенильной деменции. Отсюда закономерны предположения об общих патогенетических механизмах данных заболеваний, а также интерес к поиску окулярных маркеров ранних стадий церебрального амилоидоза, к числу которых относится толщина слоя нервных волокон [30].

A. Kesler et al., используя оптическую когерентную томографию, выявили значительное истончение слоя нервных волокон сетчатки у пациентов как с умеренными когнитивными нарушениями, так и в более продвинутой стадии болезни Альцгеймера [50]. Сходные данные были получены и другими авторами [30, 38, 53, 54]. При этом потеря толщины наблюдается преимущественно в верхнем и нижнем квадрантах сетчатки, что сходно с глаукомными изменениями [54]. Истончение данного ретинального слоя продемонстрировано и при других нейродегенеративных заболеваниях: болезни Гентигтона, фронтотемпоральной деменции, болезни Паркинсона, амиотрофическом склерозе, характеризующихся накоплением aberrantных белков [33, 65], теряющих свои физиологические свойства, агрегирующих и приобретающих нейротоксичность. При этом критическую роль в их накоплении и распространении играют дефекты очищающих систем. Отмеченные выше факты легли в основу оригинального тезиса: «слой нервных волокон сетчатки – окно в глимфатическую систему», подразумевая параметры этого слоя как биомаркер состояния церебрального и окулярного глимфатического клиренса [75].

КОНЦЕПЦИЯ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Многовековая история изучения ликворообращения в головном мозге в последнее десятилетие увенчалась существенным пересмотром классических представлений [7, 27] и появлени-

ем новых концепций, давших старт новому этапу изучения патогенеза нейродегенерации. Основной из них является концепция глимфатической (глиально-лимфатической; ГЛС) системы транспорта ликвора и переносимых в нем веществ в головном мозге. Появление ее датируется 2012 годом с момента публикации американских исследователей из Медицинского центра Рочестерского университета [43], обнаруживших параваскулярные пути транспорта ликвора в головном мозге, хотя подобные данные имелись еще 80-е годы прошлого века.

В 1984 году I. Szentistvanyi et al. [71] показали распространение меченых веществ по периартериальным пространствам с последующим их появлением в шейных лимфатических узлах при минимальной связи этого транспортного пути с венозными сосудами. Но все же теоретическое обобщение и внедрение соответствующих понятий принадлежит авторам публикации 2012 года. Ими дано обоснование, что транспорт ликвора в паренхиму головного мозга происходит по широкой сети сопровождающих кровеносные сосуды пространств с параартериальным притоком и паравенозным оттоком после интерстициального обмена, опосредованного аквапорином 4 в концевых ножках астроцитов. При этом основной силой, обеспечивающей приток ликвора, является пульсация артерий [44].

Эта концепция быстро стала объектом интереса многих исследовательских групп, и возник ее прикладной аспект, связанный с механизмами нейродегенеративных заболеваний. Уже в 2016 году в большой обзорной публикации E. Bakker et al. [22] приводятся обоснование связанных с ГЛС механизмов нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Не осталась данная проблема и без внимания отечественных исследователей [7, 19] – в итоге концепция глимфатического клиренса и его нарушений стала одной из современных теорий патогенеза БА [16], хотя речь о ее роли в клиренсе амилоида изначально вели ее первооткрыватели. При доказательстве глимфатического клиренса амилоида сразу следует указать на факт его снижения у мышей с делецией гена ключевого фактора транспорта – аквапорина-4, а также установленное несколько ранее другими авторами замедление обмена цереброспинальной жидкости вследствие возрастной редукции аквапориновых каналов или амилоидной ангиопатии у грызунов [52]. Результаты изучения элиминации продуктов метаболизма из головного мозга в связи с глимфатической теорией и имеющиеся спорные вопросы обсуждаются до настоящего времени [21].

Клинические вопросы концепции глимфатической системы получили развитие не только при заболеваниях с относительно установленными факторами структурно-функциональных повреждений в головном мозге, но даже при таких заболеваниях с загадочными пато- и морфогенезом, как шизофрения [8]. Столь же интересны данные A.J. Shain et al. [67], обнаруживших в эксперименте прижизненными методами, что при формировании в головном мозге электрофизиологических изменений, предшествующих приступу мигрени (аура приступа), возникает сужение и закрытие параваскулярных путей. Данный феномен авторы связывают с реакцией астроцитов, сопровождающейся набуханием их периваскулярных ножек.

СООТНОШЕНИЕ ПОНЯТИЙ «ПАРАВАСКУЛЯРНЫЙ» И «ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЙ»

Перед детализацией участия глимфатических путей в патогенезе нейродегенерации необходимо охарактеризовать их морфологический субстрат и соотношение понятий «параваскулярный» и «периваскулярный». Выше мы специально использовали эти термины через знак «/» в связи с имеющимися до настоящего времени разночтениями в морфологических характеристиках данных структур и отсутствием номенклатурной однозначности.

Первооткрыватели этой системы [43] в исследовании на мышцах называли соответствующие структуры параваскулярными, представив с помощью двухфотонной микроскопии иллюстрации их расположения между астроцитарными ножками, экспрессирующими аквапорин-4, и стенкой артериол, капилляров и венул. Но с четырехлетними интервалами до [28] и после [59] их работы были представлены данные о транспорте веществ в стенках сосудов по ходу базальных мембран миоцитов в противоположном току крови и параваскулярному пути направлению, получившем название периваскулярный. В некоторых обзорных работах [16] периваскулярные пространства названы интраадвентициальными или пространствами Вирхова-Робена, при этом характеризующимися как пространства между стенкой сосудов изнутри и глиальной мембраной снаружи, фактически соответствующие параваскулярным в их первоначальном описании. Наконец, по данным некоторых прижизненных исследований [3], существование транспортных пространств вдоль кровеносных сосудов в артериовенозном направлении полностью отрицается, а имеющиеся находки относятся к артефактам сжатия вещества головного мозга. Такая позиция не бес-

спорна, так как в морфологии, особенно в нейростологии, известно немало примеров, когда фактически артефициальные структуры на самом деле имеют прижизненную основу, а обработка биологического материала при изготовлении микропрепаратов лишь помогает выявить ее, визуализируя так называемые «полезные артефакты». Скорее следует говорить о соблюдении идентичности методик исследования, когда проводится сравнение структур в норме, при патологии или при экспериментальных воздействиях. Дополнительную путаницу вносит использование популярной в клинической практике эпонимической терминологии, в данном случае понятия о пространствах Вирхова-Робена, прижившегося в МРТ-диагностике. Это отдельная тема, начиная с этимологии термина и даже правильности написания фамилии Robin в переводе с англо- или франкоязычного варианта, и не входит в задачи данной работы.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЛИМФАТИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Определенный итог исследованиям с обсуждением спорных вопросов был подведен в публикации T. Brinker et al. [27] через два года после открытия глимфатической системы, а позже – в уже названном обзоре Bakker et al. [22]. В этот же период вышла работа с достаточно красноречивым названием: «The glymphatic system: a beginner's guide» [47]. Ориентируясь на наиболее общепризнанные данные и не загружая излагаемый материал дискуссией, можно почти утвердительно представить следующие морфологические характеристики глимфатических структур.

