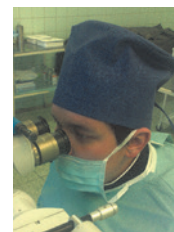


Роль апоптоза в патогенезе глаукомного поражения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме.

Обзор литературы

М. А. Фролов¹Н. С. Морозова¹Дж. Н. Ловпаче²А. М. Фролов¹О. С. Слепова²

¹ Кафедра глазных болезней, медицинский факультет, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия

² ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен вопросу исследования молекулярных механизмов программированной клеточной гибели или процессу апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме. В качестве одного из главных патогенетических факторов при данной патологии выступает потеря ганглиозных клеток сетчатки. Их гибель происходит вследствие апоптоза — сложно регулируемого, программируемого суицидального механизма. Рассмотрены два основных пути апоптоза, которые описаны в литературе — Fas-опосредованный и Bcl-2-зависимый или митохондриальный. Представлено существование этих путей и их регуляторов во многих органах и тканях, в том числе, в сетчатке и зрительном нерве. На основании анализа отечественной и зарубежной литературы отражен современный взгляд на этапы развития данного процесса при глаукоме. Глубокое понимание механизмов реализации апоптоза и их регуляции может способствовать разработке новых фармакологических методов профилактики и лечения глазных заболеваний.

Ключевые слова: апоптоз, программируемая клеточная гибель, глаукома, зрительный нерв, сетчатка, глаукомная оптическая нейропатия

ABSTRACT

M. A. Frolov, O. S. Slepova, N. S. Morozova, Dz. N. Lovpache, A. M. Frolov

Role of apoptosis in the pathogenesis of glaucomatous optic nerve damage during primary open-angle glaucoma

This work is devoted to the study of the molecular mechanisms of programmed cell death or apoptosis in primary open-angle glaucoma. As one of the main factors in the pathogenesis of this disease appears the loss of retinal ganglion cells. Their death occurs by apoptosis — programmed suicide mechanism. We consider two major apoptotic pathways, which are described in the literature — Fas-mediated and Bcl-2-dependent or mitochondrial. The existence of these paths and their regulators in many organs and tissues is described, including the retina and optic nerve. Based on the analysis of domestic and foreign literature is presented modern view of the stages of this process in glaucoma. A thorough understanding of the mechanisms of apoptosis and their regulation may contribute to the development of new pharmacological methods of prevention and treatment of eye diseases.

Key words: apoptosis, programmed cell death, glaucoma, optic nerve, retina, glaucomatous optic neuropathy

Офтальмология. — 2013. — Т. 10, № 4. — С. 5–10.

Поступила 03.11.13. Принята к печати 22.11.13

Изучение патогенеза инволюционных и дегенеративных заболеваний, в том числе в офтальмологии, привлекает к себе в последнее время всё большее внимание исследователей. Успехи в этом направлении достигаются главным образом благодаря развитию смежных дис-

циплин: нейрехимии, нейроиммунологии, нейрогенетики, нейробиологии, нейрофармакологии [1,2,3].

Феномен апоптоза входит в круг важнейших проблем биологии и медицины, которые в последние годы являются объектом самого пристального внимания

[4,5,1,6,7]. Сложнейший, по своему механизму, апоптоз лежит в основе жизнедеятельности как отдельных клеток, так и целостного организма в норме и при патологии [4, 8, 9, 10].

Само явление клеточной гибели описал ещё Р. Вирхов в 1859 году, а первый детальный анализ событий, происходящих в умирающей клетке, провёл Флемминг в 1895 г. [4, 8]. Параллельно процессу умирания происходит распад самой клетки на частицы, в дальнейшем названные «апоптозными тельцами». После этого на протяжении многих лет изучали стадии гибели клеток в самых разных тканях организма, но только в 1972 году J. Kerr и его сотрудники [6], основываясь на микроскопической картине гибнущей клетки, установили, что клетки погибают, по крайней мере, посредством двух путей: некроза и апоптоза (*греч.* Аро — отделение + ptosis — падение, «программированная смерть клеток», или «клеточный суицид»). Была выдвинута гипотеза, согласно которой гибель клетки путём апоптоза — лишь конечный этап крайне сложных и многостадийных химических процессов, причём, как оказалось, для их запуска обязательно нарушение физической целостности клетки [6, 7, 11]. За последние годы по проблеме апоптоза опубликовано более 40 тыс. экспериментальных и клинических статей. Нобелевский комитет в 2002 году присудил премию в области физиологии и медицины Сиднею Бреннеру, Роберту Хорвицу и Джону Салстону за работы, касающиеся изучения генетических механизмов программированной клеточной гибели. Апоптоз представляет собой многоступенчатый и связанный с экспрессией целого ряда генов, с вовлечением многих ферментных систем до определённой стадии обратимый процесс, что существенно отличает его от гибели клеток путём некроза [2] (рис. 1).

