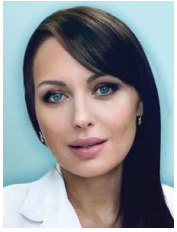
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-198-207

поступила 28.12.20
was received 28.12.20

Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии



М.В. Зуева[1] А.Н. Журавлева[1]
А.Н. Боголепова[2,3]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

[3] ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России
ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(2):198–207**

Необратимое повреждение структуры аксонов и гибель сомы ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и болезни Альцгеймера (БА) развиваются на фоне уже имеющейся клинической манифестации, которой предшествует медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов ГКС. Недавние исследования показывают, что целостность дендритного ветвления ГКС может служить и мишенью нейропротекторной терапии, и чувствительным маркером дегенерации сетчатки при БА и глаукоме. Для разработки методов комплексной нейропротекторной терапии необходимо обосновать мишени и тактику воздействия на дендритное дерево ГКС, ремоделирование которого, по современным представлениям, может быть тесно и антагонистически связано с регенерацией аксона после его повреждения при травмах и нейродегенеративных заболеваниях. ГКС обладают высокой способностью к функциональной модификации. В настоящее время доказана перспективность применения нейропротекторных препаратов и нейротрофинов для поддержания адаптивной пластичности ГКС и восстановления их синаптических контактов на уровне сетчатки и мозга. Понимание особенностей адаптивной пластичности ГКС при БА и глаукоме позволит использовать в доклинических стадиях этих заболеваний технологии, направленные на активацию внутреннего потенциала ремоделирования нейронов, включая модификацию дендритного ветвления ГК и регенерацию их аксонов. Повышение знаний о последовательности и механизмах ранних событий во внутреннем плексиформном слое сетчатки будет способствовать разработке таргетной нейропротекторной терапии и новых технологий для раннего обнаружения ПОУГ, БА и, возможно, других системных и локальных нейродегенеративных состояний.

Ключевые слова: глаукома, болезнь Альцгеймера, сетчатка, дендриты, ганглиозные клетки сетчатки, нейропротекция

Для цитирования: Зуева М.И., Журавлева А.Н., Боголепова А.Н. Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии. *Офтальмология.* 2021;18(2):198–207. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-198-207

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy

M.V. Zueva[1], A.N. Zhuravleva[1], A.N. Bogolepova[2,3]

[1] Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

[2] Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

[3] Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency
Ostrovityanova str., 1, bldg. 10, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):198–207

Irreversible damage to the structure of axons and death of the retinal ganglion cell (RGC) soma in primary open-angle glaucoma (POAG) and Alzheimer's disease (AD) develop against the background of the already existing clinical manifestation, which is preceded by a slow period of progressive loss of synapses and dendrites of the RGCs. Recent studies have shown that the integrity of the RGC's dendritic branching can serve as both a target of neuroprotective therapy and a sensitive marker of retinal degeneration in AD and glaucoma. To develop methods of complex neuroprotective therapy, it is necessary to substantiate the targets and tactics of affecting the dendritic tree of the RGCs, the remodeling of which, according to modern concepts, can be closely and antagonistically related to the regeneration of the axon after its damage in trauma and neurodegenerative diseases. RGCs are highly capable of functional modification. Currently, it has been proven that the use of neuroprotective drugs and neurotrophins is promising for maintaining the adaptive plasticity of RGCs and restoring their synaptic contacts at the level of the retina and brain. Understanding the features of the adaptive plasticity of RGCs in AD and glaucoma will make possible to use technologies to activate the internal potential of neuronal remodeling, including the modification of dendritic branching of RGCs and regeneration of their axons, in the preclinical stages of these diseases. Increasing knowledge about the sequence and mechanisms of early events in the retina's inner plexiform layer will contribute to the development of targeted neuroprotective therapy and new technologies to detect early POAG, AD, and, possibly, other systemic and local neurodegenerative conditions.

Keywords: glaucoma, Alzheimer's disease, retina, dendrites, retinal ganglion cells, neuroprotection

For citation: Zueva M.I., Zhuravleva A.N., Bogolepova A.N. Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(2):198–207. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-198-207

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты [1, 2] и ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире [3]. Отличительной чертой глаукомы является повреждение и потеря ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [4], доказано вовлечение в заболевание высших зрительных центров [5]. Глаукому связывают с повышенным внутриглазным давлением (ВГД) [6, 7], однако даже после приема препаратов, нормализующих ВГД, ГКС продолжают погибать [8]. Понимание характера клеточных изменений, ведущих к смерти ГКС при глаукоме, должно способствовать разработке биомаркеров и технологий для раннего обнаружения и предотвращения этих изменений с целью сохранения зрения.

С другой стороны, болезнь Альцгеймера (БА) остается основной причиной необратимого снижения когнитивных функций, при этом доказано участие сетчатки в этом заболевании (цит. по [9]). Наличие некоторых общих признаков у этих нейродегенеративных состояний позволяет использовать достижения в исследованиях БА и глаукомы в разработке общих принципов ранней диагностики и лечения нейродегенерации, а также в определении чувствительных дифференциально-диагностических критериев.

Оба заболевания являются хроническими, связанными с возрастом нейродегенеративными состояниями. Они характеризуются потерей ГКС, развитием оптической нейропатии и нарушением зрительных функций [10–12]. Отложения бета-амилоида (Ab), являющегося отличительной чертой БА, были обнаружены также в сетчатке пациентов с БА и у животных с моделью БА [13]. Гистологические посмертные исследования сетчатки пациентов с БА показывали неоднозначные результаты: отмечалось и значительное сокращение популяций ГКС [10], и отсутствие выраженных изменений [14]. Однако использование оптической когерентной томографии (ОКТ) впоследствии подтвердило значительную потерю клеток в слое ГКС и истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у пациентов с клиническими проявлениями БА [15, 16]. Доказано участие Ab в развитии апоптоза ГКС при экспериментальной глаукоме [17].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) и БА имеют два варианта течения: более редкий вариант — ассоциированный с генетическим дефектом и ранним

началом, и распространенный вариант — с поздним началом и меньшей привязкой к генетике. При обоих вариантах этапы модификации нервной ткани предопределены генетически, она продолжает развиваться под воздействием полученного сенсорного опыта.