Периваскулярные пространства, имеющиеся по ходу и субарахноидальных артерий, и внутримозговых, представлены двумя вариантами. Во-первых, как пространства между пиальной оболочкой, переходящей на стенки артерий и артериол, и их адвентицией. Во-вторых, как пространства между медией сосудов и общей пиально-адвентициальной оболочкой (влагалищем) при объединении пиального листка и адвентиции. Такое представление ближе к строению интраадвентициальных пространств, которые и предполагаются как пространства Вирхова-Робена в их первоначальном описании. По направлению к капиллярам эти стенки соединяются, и периваскулярное пространство замыкается.

Параартериальные пространства находятся между пиальным (пиально-адвентициальным) листком, то есть наружной стенкой периартериальных пространств, и пиальным листком на

поверхности мозга, за которым располагается пограничная глиальная мембрана. Периадвентициальные пространства оказываются изолированными от субарахноидального ликвора и субпиальной мембраны, если последнее вообще существует. Наружная поверхность стенки капилляров – базальная мембрана эндотелия, плотно прилежит к базальной мембране ножек астроцитов в составе пограничной мембраны, входя в состав гематоэнцефалического барьера. Существование аналогичных периадвентициальным перивенозным пространствам чаще отрицается. Некоторым компромиссом является точка зрения, что перивенозные пространства становятся таковыми на основе предсуществующих структур при повышении нагрузки на дренажные системы, то есть как резервный путь клиренса головного мозга, что показано в условиях амилоидной ангиопатии у старых животных [40]. В отечественной литературе наилучшим образом имеющиеся сведения о морфофункциональном устройстве пара- и периваскулярного транспорта в связи с функциями, клиническим значением и обсуждение имеющихся спорных аспектов изложены в обзоре В.В. Николенко и соавт. [19].

В дополнение к приведенным выше фактам ограничимся несколькими относительно общепризнанными положениями. Существуют и пара-, и периваскулярные глимфатические пути. Параваскулярные пути между пиальной (пиально-адвентициальной) оболочкой (влагалищем) сосудов и пограничной глиальной мембраной служат путем притока ликвора в головной мозг для интерстициального обмена. Они распространяются до венозных сосудов, на уровне которых работают в качестве путей оттока. Периваскулярные же пространства в виде интраадвентициальных и по ходу базальных мембран меди имеются на протяжении артериальных сосудов, замыкаясь перед капиллярами. Заслуживают внимания данные о том, что субарахноидальное введение трассеров сопровождается параваскулярным оттоком, а внутрипаренхиматозное – периваскулярным, указывая на роль различий методических подходов в получении несопадающих результатов, а также на то, что пиальная мембрана между пара- и периваскулярными пространствами имеется не всегда [25], допуская их, как минимум, функциональное единство. В венозном звене аналогичные периадвентициальным периваскулярным пространствам не описаны. В названном выше обзоре проблемы [19] сделан важный вывод о том, что пара- и параваскулярные системы работают совместно, либо каждая из них в зависимости от локальных функциональных условий в головном мозге. Надо отметить, что в этой же публи-

кации среди клинических перспектив изучения глимфатического транспорта помимо роли при нейродегенеративной патологии головного мозга обращено внимание и на значение при офтальмологических заболеваниях, в частности при глаукоме.

НЕЙРОСОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПАЛЬНОЙ ФОРМАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ СТРЕССА И ГЛИМФАТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ

Ранее нами исследованы изменения нейральных структур гиппокампальной формации при различных видах стресса, в частности при иммобилизационном [10]. В этом и последующем исследовании влияния эмоционального стресса помимо нейральных повреждений выявлены значимые микроциркуляторные нарушения и изменения пара/периваскулярных структур, которые можно представить в качестве новых экспериментальных данных в контексте данной работы. Мы наблюдали изменения паравенозных, паракапиллярных пространств и адвентициально-пиальных структур внутримозговых артерий и артериол, которые соответствуют признакам гидродинамической нагрузки на глимфатические пути на фоне нарушений венозной микроциркуляции. Обнаружено, что параадвентициальные пространства находятся между пиальной (или общей пиально-адвентициальной) мембраной (влагалищем) из плоских клеток и тонких волокон изнутри – со стороны сосудистой стенки, и мозговым листком сосудистой оболочки на поверхности пограничной глиальной мембраны снаружи. Периадвентициальные идентифицируются как щелевидные промежутки и микровакуоли между пиальным листком и адвентицией, либо пиально-адвентициальным влагалищем в целом и миоцитами меди, а также между миоцитами (рис. 1а, в). Вокруг капилляров имеется паракапиллярное пространство, продолжающееся в паравенозное (рис. 1б). Перивенозного пространства нет, так как уже на уровне мелких артериол и прекапилляров пиально-адвентициальное влагалище плотно прилежит к стенке сосудов, конусообразно замыкая пространство, а дальше остается только стенка капилляров с дискретно расположенными перипитами. При венозном застое значительно расширяются паравенозные пространства (рис. 1г), происходит расширение адвентициально-миоцитарных и межмиоцитарных промежутков (рис. 1в), а отек пиально-адвентициальной мембраны стирает анатомическую границу между пара- и периадвентициальными пространствами.