Апоптоз или программированная клеточная гибель (ПКГ) обычно не сопровождается развитием воспаления, так как целостность мембраны не нарушается. Клетка теряет большую часть цитоплазмы с образованием апоптотических телец, подвергающихся фагоцитозу, который осуществляется, прежде всего, макрофагами, а также некоторыми другими клетками. В сетчатке

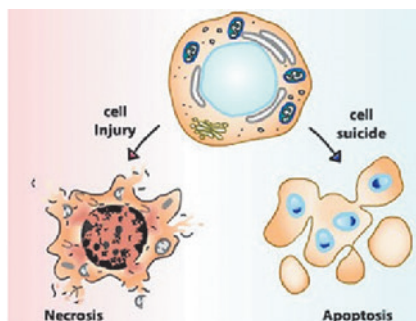


Рисунок 1. Клеточная гибель: некроз и апоптоз [1, 5, 6].

роль макрофагов выполняют Мюллеровы клетки [12-15].

Морфологические изменения при апоптозе являются проявлением происходящих в апоптотических клетках биохимических процессов. Распознавание и последующая элиминация клеток, подвергшихся апоптозу, осуществляется благодаря появлению на их поверхности специфических молекул фосфатидилсерина, в норме экспрессирующихся только на внутренней цитоплазматической мембране [2, 4].

Программа апоптотической гибели клетки состоит из следующих основных этапов:

- 1) индукция или запуск программы апоптоза;
- 2) активация проапоптотических белков;
- 3) запуск каскада каспаз, расщепляющих белки-мишени;
- 4) разрушение внутриклеточных органелл или их перестройка;
- 5) фрагментация клетки на апоптотические тельца;
- 6) подготовка клетки и её фрагментов к фагоцитозу макрофагами или соседними клетками.

Процесс апоптотической гибели клетки представлен схематически на рис. 2.

Запуск и регуляция начальной фазы апоптоза представляет собой очень сложный и запутанный механизм [4]. Стимуляторами апоптоза могут служить эксайтоаминокислоты, вирусные белки или ионы Ca^{2+} . И именно на этой стадии возможна остановка или замедление апоптотического процесса.

Если проапоптотические сигналы преобладают над антиапоптотическими, то клетка автоматически переходит в эффекторную стадию, в которой она «приговаривается» к смерти. Стадия деградации (терминальная) характеризуется типичными морфологическими и биохимическими изменениями, является неуправляемой и необратимой [4, 8, 9, 16]. В этой стадии активизированные фагоциты поглощают апоптотические тельца [17, 18, 19]. Нарушение регуляции каждой фазы может привести к развитию патологического процесса.

Основные механизмы индукции апоптоза можно условно разделить на три группы в зависимости

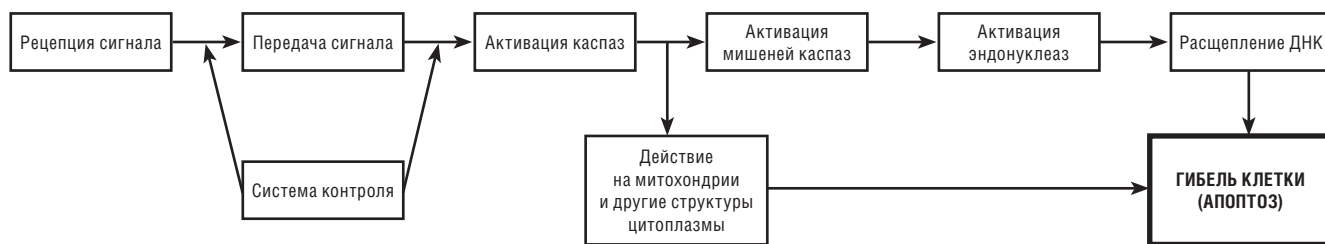


Рисунок 2. Схема развития апоптоза (по А.А. Ярилину, 2001).