Оба заболевания диагностируют после потери большого количества нейронов, что объясняет низкую результативность терапии. Надежды на повышение эффективности лечения связаны с поиском новых мишеней нейропротекторной терапии и разработкой системы ранней и доклинической диагностики, включающей периферические и местные биомаркеры ранних стадий, в том числе основанные на структурной и функциональной визуализации сетчатки и центральной нервной системы (ЦНС).

АСПЕКТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Основным лечением первичной открытоугольной глаукомы до настоящего времени остается медикаментозное снижение ВГД. Клинические исследования указывают на влияние степени снижения ВГД на улучшение зрительных функций [18]. Поэтому для определения дополнительных мишеней и обоснования новых подходов к терапии ГОН важно понимание влияния ВГД на ГКС, которые существенно различаются по чувствительности в отношении молекулярных механизмов глаукомы [19–21]. При повышении ВГД на моделях глаукомы у грызунов транзиентные (transient) ON-ГКС оказались наиболее чувствительными и демонстрировали более быстрое нарушение структурной организации и функциональной активности по сравнению с другими субпопуляциями ГКС [19, 22].

В недавнем исследовании у мышей в течение двух недель незначительно повышали ВГД с помощью инъекции полистерольных шариков в переднюю камеру [23], чтобы изучить начальные эффекты устойчивой офтальмогипертензии. Запись электрических ответов ГКС осуществляли с помощью мультиэлектродной матрицы. Исследование показало, что размер центра фотопического рецептивного поля (РП) и частота импульсации ГКС при освещении всего поля не зависят от подъема ВГД. Однако временны́е свойства фотопических ответов ГКС в центре РП изменялись под действием ВГД, и особенно значительно была ускорена импульсация в ON-клетках с устойчивым ответом (sustained). Авторы предположили, что ускорение ответов sustained ON-клеток может быть опосредовано эффектами повышенного ВГД на мультисинаптические пути, в частности амакриновые клетки, что согласуется с результатами других исследований [21].

X. Tao и соавт. [23] обращают внимание на то, что на размер центра фотопического РП может влиять изменение структуры дендритного ветвления ГКС и дисфункция синапсов, и обсуждают эту идею в свете данных фундаментальных исследований [19–21]. Однако нарушение временно́й настройки импульсной активности ГКС, наиболее вероятно, обусловлено изменениями входов в ГКС из-за активности нейронов колбочковых и палочковых путей. Причем, по мнению X. Tao и соавт. [23], ускорение активности ГКС может отражать относительную потерю в наиболее медленной цепи, например в синаптических контактах между палочковыми биполярами и амакриновыми клетками AII, которые имеют низкий функциональный порог для возрастания ВГД [21].

У нескольких подтипов ГКС была также обнаружена потеря антагонистического окружения (периферии) РП [23]. Кроме того, под влиянием повышенного ВГД изменялись частота спонтанной активации ГКС (темновой шум), дисперсия интервала между импульсами (спайками) и контрастная чувствительность. Отметим, что поскольку временная настройка фотопических ответов ГКС в центре РП и частота спонтанной импульсации клеток (темновой шум) имеют низкий порог повышения ВГД, они могут являться одними из наиболее ранних изменений сетчатки при развитии глаукомы.

Можно предположить, что ухудшение контрастной чувствительности и у человека при развитии глаукомы будет проявляться только после достижения определенного (критического) уровня повышения ВГД.

Таким образом, в работе было документировано, что индивидуальные физиологические свойства ГКС имеют уникальные пороги функциональной сохранности, связанные с ВГД, и по-разному изменяются при повышении его уровня [23]. У некоторых подтипов ГКС даже незначительное повышение ВГД может вызвать глубокие изменения функции. Различная физиологическая чувствительность субпопуляций ГКС к повышению ВГД может лежать в основе его сложных и неоднозначных эффектов, влияющих на структуру и функцию сетчатки. Показано также, что при экспериментальном хроническом повышении ВГД уменьшается количество олигодендроцитов и возрастает количество клеток микроглии и астроглии [24].

Поскольку контроль ВГД является необходимым, но не достаточным условием для предотвращения прогрессирующей глаукомной оптической нейропатии (ГОН), значительные усилия глаукоматологов направлены в настоящее время на поиск новых методов терапии, не связанных со снижением ВГД. В качестве нейропротекторов широко применяют модификаторы глутаматных путей, поскольку чрезмерная активация ионотропного NMDA- (N-метил-D-аспартат) рецептора глутамата и AMPA- (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) рецептора индуцирует апоптоз ГКС при глаукоме [25, 26] и БА [27]. В лечении БА, болезни Паркинсона (БП), деменции при других видах нейродегенерации используют также препараты, нормализующие кальциевый гомеостаз путем ингибирования тканеспецифических Ca^{++}-каналов, и ингибиторы ацетилхолинэстеразы [28].

L. Guo и соавт. [17] первыми обратили внимание, что следует расширять мишени нейропротекторной терапии глаукомы, направляя лечение на различные

другие клеточные процессы, связанные с патогенезом ГОН, а не только на механизм эксайтотоксичности. В частности, этими авторами подтверждено в исследованиях *in vivo*, что пептид Ab значительно индуцирует апоптоз ГКС и является вероятным медиатором их гибели, вызванной повышением ВГД. Показано также, что нейтрализующие антитела к Ab могут значительно ослаблять апоптоз ГКС при экспериментальной глаукоме. Имеются также свидетельства, что сходные с нейродегенеративными заболеваниями ЦНС патологические механизмы с участием Ab могут приводить к дегенерации сетчатки и потере ГКС не только при глаукоме, но и при возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [11] и пигментном ретините [29].