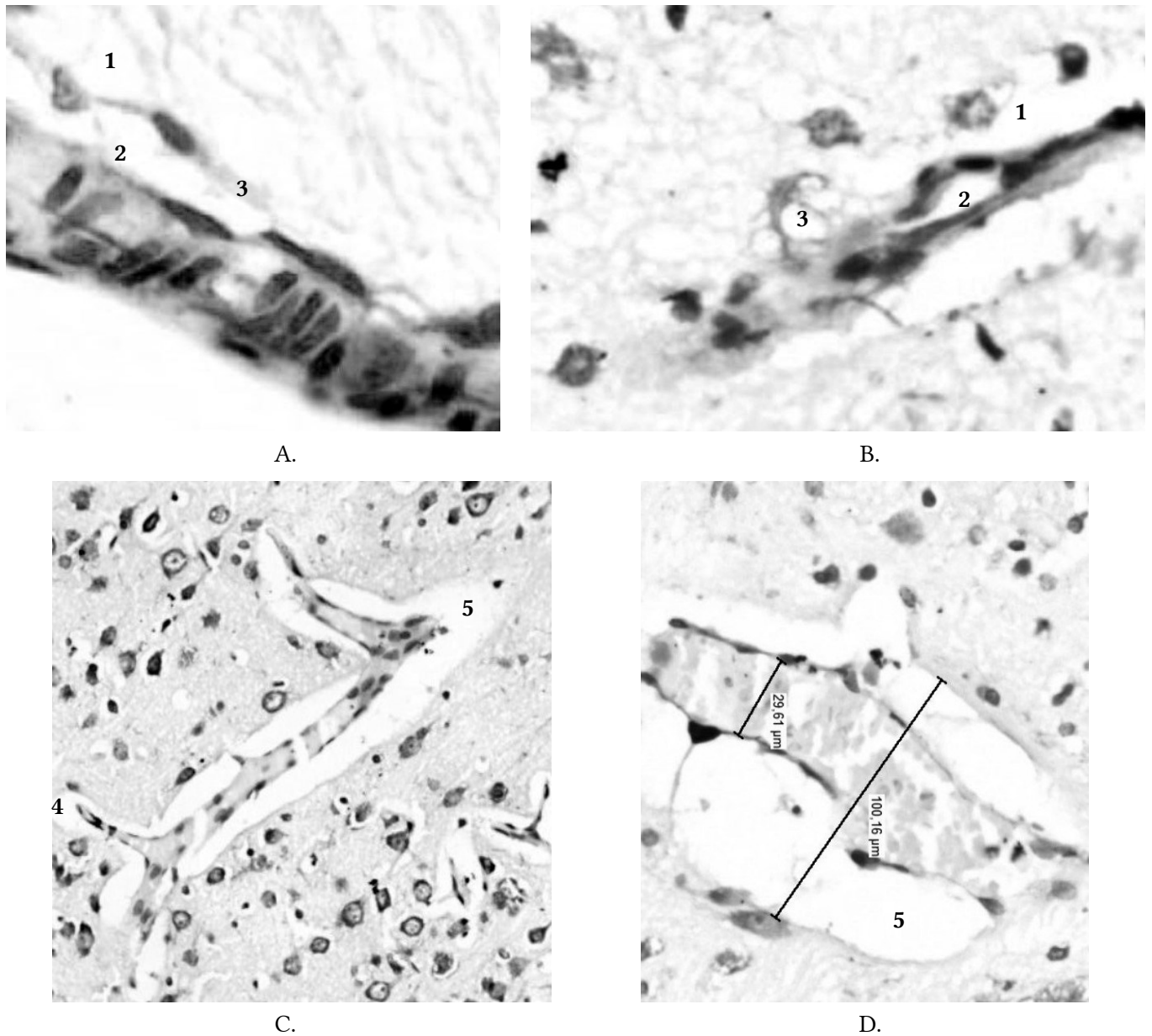


Рис. 1. Пара- и периваскулярные пространства гиппокампа крыс в норме (А, С) и при эмоционально-болевым стрессе (В, D). Описание в тексте. Обозначения: 1 – параартериальное пространство, 2 – периартериальное, 3 – пияльный листок, 4 – паракпиллярное пространство, 5 – паравенулярное пространство; на рис D указаны диаметры собирательной вены (29,64 мкм) и паравенулярного пространства (100,16 мкм). Окр. галлоцианином по Эйнарсону. X400.

Fig. 1. Para- and perivascular spaces of rat hippocampus in norm (A, C) and under emotional painful stress (B, D). Description in the text. Designations: 1 – paraarterial space, 2 – periarterial space, 3 – pial sheath, 4 – paracapillary space, 5 – paravenular space; Fig. D shows the diameters of the collective venule (29.64 μm) and the paravenular space (100.16 μm). Staining by Einarson's gallocyanin. X400.

Таким образом, префиксы «пери-» и «пара-» следует рассматривать с учетом морфо-функционального контекста, так как при определенных условиях с повышением гидродинамической нагрузки в периваскулярных структурах они объединяются с параваскулярными.

АМИЛОИДЗАВИСИМЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Прямые доказательства патогенетической роли аномального амилоидогенеза при глаукоме и связи последней с церебральным амилоидом

имеют давнюю историю. Первое сообщение о дегенеративных изменениях в зрительном нерве при болезни Альцгеймера сделано D.R. Hinton et al. еще в 1986 году [42]. В 90-е годы прошлого столетия основными явились названные выше исследования В.В. Ермилова [13, 14]. В современную эру накапливались доказательства, основанные на прямом обнаружении амилоидных депозитов и/или признаков активизации аномального амилоидогенеза в зрительном нерве и сетчатке.

Исследование P.N. Alexandrov et al. [20] с использованием биохимических и гистологических посмертных исследований выявил увеличение содержания β амилоида ($A\beta$), особенно $A\beta_{42}$, в сетчатке у больных БА. Дополнительно к этому выявлено повышение иммунореактивности на белок предшественник амилоида, соответствуя ожидаемому отложению $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ -пептидов, как и возникающему в результате образованию амилоидных бляшек. В 2014 г. амилоидные отложения обнаружены и методом оптической когерентной томографии и включали перимакулярные и периваскулярные очаги в наружном сетчатом, ганглионарном слоях и слое нервных волокон [49]. Относительно недавно La Morgia с сотрудниками продемонстрировали $A\beta$ агрегаты в сетчатке у больных БА и, что важно, показали их ассоциацию с дегенерирующими ганглиозными нейронами, что добавляет доказательств нейротоксического механизма их гибели. Колокализация иммунореактивности на $A\beta$ также обнаружена в дегенерирующих аксонах ганглионарных нейронов [53, 54].

Кроме клинических имеется и достаточный объем экспериментальных данных по данной проблеме. Еще до выдвигания тезиса «Глаукома – окулярный манифест болезни Альцгеймера» S.J. McKinnon et al. [56] обнаружили, что у крыс, подвергнутых повышению ВГД, проявляется каспаза-3 медируемый аномальный процессинг белка предшественника амилоида с повышенной продукцией амилоида. Это предполагает новую гипотезу гибели ганглионарных нейронов под действием хронической нейротоксичности амилоида с подобием БА на молекулярном уровне. Сходные данные об индукции образования нейротоксических форм амилоида в головке зрительного нерва при внутриглазной гипертензии у обезьян получили Y. Ito et al. [45]. Заметный вклад внесли исследования L. Guo et al. [35]: в модели на крысах с хроническим повышением ВГД была обнаружена колокализация амилоида и апоптотических ганглионарных нейронов и продемонстрирована *in vivo* проапоптотическая роль амилоида. В дальнейшем авторы дали доказательства, что направленное воздействие комбинированной терапии на амилоид и обусловленные им механизмы может представлять эффективную стратегию лечения глаукомы. Авторы испытали три подхода к таргетной терапии амилоидзависимых повреждений и их комбинации:

- 1) снижение образования амилоида ингибиторами секретаз;
- 2) удаление его антиамилоидными антителами;

3) ингибирование агрегации амилоида и его нейротоксичности конго красным.

