



ГЕНЕТИКА

УДК 617.7-007.681-02-092

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Е.В. ТИКУНОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: 345619@mail.ru

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы. В основе развития заболевания лежат механические, сосудистые и метаболические факторы, которые приводят к активации апоптоза и развитию глаукомной оптической нейропатии.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, глаукомная оптическая нейропатия, апоптоз.

По данным Gibson J. (2012), в мире насчитывается 67 миллионов людей с диагнозом глаукома, в России глаукомой страдает около 1 миллиона человек [23]. Среди клинических форм болезни наибольшее значение имеет первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), составляющая около 70% в структуре всех глаукомных поражений глаз [13].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – мультифакторное заболевание глаза, характеризующиеся повышением внутриглазного давления за пределы толерантного для зрительного нерва уровня, глаукомной оптической нейропатией и типичным снижением зрительных функций [13].

Изучению этиопатогенеза ПОУГ посвящено значительное число работ как зарубежных, так и отечественных ученых [2, 14, 15, 20]. Несмотря на многочисленные исследования, вопросы о пусковых механизмах и патогенетических звеньях ПОУГ продолжают оставаться нерешенными.

До настоящего времени три основные теории этиопатогенеза ПОУГ поддерживаются разными группами офтальмологов: гидромеханическая, сосудистая и метаболическая [1, 2, 13, 20]. Первая из них основана на ухудшении оттока внутриглазной жидкости (ВЖ) из-за патологических процессов в дренажной системе глаза, влияющих на уровень сопротивления оттоку водянистой влаги. Возрастание гидравлического сопротивления по трабекулярному пути оттока приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД), которое обуславливает снижение перфузионного кровяного давления и интенсивности внутриглазного кровообращения, а также деформацию двух механически слабых структур – трабекулярной диафрагмы в дренажной системе глаза и решетчатой пластинки склеры. Смещение наружу первой из этих структур приводит к сужению и частичной блокаде шлеммова канала, которая служит причиной дальнейшего ухудшения оттока ВЖ из глаза, а прогиб и деформация второй вызывает ущемление волокон зрительного нерва в деформированных каналах решетчатой пластинки склеры. Ущемление волокон сопровождается нарушением их проводимости, а затем развитием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [2, 13].

Сторонники офтальмогемодинамической концепции основную этиопатогенетическую роль в развитии оптической нейропатии при глаукоме отводят сосудистому фактору [5, 10, 11, 15, 21]. Ряд исследователей предлагает выделять особую ишемическую, тензионезависимую форму глаукомной нейрооптической [6, 22]. Другие авторы, отводя основную роль в патогенезе глаукомного поражения диска зрительного нерва (ДЗН) факторам сосудистого риска, не отрицают возможный вклад других факторов (ВГД, возраст, рефракция пациентов, генетическая предрасположенность и другие), выступая лишь против исключительной роли повышенного офтальмотонуса и связанных с ним механических изменений в развитии ГОН. В качестве веро-



ятных причин ишемии исследователи рассматривают нарушение сосудистой ауторегуляции и локальные вазоспазмы [3, 9, 15], нарушение церебральной гемодинамики [5], низкое перфузионное давление в сосудах ДЗН и хориоидеи, связанное с системной артериальной гипотонией [3, 15], повышенную резистентность сосудов [11] и повышенную вязкость крови [4].

Метаболическая теория ПОУГ основана на главенствующей роли деструкции и ремоделировании соединительной ткани как в переднем, так и заднем отделе глаза [2], проявляющейся на нескольких уровнях. Во-первых, на уровне генетической программы, связанной с нарушением метаболизма коллагена [7], во-вторых, на уровне дисбаланса ферментативного и белкового обмена, для которого характерны повышенная секреция или активность металлопротеиназ [16, 24], повышенная активность лизилоксидазы и трансглутаминазы, а также отклонения в работе РНК. В-третьих, возможен дисбаланс макро- и микроэлементов, играющих важнейшую роль в метаболизме соединительной ткани [8, 17, 27]. К метаболическим нарушениям также относят образование свободных радикалов вследствие ишемии и усиление перекисного окисления липидов [1].

