

РАЗВИТИЕ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ ПРИ ГЛАУКОМЕ – ВСЕГДА ЛИ АПОПТОЗ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ?

Егоров Е.А.¹, Набиев А.М.², Захидов У.Б.³

1. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>.
2. Доктор медицинских наук, главный врач, Ташкентский областной филиал Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза, <https://orcid.org/0009-0007-7709-9861>
3. Доктор медицинских наук, директор частной клиники «Vizuvex medical center», <https://orcid.org/0009-0002-3227-5052>

Аннотация. Актуальность. Термин «глаукома» включает значительную группу болезней глаза, объединенных общим глаукоматозным синдромом. Повышение уровня внутриглазного давления и оптическая нейропатия в следствие которой проявляется атрофия зрительного нерва с ее экскавацией ведет к ухудшению и в поздних случаях потери зрительных функций глаза пациента. Необходимо отметить, что при офтальмогипертензии и глаукоме нормального давления оптическая нейропатия является в качестве единственного деноменатора для всех форм глаукомного процесса. **Цель исследования.** Изучение возможной другой альтернативной апоптозной формы клеточной гибели при первичной глаукоме. **Материалы и методы.** Изучены научные работы, посвященные роли апоптоза в развитии глаукомной оптической нейропатии, основанные экспериментальными и клиническими исследованиями. **Результаты и заключение.** Изучены и приведены факторы, воздействующие на гибель ганглиозной клетки сетчатки, которые могут являться первоначальной причиной запуска механизма апоптоза. Основываясь на проведенных работах установлены патологоанатомические аспекты развития апоптоза. Установлено, что при глаукомном процессе запрограммированная гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) ускоряется вдвое, сравнительно потерь, связанных с возрастом пациента. Проведенный анализ будет способствовать разработке подходов к профилактике оптической нейропатии и ее прогрессирования еще на начальных стадиях глаукомного процесса.

Ключевые слова: глаукома, оптическая нейропатия (ОН), апоптоз, глаукоматозная оптическая нейропатия (ГОН), ганглиозные клетки сетчатки (ГКС).

Для цитирования:

Егоров Е.А., Набиев А.М., Захидов У.Б. Развитие глаукоматозной оптической нейропатии при глаукоме – всегда ли апоптоз ганглиозных клеток сетчатки? Передовая офтальмология. 2024;7(1):31-36.

DEVELOPMENT OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY IN GLAUCOMA – IS APOPTOSIS OF RETINAL GANGLION CELLS ALWAYS POSSIBLE?

Egorov E.A.¹, Nabiyeu A.M.², Zakhidov U.B.³

1. Doctor of medical sciences, professor, Head of the department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>.
2. Doctor of medical sciences, Chief Physician of the Tashkent Regional Branch of the RSNPMCMG, <https://orcid.org/0009-0007-7709-9861>
3. Doctor of medical sciences, C.E.O private clinic «Vizuvex medical center», <https://orcid.org/0009-0002-3227-5052>

Annotation. Relevance. The term “glaucoma” includes a significant group of eye diseases united by the general glaucomatous syndrome. An increase in the level of intraocular pressure and optical neuropathy, which results in atrophy of the optic nerve with its excavation, will lead to deterioration and, in later cases, loss of visual functions of the patient's eye. It should be noted that in case of ocular hypertension and normal pressure glaucoma, optical neuropathy is the only denominator for all forms of the glaucomatous process. **Purpose of the study.** Study of a possible alternative form of cell death to apoptosis in primary glaucoma. **Material and methods.** Scientific works devoted to the role of apoptosis in the development of glaucomatous optic neuropathy, based on experimental and clinical studies, were studied. **Results and conclusion.** Factors affecting the death of retinal ganglion cells, which may be the initial cause of triggering the apoptosis mechanism, have been studied and presented. Based on the work carried out, pathological and anatomical aspects of the development of apoptosis were established. It has been established that during the glaucoma process, the programmed death of GCS is accelerated by a factor of two, compared with losses associated with the patient's age. The analysis will contribute to the development of approaches to the prevention of optic neuropathy and its progression at the initial stages of the glaucomatous process.