Также показано, что комбинированная тройная терапия более эффективна, чем как моно-, так и двойная. Оригинальные морфологические данные получены Z. Yan et al. [77] при изучении изменений в зрительных центрах в модели бинокулярной (для исключения компенсаторного эффекта зрительного перекреста) глаукомы. Иммуногистохимически и вестерн-блоттингом выявлены депозиты β -амилоида и белка Тау в латеральных колленчатых телах. В первичной зрительной коре экспрессия была слабой. В гиппокампе, который наиболее подвержен амилоидным поражениям, экспрессии данных белков не выявлено. Структурно белковые депозиты идентифицированы как амилоидные бляшки и нейрофибрилярные клубки, морфологически маркирующие БА. Гистологически обнаружено уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки, расширение экскавации диска зрительного нерва, атрофические изменения нерва и нейрональное опустошение в колленчатых телах. Сходные нейрональные поражения в зрительных центрах выявлены и у людей [36].

ГЛИМФАТИЧЕСКИЙ ТРАНСПОРТ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАУКОМЫ

Концепция окулярного глимфатического транспорта и его роли в патогенезе глаукомы была независимо сформулирована двумя группами исследователей в 2015 году [31, 76]. Авторы рассматривали следующие факторы, потенциально связанные с глимфатическим транспортом при нейродегенеративной патологии:

- сходные структурные элементы параваскулярных путей, дающие возможность экстраполяции морфофункциональных особенностей церебрального глимфатического транспорта на орган зрения;
- положение о том, что БА и подобные ей амилоидогенные нейродегенерации являются результатом дисбаланса между синтезом и клиренсом белка;
- влияние решетчатой пластинки на возможность глимфатического тока между сетчаткой и зрительным нервом;
- влияние сосудистой пульсации и внутричерепного давления на глимфатический ток.

При этом роль внутричерепного давления в патогенезе глаукомы предполагалась одними из авторов концепции [74] еще за шесть лет до формулировки гипотезы глимфатической системы головного мозга. Безусловно, важны прямые морфологические доказательства наличия

глимфатических структур в сетчатке и зрительном нерве, в той или иной степени сходных с внутримозговыми. Они имеются в указанных работах [74] как результат исследований распространения красителей из ликвора в зрительный нерв. Кроме этого, убедительные доказательства наличия ключевых структурных элементов ГЛС в зрительном нерве получены E. Mathieu et al. [55]. Ими исследован транспорт флуоресцентных декстранов и овальбумина, введенных в спинномозговую жидкость, у мышей с использованием конфокальной микроскопии и иммуногистохимического окрашивания эндотелия, астроцитов и аквапорина 4 в их ножках. Через час трассеры выявлены в субарахноидальном пространстве вокруг зрительного нерва. В зависимости от молекулярной массы они проникали также в толщу нерва, локализуясь между стенкой сосудов и концевыми ножками астроцитов: декстраны с молекулярной массой 10 и 40 kDa проникали в нерв во всех случаях, при массе 70 kDa в 4 раза реже, а при массе 500 kDa не выявлялись. Свои результаты авторы оценивают как одно из первых доказательств существования аналогичных головному мозгу путей глимфатического транспорта в зрительном нерве и обращают внимание на их значение при глаукоме. Признавая приоритет названных выше авторов в современной формулировке концепции глимфатической системы глаза в связи с патогенезом глаукомы, необходимо отметить, что еще в 70-80-е годы прошлого века, как указывают В.П. Еричев и Е.А. Егоров в обзоре патогенеза глаукомы [12], была выдвинута теория единой гидродинамической системы «головной мозг – зрительный нерв – глазное яблоко». Кроме того, при имеющихся доказательствах наличия подобных церебральным структурам глимфатического транспорта в зрительном нерве менее изучены глимфатические структуры сетчатки, а особенно соединения этих систем.

Возвращаясь к сосудистым механизмам в связи с потенциальным глимфатическим транспортом, следует привести следующие имеющиеся в литературе данные и их трактовки. Пульсация церебральных артерий является ключевой движущей силой глимфатического тока [44]. Аналогично церебральной артериальной пульсации, пульсация центральной артерии сетчатки вероятнее должна быть основной движущей силой параартериального ликворного притока в сетчатку, и поэтому эффективность пульсации этой артерии может иметь особое значение, поскольку показано, что параартериальный ликворный приток из нерва в сетчатку происходит против сопротивления, создаваемого градиентом давления в решетчатой пластинке.

Ранее мы привели данные отечественных исследователей о связи между артериальным давлением и риском прогрессирования глаукомы. Сходные результаты имеются и в зарубежных исследованиях. Так, M. Pache и J. Flammer сообщили о гипотензии, в особенности о ночном снижении артериального давления, как о факторе риска ПОУГ [62]. В последующем выявлена возраст-зависимая ассоциация между артериальным давлением и развитием глаукомы. В частности, системная гипертензия показала протективный эффект против глаукомы у молодых пациентов, но возрастающий риск у лиц старших возрастных групп. Эти наблюдения могут быть объяснены допущением того, что в зрительном нерве позитивные эффекты связаны с интенсивной перфузией при относительно нормальных в молодом возрасте сосудах, тогда как с возрастом большее значение и приобретают хронические изменения сосудов с сужением их просветов и низкой перфузией [70].

Важными являются факторы, влияющие на периферическую гемодинамику. Толчковое действие артерий на параартериальный транспорт зависит не только от сердечной деятельности, но и от сопротивления кровотоку, определяемого диаметром артерий, контрактильностью и эластичностью их стенки. Поэтому, например, при атеросклерозе, когда повышается ригидность стенок артерий, вне зависимости от давления крови проталкивающего действия на параартериальный транспорт может не быть [37]. Таким образом, состояние артериального кровотока является фактором, определяющим глимфатический приток. С другой стороны, венозный отток определяет глимфатический дренаж, а значит элиминацию метаболитов. Подтверждением этому служит доказанность того, что клиренс церебрального амилоида наиболее активен в ночное время во сне, когда диастолическое давление снижается [16, 22]. Вопрос о том, насколько такой механизм осуществляется в оптических структурах, требует изучения. Однако уже известно, что имеется корреляция между средним суточным диастолическим АД и толщиной слоя нервных волокон сетчатки, а избыточное снижение диастолического давления в ночное время повышает риск развития глаукомы [15].