от «точки приложения» фактора, индуцирующего развитие апоптоза: мембранные, митохондриальные и ядерные [20, 21]. Мембранные или рецепторно-опосредованные факторы включают реализацию апоптогенного сигнала через специальные рецепторы (например, Fas-рецептор), С-концевой внутриклеточный домен которых (так называемый death domain, DD) способен инициировать этапы развития апоптоза [4, 8, 9, 19, 22, 23]. Прежде всего, к ним относятся рецепторы семейства фактора некроза опухоли (TNF), такие как Аро-1/Fas (CD95). Рецептор является ключевой фигурой работы химической реакции во всех тканях. Активность рецептора определяется, как правило, стимулированной экспрессией или увеличением плотности рецепторных структур, специфичных для вещества взаимодействия белка клеточной поверхности Аро-1/Fas (CD95) со своим лигандом (FasL), который приводит клетку к процессу Fas-опосредованного апоптоза (рис. 3). Аро-1/Fas экспрессируется практически во всех типах тканей. Его повышенная экспрессия наблюдается в почках, сердце, тимусе [10, 16, 18, 24]. В клетках, подвергшихся воздействию индуктора апоптоза, резко снижается мембранный потенциал ($\Delta\psi$) митохондрий, падение которого обусловлено увеличением проницаемости внутренней мембраны митохондрий вследствие образования гигантских пор.

К факторам, вызывающим раскрытие пор, относятся истощение клеток восстановленным глутатионом, образование активных форм кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования протонными соединениями, увеличение содержания Ca^{2+} в цитоплазме. Образование пор в митохондриях может быть вызвано церамидом, NO, каспазами и другими веществами [11, 21, 25-27].

Поры имеют диаметр 2,9 нм, что позволяет пересекать мембрану веществам с молекулярной массой 1,5 кДа и ниже. Следствием раскрытия поры является набухание митохондриального матрикса, разрыв наружной мембраны митохондрий и высвобождение растворимых белков из межмембранного пространства. Среди этих белков — ряд апоптогенных факторов: цитохром С, прокаспазы 2, 3 и 9, белок AIF (apoptosis inducing factor), представляющий собой флавопротеин с молекулярной массой 57 кДа [7, 20, 28, 29, 30].

Образование гигантских пор не является единственным механизмом выхода межмембранных белков митохондрий в цитоплазму. Предполагается, что разрыв наружной мембраны митохондрий может быть вызван гиперполяризацией (переход заряда в отрица-

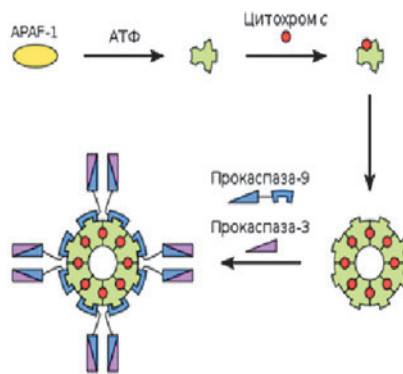


Рисунок 3. Схема активации апоптоза, вызванного лигандом, взаимодействующим с рецептором Аро-1/Fas (CD95) и стимулирующим каспазный цикл [1, 4-6].

тельную область) внутренней мембраны. Возможен и альтернативный механизм — без разрыва мембраны, то есть раскрытие в самой наружной мембране гигантского белкового канала, способного пропускать цитохром С и другие белки из межмембранного пространства. Высвобождаемый из митохондрий цитохром С вместе с цитоплазматическим фактором АРАФ-1 (apoptosis protease activating factor-1) участвует в активации каспазы-9. АРАФ-1 — белок с молекулярной массой 130 кДа, содержащий CARD-домен (caspase activation and

recruitment domain), образует комплекс с прокаспазой-9 в присутствии цитохрома С и dATP или АТФ [31, 32]. Так образуется апоптосома, активирующая каспазу-9. Зрелая каспаза-9 связывает и активирует прокаспазу-3 с образованием эффекторной каспазы-3. Высвобождающийся из межмембранного пространства митохондрий флавопротеин AIF является эффектором апоптоза, действующим независимо от каспаз (рис. 4).

Помимо общебиологического значения, апоптоз оказывается значимым в различных патологических процессах, в частности, происходящих в глазу, в том числе — при ПОУГ.

Общим для всех дегенеративных заболеваний ЦНС, к которым условно можно отнести и глаукому, является снижение устойчивости нервных клеток к стимуляторам апоптоза — эксайтоаминокислотам, вирусным белкам или ионам Ca^{2+} . Считается, что путём апоптоза в норме в глазу ежегодно погибает 5 тысяч ганглиозных клеток, при глаукоме это количество может увеличиваться вдвое [1, 9, 10, 16, 33, 34]. В настоящее время в литературе накоплен достаточно обширный экспе-