Предполагается, что комбинированная таргетная терапия, направленная, в том числе на блокирование эффектов Ab, может стать эффективной стратегией лечения глаукомы и, возможно, других заболеваний [17, 30]. С другой стороны, новые нейропротекторные стратегии лечения как глаукомы, так и БА, помимо эксайтотоксичности и Ab, в качестве мишеней для терапевтического вмешательства могут опираться на другие клеточные события, происходящие на ранних стадиях заболеваний и еще до их клинической манифестации. Например, цитопротекторное действие пептидного биорегулятора «Ретиналамин», показанного при глаукоме и возрастной макулярной дегенерации [31], определяется его метаболической активностью. Помимо регуляции процессов перекисного окисления липидов, ретиналамин улучшает внутриклеточный синтез белка, нормализует функции клеточных мембран и способствует оптимизации энергетических процессов. Эти свойства препарата, способствующие сохранности аксонов ГКС в пластической стадии ГОН, могут также представлять интерес в отношении изучения возможности его применения и при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА.

Одним из ранних событий — потенциальных мишеней терапевтических стратегий — является синаптический прунинг, который характеризуется потерей синапсов и обрывом дендритов ГКС, нарушающий синаптические связи между нейронами и передачу зрительной информации от ГКС в мозг. Применение препаратов и технологий, способствующих сохранению или восстановлению дендритного ветвления ГКС, представляется важным аспектом таргетной терапии [32].

В связи с этим нами планируется масштабное исследование относительно воздействия ретиналамина на архитектуру и функцию сетчатки, ее пластичность и конкретно на морфофункциональные аспекты, характеризующие дендритное и синаптическое ремоделирование во внутреннем плексиформном слое сетчатки.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ И ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография позволяют диагностировать БА по выявлению отложений амилоидных бляшек (Ab) и потери ГКС [33, 34], что, однако, отражает уже развитые изменения в сетчатке, не имеющие отношения к доклинической диагностике. В то же время нейроны претерпевают медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов задолго до гибели сомы [35]. Визуализация этих тонких структурных изменений современными методами морфометрии в сочетании с косвенной оценкой синаптического прунинга (элиминация синапсов и обрезка, обрыв дендритов и аксонов), по нашему мнению, может явиться базой для разработки комплексных биомаркеров ранних событий, характеризующих нейродегенеративные заболевания, в частности, маркеров доклинической диагностики и дифференциальной диагностики глаукомы и БА.

Важно отметить, что у больных БА *in vivo* визуализация ранних изменений отростков нейронов и синаптического прунинга в областях ЦНС, где они наиболее характерны (гиппокамп, энторинальная кора), весьма проблематична. Поэтому при изучении экспериментальных моделей и больных с БА и других нейродегенеративных заболеваний ЦНС особенно перспективно использование сетчатки как объекта неинвазивных исследований при заболеваниях головного мозга [13, 36, 37].

Снижение сложности ветвления дендритов ГКС развивается также при хронической дегенерации ГКС при глаукоме [38–40]. Упрощение дендритного ветвления и потеря синапсов в моделях глаукомы сходны с изменениями, характерными для БА [35, 41]. Предполагается, что нарушение синаптических контактов ГКС — наиболее ранний признак изменений в сетчатке не только в развитии БА [35], но и при других нейродегенеративных состояниях [42]. Потеря синапсов и синаптических контактов между нейронами, по-видимому, составляет наиболее ранние события при заболеваниях сетчатки разного генеза [43].

Отметим, что ретракция дендритов ГКС и ослабление синаптических контактов происходят уже на доперимметрической стадии глаукомы, то есть до того, как доступные в настоящее время методы морфометрии смогут достоверно установить их наличие. Современные технологии диагностики глаукомы, несмотря на высокие возможности, пока не обладают биомаркерами для надежной оценки ранних клеточных событий в ГОН. Без надежной ранней диагностики признаков ремоделирования в сетчатке нейропротекция может опоздать и потому оказаться недостаточно эффективной для восстановления функциональной нейронной цепи.

В публикации P.A Williams и соавт. [9] было впервые высказано предположение, что целостность дендритов ГКС может служить чувствительным маркером дегенерации нейронов головного мозга при БА. На модели амилоидной патологии ЦНС у мышей Tg2576 этими исследователями обнаружено, что целостность дендритов ГКС значительно снижена у мышей Tg2576 по сравнению с контрольными мышами дикого типа соответствующего возраста, причем в отсутствие значительной

потери сомы ГКС и выраженных изменений дендритов в пирамидных нейронах CA1 гиппокампа. В этой модели БА у мышей атрофия дендритов ГКС предшествовала потере сомы клеток, что может быть связано с накоплением Ab [9]. Поскольку дендриты ГКС ограничены внутренним плексиформным слоем сетчатки (ВПС), визуализацию этого слоя с помощью современных технологий оптической когерентной томографии (ОКТ) может обеспечить чувствительный морфологический биомаркер для мониторинга нейронного повреждения при БА. Отметим, однако, что в одной из работ животных исследовали в возрасте 14 месяцев, когда у них уже развился значительный когнитивный дефицит [9]. Поэтому остается актуальным вопрос, насколько эффективным будет доклиническая диагностика БА по признакам нарушения дендритного ветвления ГКС у человека с отсутствием клинических признаков заболевания и выраженного ослабления когнитивных функций.

Сетчатку нередко используют в качестве объекта для изучения клинической стадии БА, но основное внимание до настоящего времени уделялось потере сомы ГКС. Гибель ГКС может происходить относительно поздно в процессе болезни [14], хотя некоторые исследователи сообщали о потере до 47 % ГКС парафовеально у больных БА [10]. В сетчатке мышей Tg с моделью амилоидной патологии существенное отложение APP описано в слое ГКС и внутреннем ядерном слое сетчатки, но без формирования амилоидных бляшек [44]. Известно также, что Ab может откладываться в наружных слоях сетчатки в процессе старения, что связывают с возрастной дегенерацией фоторецепторов [45]. В сетчатке пожилых людей отложения Ab были обнаружены в друзах, что, как считается, может индуцировать начало ВМД [46].

Аксоны ГКС миелинизируются только после вхождения в зрительный нерв, а в сетчатке происходит энергоемкое не сальтаторное распространение импульса [47]. Поэтому дендриты и внутриретинальные компартменты аксонов содержат большое количество митохондрий [48]. Нарушение структуры митохондрий приводит к энергетическому истощению синапсов в дендритном дереве [49]. В соответствии с этим полагают, что нарушение структуры митохондрий может являться одним из механизмов, с помощью которых отложение Ab приводит к обрыву дендритов [9].