Keywords: glaucoma, optic neuropathy (ON), apoptosis, glaucomatous optic neuropathy (GON), retinal ganglion cells (RGCs).

For citation:

Egorov E.A., Nabiyev A.M., Zakhidov U.B. Development of glaucomatous optic neuropathy in glaucoma - is apoptosis of retinal ganglion cells always possible? *Advanced ophthalmology*. 2024;7(1):31-36.

Гибель ганглиозной клетки сетчатки (ГКС) – обычный исход многих заболеваний зрительного нерва, включая глаукомную оптическую нейропатию. Движущие силы гибели ганглиозной клетки отражают время и степень повреждения аксона, а не ее характер (природу) [2,34]. Ишемия, приводящая к соответствующим изменениям показателей перипапиллярного кровообращения или сжатие (изменения ретроградного транспорта), вызванное увеличенным внутриглазным давлением (ВГД), приводят в результате к ряду изменений на уровне аксона, что впоследствии приводит к необратимым изменениям соответствующих ганглиозных клеток [6,11].

По мнению ряда ученых морфологов [9,10,20], гибель клетки или «некроз» в современной патологии имеет два значения – некроз как разрушение ткани *in vivo* и альтернатива – форма клеточной гибели апоптоз (онкоз). По механизму гибели клетки различают апоптоз и онкоз. Объёмы этих понятий совпадают лишь частично. В ряде случаев они характеризуют независимые друг от друга процессы. Поэтому авторы рекомендуют для обозначения формы клеточной гибели целесообразность использования термина «онкоз». Физиологическая и возрастная гибель клеток, как правило, происходит по механизму апоптоза. Насильственная клеточная гибель может реализоваться как путём апоптоза, так и онкоза [15,17].

Нейродегенеративные процессы при глаукоме изучаются с 1972 года и характеризуются прогрессирующей гибелью зрительных нервных клеток сетчатки и приводят к нарушению функции нервной ткани. С тех пор было получено много новых данных о механизме гибели ретинальных нейронов [25,26].

В экспериментальной модели глаукомы, при сдавлении зрительного нерва у животных и при глаукоме у людей гибель ГКС происходит по механизму апоптоза [8,40]. Очевидно, что повышение ВГД может быть возможной первопричиной запуска апоптоза ГКС при глаукоме. При увеличении ВГД происходит деформация перегородок решетчатой пластинки и компрессия аксонов ГКС. В результате нарушается аксоплазматический ток, ретроградный транспорт веществ по аксонам и снижается поступление нейротрофических факторов к телу ГКС [21,42]. Кроме того, при повышении ВГД возникает компрессия сосудов глазного яблока, что ухудшает его кровоснабжение и усугубляет течение патологического процесса [14,37].

Установлено, что апоптоз ГКС при глаукоме

происходит даже при низком ВГД [23,45]. Независимые от ВГД механизмы, приводящие к апоптозу и нейродегенерации при глаукоме, включают ишемию и нарушение глазного кровотока, эксайтотоксичность, оксидативный стресс, нейровоспаление, а также уменьшение уровня нейротрофических факторов, дисфункцию митохондрий, активацию сигнальных путей апоптоза, нарушение функции белков и генетические факторы [12,19]. У пациентов с глаукомой эти процессы продолжают развиваться несмотря на оптимизацию уровня ВГД [16,22,52].

Однако, стоит рассмотреть механизмы развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН) при закрытоугольной глаукоме (ЗУГ) с острым и подострыми приступами. Известны случаи резкого снижения зрительных функций, иногда и наступления слепоты во время острого приступа при даже своевременном оказании необходимой помощи. Наш опыт показывает, развитие ГОН после острого приступа ЗУГ формируется в относительно коротком промежутке времени. Механизмы развития ГОН с гибелью ГКС после острого приступа ЗУГ не совсем укладываются к вышеописанному.