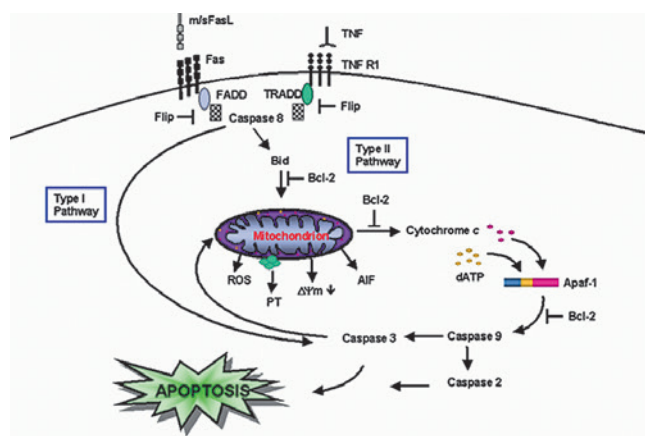


Рисунок 4. Модель образования апоптосомы: цитохром С — Араф-1 — CARD — прокаспаза-9. Активированная каспаза-9 рекрутирует прокаспазу-3, которая в свою очередь активируется до каспазы-3 [4-6].

риментальный материал о роли апоптоза при глаукоме. Исследования в клинике, посвящённые этому вопросу, единичны. Экспериментально доказано, что первичное повреждение отдельных аксонов при глаукоме в результате их прямой компрессии в микротубулах решётчатой мембраны ведёт к развитию нисходящей и восходящей атрофии зрительного нерва [35-38]. Предполагают, что ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) гибнут вторично. Однако подтвердить или опровергнуть предполагаемую последовательность дистрофических нарушений на модели глаукомы пока не удалось. Согласно нейротрофиновой гипотезе, [12, 13, 34, 35, 39, 40, 41-43] все необходимые для трофики ганглиозных клеток сетчатки субстанции, прежде всего нейротрофический фактор BDNF (brain derived neurotrophic factor), возникают в мозге и ретроградно, от мозга, перемещаются к глазу [15, 44, 45]. Задержка аксоплазматического тока вследствие компрессии аксонов тормозит ретроградное перемещение нейротрофинов и запускает механизм апоптоза [2, 5, 46, 47]. При экспериментальной глаукоме первые признаки дефицита нейротрофинов действительно обнаруживали в зрительном нерве, но отчётливая дегенерация аксонов развивалась лишь после появления нарушений в ганглиозных клетках сетчатки. Кроме того, имела место характерная реакция астроцитов, которые как бы ограничивали зону повреждения. Полагают, что астроциты выполняют роль аутокринного регулятора эндогенной глиальной функции и начинают *in situ* вырабатывать недостающие нейротрофины, тем самым повышая жизнеспособность ГКС. Кроме того, наблюдали поражение экстрацеллюлярного матрикса сетчатки в виде увеличения доли коллагена VI, который тормозит регенерацию повреждённых аксонов [38, 48, 49].

M. Schwartz и E. Yoles в 2000 году разработали схему, объясняющую взаимоотношения различных факторов в повреждённом глаукомой ДЗН. Первичный удар экстраневральных травмирующих факторов (в частности, повышенного внутриглазного давления) в отношении зрительного нерва вызывает местные (экстра- и интрацеллюлярные) реакции и стимулирует системные. Некоторые из этих процессов и участвующих в них молекулы становятся деструктивными и углубляют дегенерацию (глутаматы, NO, подавление внутренних трофических факторов), другие — влияют

благоприятно и потенциально способны усилить самовосстановление клетки (аутоиммунные Т-клетки), хотя они очень непродолжительны и слабы. Балансировка разнонаправленных реакций самоповреждения и мозаичиты определяет исход в выздоровление или гибель клетки [3, 5, 50].

По степени жизнеспособности выделяют 4 категории аксонов в зрительном нерве больных глаукомой:

- 1) безвозвратно погибшие;
- 2) находящиеся в острой фазе дегенерации;
- 3) со следами дистрофии, которые неизбежно погибнут, если не изменить условия их существования;
- 4) здоровые [14, 44].

Причины появления в клетках сетчатки медиаторов апоптозной дегенерации очень разнообразны. Помимо прямого действия чрезмерной компрессии, определённую роль могут играть ишемизация ткани, эндогенные и экзогенные интоксикации. При экспериментальном моделировании повреждения и гибели ганглиозной клетки сетчатки от механической травмы, острой ишемии или интенсивного засвета (подобные процессы возможны при ПОУГ), в стекловидное тело в избытке «сбрасывается» медиатор ретинальных нервных процессов L-глутамат. Его избыток ведёт к гиперпродукции NO и O²⁻, воздействие которых приводит к интоксикации и гибели клеток [11, 30]. В качестве одного из возможных медиаторов апоптоза рассматриваются молекулы коллапсина-1. Коллапсин-производные белки, вызывая апоптоз в ганглиозных клетках сетчатки, не влияют на окружающую нейроглию. Антитела, вырабатываемые в организме к этим белкам, способны предотвратить гибель апоптозных клеток [20, 27, 51].