Современная концепция патогенеза ГОН не исключает участие каждой патогенетической теории, а лишь дополняет друг друга. Таким образом, весь патогенетический механизм развития ГОН можно представить в виде следующей схемы (см. рис.).

Дисциркуляторные и реологические нарушения, изменение ауторегуляции в сосудах глаза приводят к ишемии и гипоксии ткани зрительного нерва. Механическое давление и ишемия ДЗН являются причиной деструкции аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и нарушения быстрого аксоплазматического транспорта в них, являющегося первым звеном в цепочке дальнейших апоптотических нарушений и гибели ГКС. В свою очередь метаболические изменения в сетчатке у больных глаукомой (вероятно развивающиеся в ответ на ишемию и хроническую гипоксию), прежде всего избыточное накопление токсического глутамата, продуктов перекисного окисления, повышенное содержание фактора некроза опухоли и оксида азота (NO) в тканях глаза, также приводят к апоптозу ГКС и блокаде межнейрональной передаче нервных импульсов. Поврежденные клетки в свою очередь могут высвобождать цитотоксические факторы (глутамат, продукты перекисного окисления липидов и другие метаболиты), действующие на окружающие клетки и расширяющие зону апоптоза [2].

Аксональный транспорт является важным процессом, обеспечивающим рост и функциональную активность ГКС и их аксонов. В аксоплазме аксонов зрительного нерва идет постоянное перемещение аминокислот, белковых молекул, микроорганел от тела ГКС и к синапсу – ортоградный ток и в обратном направлении – ретроградный ток. Существование аксотранспорта обеспечивает сохранение жизнедеятельности аксоплазмы и синаптических мембран, восстановление белков, ферментов и других веществ, исчезающих в ходе жизнедеятельности нейрона.

ГКС посредством аксонов посылают импульсы к наружным колленчатым телам, в супрахиазмальные отделы и гипоталамус. Вместе с тем аксоны приносят к телу ГКС нейротрофические факторы.

Роль нейротрофических факторов в поддержании жизни нейронов на сегодня не вызывает сомнений. Известно несколько классов нейротрофических факторов: нейротрофины, в образовании которых участвует фактор роста нерва (NGF), фактор, выделенный из мозга (BDNF), нейротрофины -3 и -4, фибробластный фактор роста (FGF), представленный 18-ю классами (от FGF-1 до FGF-18), трансформирующий фактор роста (TGF β) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Ретроградный аксональный транспорт указанных нейротрофических факторов является основным условием поддержания жизнеспособности ГКС [29].

Таким образом, остановка аксонального транспорта и уменьшение нейротрофических факторов является одним из механизмов активации апоптоза.

Другим пусковым механизмом апоптоза является «глутаматовая токсичность». Глутамат является основным нейромедиатором ЦНС и сетчатки, участвующим в процессах передачи нервных импульсов. В 1996 г. Dreyer первый сообщил о повышении концентрации глутамата в стекловидном теле глаз больных ПОУГ, обнаруженном автором при экстракции катаракты [18]. Активация глутаматом NMDA рецепторов увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция, что приводит к перевозбуждению нейронов (феномен эксайтотоксичности) и воспринимается ганглиозными клетками как ошибочная информация, индуцирующая апоптоз ГКС. Чрезмерная концентрация Ca²⁺ в клетках приводит к повышению концентрации свободных радикалов, что в свою очередь, включает механизм апоптотических ядерных превращений.