Исходя из указанного, целью данного обзора является изучение возможной другой альтернативной апоптозу формы клеточной гибели при первичной глаукоме.

Патологоанатомические аспекты проблемы апоптоза. Программа апоптоза может быть активирована при помощи особых рецепторов на поверхности клетки (экзогенный механизм индукции апоптоза), под влиянием белка p53 в случае необратимого повреждения ДНК (эндогенный механизм) и при недостаточности в межклеточном веществе ингибиторов апоптоза («отмирание по умолчанию») [1,63]. Различают три формы апоптоза – естественный (физиологический), индуцированный (форсированный) и апоптоз клеток в стареющем организме [5,28].

Естественный апоптоз развивается в физиологических условиях: в периоде эмбриогенеза, при элиминации повреждённых клеток и клеток в состоянии терминальной дифференцировки, в процессе инволюции органов, при дифференцировке некоторых типов клеток, а также у новорождённого вследствие родового стресса. Основное назначение естественного апоптоза – ремоделирование тканей и поддержание тканевого (структурного) гомеостаза. Нарушение реализации естественного апоптоза приводит к развитию так называемых апоптоз-ассоциированных заболе-

ваний (аутоиммунные болезни, злокачественные опухоли и др.) [4,61].

Индукцированный апоптоз обусловлен или усилен внешними факторами, не имеющими физиологического значения. Например, апоптоз клеток злокачественных опухолей усиливается под влиянием лучевой или химиотерапии, апоптоз лимфоидных клеток развивается при дистресс-синдроме [24,62].

Апоптоз клеток в стареющем организме характеризуется уменьшением размеров, конденсацией и фрагментацией хроматина, уплотнением наружной и цитоплазматических мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду [3,46]. В настоящее время для объяснения молекулярно-генетических механизмов старения клеток предложено три гипотезы. Согласно первой гипотезе считается, что старение — это процесс накопления ошибок в процессах транскрипции и трансляции и возникновение ферментов с дефектным функционированием. При этом механизмы репарации не могут справиться с всевозрастающим количеством дефектов. Согласно второй гипотезе, информации, содержащиеся в ДНК клеточного ядра, используются клеткой на протяжении ее жизни делая генетическую информацию в высокой степени избыточной. Вследствие этого, постепенно весь резерв генов будет исчерпан и тогда начинают возникать патофизиологические изменения, которые приведут к гибели клетки. Третья гипотеза постулирует о возможности наличия генов старения, которые замедляют или даже закрывают биохимические пути один за другим и ведут к предсказуемым возрастным изменениям [7,56].

По факторам развития могут быть апоптозы дистресса, инфекционно-токсический, токсический-лекарственный, ишемический, гиперчувствительности, радиогенный – термогенный, формы индуцированного апоптоза. При развитии ГОН характерным является апоптоз ишемии в результате недостаточности снабжения ткани артериальной кровью [13,60]. При ишемии апоптоз развивается вследствие уменьшения концентрации факторов выживания, распространяемых с артериальной кровью («отмирание по умолчанию») [29]. Так, ишемия зрительного нерва при глаукоме приводит к потере клетками питательных веществ, накоплению свободных радикалов, активации некоторых ферментов и накоплению продуктов метаболизма [36,53]. Первопричиной ишемического повреждения нервных волокон является избыточный приток внеклеточного кальция внутрь клетки. Экспериментально доказано, что в результате ишемического повреждения в первую очередь погибают нейроны сетчатки [33].

Гистоморфологи выделяют три морфологически верифицируемые стадии (фазы): ретракция

(коллапс) клетки, фрагментация клетки (образование апоптозных телец) и деградация апоптозных телец [43,60]. 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 [20,51].