Таким образом, накопленные в литературе данные, касающиеся роли апоптоза в развитии глаукомной оптической нейропатии, получены в основном в экспериментальных работах, клинические исследования единичны. Однако, теоретические знания этапов запрограммированной гибели клеток, ускоренных вдвое при ПОУГ, чрезвычайно важны для практики, особенно для понимания механизмов «запуска» патологического процесса и разработки подходов к профилактике его прогрессирования еще на начальных стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. Nature. 2000; 407: 770-776.
2. Masaya A. Apoptosis in the nervous system. Rev-Neurol. 1996; 135: 1356-1360.
3. Sastry P.S., Rao K.S. Apoptosis and the nervous system. J. Neurochem. 2000; 74: 1-20.
4. Степанов Ю.М., Фильченков А.А., Кушлинский Н.Е. Система Fas/Fas-лиганд. Днепропетровск: ДНА. 2000; 48.
5. Nail Jr.N., Carter B.Z., Konopleva M. and Andreeff M. Apoptosis effector mechanisms: a requiem performed in different keys. Apoptosis. 2006; 11: 889-904.
6. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Brit.J. Cancer. 1972; 26: 239-257.
7. Takahashi A., Masuda A., Sun M., Centonze V.E., Herman B. Oxidative stress-induced apoptosis is associated with alterations in mitochondrial caspase activity and Bcl-2-dependent alterations in mitochondrial pH (pHm). Eur.J. Ophthalmol. 2003; 13: 11-18.
8. Agarwal R., Talati M., Lambert W., Clark A.F., Wilson S.E., Agarwal N., Wordinger R.J. Fas-activated apoptosis and apoptosis mediators in human trabecular meshwork cells. Eur.J. Ophthalmol. 1999; 9 (1): 22-29.
9. 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; 128 (6): 724-730.
10. Wax M.B., Tezel G., Yang J. et al. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-