Если поверхностно сопоставить приведенные данные о роли диастолического давления, то получается неоднозначная картина. С одной стороны, его снижение играет отрицательную роль в обеспечении перфузии глаза. С другой, именно его снижение способствует клиренсу метаболитов, в том числе и амилоида по глимфатическим путям. Но это, во-первых, указывает на многофакторность обеспечения обоих

процессов, а во-вторых, может быть ключом к обнаружению звеньев, непосредственно связывающих перфузионные и транспортирующие метаболиты механизмы.

Наряду с ВГД существенное внимание уделяется изменениям внутричерепного давления (ВЧД) [26, 34, 64]. Низкое внутричерепное давление рассматривается как фактор риска заболевания. Данное мнение согласуется с гипотезой глимфатического транспорта, поскольку параваскулярный транспорт из зрительного нерва в сетчатку может замедлиться или остановиться вследствие невозможности преодолеть градиент давления на уровне решетчатой пластинки [74]. J.P. Berdahl et al. [26] обнаружили, что при первичной открытоугольной глаукоме ВЧД в среднем на 33% меньше, чем у здоровых лиц. Эти же и другие авторы обнаруживали более низкое ВЧД при нормотензивной глаукоме в сравнении с гипертензивной [26, 64]. При гипертензивной глаукоме продукция нейротоксических веществ может преобладать, что даже при минимальных нарушениях глимфатического дренажа может приводить к глаукомным поражениям. При нормотензивной глаукоме большее значение может иметь глимфатический стаз вследствие низкого ВЧД. В связи с последним важны данные о том, что застой цереброспинальной жидкости в зрительном нерве может вызывать нейротоксические эффекты вследствие накопления высокоактивных веществ, например липокаинподобной синтазы простагландина D, присутствующей в ликворе [46]. Установлено, что, несмотря на наличие среди пациентов с БА небольшой категории с повышенным ВЧД, в большинстве случаев оно понижено [34, 69, 74]. Эта особенность имеет непосредственное отношение к обеспечению транспортных процессов с преодолением сопротивления, создаваемого градиентом давления на уровне решетчатой пластинки, то есть разницы между ВГД и ВЧД. Повышение первого, снижение второго в сочетании с офтальмогипертензией или без нее, а также изменение биомеханических свойств решетчатой пластинки ведут к ее деформации и потенциальным нарушениям аксоплазматического тока в зрительном нерве и глимфатического клиренса. Структурные и молекулярные изменения соединительной ткани склеры и ее решетчатой пластинки, наблюдающиеся с возрастом и при глаукоме [4, 48] в виде снижения эластических свойств склеры и глазного яблока и повышения его механической жесткости, что при увеличении внутриглазного давления создает условия для компрессионных повреждений сетчатки и головки зрительного нерва, являются связующим звеном между механическими и биохимическими/метаболическими

факторами в патогенезе глаукомных изменений глаза. Эти изменения составляют суть соединительнотканного компонента патогенеза глаукомы.

Следующая категория доказательств связи БА и глаукомы основана на исследованиях когнитивного статуса у больных глаукомой [38]. A. Banerjee и I. Khurana [23] установили, что показатели когнитивных функций снижаются при нормотензивной глаукоме и еще больше при первичной открытоугольной. Подробно этой теме посвящен обзор В.Н. Алексеева и О.И. Лысенко [2], в котором приведены доказательства роли психологических, психических и психосоматических факторов.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГЛАУКОМЫ

В разработке средств фармакотерапии глаукомы помимо снижения ВГД пристальное внимание уделяется предотвращению нейродегенерации, в том числе цитотоксического генеза. Еще до появления глимфатической концепции на этапе выявления нейротоксических факторов и обоснования роли среди них амилоида были проведены исследования воздействия на его метаболизм при хроническом повышении ВГД, что мы указывали выше на основании работ T. Guo et al. [35]. Поиски терапевтических подходов к воздействию на финальное звено патогенеза глаукомы – гибель ганглионарных клеток сетчатки привели к новому направлению – нейропротекции. Этой широкой проблеме посвящен целый ряд недавних обзоров отечественных специалистов [1, 17]. В одном из них [17] обосновывается, что понимание нейропротекции как только защиты ганглиозонарных нейронов является недостаточным. Поэтому предлагается понятие ретинопротекции, подразумевающей меры защиты всех элементов сетчатки и зрительного нерва. Известные же подходы к этому реализуются тремя путями:

- собственно нейропротекция;
- нейропротекция + ВГД-снижающее лечение;
- нейропротекция + снижение притока внутриглазной жидкости + улучшение ее оттока.

В аспекте структурно-функциональной защиты ганглионарных клеток обсуждаются три принципа:

- нейропротекция как мера уменьшения структурного повреждения нейронов;
- нейроулучшение – улучшение на короткий период функций нейронов независимо от их структурных изменений;

- нейрорегенерация – количественное восстановление популяции ганглионарных нейронов с использованием нейротрофических факторов или даже нейротрансплантационных технологий [9].

Особое внимание обращается на доставку лекарственных препаратов к структурам-мишеням, том числе в связи с анатомическими (структурными и объемно-размерными) отличиями глаз у лабораторных животных и человека. В зарубежной литературе с указанием, что только снижение ВГД является недостаточным, нейропротекция, подразумевающая меры защиты ганглионарных клеток, рассматривается как необходимое и перспективное направление разработки фармакотерапии нейродегенерации при глаукоме. Декларируется парадигма «одна мишень – несколько средств», а в качестве нейропротекторов рассматриваются ингибиторы NMDA-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы апоптотических путей, антиоксиданты и воздействия, предотвращающие патологический амилоидогенез [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на имеющуюся дискуссионность как морфологических, так и функционально-клинических характеристик транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза, описываемых как глимфатическая система, эта концепция заняла прочное место среди направлений современных исследований нейродегенеративной патологии. В отношении связи глаукомы как нейродегенеративной патологии органа зрения с механизмами церебральной нейродегенерации, прежде всего амилоидного генеза, накоплено достаточно доказательств ее существования, начиная от эпидемиологически подтвержденных корреляций и заканчивая продемонстрированными как у человека, так и у животных сходными структурно-функциональными событиями и молекулярным патогенезом. Выход проблемы из русла общепатологических изысканий в русло разработки и испытания фармакотерапевтических средств против известных и новых мишеней является и определенным доказательством состоятельности рассмотренных новых концепций, и большим потенциально перспективным направлением современных нейрофармакологических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Должиков А.А. – разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация литературных данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Бобынцев И.И. – окончательное утверждение рукописи для публикации; Белых А.Е. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Шевченко О.А. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных; Победа А.С. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных; Должикова И.Н. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных, разработка концепции и дизайна статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Библик П.И. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019.18(1):85-94 [Avetisov S.E., Erichev V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2019;18(1):85-94 (in Russ.)] DOI: 10.25700/NJG.2019.01.10
2. Алексеев В.Н., Лысенко О.И. Особенности состояния нервной системы больных глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(3):103-112 [Alekseev V.N., Lysenko O.I. Specifics of the nervous system condition in glaucoma patients. *National Journal glaucoma*. 2017.16(3):103-112 (in Russ.)]
3. Алов И.А. О движении спинномозговой жидкости через мозг по периваскулярным пространствам. *Вопросы нейрохирургии*. 1950;14(6):12 [Alov I.A. About the movement of cerebrospinal fluid through the brain in perivascular spaces. *Voprosy neyrokhirurgii*. 1950;14(6):12 (in Russ.)]
4. Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(4):13-20 [Arapiev M.U., Lovpache D.N., Slepova O.S., Balatskaya N.V. Investigation of regulatory factors of the extracellular matrix and corneal scleral biomechanical properties in physiological aging and primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2015;14(4):13-20 (in Russ.)]
5. Бунин А.Я. *Гемодинамика глаз и методы ее исследования*. Москва: Медицина, 1971. 196 с. [Bunin A.Ya. *Eye hemodynamics and methods of its study*. Moscow: Meditsina; 1971. 196 p. (in Russ.)]
6. Бунин А.Я., Бабижаев М.А., Супрун А.В. Об участии процессов перекисного окисления липидов в деструкции дренажной системы глаз при открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмо-*

