

УДК 617.7-007.681

Современные представления о молекулярных основах этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы

Д.И. Старикова, М.И. Чурносков

ФГАО УВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

РЕФЕРАТ

Представлен обзор литературы, посвященной патогенезу первичной открытоугольной глаукомы. В большинстве своем эти теории сводятся к трем основным: механической (гидромеханической), теории сосудистых нарушений и метаболической. При первичной открытоугольной глаукоме нарушается образование компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, протеогликанов, молекул клеточной адгезии). Предполагается, что кроме патологии трабекулярной сети и решетчатой мембраны для развития глаукоматозного процесса имеет значение изменение эластичности и упругости фиброзной капсулы глаза вследствие патологического ускорения естественных геронтологических процессов в результате изменения обмена коллагена – основного структурного белка склеры. Метаболическая теория объясняет повышение внутриглазного давления и развитие глаукомной оптической нейропатии воздействием пептидов, свободных радикалов, липоидов и других на дренажные структуры, сетчатку и зрительный нерв. Рассматриваются нарушения сосудистой ауторегуляции и

местные вазоспазмы, нарушения в церебральной гемодинамике, низкое перфузионное давление в сосудах зрительного нерва и хориоидеи, связанные с системной артериальной гипотонией, увеличение резистентности сосудов и повышенная вязкость крови в качестве вероятных причин ишемии.

Важное значение также отводится роли митохондрий, иммунным нарушениям при глаукоматозном процессе. В плане иммунных нарушений исследуются цитокины, выделяемые в ходе иммунологических и воспалительных реакций. Ряд авторов относит глаукому к группе заболеваний, развивающихся на фоне стимуляции апоптоза.

Несмотря на большие успехи в понимании патогенеза первичной открытоугольной глаукомы, выявление факторов, способствующих развитию глаукоматозного процесса, в настоящее время нет однозначной теории этиопатогенеза глаукомного процесса.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, теория этиопатогенеза, апоптоз. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.

Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. – С. 80–83.

ABSTRACT

Modern views on the molecular basis of etiopathogenesis of primary open angle glaucoma

D.I. Starikova, M.I. Churnosov

The Belgorod State National Research University – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, Belgorod

The article presents a review of literature on the pathogenesis of primary open angle glaucoma. Most of these theories boil down to three basic concepts: mechanical (hydromechanical), vascular and metabolic disorders theory. The formation of components of extra-cellular matrix (collagen, proteoglycans, molecules of cell adhesion) is disordered in case of primary open-angle glaucoma. It is assumed that the change in the elasticity and firmness of the fibrous capsule of the eye due to an abnormal acceleration of the natural aging processes as a result in metabolism alterations of collagen – the main structural protein of the sclera is of importance for the development of glaucomatous process besides the pathology of the trabecular network and the lattice membrane. The metabolic theory explains an increase in intraocular pressure and a development of glaucomatous optic neuropathy as an impact of peptides, free radicals, lipids and others on the drainage ocular structures, retina and optic nerve. The paper considers the disorders of vascular autoregulation and local vasospasm, disturbances in the cerebral

hemodynamics, a low perfusion pressure in the vessels of the optic nerve and choroid related to systemic arterial hypotension, increase in vascular resistance and the elevated blood viscosity as probable causes of ischemia.

The role of mitochondria, immune disorders in the glaucoma process is of importance. Cytokines released during immune and inflammatory reactions are investigated in terms of immune disorders. Some authors consider glaucoma as a group of diseases developing on an associated apoptosis stimulation.

Despite the great advances in an understanding of the pathogenesis of primary open angle glaucoma, the identification of factors contributing to the development of glaucomatous process, a unique theory of etiopathogenesis glaucomatous process does not exist at the present time.

Key words: primary open-angle glaucoma, pathogenesis theory, apoptosis. ■

No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. – 2017. – No. 3. – P. 80–83.

К настоящему времени предложены многочисленные теории патогенеза глаукомной оптической нейропатии. В большинстве этих теории сводятся в три основные, глубоко проработанные исследователями: механическая (гидромеханическая), теория сосудистых нарушений и метаболическая [1, 3, 13, 31]. В рамках данных теорий выделяются различные факторы патогенеза глаукомы: эксайтотоксичность, градиент ликворного и внутриглазного давления, первичная склеропатия, теория ликворной гипотензии, различная толерантность зрительного нерва к ВГД, первичная нейропатия, изменения трансмембранного потенциала, процессы перекисного окисления мембранных липидов, иммунные механизмы и др. [11, 12, 32].