- derived fas-ligand. *Iran J. Immunol.* 2007; 4: 215-219.
11. Richter C. Oxidative stress, mitochondria and apoptosis. *Restor Neurol. Neurosci.* 1998; 12: 59-62.
 12. Barnett E.M., Zhang X. et al. Single-cell imaging of retinal ganglion cell apoptosis with a cell-penetrating, activatable peptide probe in an in vivo glaucoma model. *J. Glaucoma.* 2009; 18 (2): 93-100.
 13. Calandrella N., De Seta C., Scarsella G., Risuleo G. Carnitine reduces the lipoperoxidative damage of the membrane and apoptosis after induction of cell stress in experimental glaucoma. *Oman J. Ophthalmol.* 2010; 3: 109-116.
 14. Farkas R.H., Grosskreutz C.L. Apoptosis, neuroprotection and retinal ganglion cell death. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2001; 41: 111-130.
 15. Okisaka S., Murakami A., Mizukawa A., Ito J. Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes. *Ophthalmic Genet.* 1996; 17 (4): 145-65.
 16. Ju K.R., Kim H.S., Kim J.H., Lee N.Y., Park C.K. Retinal glial cell responses and Fas/FasL activation in rats with chronic ocular hypertension. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (35): 31240-31248.
 17. Boillet P., Metcalf D., Huang D.C. et al. Proapoptotic Bcl-2 relative bim required for certain apoptotic responses, leukocyte homeostasis, and to preclude autoimmunity. *Science.* 1999; 286: 1735-1738.
 18. Rothstein T.L., Wang J.K., Panka D.J. et al. Protection against Fas-dependent Th1-mediated apoptosis by antigen receptor engagement in B cells. *Nature.* 1995; 374: 163-165.
 19. Zalewska R., Zalewski B., Reszec J. et al. The expressions of Fas and caspase-3 in human glaucomatous optic nerve axons. *J. Neurosci.* 2008; 28 (46): 12085-12096.
 20. Benjelloun N., Joly L.M., Palmier B., Plotkine M., Charriat-Marlangue C. Apoptotic mitochondrial pathway in neurones and astrocytes after neonatal hypoxia-ischaemia in the rat brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2003; 29: 350-360.
 21. Duchon M.R. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *J. Physiol.* 2000; 52: 57-68.
 22. Нестеров А.П. Новые тенденции в консервативном лечении глаукомы. *Вестн. Офтальм.* 1995; 4: 3-5.
 23. Boldin M.P., Goncharov T.M., Goltsev Y.V., Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. *Cell.* 1996; 85: 803-805.
 24. Muzio M., Chinnaiyan A.M., Kischkel F.C. et al. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell.* 1996; 85: 817-827.
 25. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород. *Соросовский Образовательный Журнал.* 1999; 9: 1-7.
 26. Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog. Retin. Eye Res.* 2004; 23: 53-89.
 27. Krieger C. Mitochondria, Ca²⁺ and neurodegenerative disease. *Europ. J. Pharmacol.* 2002; 447: 177-188.
 28. Abu-Amero K. K., Morales J., Bosley T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 2533-2541.
 29. Andrews R.M., Griffiths P.G., Johnson M.A. et al. Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 231-235.
 30. Youle R.J., Karbowski M. Mitochondrial fission in apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005; 6: 657-663.
 31. Kong G.Y., Van Bergen N.J., Trounce I.A., Crowston J.G. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88 (4): 808-815.
 32. Ricci J.E., Munoz-Pinedo C., Fitzgerald P. et al. Disruption of mitochondrial function during apoptosis is mediated by caspase cleavage of the p75 subunit of complex I of the electron transport chain. *Cell.* 2004; 117: 773-786.
 33. Jha P., Banda H., Tytarenko R., Bora P.S., Bora N.S. Complement mediated apoptosis leads to the loss of retinal ganglion cells in animal model of glaucoma. *J. Neurosci. Res.* 2011; 89 (11): 1783-1794.
 34. Kisiswa L., Dervan A.G., Albon J., Morgan J.E., Wride M.A. Retinal ganglion cell death postponed: giving apoptosis a break? *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2009; 106 (23): 9391-9396.
 35. Курышева Н.И., Асейчев А.В., Ратманова Е.В. Изучение антирадикальной активности современных антиглаукоматозных препаратов в свете их нейропротекторного действия. *Глаукома.* 2004; 4: 6-10.
 36. Dreyer E., Grosskreutz C. Neuroprotective effect of relusol in treatment of open angle glaucoma *Abstr. Inter.* 1998; 8: 30-39.
 37. Golubnitschaja-Labudova O., Liu R., Decker C. et al. Altered gene expression in lymphocytes of patients with normaltension glaucoma *Curr. Eye Res.* 2000; 21: 867-876.
 38. Mckinnon S.J. Glaucoma, apoptosis and neuroprotection *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1997; 8: 28-37.
 39. Еричев В.П., Шамшинова А.М., Ловпаче Дж.Н. и др. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома.* 2005; 1: 18-24.
 40. Chen J., Miao Y., Wang X.H., Wang Z. Elevation of p-NR2A (S1232) by Cdk5/p35 contributes to retinal ganglion cell apoptosis in a rat experimental glaucoma model. *Eye (Lond).* 2011; 25 (5): 545-553.
 41. Coassin M., Lambiase A., Sposato V., Micera A., Bonini S., Aloe L. Retinal p75 and bax overexpression is associated with retinal ganglion cells apoptosis in a rat model of glaucoma *Cell Mol. Neurobiol.* 2008; 28 (2): 263-275.
 42. Cordeiro M.F., Migdal C., Bloom P., Fitzke F.W., Moss S.E. Imaging apoptosis in the eye *Cell Death Dis.* 2010; (1):51-62.
 43. Nickells R.W. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43: 151-161.
 44. Zhou W., Zhu X., Zhu L., Cui Y.Y. Neuroprotection of muscarinic receptor agonist pilocarpine against glutamate-induced apoptosis in retinal neurons *J. Cell Biol.* 2007; 179 (7): 1523-1537.
 45. Zhou X., Li F., Kong L., Tomita H., Li C., Cao W. Involvement of inflammation, degradation, and apoptosis in a mouse model of glaucoma *Exp Eye Res.* 2009; 89 (5): 665-677.
 46. Guo L., Moss S.E., Alexander R.A. et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 175-182.
 47. Quigley H.A., Nickells R.W., Kerrigan L.A. et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36: 774-786.
 48. Osborne N.N., Li G.Y., Ji D., Mortiboys H.J., Jackson S. Light affects mitochondria to cause apoptosis to cultured cells: possible relevance to ganglion cell death in certain optic neuropathies *Vet. Ophthalmol.* 2007; 1: 88-94.
 49. Spaeth G.L. Glaucoma, apoptosis, death and life *Prog. Retin. Eye Res.* 1999; 18 (1): 39-57.
 50. Cellierino A., Bahr M., Isenmann S. Apoptosis in developing visual system. *Cell Tissue Res.* 2000; 301: 53-69.
 51. Izzotti A., Sacca S.C. et al. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma. *J. Natl. Med. Assoc.* 2009; 101 (1): 46-50.