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 [47]. При экспериментальном моделировании повреждения и гибели ГКС 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, воздействие которых приводит к интоксикации и гибели клеток [46]. В качестве одного из возможных медиаторов апоптоза рассматриваются молекулы коллагена 1. Коллаген производные белки, вызывая апоптоз в ГКС, не влияют на окружающую нейроглию. Антитела, вырабатываемые в организме к этим белкам, способны предотвратить гибель апоптозных клеток [50,51].

Патологоанатомические аспекты проблемы онкоза. В качестве отдельного подвида гибели от внешних причин выделяют особый вид гибели, связанный с прогрессированием гипоксической альтерации клеток – онкоз [1,17]. Механизм онкоза наиболее детально изучен на примере гипоксической гибели клеток. В патологии человека гипоксическая клеточная гибель является весьма актуальной проблемой, поскольку данный тип гибели клеток определяет развитие инфаркта как широко распространённой формы некроза [9,59]. Знание биохимии этого процесса позволяет создавать и внедрять в медицинскую практику фармакотерапевтические средства, обеспечивающие сохранение в зоне гипоксии клеток с обратимыми нарушениями метаболизма. Это способствует уменьшению объёма тканевых повреждений. Электронно-микроскопическое изучение гипоксической гибели клетки позволило выделить несколько стадий (фазы) этого процесса [3,39].

Различают следующие фазы гипоксической гибели клетки:

1. Компенсаторное накопление энергии и закисление внутриклеточной среды;
2. Декомпенсация энергопродукции и начало гидратации клетки;
3. Усиление гидратации клетки и появление видимых изменений в митохондриях;
4. Деструкция внутренней мембраны митохондрий;
5. Массивное разрушение внутриклеточных мембран.

Первые три фазы гипоксической клеточной гибели являются обратимыми (паранекроз), несмотря на выраженные морфологические и функциональные отклонения. Это характеризует высокую степень прочности и надёжности конструкции биологических систем [10,58].

Морфогенез онкоза. Основными изменениями клетки являются кариопикноз, гидратация (дисфункциональное набухание) и кариолиз; изменения митохондрий — конденсация матрикса, гидратация (набухание), образование кальциевых конкреций и деструкция мембран; изменения цистерн эндоплазматической сети и комплекса Гольджи — гидратация с формированием вакуолей, их слияние и разрушение; изменения лизосом — гидратация (набухание) и разрушение, сопровождающееся активацией кислых гидролаз и аутолизом клетки [27,54].

Важную роль в механизме онкоза играет кальций, т.к. ионы кальция вызывают необратимое повреждение митохондриальных эндомембран, благодаря чему клетка проходит точку необратимости и её гибель становится неизбежной [49].

Кальций — преимущественно внеклеточный ион. Внутри клетки кальция в 1000–10000 раз меньше, чем во внеклеточной среде. Митохондрии являются депо кальция: 90% внутриклеточного кальция находится в этих органеллах. Жёсткий контроль распределения кальция в клетке связан с тем, что ионизированный (свободный) кальций, являясь вторичным мессенджером, активирует различные процессы, в частности, осуществляет активацию фосфолипаз, участвующих в разрушении клеточных мембран. При дефиците АТФ в клетке нарушается работа не только ионных каналов, контролирующих концентрацию в клетке натрия и калия, но и кальциевых насосов. Кальций по градиенту концентрации поступает в клетку и накапливается в митохондриальном матриксе (кальцификация митохондрий).

Когда кальций-связывающий резерв матрикса истощается, кальций появляется в клетке уже в активной (свободной) форме, способствуя ферментативной деструкции мембран [27,32,49].

Применение блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция), замедляющих поступление кальция в повреждённую клетку, способствует пролонгированию паранекроза. Показано, что антагонисты кальция уменьшают объём повреждения ГКС в случае их использования в комплексной терапии ГОН [11,30]. Однако применение одних блокаторов кальциевых каналов не может предотвратить гибель клетки. Для этого требуется устранение гипоксии и нормализация энергопродукции в клетке при условии, что точка необратимости клеткой ещё не пройдена [31,44].