Наиболее распространенной и общепризнанной является механическая (гидромеханическая, ретенционная) теория [1, 31]. Она основана на затруднении оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) из глаза в результате патологических процессов в дренажной системе, которые оказывают влияние на уровень сопротивления оттока водянистой влаги в передней камере. При этом основное внимание уделяется двум компонентам – трабекулярной сети и шлеммову каналу [5, 23]. Увеличение гидравлического сопротивления по основному (трабекулярному) пути оттока ВГЖ приводит к увеличению внутриглазного давления (ВГД), которое обуславливает понижение перфузионного давления крови, а также воздействие на механически слабые структуры, такие как трабекулярная сеть и решетчатая пластинка склеры (РПС).

К механической теории патогенеза ПОУГ относятся изменения состояния корнеосклеральной оболочки глаукомного глаза [2, 6, 31]. Предполагается, что кроме патологии трабекулярной сети и решетчатой мембраны для развития глаукоматозного процесса имеет значение изменение эластичности и упругости фиброзной капсулы глаза вследствие патологического ускорения естественных геронтологических процессов в результате изменения обмена коллагена – основного структурного белка склеры [6, 14].

В рамках механической теории патогенеза ПОУГ упоминается роль соединительной ткани в возникновении и развитии заболевания. При ПОУГ нарушается образование компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) (коллагена, протеогликанов, молекул клеточной адгезии), а именно повышается жесткость и снижаются эластические свойства роговицы и склеры глаза [2]. Регуляция ЭЦМ происходит при помощи протеолитических ферментов, в частности, металло- и сериновых протеиназ, а также специфических ингибиторов их активности – тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMs). Важным процессом при этом является нарушение баланса между синтезом новых волокон, составляющих РПС, и потерей старых, т.е. «ремоделирование» [8-10]. Главной причиной патологического ремоделирования в РПС считается избыточный синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), активация которых происходит под влиянием цитокинов, в частности трансформирующего фактора роста (TGFβ) [13]. Есть публикации, свидетельствующие об участии ферментов семейства ММП в ремоделировании тканей и реализации апоптоза при различных видах глауком [13, 30]. Изучается содержание ММП в водянистой влаге передней камеры и теноновой капсуле, выявлено повышение отдельных видов ММП при ПОУГ [27, 29]. Доказывается роль ММП в апоптозе ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), в изменении ткани ДЗН и изменении формы РПС при ПОУГ [15, 21, 22].

Метаболическая теория возникновения глаукомы основана на важной роли деструкции внутриглазных структур, обуславливающей разрушение ГКС и/или необратимую экскавацию РПС. Метаболическая теория объясняет повышение ВГД и развитие ГОН воздействием пептидов, свободных радикалов, липоидов и других на дренажные структуры, сетчатку и зрительный нерв.

В современных литературных источниках важное значение отводится роли митохондрий в апоптозе, старении и нейродегенеративных заболеваниях, к которым некоторые исследователи относят и глаукому [21]. Поэтому митохондриальная дисфункция при ПОУГ в свете метаболической теории в настоящее время активно изучается. Считается, что первичные повреждения при глаукоме развиваются в результате снижения энергетической мощности митохондрий аксонов ганглиозных клеток сетчатки. В частности, выявлено, что нейродегенеративные изменения в проводящих путях зрительного анализатора определяются зонами гипометаболизма глюкозы (нарушения энергетического метаболизма), которые и принято называть митохондриальной дисфункцией [3, 25].

Важное значение в метаболических изменениях отводят цитотоксическим механизмам, согласно которым поврежденные ганглиозные клетки высвобождают L-глутамат, который служит нейромедиатором. L-глутамат активирует нейрональную NO-синтазу, что приводит к повышенной продукции NO и образованию в митохондриях свободных радикалов (супероксид-аниона). Результатом этой реакции становится пероксинитрит, который обладает высокой нейротоксичностью и вызывает повреждение и гибель ганглиозных клеток [7, 26].

К метаболической теории можно отнести нейротрофиновую гипотезу, согласно которой все необходимые для питания ГКС вещества, прежде всего нейротрофический фактор BDNF (brain derived neurotrophic factor), синтезируются в мозге и ретроградно перемещаются к глазу при помощи аксонального транспорта (АТ). Аксональный транспорт является одним из центральных процессов, который обеспечивает рост, регенерацию и функциональную активность ГКС и их аксонов. Уменьшение АТ задерживает ретроградное перемещение нейротрофинов и включает механизм апоптоза [19, 20].