- зуи. 1985;101(2):13-16 [Bunin A.Ya., Babizhaev M.A., Suprun A.V. About the participation process of lipid peroxidation in the destruction of the drainage system of the eye in open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 1985;101(2):13-16 (in Russ.)]
7. Вальчук С.Н., Алексеев Д.Е., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Свистов Д.В. Циркуляция и резорбция ликвора: история изучения и современное представление. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;2(62):215-220 [Valchuk S.N., Alekseev D.E., Gavrilov G.V., Stanishevskiy A.V., Svistov D.V. Circulation and resorption of cerebrospinal fluid: historic and up-to-date presentation. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2018;2(62):215-220 (in Russ.)]
 8. Воронов А.И. Шизофрения, сон и лимфатическая система головного мозга. *Тюменский медицинский журнал*. 2017;19(1):41-48 [Voronov A.I. Schizophrenia, sleep and CNS glymphatic system. *Tyumen medical journal*. 2017;19(1):41-48 (in Russ.)]
 9. Габашвили А.Н., Еричев В.П., Нестерова Т.В., Суббот А.М. Ганглиозные клетки сетчатки: возможности нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(2):74-81 [Gabashvili A.N., Erichev V.P., Nesterova T.N., Subbot A.M. Retinal ganglion cells: potentiality for neuroprotective glaucoma treatment. *National Journal glaucoma*. 2017;16(2):74-81 (in Russ.)]
 10. Должиков А.А., Тверской А.В., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Бельх А.Е. Морфометрическое исследование нейронов гиппокампа при хроническом иммобилизационном стрессе. *Научный результат. Серия: медицина и фармация*. 2015;1(4):62-65 [Dolzhikov A.A., Tverskoi A.V. Bobyntsev I.I., Kriukov A.A., Belykh A.E. Morphometric study of hippocampal neurons in chronic immobilization stress. *Research Result. Medicine and Pharmacy Series*. 2015;1(4):62-65] DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-62-65
 11. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012;13(1):19-22 [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012;13(1):19-22 (in Russ.)]
 12. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):98-105 [Erichev V.P., Egorov E.A. On pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2014;130(6):98-105 (in Russ.)]
 13. Ермилов В.В. Сочетание амилоидоза глаза с его другой старческой патологией. *Архив патологии*. 1993;55(6):43-45 [Ermirov V.V. The combination of amyloidosis of the eye with its other senile pathology. *Arkhiv patologii*. 1993;55(6):43-45 (in Russ.)]
 14. Ермилов В.В. Старческий амилоидоз глаза как проявление старческого церебрального амилоидоза. *Архив патологии*. 1993;55(6):39-42 [Ermirov V.V. Senile amyloidosis of the eye as a manifestation of senile cerebral amyloidosis. *Arkhiv patologii*. 1993;55(6):39-42 (in Russ.)]
 15. Курьшева Н.И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(1):101-112 [Kuryshcheva N.I. Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3. *National Journal glaucoma*. 2018;17(1):101-112 (in Russ.)]
 16. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Лапина А.В. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;1(65):230-236 [Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., Lapina A.V. Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2019;1(65):230-236 (in Russ.)]
 17. Лоскутов И.А., Саверская Е.Н., Лоскутова Е.И. Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы: обзор исторических и современных мировых тенденций. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(4):86-97 [Loskutov I.A., Saverskaya E.N., Loskutova E.I. A review of the historical context and emerging trends in relation to retinoprotection as a therapeutic strategy for glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2017;16(4):86-97 (in Russ.)]
 18. Нестеров А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(4):63-67 [Nesterov A.P. Primary open-angle glaucoma pathogenesis: which theory is more accurate? *Ophthalmology journal*. 2008;1(4):63-67 (in Russ.)]
 19. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):94-100 [Nikolenko V.N., Oganesyanyan M.V., Yakhno N.N., Orlov E.A., Porubayeva E.E., Popova E.Yu. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):94-100 (in Russ.)] DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100
 20. Alexandrov P.N., Pogue A., Bhattacharjee S., Lukiw W.J. Retinal amyloid peptides and complement factor H in transgenic models of Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2011;22(12):623-627. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283497334
 21. Bacynski A, Xu M, Wang W, Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat*. 2017;11:101. DOI: 10.3389/fnana.2017.00101
 22. Bakker E.N., Bacskaï B.J., Arbel-Ornath M., Aldea R., Bedussi B., Morris A.W., Weller R.O., Carare R.O. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(2):181-194. DOI: 10.1007/s10571-015-0273-8