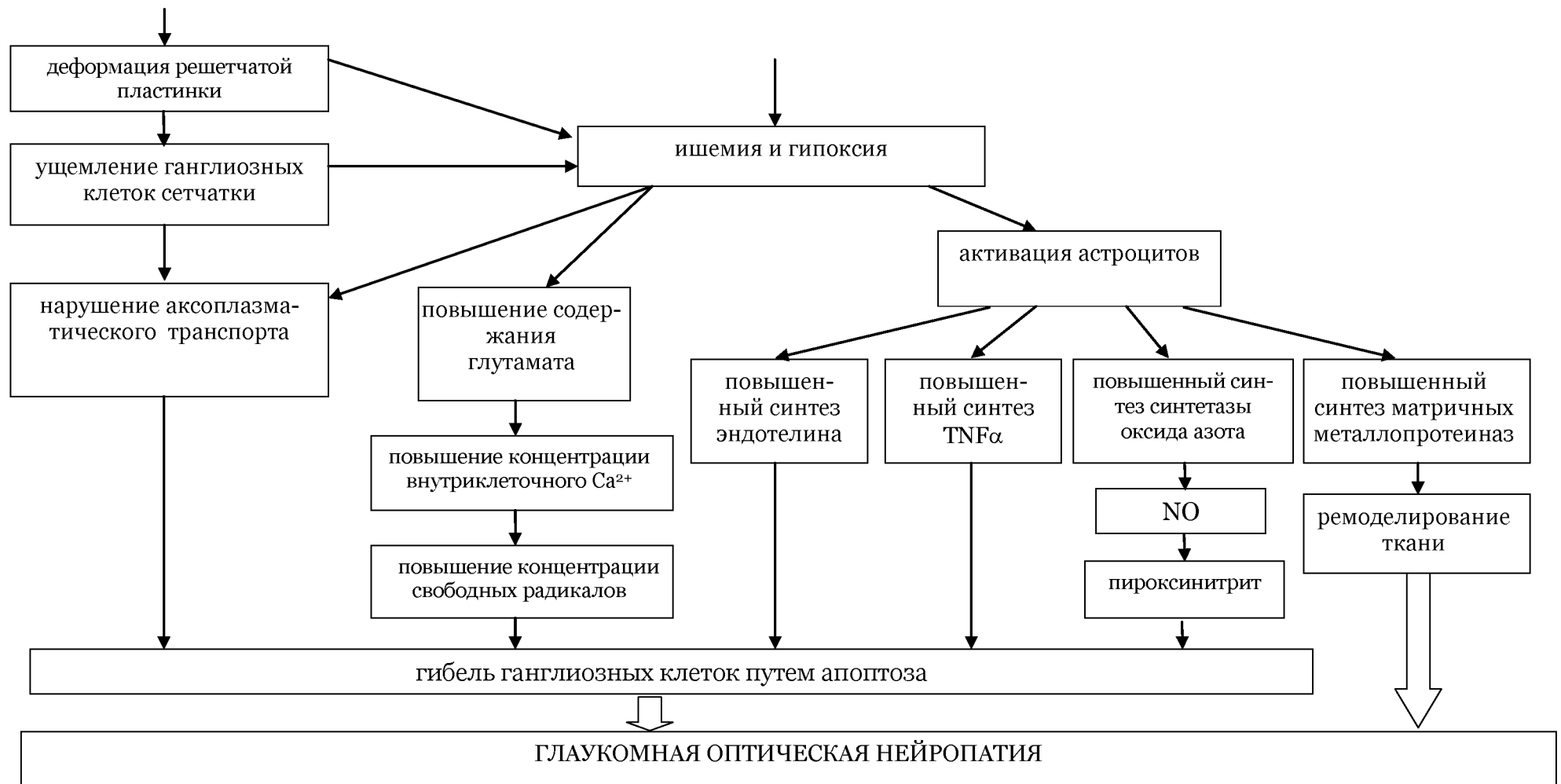


Рис. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы



Эти патологические явления усугубляются изменениями, происходящими в окружающих тканях и вызванными активацией глиальных клеток, прежде всего астроцитов [32, 33].

В настоящее время роль глии, как пускового звена ГОН, признается большинством исследователей [25, 35]. К активации астроцитов приводят как механические факторы (повышение ВГД), так и сосудистые (ишемия, сосудистая дисрегуляция и реперфузия).

Активированные астроциты продуцируют фактор некроза опухоли альфа (TNF α), который, связываясь со своими рецепторами, инициирует процесс клеточной гибели. При этом характер и интенсивность процесса гибели клеток определяется количеством воздействующего на них TNF α , что дает основание предположить дозозависимость влияния цитокина [26, 31].

Астроциты вырабатывают синтазу оксида азота (NOS-2) и тем самым влияют на образование NO, который легко диффундирует в окружающие ткани, включая аксоны. Гиперпродукция NO и его превращение в пероксинитрит также вызывают апоптоз ГКС [12, 28].