ДЕНДРИТНЫЕ ВЕТВЛЕНИЯ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ

Формирование дендритных ветвлений при созревании ЦНС

В процессе развития ЦНС формирование точных и функциональных нейронных цепей происходит через период образования множества синаптических контактов между сотнями тысяч дифференцирующихся нейронов и дальнейшего уточнения нейронных сетей. Правильный рост дендритов имеет решающее значение для функционирования нервной системы. Формирование дендритных ветвлений в развивающемся мозге управляется различными клеточными и молекулярными механизмами [50]. Нейротрофические факторы задействованы почти на всех уровнях синаптической пластичности, а роль нейротрофинов в росте аксонов и дендритов и дифференциации нейронов ЦНС связывают с тем, что они медиируют эффекты зависимой от активности нейронов синаптической пластичности [50]. Рост дендритов в процессе созревания головного мозга является очень динамичным и чувствительным к сигналам окружающей среды, включая управляющие молекулы и активность нейронов.

Известно, что во время постнатального развития происходит процесс глубокой реконструкции изначально установившейся системы синаптических соединений. Синаптическая пластичность и созревание сетчатки обеспечиваются механизмом, зависимым от активности нейронов, в частности, ретинальными волнами (высоко коррелированные периодические взрывы импульсации ганглиозных клеток). Согласно физиологическим механизмам, лежащим в основе кортикальной пластичности, ретинальные волны управляют перестройкой синаптических контактов через «правило обучения Хебба» [51]. Несмотря на то что этапы модификации нервной ткани предопределены генетически, она продолжает развиваться под воздействием полученного сенсорного опыта.

Активность нейронов оказывает влияние на формирование определенных паттернов дендритных разветвлений, при этом доказана интегральная роль дендритов в зависимом от активности развитии нейронных цепей в ЦНС (цит. по [52]). С другой стороны, на доклинических и ранних стадиях дегенеративных заболеваний в зрелом мозге и сетчатке также развиваются пластические анатомические и функциональные изменения, направленные на защиту и сохранение структуры и функции нервной ткани, которые характеризуют адаптивную пластичность ЦНС [53, 54]. На более развитых стадиях нейродегенеративных состояний изменения носят характер неадаптивной пластичности [55]. Учитывая эти данные, мы можем предположить, что зависимая от активности адаптивная нейропластичность является, по крайней мере, одним из факторов, управляющих синаптическим прунингом во внутренней сетчатке.

Модификация дендритных ветвлений при нейродегенеративных заболеваниях

Раннюю стадию различных нейродегенеративных заболеваний характеризуют потеря синапсов и тонкие изменения в структурной организации нейритов, которые приводят к синаптическому прунингу и потере дендритов, а в итоге к дисфункции нейронных сетей и гибели клеток. Зависимая от нейронной активности адаптивная пластичность может определять потерю терминалей аксонов, дендритов ГКС [56, 57] и отростков нейронов латерального коленчатого тела при глаукоме [58]. Более

того, адаптивная пластичность может лежать в основе описанного в литературе феномена начального возрастания сложности дендритного ветвления при экспериментальной глаукоме [59].

R.N. El-Danaf и A.D. Huberman обнаружили, что субпопуляции ГКС, у которых бóльшая часть дендритных отростков формирует контакты в OFF-подслое ВПС, претерпевают наибольшие изменения в ранней стадии глаукомы, в то время как ГКС, направляющие большинство дендритов в ON-подслой, позднее изменяют структуру ветвления. Кроме того, по данным этих авторов, дендритная структура светочувствительных меланопсин-содержащих ГКС (M1), которые посылают дендриты в OFF подслой ВПС, также претерпевает значительные изменения уже через 1 неделю после экспериментального повышения ВГД. Важно также, что ГКС, у которых изменения структуры наиболее рано проявляются в развитии ГОН, умирают также одними из первых [20].

В другой работе повышение ВГД при моделировании глаукомы у грызунов уже через 2 недели индуцировало изменение структурной организации и функции ГКС, причем в неодинаковой степени для различных популяций нейронов [19]. Транзиентные (transient) ON-ГКС оказались наиболее чувствительными и демонстрировали более быстрое нарушение организации дендритного ветвления и функциональной активности по сравнению с другими субпопуляциями ГКС.

Эти исследования свидетельствуют, что некоторые подтипы ГКС значительно изменяют структуру дендритного ветвления после очень кратковременной индукции повышенного ВГД. То есть существуют специфические структурные особенности у разных клеточных типов сетчатки, которые могут действовать как ключевые факторы, вовлеченные в прогрессирование глаукомы. Знание этих особенностей может помочь в разработке специфических маркеров и методов диагностики ранних структурных и функциональных изменений в сетчатке при развитии ГОН и новых методов лечения глаукомы.

Связь дендритной пластичности и регенерации аксонов

Поскольку в развитии глаукомы снижение сложности дендритного дерева предшествует необратимому повреждению структуры аксонов и гибели сомы ГКС, поддержание дендритной архитектуры рассматривается сегодня как важная нейропротекторная стратегия для поддержания функциональной сохранности ГКС и предотвращения их потери при глаукоме. Предполагается поэтому, что нейропротекцию следует применять в сочетании с методами, стимулирующими регенерацию дендритов и предотвращающими их потери, разработке которых в настоящее время уделяется большое внимание. В литературе имеются сообщения о том, что ганглиозные и биполярные клетки сетчатки обладают внутренним потенциалом регенерации дендритов после повреждения [60].