23. Banerjee A., Khurana I. Impact of glaucoma in cognitive decline. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(10):549-551. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27068
24. Bayer A.U., Ferrari F., Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2002;47(3):165-168. DOI: 10.1159/000047976
25. Bedussi B., van der Wel N.N., de Vos J., van Veen H., Siebes M., VanBavel E., Bakker E.N. Paravascular channels, cisterns, and the subarachnoid space in the rat brain: A single compartment with preferential pathways. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(4):1374-1385. DOI: 10.1177/0271678X16655550
26. Berdahl J.P., Fautsch M.P., Stinnett S.S., Allingham R.R. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5412-5418. DOI: 10.1167/iovs.08-2228
27. Brinker T., Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:10. DOI: 10.1186/2045-8118-11-10
28. Carare R.O., Bernardes-Silva M., Newman T.A., Page A.M., Nicoll J.A., Perry V.H., Weller R.O. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(2):131-144. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
29. Chen Y.Y., Lai Y.J., Yen Y.F., Shen Y.C., Wang C.Y., Liang C.Y., Lin K.H., Fan L.W. Association between normal tension glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2018;8(11):e022987. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022987
30. den Haan J., Verbraak F.D., Visser P.J., Bouwman F.H. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;6:162-170. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.014
31. Denniston A.K., Keane P.A. Paravascular pathways in the eye: is there an 'ocular glymphatic system'? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3955-3956. DOI: 10.1167/iovs.15-17243
32. Ekström C., Kilander L. Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(4):355-358. DOI: 10.1111/aos.12184
33. Ferrari L., Huang S.C., Magnani G., Ambrosi A., Comi G., Leocani L. Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(3):1101-1107. DOI: 10.3233/JAD-160886
34. Fleischman D., Berdahl J., Stinnett S.S., Fautsch M.P., Allingham R.R. Cerebrospinal fluid pressure trends in diseases associated with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(3):e234-e236. DOI: 10.1111/aos.12551
35. Guo L., Salt T.E., Luong V., Wood N., Cheung W., Maass A., Ferrari G., Russo-Marie F., Sillito A.M., Cheetham M.E., Moss S.E., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(33):13444-13449. DOI: 10.1073/pnas.0703707104
36. Gupta N., Ang L.C., Noël de Tilly L., Bidaisee L., Yücel Y.H. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):674-678. DOI: 10.1136/bjo.2005.086769
37. Hadaczek P., Yamashita Y., Mirek H., Tamas L., Bohn M.C., Noble C., Park J.W., Bankiewicz K. The "perivascular pump" driven by arterial pulsation is a powerful mechanism for the distribution of therapeutic molecules within the brain. *Mol Ther*. 2006;14(1):69-78. DOI: 10.1016/j.yymthe.2006.02.018
38. Hagerman K.E., Taussig M.J., Coalter J.D., Jay W.M. Low-vision rehabilitation in patients with visual and cognitive impairment. *Visual Impairment Research*. 2007;9(1):19-22. DOI: 10.1080/13882350701198868
39. Hanekamp S. *Glaucoma: an eye or a brain disease?* Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2017. 145 p.
40. Hawkes C.A., Härtig W., Kacza J., Schliebs R., Weller R.O., Nicoll J.A., Carare R.O. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2011;121(4):431-443. DOI: 10.1007/s00401-011-0801-7
41. Helmer C., Malet F., Rougier M.B., Schweitzer C., Colin J., Delyfer M.N., Korobelnik J.F., Barberger-Gateau P., et al. Is there a link between open-angle glaucoma and dementia? The Three-City-Alienor cohort. *Ann Neurol*. 2013;74(2):171-179. DOI: 10.1002/ana.23926
42. Hinton D.R., Sadun A.A., Blanks J.C., Miller C.A. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1986;315(8):485-487. DOI: 10.1056/NEJM198608213150804
43. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748
44. Iliff J.J., Wang M., Zeppenfeld D.M., Venkataraman A., Plog B.A., Liao Y., Deane R., Nedergaard M. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013;33(46):18190-18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013
45. Ito Y., Shimazawa M., Tsuruma K., Mayama C., Ishii K., Onoe H., Aihara M., Araie M., et al. Induction of amyloid- β (1-42) in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys. *Mol Vis*. 2012;18:2647-2657
46. Jaggi G.P., Harlev M., Ziegler U., Dotan S., Miller N.R., Killer H.E. Cerebrospinal fluid segregation optic neuropathy: an experimental model and a hypothesis. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(8):1088-1093. DOI: 10.1136/bjo.2009.171660
47. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583-2599.

- DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6
48. Jones H.J., Girard M.J., White N., Fautsch M.P., Morgan J.E., Ethier C.R., Albon J. Quantitative analysis of three-dimensional fibrillar collagen microstructure within the normal, aged and glaucomatous human optic nerve head. *J R Soc Interface*. 2015;12(106):20150066. DOI: 10.1098/rsif.2015.0066
 49. Kayabasi U., Sergott R.C., Rispoli M. Retinal examination for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Ophthalmic Pathol*. 2014;3(4):2369. DOI: 10.4172/2324-8599.1000145
 50. Kesler A., Vakhapova V., Korczyn A.D., Naftaliev E., Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(7):523-526. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.02.014
 51. Kessing L.V., Lopez A.G., Andersen P.K., Kessing S.V. No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16(1):47-51. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31802b3527
 52. Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., Wang M., Wei H.S., Zepfenfeld D., Xie L., Kang H., et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014;76(6):845861. DOI: 10.1002/ana.24271
 53. La Morgia C., Ross-Cisneros F.N., Koronyo Y., Hannibal J., Gallassi R., Cantalupo G., Sambati L., Pan B.X., et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016;79(1):90-109. DOI: 10.1002/ana.24548
 54. La Morgia C., Di Vito L., Carelli V., Carbonelli M. Patterns of retinal ganglion cell damage in neurodegenerative disorders: parvocellular vs magnocellular degeneration in optical coherence tomography studies. *Front Neurol*. 2017;8:710. DOI: 10.3389/fneur.2017.00710
 55. Mathieu E., Gupta N., Ahari A., Zhou X., Hanna J., Yücel Y.H. Evidence for cerebrospinal fluid entry into the optic nerve via a glymphatic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4784-4791. DOI: 10.1167/iovs.17-22290
 56. McKinnon S.J., Lehman D.M., Kerrigan-Baumrind L.A., Merges C.A., Pease M.E., Kerrigan D.F., Ransom N.L., Tahzib N.G., et al. Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):1077-1087
 57. McKinnon S.J. Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? *Front Biosci*. 2003;8:s1140-s1156. DOI: 10.2741/1172
 58. Moon J.Y., Kim H.J., Park Y.H., Park T.K., Park E.C., Kim C.Y., Lee S.H. Association between open-angle glaucoma and the risks of Alzheimer's and Parkinson's diseases in South Korea: A 10-year Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11161. DOI: 10.1038/s41598-018-29557-6
 59. Morris A.W., Sharp M.M., Albargothy N.J., Fernandes R., Hawkes C.A., Verma A., Weller R.O., Carare R.O. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol*. 2016;131(5):725-736. DOI: 10.1007/s00401-016-1555-z
 60. Nwobodo N.N., Okeke S., Onuigbo H.N., Igwe S.A., Asobie G.C. Neuroprotection in glaucoma: a paradigm shift. *World J Pharm Sci*. 2015;3(5):958-962
 61. Ou Y., Grossman D.S., Lee P.P., Sloan F.A. Glaucoma, Alzheimer disease and other dementia: a longitudinal analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012;19(5):285-292. DOI: 10.3109/09286586.2011.649228
 62. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(3):179-212. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.02.008
 63. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
 64. Ren R., Jonas J.B., Tian G., Zhen Y., Ma K., Li S., Wang H., Li B., et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010;117(2):259-266. DOI: 10.1016/j.opththa.2009.06.058
 65. Rohani M., Meysamie A., Zamani B., Sowlat M.M., Akhouni F.H. Reduced retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in ALS patients: a window to disease progression. *J Neurol*. 2018;265(7):1557-1562. DOI: 10.1007/s00415-018-8863-2
 66. Rumelt S., editor. *Glaucoma – basic and clinical concepts*. Rijeka: InTech, 2011. 590 p. DOI: 10.5772/792
 67. Schain A.J., Melo-Carrillo A., Strassman A.M., Burstein R. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache. *J Neurosci*. 2017;37(11):2904-2915. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3390-16.2017
 68. Shoeb Ahmad S., Abdul Ghani S., Hemalata Rajagopal T. Current concepts in the biochemical mechanisms of glaucomatous neurodegeneration. *J Curr Glaucoma Pract*. 2013;7(2):49-53. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1137
 69. Silverberg G., Mayo M., Saul T., Fellmann J., McGuire D. Elevated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2006;3:7. DOI: 10.1186/1743-8454-3-7
 70. Sommer A., Tielsch J. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(5):741-742. DOI: 10.1001/archophth.126.5.741-a
 71. Szentistványi I., Patlak C.S., Ellis R.A., Cserr H.F. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol*. 1984;246(6 Pt 2):F835-F844. DOI: 10.1152/ajprenal.1984.246.6.F835
 72. Tamura H., Kawakami H., Kanamoto T., Kato T., Yokoyama T., Sasaki K., Izumi Y., Matsumoto M., et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2006;246(1-2):79-83. DOI: 10.1016/j.jns.2006.02.009
 73. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol*. 2009;93(12):1557-1559. DOI: 10.1136/bjo.2008.148064
 74. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. More advanced Alzheimer's disease may be associated with a decrease in cerebrospinal fluid pressure. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2009;6:14. DOI: 10.1186/1743-8454-6-14
 75. Wostyn P., De Deyn P.P. The retinal nerve fiber layer as a window to the glymphatic system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;188:105593.

DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105593
76. Wostyn P., Van Dam D., Audenaert K., Killer H.E., De Deyn P.P., De Groot V. A new glaucoma hypothesis: a role of glymphatic system dysfunction. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12:16. DOI: 10.1186/s12987-015-0012-z

77. Yan Z., Liao H., Chen H., Deng S., Jia Y., Deng C., Lin J., Ge J., et al. Elevated intraocular pressure induces amyloid- β deposition and tauopathy in the lateral geniculate nucleus in a monkey model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5434-5443. DOI: 10.1167/iovs.17-22312

Поступила в редакцию 05.11.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Должиков А.А., Бобынцев И.И., Бельх А.Е., Шевченко О.А., Победа А.С., Должикова И.Н., Бибик П.И. Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):43–57. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/06.

PATHOGENESIS OF NEURODEGENERATIVE PATHOLOGY AND NEW CONCEPTS OF TRANSPORT AND METABOLIC SYSTEMS OF THE BRAIN AND EYE

© Dolzhikov A.A.¹, Bobyntsev I.I.², Belykh A.E.², Shevchenko O.A.², Pobeda A.S.¹, Dolzhikova I.N.¹, Bibik P.I.²

¹ **Belgorod State National Research University (NRU Belsu)**

85, Pobedy St., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

² **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Neurodegenerative diseases of the brain and eyes have high medical and socio-economic significance. The leading among them – Alzheimer's disease (AD) and glaucoma share similar epidemiological characteristics, common molecular mechanisms of patho- and morphogenesis. A number of facts testify in favor of the pathogenetic relationship between glaucoma and AD: their frequent combination; thinning of the layer of nerve fibers of the retina both in patients with neurodegenerative diseases and in patients with glaucoma; the possibility of transporting neurotoxic metabolites in the brain-eye system; amyloid deposits in the retina in patients with AD, as well as the formation of neurotoxic forms of amyloid in the head of the optic nerve with intraocular hypertension, deposits of β -amyloid and tau protein in the lateral geniculate bodies in the binocular glaucoma model; reduction in cognitive functions in glaucoma patients, etc.

These facts are consistent with the modern concept of the "glymphatic system" (GLS), which gave rise to a new stage of studying the neurodegeneration pathogenesis. GLS is a set of formations ensuring liquor exchange between the brain and the eye, and includes a number of spaces near the vessels: paravascular (between the vascular pial-adventitia sheath and the glial limiting membrane) and perivascular (between the pial sheath and the adventitia of arteries and arterioles, as well as between the vascular tunica media and the common pial-adventitia sheath). An important factor determining the glymphatic transport is the state of arterial and venous blood flow, which also successfully correlates with the basic theories of glaucoma pathogenesis.

The review presents literature data on the relationship between cerebral and ocular neurodegeneration, pathogenesis of glaucoma, structural and functional features of the glymphatic system, possible pharmacotherapeutic approaches and neuroprotection for neurodegenerative pathology and glaucoma.

Keywords: neurodegeneration; Alzheimer's disease; glaucoma; amyloid; glymphatic system.

Dolzhikov Aleksandr A. – DM, Professor, Professor of Department of Human Anatomy and Histology, NRU Belsu, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7425-8416. E-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru (correspondence author)

Bobyntsev Igor' I. – DM, Professor, Head of Department of Pathophysiology, Head of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Belykh Andrey E. – PhD in Medicine, Associate Professor of Pathophysiology Department, Senior Researcher of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Shevchenko Ol'ga A. – Resident Physician of Clinical Immunology, Allergology and Phthysiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0281-6022. E-mail: dolzhikova@mail.ru

Pobeda Anna S. – PhD in Biology, Associate Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU Belsu, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0541-8946. E-mail: pobeda@bsu.edu.ru

Dolzhikova Irina N. – PhD in Biology, Associate Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU Belsu, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9534-2959. E-mail: dolzhikova@dssu.edu.ru

Bibik Pavel I. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5832-118X. E-mail: pahan444tt@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Dolzhikov A.A. – development of concept and design of the article, analysis and interpretation of literary data, justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Bobyntsev I.I. – final approval of the manuscript for publication; Belykh A.E. – verification of critical intellectual content; Shevchenko O.A. –

collection, analysis and interpretation of literary data; Pobeda A.S. – collection, analysis and interpretation of literary data; Dolzhikova I.N. – collection, analysis and interpretation of literary data, development of concept and design of the article, verification of critical intellectual content; Bibik P.I. – collection, analysis and interpretation of literary data.

Received 05.11.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Dolzhikov A.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Shevchenko O.A., Pobeda A.S., Dolzhikova I.N., Bibik P.I. Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1): 2020;(1):43–57. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/06.