Астроциты вырабатывают патологические субстанции: эндотелин-1 [19, 34], суживающий сосуды, а следовательно, снижающий кровоток в головке зрительного нерва и нарушающий аксоплазматический ток [30], а также матричные металлопротеиназы (ферменты, расщепляющие экстраклеточный матрикс), что приводит к исчезновению последнего и замещению его другим субстратом. Это явление получило название «ремоделирование тканей».

Таким образом, независимо от повреждающего фактора, происходит процесс активации апоптоза, заключающийся в связывании TNF α и Fas-лиганда со своими высокоаффинными рецепторами, которое приводит к запуску каскада сложных биохимических реакций, финальным этапом которых является дефрагментация хроматина и гибель клетки.

Итак, анализ литературных данных по молекулярным основам этиологии и патогенеза ПОУГ позволяет заключить, что, во-первых, в основе развития заболевания принимают участие механические, сосудистые и метаболические факторы, первичность и вклад которых в развитие патологических изменений остаются предметом споров и дискуссий. Во-вторых, ПОУГ принято рассматривать как нейродегенеративную патологию, основным проявлением которой является прогрессирующая оптическая нейропатия, развивающаяся на фоне апоптоза.

Литература

1. Бунин, А.Я. Метаболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы / А.Я. Бунин // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – М., 1999. – С. 9-12.
2. Волков, В.В. Глаукома открытоугольная / В.В. Волков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 352с.
3. Волков, В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении / В.В. Волков. – М. : Медицина, 2001. – 352 с.
4. Егоров, В.В. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением / В.В. Егоров, И.Л. Бачалдин, Е.Л. Сорокин // Вестн. офтальмол. – 1999. – №1. – С. 5-8.
5. Завгородняя, Н.Г. Патология мозгового кровообращения в патогенезе первичной глаукомы (сосудистые и гидродинамические параллели) / Н.Г. Завгородняя // Глаукома: проблемы и решения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 59-62.
6. Завгородняя, Н.Г. Патология мозгового кровообращения у больных первичной глаукомой и ее роль в развитии патогенетических механизмов заболевания / Н.Г. Завгородняя, Л.Т. Капшицева // Всерос. конф. «Глаукома». – 1999. – С. 24-27.
7. Киселева, О.А. Молекулярно-генетические исследования в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / О.А. Киселева, А.Н. Журавлева, Ш.А. Халилов // Материалы X Международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии». НРТклуб Россия – 2012 / под ред. проф. Е.А. Егорова и проф. Ю.С. Астахова. – 2012. – С. 169-172.
8. Кудрин, А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – М., 2006.
9. Кунин, В.Д. Ауторегуляция сосудов глаз у здоровых и больных первичной открытоугольной глаукомой / В.Д. Кунин // Вестн. офтальмол. – 2002. – № 4. – С. 43-47.
10. Курьшева, Н.И. Глаукоматозная оптическая нейропатия: патогенез, клиника, новые подходы к лечению / Н.И. Курьшева // Вестн. офтальмол. – 2001. – №6. – С. 45-49.
11. Курьшева, Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курьшева. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 136с.
12. Курьшева, Н.И. Оксид азота в патогенезе глаукомы и катаракты / Н.И. Курьшева, И.К. Томилова, Е.Л. Кадькова и др. // Вестн. офтальмол. – 2001. – №5. – С. 34-37.
13. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 360с.
14. Нестеров, А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы / А.П. Нестеров // Клинич. офтальм. – 2003. – №2. – С. 47-48.