Для корреспонденции:

Старикова Дина Ильсуровна, очный аспирант кафедры медико-биологических наук Медицинского института. E-mail: din77din@mail.ru



Рис. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы (Курешева Н.И., 2006; Zilfyan, A.A., 2013)

Fig. The etiopathogenesis of primary open angle glaucoma (Kuryseva N.I., 2006; Zilfyan A.A., 2013)

Сосудистая теория патогенеза глаукомы, а именно глаукомной оптиконейропатии (ГОН), является предметом широкого обсуждения в офтальмологическом сообществе. Считается, что среди многочисленных факторов в патогенезе ГОН (сосудистых, метаболических, иммунных) весомую роль играет недостаточное кровоснабжение сетчатки и диска зрительного нерва вследствие нарушений гемоперфузии глаза [8-10]. Рассматриваются нарушения сосудистой ауторегуляции и местные вазоспазмы, нарушения в церебральной гемодинамике, низкое перфузионное давление в сосудах зрительного нерва и хориоидеи, связанные с системной артериальной гипотонией, увеличение резистентности сосудов и повышенная вязкость крови в качестве вероятных причин ишемии [4, 23]. Большое значение имеют системные расстройства

гемомикроциркуляции зрительного нерва, вызывающие длительную гипоксию нервных структур и последующий их апоптоз [2].

Наряду с тремя основными теориями патогенеза ПОУГ важное значение в развитии ПОУГ имеют и другие механизмы, в частности, имеются указания на иммунные нарушения при глаукоматозном процессе [13, 28]. Непрерывно прогрессирующее и длительное течение болезни, поражение практически всех структур глаза, обнаружение титра аутоантител говорит о наличии дисфункции иммунной системы у больных ПОУГ. В плане иммунных нарушений исследуются цитокины, выделяемые в ходе иммунологических и воспалительных реакций. В ряде работ установлена важная роль регуляторных цитокинов в развитии воспалительно-деструктивных процессов при ПОУГ, активность которых была со-

поставима со стадией заболевания и превышала системные концентрации в несколько раз [13, 18].

В настоящее время ряд авторов относит глаукому к группе заболеваний, развивающихся на фоне стимуляции апоптоза [17, 20]. Причины появления в сетчатке и зрительном нерве медиаторов апоптоза весьма различны. Помимо прямого воздействия сдавливания клеток значительную роль играют ишемия, действие эндогенных и экзогенных интоксикаций. Известны два основных пути апоптоза, которые описаны в литературе — Fas-опосредованный и Bcl-2-зависимый, или митохондриальный [24]. В качестве одного из возможных медиаторов апоптоза рассматривается коллагин-1 [17].

Снижение устойчивости нервных клеток к стимуляторам апоптоза, к которым относятся эксайтотаминокислоты, вирусные белки или из-

быточное поступление ионов кальция Ca^{2+} в клетки, является общим для всех дегенеративных заболеваний ЦНС, к которым условно можно отнести и глаукому. Этот феномен получил название эксайтотоксичности. Считается, что вследствие апоптоза в глазу в норме ежегодно погибает около 5 тысяч ганглиозных клеток, при глаукоме это количество увеличивается вдвое [16, 17].

Концептуально этиопатогенез развития ПОУГ можно представить в виде схемы, в которой подразумевается участие различных факторов (рис.).