REFERENCES

1. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407: 770-776.
2. Macaya A. Apoptosis in the nervous system. *Rev. Neurol.* 1996; 135: 1356-1360.
3. Sastry P.S., Rao K.S. Apoptosis and the nervous system. *J. Neurochem.* 2000; 74: 1-20.
4. Stepanov Ju.M., Fil'chenkov A. A., Kushlinskij N.E. [Sistema Fas/Fas-ligand. Fas/Fas-ligand system.] *Dnepropetrovsk: DNA.* 2000; 48. (in Russ.).
5. Hail Jr.N., Carter B.Z., Konopleva M. and Andreeff M. Apoptosis effector mechanisms: a requiem performed in different keys. *Apoptosis.* 2006; 11: 889-904.
6. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Brit. J. Cancer.* 1972; 26: 239-257.
7. Takahashi A., Masuda A., Sun M., Centonze V.E., Herman B. Oxidative stress-induced apoptosis is associated with alterations in mitochondrial caspase activity and Bcl-2-dependent alterations in mitochondrial pH (pHm). *Eur. J. Ophthalmol.* 2003; 13: 11-18.
8. Agarwal R., Talati M., Lambert W., Clark A.F., Wilson S.E., Agarwal N., Wordinger R.J. Fas-activated apoptosis and apoptosis mediators in human trabecular meshwork cells. *Eur. J. Ophthalmol.* 1999; 9 (1): 22-29.
9. 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; 128 (6): 724-730.
10. Wax M.B., Tezel G., Yang J. et al. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-