15. Фламмер, М. Современная патогенетическая концепция глаукомной оптической нейропатии / М. Фламмер, М. Моцаффари // Глаукома. – 2007. – №4. – С. 3-15.
16. Agapova, O.A. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes / O.A. Agapova, C.S. Ricard, M. Salvador-Silva et al. // *Glia*. – 2001. – Vol.33. – P. 205-216.
17. Bruhn, R.L. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humour / R.L. Bruhn, W.D. Stamer, L.A. Herrygers et al. // *Br J Ophthalmol*. – 2009. – Vol.93. – №9. – P. 1155-1158.
18. Dreyer, E. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma / E. Dreyer, D. Zurakowski, R. Schumer et al. // *Arch. Ophthalmol*. – 1996. – Vol.114. – P. 299-305.
19. Emre, M. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma / M. Emre, S. Orgul, T. Haufschild et al. // *Br. J. Ophthalmol*. – 2005. – Vol.89. – P. 60-63.
20. Flammer, J. Die glaukomatöse Optikuseuropathie: Ein Reperfusionsschaden / J. Flammer // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*. – 2001. – Bd.218, № 5. – P. 290-291.
21. Flammer, J. The impact of ocular blood flow in glaucoma / J. Flammer, S. Orgul, N.P. Coats et al. // *Prog. Retin. Eye Res*. – 2002. – Vol.21. – P. 359-393.
22. Flammer, J. Vascular dysregulation a principal risk factor for glaucomatous Damage? / J. Flammer, I.O. Haefliger, S. Orgul et al. // *J. Glaukoma*. – 1999. – Vol.8. – P. 212-219.
23. Gibson, J. Genome-wide association study of primary open angle glaucoma risk and quantitative traits / J. Gibson, H. Griffiths, G. De Salvo et al. // *Mol. Vis*. – 2012. – Vol.18. – P. 1083-1092.
24. Golubnitschaja, O. Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients / O. Golubnitschaja, K. Yeghiazaryan, R. Liu et al. // *J. Glaucoma*. – 2004. – Vol.13. – P. 66-72.
25. Hernandez, M.R. Differential gene expression in astrocytes from human normal and glaucomatous optic nerve head analyzed by CDNA microarray / M.R. Hernandez, O.A. Agapova, P. Yang et al. // *Glia*. – 2002. – Vol.38. – P. 45-64.
26. Lin, Y. Tumor necrosis factor alpha induced nonapoptotic cell death requires receptor-interacting protein-mediated cellular reactive oxygen species accumulation / Y. Lin, S. Choksi, H.M. Shen et al. // *J. Biol. Chem*. – 2004. – Vol.279. – P. 10822-10828.
27. Leite, M.T. Ascorbic acid concentration is reduced in the secondary aqueous humour of glaucomatous patients / M.T. Leite, T.S. Prata, C.Z. Kera // *Clin. Experiment. Ophthalmol*. – 2009. – Vol.37. – №4. – P. 402-406.
28. Neufeld, A.H. Glaucomatous optic neuropathy: when glia misbehave / A.H. Neufeld, B. Liu // *Neuroscientist*. – 2003. – Vol.9. – P. 485-495.
29. Quigley, H.A. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis / H.A. Quigley, R.W. Nickells, L.A. Kerrigan // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 1995. – Apr; № 36(5). – P. 774-786.
30. Taniguchi, T. Endothelin-1 impairs retrograde axonal transport and leads to axonal injury in rat optic nerve / T. Taniguchi, M. Shimazawa, M. Sasaoka et al. // *Curr. Neurovasc. Res*. – 2006. – Vol.3. – P. 81-88.
31. Temkin, V. Inhibition of ADP/ATP exchange in receptor-interacting protein-mediated necrosis / V. Temkin, Q. Huang, H. Liu et al. // *Mol. Cell. Biol*. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 2215-2225.
32. Yang, J. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia / J. Yang, P. Yang, G. Tezel et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2001. – Vol.42. – P. 365-371.
33. Yang, P. DNA microarray analysis of gene expression in human optic nerve head astrocytes in response to hydrostatic pressure / P. Yang, O. Agapova, A. Parker et al. // *Physiol Genomics*. – 2004. – Vol.17. – P. 157-169.
34. Yorio, T. Endothelin: is it a contri. – 2002. – Vol. 11. – P. 259-270.
35. Zhang, X. Activation of the epidermal growth factor receptor in optic nerve astrocytes leads to early and transient induction of cyclooxygenase-2 / X. Zhang, A.N. Neufeld // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2005. – Vol.46. – P. 2035-2041.

MOLECULAR BASES OF ETIOPATHOGENESIS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

E.V. TIKUNOVA

*Belgorod National
Research University*

e-mail:345619@mail.ru

In the article is represented the survey of Russian and foreign literature on questions of etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. At the basis of the development of disease lie the mechanical, vascular and metabolic factors, which lead to the activation of apoptosis and the development of glaucomatous optic neuropathy.

Keywords: primary open-angle glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, apoptosis.