Таким образом, несмотря на большие успехи в понимании патогенеза первичной открытоугольной глаукомы, выявление факторов, способствующих развитию глаукоматозного процесса, на сегодняшний день нет однозначной теории этиопатогенеза глаукомного процесса при ПОУГ с пониманием причин и последовательности развития глаукоматозного процесса в целом. Современная концепция этиопатогенеза ГОН не исключает роли каждой из патогенетических теорий.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой // Практическая медицина. – 2012. – № 4. – С. 154-156.
- Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корneosклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 13-20.
- Газизова И.Р., Алексеев В.Н., Зайнуллина С.Р. и др. Позитронно-эмиссионная томография как метод изучения метаболизма нейроцитов при глаукоме (пилотное исследование) // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 5-10.
- Завгородняя Н.Г., Пасечникова Н.В. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему. – Одесса: Агентство Орбита-Юг, 2010. – 184 с.
- Золотарев А.В., Карлова Е.В., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Медикаментозная активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты // Вестник офтальмологии. – 2013. – № 4. – С. 83-87.
- Иомдина Е.Н., Игнатова Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. – 2011. – № 6. – С. 10-14.
- Курилина Е.И., Чурюмов Д.С. Роль метаболического звена оксида азота в механизмах развития глаукомной оптической нейропатии и перспективы нейротекции при глаукоме: современные аспекты // Офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 53-59.
- Курышева Н.И., Паршунин О.А., Ардженишвили Т.Д. и др. Поиск новых маркеров в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 23-29.
- Курышева Н.И., Паршунин О.А., Маслова Е.В. и др. Диагностическая значимость исследования глазного кровотока в раннем выявлении первичной открытоугольной глаукомы // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 19-28.
- Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы // Офтальмология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 54-60.
- Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Шмелёва-Демир О.А. Сравнительная оценка некоторых морфометрических показателей при проведении оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной офтальмоскопии в ранней диагностике глаукомы // Вестник офтальмологии. – 2011. – № 2. – С. 18-20.
- Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Смирнова Т.В. Клиническая оценка основных морфометрических показателей зрительного нерва в ранней диагностике и мониторинге первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома. – 2009. – № 2. – С. 26-28.
- Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., Абдуллин Е.А., Осыховский А.Л., Хохлова А.С. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Клиническая офтальмология. Глаукома. – 2011. – № 4. – С. 162-165.
- Светикова Л.А., Иомдина Е.Н., Киселева О.А. Биомеханические и биохимические особенности корneosклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 105-112.
- Соколов В.А., Леванова О.А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 136-141.
- Фролов М.А. Глаукома как митохондриальная патология // Клиническая офтальмология. Глаукома. – 2011. – № 4. – С. 122.
- Фролов М.А., Слепова О.С., Морозова Н.С. и др. Роль апоптоза в патогенезе глаукомного поражения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Обзор литературы // Офтальмология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 5-10.
- Чердниченко Л.П., Барычева Л.Ю., Берновская А.А. Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 82-85.
- Chen J., Miao Y., Wang X.H., Wang Z. Elevation of p-NR2A (S132) by Cdk5/p35 contributes to retinal ganglion cell apoptosis in a rat experimental glaucoma model // Eye (Lond.). – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 545-553.
- Cordeiro M.F., Migdal C., Bloom P., Fitzke F.W., Moss S.E. Imaging apoptosis in the eye Cell Death Dis // Eye (Lond.). – 2011. – Vol. 5. – P. 545-553.
- De Groef L., Van Hove I., Dekeyser E. et al. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54, № 12. – P. 7756-7763.
- De Groef L., Van Hove I., Dekeyser E. et al. MMPs in the neuroretina and optic nerve: modulators of glaucoma pathogenesis and repair? // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2014. – Vol. 55, № 3. – P. 1953-1964.
- Fan N., Wang P., Tang L., Liu X. Ocular Blood Flow and Normal Tension Glaucoma // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 308505, 7 p.
- Gregory M.S., Hackett C.G., Abernathy E.F., Lee K.S. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-associated retinal ganglion cell death // Arch. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 128, № 6. – P. 724-730.
- Izzotti A., Saccà S.C., Longobardi M., Cartiglia C. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma // Arch. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 128. – P. 724-730.
- Kim, J.W. Effect of Nitric Oxide on the Expression of Matrix Metalloproteinase and Its Association with Migration of Cultured Trabecular Meshwork Cells // Korean J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 66-75.
- Nga A.D., Yap S.L., Samsudin A. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma – a quantitative study // BMC Ophthalmol. – 2014. – Vol. 14. – P. 33.
- Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 2393-2409.
- Seo J.H., Park K.H., Kim Y.J. et al. Differences in the histopathology and matrix metalloproteinase expression in Tenon's tissue of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma // Korean J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 1. – P. 37-42.
- Singh D., Srivastava S.K., Chaudhuri T.K., Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs) // Front. Mol. Biosci. – 2015. – Vol. 2. – P. 19.
- Ster A.M., Popp R.A., Petrisor F.M. et al. The Role of Oxidative Stress and Vascular Insufficiency in Primary Open Angle Glaucoma // Clujul Medical. – 2014. – Vol. 87, № 3. – P. 143-146.
- Zilfyan A.A. Modern Aspects of Glaucoma Pathogenesis Local Factors for Development of Primary Open-Angle Glaucoma Associated with Impairment of Secretory Functions of the Eye Membranes // Glaucoma. – 2013. – Vol. 5. – P. 75-102.

Поступила 06.06.2016.