- derived fas-ligand. *Iran J. Immunol.* 2007; 4: 215-219.
11. Richter C. Oxidative stress, mitochondria and apoptosis. *Restor Neurol. Neurosci.* 1998; 12: 59-62.
 12. Barnett E.M., Zhang X. et al. Single-cell imaging of retinal ganglion cell apoptosis with a cell-penetrating, activatable peptide probe in an in vivo glaucoma model. *J. Glaucoma.* 2009; 18 (2): 93-100.
 13. Calandrella N., De Seta C., Scarsella G., Risuleo G. Carnitine reduces the lipoper-oxidative damage of the membrane and apoptosis after induction of cell stress in experimental glaucoma. *Oman J. Ophthalmol.* 2010; 3: 109-116.
 14. Farkas R.H., Grosskreutz C.L. Apoptosis, neuroprotection and retinal ganglion cell death. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2001; 41: 111-130.
 15. Okisaka S., Murakami A., Mizukawa A., Ito J. Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes. *Ophthalmic Genet.* 1996; 17 (4): 145-65.
 16. Ju K.R., Kim H.S., Kim J.H., Lee N.Y., Park C.K. Retinal glial cell responses and Fas/FasL activation in rats with chronic ocular hypertension. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (35): 31240-31248.
 17. Boillet P., Metcalf D., Huang D.C. et al. Proapoptotic Bcl-2 relative bim required for certain apoptotic responses, leukocyte homeostasis, and to preclude auto-immunity. *Science.* 1999; 286: 1735-1738.
 18. Rothstein T.L., Wang J.K., Panka D.J. et al. Protection against Fas-dependent Th1-mediated apoptosis by antigen receptor engagement in B cells. *Nature.* 1995; 374: 163-165.
 19. Zalewska R., Zalewski B., Reszec J. et al. The expressions of Fas and caspase-3 in human glaucomatous optic nerve axons. *J. Neurosci.* 2008; 28 (46): 12085-12096.
 20. Benjelloun N., Joly L.M., Palmier B., Plotkine M., Charriat-Marlangue C. Apoptotic mitochondrial pathway in neurones and astrocytes after neonatal hypoxia-ischaemia in the rat brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2003; 29: 350-360.
 21. Duchen M.R. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *J. Physiol.* 2000; 52: 57-68.
 22. Nesterov A.P. Novye tendencii v konservativnom lechenii glaukomy. [New tendencies in conservative treatment of glaucoma.] *Vestn. Oftal'm.* [Ann. Of ophthalmol.]. 1995; 4: 3-5. (in Russ.).
 23. Boldin M.P., Goncharov T.M., Goltsev Y.V., Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. *Cell.* 1996; 85: 803-805.
 24. Muzio M., Chinnaiyan A.M., Kischkel F.C. et al. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell.* 1996; 85: 817-827.
 25. Skulachjov V.P. [Evolution, mitochondrions and oxygen.] *Sorosovskij Obrazovatel'nyj Zhurnal* [Sorosovsky Educational Journal]. 1999; 9: 1-7.
 26. Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog. Retin. Eye Res.* 2004; 23: 53-89.
 27. Krieger C. Mitochondria, Ca²⁺ and neurodegenerative disease. *Europ. J. Pharmacol.* 2002; 447: 177-188.
 28. Abu-Amer K. K., Morales J., Bosley T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 2533-2541.
 29. Andrews R.M., Griffiths P.G., Johnson M.A. et al. Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 231-235.
 30. Youle R.J., Karbowski M. Mitochondrial fission in apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005; 6: 657-663.
 31. Kong G.Y., Van Bergen N.J., Trounce I.A., Crowston J.G. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88 (4): 808-815.
 32. Ricci J.E., Munoz-Pinedo C., Fitzgerald P. et al. Disruption of mitochondrial function during apoptosis is mediated by caspase cleavage of the p75 subunit of complex I of the electron transport chain. *Cell.* 2004; 117: 773-786.
 33. Jha P., Banda H., Tytarenko R., Bora P.S., Bora N.S. Complement mediated apoptosis leads to the loss of retinal ganglion cells in animal model of glaucoma. *J. Neurosci. Res.* 2011; 89 (11): 1783-1794.
 34. Kisiswa L., Dervan A.G., Albon J., Morgan J.E., Wride M.A. Retinal ganglion cell death postponed: giving apoptosis a break? *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2009; 106 (23): 9391-9396.
 35. Kurysheva N.I., Asejchev A.V., Ratmanova E.V. [Studying of anti-radical activity of modern antiglaucomatous preparations in the light of their neuroprotection.] [Glaucoma.]. 2004; 4: 6-10. (In Russ.).
 36. Dreyer E., Grosskreutz C. Neuroprotective effect of relusol in treatment of open angle glaucoma *Abstr. Inter.* 1998; 8: 30-39.
 37. Golubnitschaja-Labudova O., Liu R., Decker C. et al. Altered gene expression in lymphocytes of patients with normaltension glaucoma *Curr. Eye Res.* 2000; 21: 867-876.
 38. Mckinnon S.J. Glaucoma, apoptosis and neuroprotection *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1997; 8: 28-37.
 39. Erichev V.P., Shamshinova A.M., Lovpache Dzh.N. i dr. [Comparative assessment of neuroprotection of peptide bioregulators at patients with various stages of primary open-angle glaucoma.] [Glaucoma.]. 2005; 1: 18-24. (In Russ.).
 40. Chen J., Miao Y., Wang X.H., Wang Z. Elevation of p-NR2A (S1232) by Cdk5/p35 contributes to retinal ganglion cell apoptosis in a rat experimental glaucoma model. *Eye (Lond).* 2011; 25 (5): 545-553.
 41. Coassin M., Lambiasi A., Sposato V., Micera A., Bonini S., Aloe L. Retinal p75 and bax overexpression is associated with retinal ganglion cells apoptosis in a rat model of glaucoma *Cell Mol. Neurobiol.* 2008; 28 (2): 263-275.
 42. Cordeiro M.F., Migdal C., Bloom P., Fitzke F.W., Moss S.E. Imaging apoptosis in the eye *Cell Death Dis.* 2010; (1):51-62.
 43. Nickells R.W. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43: 151-161.
 44. Zhou W., Zhu X., Zhu L., Cui Y.Y. Neuroprotection of muscarinic receptor agonist pilocarpine against glutamate-induced apoptosis in retinal neurons *J. Cell Biol.* 2007; 179 (7): 1523-1537.
 45. Zhou X., Li F., Kong L., Tomita H., Li C., Cao W. Involvement of inflammation, degradation, and apoptosis in a mouse model of glaucoma *Exp Eye Res.* 2009; 89 (5): 665-677.
 46. Guo L., Moss S.E., Alexander R.A. et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 175-182.
 47. Quigley H.A., Nickells R.W., Kerrigan L.A. et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36: 774-786.
 48. Osborne N.N., Li G.Y., Ji D., Mortiboys H.J., Jackson S. Light affects mitochondria to cause apoptosis to cultured cells: possible relevance to ganglion cell death in certain optic neuropathies *Vet. Ophthalmol.* 2007; 1: 88-94.
 49. Spaeth G.L. Glaucoma, apoptosis, death and life *Prog. Retin. Eye Res.* 1999; 18 (1): 39-57.
 50. Cellerino A., Bahr M., Isenmann S. Apoptosis in developing visual system. *Cell Tissue Res.* 2000; 301: 53-69.
 51. Izzotti A., Sacca S.C. et al. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma. *J. Natl. Med. Assoc.* 2009; 101 (1): 46-50.

ИЗДАНИЕ МОСКОВСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ОФТАЛЬМОЛОГОВ

ПОЛЕ ЗРЕНИЯ