Значительный интерес представляет недавно высказанная гипотеза, согласно которой обрезка дендритов — не побочный признак последующей гибели ГКС, а важный механизм, стимулятор, необходимый для ускорения регенерации аксонов [42]. Следовательно, терапия, направленная на сохранение дендритов, может быть не идеальной стратегией для восстановления функциональной нейронной сети при повреждении ЦНС. Недавнее исследование на рыбках данио (Danio), обладающих высокой регенеративной способностью, обнаружило, что после повреждения зрительного нерва ретракция дендритов ГКС у них происходит перед возобновлением роста аксонов, а подавление обрезки дендритов при повреждении сетчатки нарушает регенерацию аксонов [61]. В этой работе повреждение зрительного нерва вызывало первоначально быструю потерю синапсов и дегенерацию дендритов, а регенерация аксонов начиналась значительно позже, уже после документации обширной потери синапсов и ухудшения дендритной архитектуры. Отрастающие аксоны реиннервировали свои целевые нейроны в головном мозге, и только после этого в сетчатке инициировался повторный рост дендритов и восстановление функциональной нейронной цепи с восстановлением зрения [61]. Таким образом, даже у позвоночных нейроны, спонтанно регенерирующие свои аксоны и дендриты, сначала втягивают свои дендриты и упрощают их ветвление после повреждения аксонов, подобно тому, как это происходит у млекопитающих, и только потом регенерируют отростки. Это предполагает существование антагонистического и взаимозависимого взаимодействия аксонов и дендритов, по крайней мере, у рыбок данио.

Авторы данного исследования изучали также, влияет ли сдерживание ретракции и потери дендритов на регенерацию аксонов, сосредоточив внимание на киназе mTOR — мишени иммунодепрессанта рапамицина, регулирующего клеточный рост и выживание. Киназа mTOR считается ключевым игроком в регенерации аксонов ГКС у рыбок данио и млекопитающих, а также участвует и в развитии, и в регенерации дендритов [61]. mTOR временно активируется в ГКС рыбок данио после повреждения зрительного нерва. Ингибирование mTOR с помощью интравитреальных инъекций рапамицина приводило к сохранению синапсов и дендритов сразу после повреждения зрительного нерва, и это являлось причиной неудачи восстановления иннервации зрительным нервом тектума. В другой работе сообщалось о сдерживающем влиянии роста дендритов на регенерацию аксонов у нематоды *C. elegans* [62].

Эти наблюдения указывают на антагонистическую реципрокность между регенерацией аксонов и дендритным ремоделированием после повреждения.

A. Beckers и L. Moons [42] обращают внимание, что во время развития и созревания сетчатки существует четкий порядок событий в процессе роста нейронных отростков. Новорожденные ГКС сначала проецируют

аксоны в мозг, и только после того, как они создадут контакт со своей мишенью в мозге, в ВПС появляются дендриты ГКС, создающие контакты с биполярными и амакриновыми клетками. Считается вероятным, что опосредованный этими контактами или связанный с мембранным потенциалом сигнал от амакриновых клеток вызывает переключение от аксонального к дендритному режиму роста. При повреждении зрительного нерва у взрослых рыбок данио первоначальное сокращение дендритов ГКС может способствовать переключению режима дендритного роста на аксональный режим, по аналогии со сценарием в период развития, по которому регенерация аксонов имеет приоритет над ростом дендритов.

Гипотеза о механизме, лежащем в основе конкурирующего роста дендритов и аксонов

Предполагается, что и во время развития ЦНС, и при дегенерации мозга и сетчатки снижение уровня доступной энергии внутри компартментов нейрона не позволяет ему одновременно регенерировать аксон и обеспечивать структурную и функциональную сохранность дендритов [42]. И этот феномен A. Beckers и L. Moons [42] считают наиболее вероятным механизмом антагонистического взаимодействия между ростом аксонов и дендритов, поскольку для роста и регенерации аксона требуется огромное количество энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ), который продуцируется в основном митохондриями, скапливающимися в конусах активного роста аксона. Повреждение аксонов приводит к высокому локальному спросу на энергию. Однако повреждение аксона вызывает деполяризацию митохондрий, их дисфункцию и истощение энергии в аксональном компартменте нейронов. Перемещение митохондрий из других компартментов клетки к месту повреждения могло бы устранить дефицит энергии и позволить сформировать конус роста и инициировать отрастание аксона [63]. В частности, показано, что в периферической нервной системе, способной регенерировать аксоны даже у млекопитающих, митохондриальный транспорт усиливается после повреждения аксонов [64]. Однако в ЦНС млекопитающих митохондрии подвижны только в период развития, но становятся неподвижными в зрелых нейронах, что становится критичным для областей клетки, имеющих высокие метаболические потребности.

Поскольку при снижении функциональной активности нейронов увеличивается подвижность митохондрий, предполагается, что митохондриальная подвижность в возбуждающих нейронах ЦНС здоровых взрослых млекопитающих блокируется потенциалом действия, возможно, из-за притока ионов кальция, и она будет усиливаться при снижении синаптической или нейрональной активности [65]. В соответствии с этим ретракция дендритов и потеря синапсов [61], возникающая после повреждения аксонов у рыбок данио, может приводить к снижению синаптического входа и, следовательно, к высвобождению митохондрий внутри компартмента «сома — дендриты», которые затем перемещаются в конус роста аксонов и стимулируют их регенерацию [42].

A. Beckers и L. Moons [42] предполагают, что если в дальнейших исследованиях будет подтверждено, что ремоделирование дендритов обеспечивает аксон энергией для его выживания и регенерации, будет возможен серьезный сдвиг в фокусе исследований, посвященных этой проблеме, и поиску новых стратегий терапии. Эти авторы также предполагают, что от тактики защиты дендритов после повреждения аксонов придется отказаться, так как она может помешать перемещению митохондрий и восстановлению аксонов, хотя они не исключают влияние на регенерацию аксона и других процессов, способствующих распределению энергетических ресурсов в клетке.

У млекопитающих сокращение дендритов после повреждения аксонов ГКС является подготовительным этапом, необходимым для индукции регенерации аксонов, которая не происходит в сетчатке взрослого из-за отсутствия необходимых факторов роста и сильно тормозящей среды [42]. Однако данные литературы говорят о потенциальной возможности использования нейротрофических факторов для индукции регенерации аксонов ГКС зрелой сетчатки. Показано, например, что интравитреальное введение цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) способствует регенерации аксонов у мышей после аксотомии [66]. Более того, она сопровождается более значительным сокращением длины дендритов и упрощением сложности их ветвления по сравнению с одной только аксотомией без введения CNTF. С другой стороны, описаны нейропротекторные свойства нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и его защитное воздействие на дендриты [67–70]. Сообщалось, что BDNF предотвращал гибель ГКС после аксотомии у лабораторных животных [69] и снижал потерю дендритов ГКС при повреждении зрительного нерва [71, 72].