Существует неучтенный фактор прогрессирования глаукомной ней-рооптикопатии — митохондриальная дисфункция [35,48]. По мнению ряда авторов, нарушение функций митохондрий играет определенную роль в развитии ГОН посредством прямого участия в ряде клеточных процессов и может быть одним из ключевых звеньев патогенеза нейродегенеративных изменений при первичной глаукоме [57]. Врожденные или приобретенные функциональные нарушения митохондрий могут снижать толерантность аксонов зрительного нерва к воздействию ВГД. Митохондриальная дисфункция усугубляется у пожилых людей, влечет за собой явления «окислительного стресса» и эксайтотоксичности [38,55]. Определение роли митохондрий в патогенезе глаукомы может дать новые возможности для патогенетического лечения глаукомы, предупреждения развития и прекращения прогрессирования ГОН при ПОУГ.

Вывод. Таким образом, накопленные в литературе данные, касающиеся роли апоптоза в развитии глаукомной оптической нейропатии, получены в основном в экспериментальных работах, клинические исследования единичны. А роль онкоза при развитии глаукомной оптической нейропатии практически не изучена. 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/REFERENCES

1. Авцын А. П., Шахламов В. А. Ультраструктурные основы патологии клетки. — М., 1979. 320с.
2. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Самусенко И.А. Морфологический взгляд на роль метаболических факторов в развитии глаукомы, Сб. науч. статей юб. научн. конф., посвящ. 80-летию В.В.Волкова. 2001, стр. 128–129.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — 2-ое, переработанное и дополненное. — СПб.: Наука, 2008. — Т. 1. — 481 с. — ISBN 978-5-02-026356-7.
4. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. — М.: Эдиториал УРСС, 2002. — 320 с. — ISBN 5-8360-0328-9.
5. Богадельников И.В., Вяльцева Ю.В. Поле битвы — апоптоз // Перинатология и педиатрия. — 2009. — № 3 (39). — С. 159/2.