Следовательно, применение BDNF может предотвращать гибель ГКС и их аксонов, при этом способствуя и сохранности дендритного ветвления, что предполагает альтернативные механизмы его нейропротекторных эффектов, или влияние на другие (наиболее ранние) события в развитии нейродегенеративного процесса в сетчатке. Косвенным подтверждением такой возможности считают результаты недавней работы, показавшей, что на культивированной сетчатке взрослых мышей добавление BDNF заметно снижает дегенерацию дендритов, даже если его применение отложено на 3 дня после пересадки сетчатки [73]. Тот факт, что защитный эффект BDNF проявляется даже после отсроченного применения, говорит о перспективе его применения для лечения медленно протекающих нейродегенеративных расстройств, таких как глаукома [73].

Таким образом, фундаментальные исследования объективно обосновывают использование нейротрофинов

и разнообразных других технологий активации адаптивной пластичности сетчатки в комплексных стратегиях нейропротекции, в том числе направленных на управление ремоделированием дендритов ГКС для достижения успехов в восстановлении контактов нейронов и регенерации их аксонов после повреждения при травмах и дегенеративных заболеваниях.

Актуальным является расширение научных представлений о том, какие факторы роста и на каких стадиях нейродегенеративного процесса следует применять для поддержания ГКС, и следует ли для этого стремиться предотвращать ретракцию и потерю дендритов, или, наоборот, упрощение дендритного ветвления ГКС будет компенсировать потерю доступной для аксона энергии и поддерживать регенерацию аксонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признаки хронической нейродегенерации, ведущей к необратимому повреждению структуры аксонов и гибели сомы ГКС при глаукоме и БА, развиваются на фоне уже имеющейся клинической манифестации. Этому предшествует медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов ГКС, нарушающих не только синаптические связи между нейронами, но и передачу зрительной информации от ГКС в мозг. Целостность дендритного ветвления ГКС может служить и мишенью нейропротекторной терапии, и чувствительным маркером дегенерации при БА и глаукоме. С другой стороны, при разработке методов комплексной нейропротекторной терапии необходимо обосновать мишени и тактику воздействия на дендритное дерево ГКС, ремоделирование которого, по современным представлениям, может быть тесно связано с регенерацией аксона после его повреждения при травмах и нейродегенеративных заболеваниях.

В настоящее время доказана перспективность применения нейропротекторных препаратов и нейротрофинов для поддержания адаптивной пластичности ГКС и восстановления их синаптических контактов на уровне сетчатки и латерального коленчатого тела. Однако актуальным остается расширение научных представлений о мишенях нейропротекторного воздействия и о том, какие факторы роста и на каких стадиях нейродегенеративного процесса следует применять для поддержания ГКС. Необходимо определить роль нейротрофических факторов в лечении дегенеративных заболеваний сетчатки и обосновать сроки и условия их применения.

ГКС обладают высокой способностью к функциональной модификации. Понимание особенностей адаптивной пластичности ГКС при БА и глаукоме позволит использовать в доклинических стадиях этих заболеваний технологии, направленные на активацию внутреннего потенциала ремоделирования нейронов, включая модификацию дендритного ветвления ГКС и регенерацию их аксонов. Повышение знаний о последовательности и механизмах ранних событий во внутреннем плексиформном слое сетчатки будет способствовать разработке новых технологий для раннего обнаружения ПОУГ, БА и, возможно, других системных и локальных нейродегенеративных состояний.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Зуева М.В. — концепция, анализ литературы, написание текста;
Журавлева А.Н. — концепция, анализ литературы, редактирование;
Боголепова А.Н. — анализ и научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90:262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
3. Tham Y.-Ch., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng Ch-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:39–57. DOI: 10.1016/s1350-9462(98)00014-7
5. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res.* 2008;173:465–478. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01132-1
6. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1989;107:186–188. DOI: 10.1016/0002-9394(89)90221-3
7. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:421–425. DOI: 10.1111/aos.12203
8. No authors listed The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma: collaborative normal-tension glaucoma study group. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;126:498–505. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00272-4
9. Williams P.A., Thirgood R.A., Oliphant H., Frizzati A., Littlewood E., Votruba M., Good M.A., Williams J., Morgan J.E. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2013;34(7):1799–1806. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.006
10. Blanks J.C., Schmidt S.Y., Torigoe Y., Porrello K.V., Hinton D.R., Blanks R.H. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol. Aging.* 1996;17:385–395. DOI: 10.1016/0197-4580(96)00009-7
11. Johnson L.V., Leitner W.P., Rivest A.J., Staples M.K., Radeke M.J., Anderson D.H. The Alzheimer's A beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:11830–11835. DOI: 10.1073/pnas.192203399
12. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. Alzheimer's disease: cerebral glaucoma? *Medical Hypotheses.* 2010;74(6):973–977. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.12.019
13. Koronyo-Hamaoui M., Koronyo Y., Ljubimov A.V., Miller C.A., Ko M.K., Black K.L., Schwartz M., Farkas D.L. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage.* 2011;54,204–217. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.020
14. Curcio C.A., Drucker D.N. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann. Neurol.* 1993;33:248–257. DOI: 10.1002/ana.410330305
15. Paquet C., Boissonnot M., Roger F., Dighiero P., Gil R., Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2007;420:97–99. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.02.090
16. Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Журавлева А.Н. Коморбидность болезни Альцгеймера и геронтоофтальмологических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(9):17–22. [Bogolepova A.N., Makhnovich E.V., Zhuravleva A.N. Comorbidity of Alzheimer's disease and gerontophtalmic pathology. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(9):17–22 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911909117
17. 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;104:13444–13449. DOI: 10.1073/pnas.0703707104
18. The AGIS Investigator. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am. J. Ophthalmol.* 2000;130:429–440. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9
19. Della Santina L., Inman D.M., Lupien C.B., Horner P.J., Wong R.O. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2013;33:17444–17457. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
20. El-Danaf R.N., Huberman A.D. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J Neurosci.* 2015;35(6):2329–2343. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015
21. Sabharwal J., Seilheimer R.L., Tao X., Cowan C.S., Frankfort B.J., Wu S.M. Elevated IOP alters the space–time profiles in the center and surround of both ON and OFF

RGCs in mouse. *Proc Natl Acad Sci* U.S.A. 2017;114:8859–8864. DOI: 10.1073/pnas.1706994114
22. Della Santina L., Ou Y. Who's lost first? Susceptibility of retinal ganglion cell types in experimental glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2017;158:43–50. DOI: 10.1016/j.exer.2016.06.006
23. Tao X., Sabharwal J., Seilheimer R.L., Wu S.M., Frankfort B.J. Mild Intraocular Pressure Elevation in Mice Reveals Distinct Retinal Ganglion Cell Functional Thresholds and Pressure-Dependent Properties. *J. Neurosci.* 2019;39(10):1881–1891. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2085-18.2019
24. Son J.L., Soto I., Oglesby E., Lopez-Roca T., Pease M. E., Quigley H.A., March-Armstrong N. Glaucomatous optic nerve injury involves early astrocyte reactivity and late oligodendrocyte loss. *Glia.* 2010;58(7):780–789. DOI: 10.1002/glia.20962
25. Guo L., Salt T.E., Maass A., Luong V., Moss S.E., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:626–633. DOI: 10.1167/iovs.05-0754
26. Sladek A.L., Nawy S. Ocular Hypertension Drives Remodeling of AMPA Receptors in Select Populations of Retinal Ganglion Cells. Front. *Synaptic Neurosci.* 2020;12:30. Published 2020 Jul 24. DOI: 10.3389/fnsyn.2020.00030
27. Farlow M.R. NMDA receptor antagonists: a new therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Geriatrics.* 2004;59:22–27.
28. Prati F., Cavalli A., Bolognesi M.L. Navigating the chemical space of multitarget-directed ligands: from hybrids tofragments in Alzheimer's disease. *Molecules.* 2016;21(4):Article 466, 12 p. DOI: 10.3390/molecules21040466
29. Loffler K.U., Edward D.P., Tso M.O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest. Ophthalmol. Visual. Sci.* 1995;36:24–31.
30. Salt T.E., Nizari S., Cordeiro M.F., Russ H., Danysz W. Effect of the Ab Aggregation Modulator MRZ-99030 on Retinal Damage in an Animal Model of Glaucoma. *Neurotox Res.* 2014;26:440–446. DOI: 10.1007/s12640-014-9488-6
31. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Опыт применения «Ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости.* 2013;6(2):45–49. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florentseva S.S. Experience of using "Retinalamin" in the treatment of glaucomatous neuroopticopathy and age-related macular degeneration. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2013;6(2):45–49 (In Russ.)].
32. Morquette J.B., Di Polo A. Dendritic and synaptic protection: is it enough to save the retinal ganglion cell body and axon? *J. Neuroophthalmol.* 2008;28:144–154. DOI: 10.1097/wno.0b013e318177edf0
33. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A., Wang Y., Blomqvist G., Holt D.P., Bergstrom M., Savitcheva I., Huang G.F., Estrada S., Ausen B., Debnath M.L., Barletta J., Price J.C., Sandell J., Lopresti B.J., Wall A., Koivisto P., Antoni G., Mathis C.A., Langstrom B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004;55:306–319. DOI: 10.1002/ana.20009
34. McEvoy L.K., Brewer J.B. Quantitative structural MRI for early detection of Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10:1675–1688. DOI: 10.1586/ern.10.162
35. Selkoe D.J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science.* 2002;298:789–791. DOI: 10.1126/science.1074069
36. Cordeiro M.F., Guo L., Coxon K.M., Duggan J., Nizari S., Normando E.M., Sensi S.L., Sillito A.M., Fitzke F.W., Salt T.E., Moss S.E. Imaging multiple phases of neurodegeneration: a novel approach to assessing cell. *Cell Death Dis.* 2010;1:3. DOI: 10.1038/cddis.2009.3
37. Koronyo Y., Salumbides B.C., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. Alzheimer's disease in the retina: imaging retinal aß plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener. Dis.* 2012;10:285–293. DOI: 10.1159/000335154
38. Morgan J.E., Datta A.V., Erichsen J.T., Albon J., Boulton M.E. Retinal ganglion cell remodelling in experimental glaucoma. *Adv Exp Med Biol.* 2006;572:397–402. DOI: 10.1007/0-387-32442-9_56
39. Weber A.J., Kaufman P.L., Hubbard W.C. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998;39:2304–2320.
40. Williams P.A., Piechota M., von Ruhland C., Taylor E., Morgan J.E., Votruba M. Opa1 is essential for retinal ganglion cell synaptic architecture and connectivity. *Brain.* 2012;135:493–505. DOI: 10.1093/brain/awr330
41. Scheff S.W., Price D.A., Schmitt F.A., Mufson E.J. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging.* 2006;27:1372–1384. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012. Epub 2005 Nov 9.
42. Beckers A., Moons L. Dendritic shrinkage after injury: a cellular killer or a necessity for axonal regeneration? *Neural Regen Res.* 2019;14(8):1313–1316. DOI: 10.4103/1673-5374.253505
43. O'Brien J., Bloomfield S.A. Plasticity of Retinal Gap Junctions: Roles in Synaptic Physiology and Disease. *Ann. Rev. Vis. Sci.* 2018;4:79–100. DOI: 10.1146/annurev-vision-091517-034133
44. Dutescu R.M., Li Q.X., Crowston J., Masters C.L., Baird P.N., Culvenor J.G. Amyloid precursor protein processing and retinal pathology in mouse models of Alzheimer's disease. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009;247:1213–1221. DOI: 10.1007/s00417-009-1060-3
45. Lee V., Rekhi E., Hoh Kam J., Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta. *Neurobiol. Aging.* 2012;33:2382–2389. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.002
46. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2011;30:217–238. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.02.004
47. Osborne N.N. Pathogenesis of ganglion "cell death" in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Prog. Brain Res.* 2008;173:339–352. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01124-2
48. Wang L., Dong J., Cull G., Fortune B., Cioffi G.A. Varicosities of intraretinal ganglion cell axons in human and nonhuman primates. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:2–9. DOI: 10.1167/iovs.02-0333
49. Calkins M.J., Manczak M., Mao P., Shirendeb U., Reddy P.H. Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20:4515–4529. DOI: 10.1093/hmg/ddr381
50. McAllister A.K. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS).* 2001;58(8):1054–1060. DOI: 10.1007/PL00000920
51. Зуева М.В. Созревание и пластичность зрительной системы: нейрогенез, синаптогенез и миелиногенез. I. Сетчатка и ретино-геникулятные проекции. *Вестник офтальмологии.* 2012;128(3):37–41. [Zueva M.V. Maturation and plasticity of visual system: neurogenesis, synaptogenesis, and myelogenesis. Report 1. Retina and retinogeniculate projections. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2012; 128(3):37–41 (In Russ.)].
52. McAllister A.K. Cellular and Molecular Mechanisms of Dendrite Growth. *Cerebral Cortex.* 2020;10(10):963–973. DOI: 10.1093/cercor/10.10.963
53. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017;298:137–147. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.001
54. Gidday J.M. Adaptive Plasticity in the Retina: Protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Conditioning Medicine.* 2018;1(2):85–97.
55. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A., Monti D., Capri M., Salvioli S. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. Front. Med., 12 March 2018, DOI: 10.3389/fmed.2018.00061
56. Jakobs T.C., Libby R.T., Ben Y., John S.W., Masland R.H. Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type specific in DBA/2J mice. *J. Cell Biol.* 2005;171:313–325. DOI: 10.1083/jcb.200506099
57. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;40:364–368. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
58. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yucel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. Vis. Res. 2011;51(2):243–250. DOI: 10.1016/j.visres.2010.08.003
59. Kalesnykas G., Oglesby E.N., Zack D.J., Cone F.E., Steinhart M.R., Tian J., Pease M.E., Quigley H.A. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. Invest *Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3847–3857. DOI: 10.1167/iovs.12-9712
60. Agostinone J., Alarcon-Martinez L., Gamlin C., Yu W.Q., Wong R.O.L., Di Polo A. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. *Brain.* 2018;141:1963–1980. DOI: 10.1093/brain/awy142
61. Beckers A., Van Dyck A., Bollaerts I., Van Houcke J., Lefevere E., Andries L., Agostinone J., Van Hove I., Di Polo A., Lemmens K., Moons L. An antagonistic axon-dendrite interplay enables efficient neuronal repair in the adult Zebrafish central nervous system. *Mol Neurobiol.* 2018 56(5):3175–3192. DOI: 10.1007/s12035-018-1292-5
62. Chung S.H., Awal M.R., Shay J., McLoed M.M., Mazur E., Gabel C.V. Novel DLK-independent neuronal regeneration in Caenorhabditis elegans shares links with activity-dependent ectopic outgrowth. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:E2852–2860. DOI: 10.1093/brain/awy142
63. Han S.M., Baig H.S., Hammarlund M. Mitochondria localize to injured axons to support regeneration. *Neuron.* 2016;92:1308–1323. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.11.025
64. Mar F.M., Simoes A.R., Leite S., Morgado M.M., Santos T.E., Rodrigo I.S., Teixeira C.A., Misgeld T., Sousa M.M. CNS axons globally increase axonal transport after peripheral conditioning. *J Neurosci.* 2014;34:5965–5970. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4680-13.2014
65. Cai Q., Sheng Z.H. Mitochondrial transport and docking in axons. *Exp Neurol.* 2009;218:257–267. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.03.024
66. Drummond E.S., Rodger J., Penrose M., Robertson D., Hu Y., Harvey A.R. Effects of intravitreal injection of a Rho-GTPase inhibitor (BA-210), or CNTF combined with an analogue of cAMP, on the dendritic morphology of regenerating retinal ganglion cells. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32:391–402. DOI: 10.3233/RNN-130360
67. McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C. Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. *Neuron.* 1996;17:1057–1064. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80239-1
68. Lom B., Cohen-Cory S. Brain-derived neurotrophic factor differentially regulates retinal ganglion cell dendritic and axonal arborization in vivo. *J. Neurosci.* 1999;19:9928–9938. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-22-09928
69. Rauskolb S., Zagrebelsky M., Dreznjak A., Deogracias R., Matsumoto T., Wiese S., Erne B., Sendtner M., Schaeren-Wiemers N., Korte M., Barde Y-A. Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth. *J. Neurosci.* 2010;30:1739–1749. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5100-09.2010
70. Di Polo A., Aigner L.J., Dunn R.J., Bray G.M., Aguayo A.J. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Muller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998;95:3978–3983. DOI: 10.1073/pnas.95.7.3978

71. Weber A.J., Harman C.D. BDNF preserves the dendritic morphology of alpha and beta ganglion cells in the cat retina after optic nerve injury. *Invest. Ophth. Vis. Sci.* 2008;49:2456–2463. DOI: 10.1167/iovs.07-1325
72. Rodger J., Drummond E.S., Hellstrom M., Robertson D., Harvey A.R. Long-term gene therapy causes transgene-specific changes in the morphology of regenerating retinal ganglion cells. *PLoS One.* 2012;7:e31061. DOI: 10.1371/journal.pone.0031061
73. Binley K.E., Ng W.S., Barde Y.-A., Song B., Morgan J.E. Brain-derived neurotrophic factor prevents dendritic retraction of adult mouse retinal ganglion cells. *Eur. J. Neurosci.* 2016;44:2028–2039. DOI: 10.1111/ejn.13295

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зуева Марина Владимировна
доктор биологических наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
http://orcid.org/0000-0002-0161-5010

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журавлева Анастасия Николаевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
http://orcid.org/0000-0001-8381-2124

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства
Боголепова Анна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, руководитель отдела когнитивных нарушений
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117997, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-6327-3546

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
Doctor of biological sciences, Professor, head of the Department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
http://orcid.org/0000-0002-0161-5010

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zhuravleva Anastasiia N.
PhD, researcher, Glaucoma department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
http://orcid.org/0000-0001-8381-2124

Pirogov Russian National Research Medical University
Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies
Bogolepova Anna N.
MD, Professor of the Neurology department, head of the cognitive impairment Department
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
Ostrovityanova str., 1/10, Moscow, 117997, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-6327-3546