6. Габдрахманова А.Ф., Азнабаева Л.Ф., Курбанов С.А., Абизгильдина Г.Ш. Молекулярные механизмы нейродегенерации при первичной открытоугольной глаукоме. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13; 1 (73): 61–5.
7. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома // Глаукома. — 2011. — № 4. — С. 58–65.
8. Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция // Биохимия. — 2004. — Т. 69, вып. 10. — С. 1301–1313.
9. Давыдовский И.В. Общая патологическая анатомия. 2-е изд. — М., 1969.
10. Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификация тканей. В кн.: Руководство по гистологии. 4-е изд. СПб.: «СпецПит», 2011. Т1: С 98–123.
11. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2014. 824 с. ISBN 978-5-9704-2981-5.
12. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 98–105.
13. Иомдина Е.Н., Хорошилова-Маслова И.П., Робустова О.В., Аверина О.А., Ковалева Н.А., Алиев Г., Редди П., Замятин мл. А.А., Скулачев М.В., Сенин И.И., Скулачев В.П. Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 предотвращает глаукомные повреждения у кроликов. Национальный журнал Глаукома. 2021;20(4):3-8. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-3-8>
14. Киселева О.А., Балацкая Н.В., Бессмертный А.М., Котелин В.И. Воз можности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 74–82. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82
15. Кузнецов С.Л., Мушамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник для медицинских вузов. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 600 с. — ISBN 5-89481-238-0.
16. Курышева Н.И., Ким В.Ю., Ким В.Е., Лавер А.Б. Индекс кривизны решетчатой мембраны склеры и его связь с морфофункциональными и микроциркуляторными нарушениями при глаукоме. Национальный журнал Глаукома. 2023;22(3):15-25.
17. Лушников Е. Ф. Некроз // Общая патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А. И. Струкова, В. В. Серова, Д. С. Саркисова. — Т. 1. — М., 1990. — С. 209–237.
18. Макарова А.С., Федоров А.А., Козлова И.В., Овсепян С.А. Особенности репаративного процесса при антиглаукомных операциях (экспериментальное исследование). Национальный журнал Глаукома. 2023;22(2):3-10. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2023-22-2-3-10>
19. Манских В. Н. Пути гибели клетки и их биологическое значение // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 11. — С. 909–915.
20. Программированная клеточная гибель. Под ред. В. С. Новикова. СПб, 1996.
21. Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловпаче Д.Н. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. Вестник офтальмологии. 2012; 128 (4): 27–31.
22. Сибиряк С. В., Капулер О. М., Курчатова Н. Н. и др. Апоптоз и иммунная система // Медицинский вестник Башкортостана. — 2006. — Т. 1. — № 1. — С. 127–133.
23. Фролов М.А., Морозова Н.С., Ловпаче Д.Н., Фролов А.М., Слепова О.С. Роль апоптоза в патогенезе глаукомного поражения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Обзор литературы. Офтальмология. 2013;10(4):5-10.
24. Хансон К. П., Комар В. Е. Молекулярные механизмы радиационной гибели клеток. — М., 1985.
25. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В. Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение 2. Нейротрофический фактор головного мозга. Офтальмохирургия. 2018; 4: 46–51. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-46-51>.
26. Ярилин А.А. Апоптоз и его роль в целостном организме// Глаукома. — 2003. — Вып. 2. — С. 46–54.
27. 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.
28. 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.
29. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Bass L., et al. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51 (6): 3019–28. doi:10.1167/iov.09-4692
30. Bautista R.D. «Glaucomatous neurodegeneration and the concept of neuroprotection», Int-Ophthalmol-Clin., 1999, т. 39, №3, стр. 57–70
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Dreyer E., Grosskreutz C. Neuroprotective effect of relusol in treatment of open angle glaucoma Abstr. Inter. 1998; 8: 30–39.
35. Duchon M. R. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. J. Physiol. 2000; 52: 57–68.
36. Farkas R. H., Grosskreutz C. L. Apoptosis, neuroprotection and retinal ganglion cell death. Int. Ophthalmol. Clin. 2001; 41: 111–130.
37. Flammer J. «Glaucomatous optic neuropathy: a reperfusion injury», Klin-Monatsbl Augenheilkd., 2001, т. 218, №5, стр. 290–291.
38. Ghanem A.A., Arafa L.F., El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2010; 35 (4):295–301. <https://doi.org/10.3109/02713680903548970>
39. 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.
40. 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.
41. Gupta N., Yucel Y.H. Brain changes in glaucoma // Eur. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 13. — P 32–35.
42. Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L. et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex // Br. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 90. — P. 674–678.
43. 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
44. Hayreh S.S. «Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin», Prog-Retin-Eye-Res., 1999, т. 18, №2, С. 91–221.

45. Hayreh S.S. «Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension», *Curr-Opin-Ophthalmol.*, 1999, т. 10, №6; 474–482.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Krieger C. Mitochondria, Ca²⁺ and neurodegenerative disease. *Europ. J. Pharmacol.* 2002; 447: 177–188.
50. Li S., Zhang A., Cao W., Sun X. Elevated plasma endothelin-1 levels in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Journal of ophthalmology.* 2016; 2016: 2678017. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2678017>
51. Maruyama I., Ohguro H., Ikeda Y. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against α -enolase found in glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (7): 1657–65. PMID:10845582
52. 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.
53. 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.
54. Richter C. Oxidative stress, mitochondria and apoptosis. *Restor Neurol. Neurosci.* 1998; 12: 59–62.
55. Romano C., Price M.T., Almlil T., Olney J.W. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39 (2): 416–23.
56. Spaeth G. L. Glaucoma, apoptosis, death and life *Prog. Retin. Eye Res.* 1999; 18. (1): 39–57.
57. 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.
58. Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Tatton N.A. Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 11, N 12. — P 12–22.
59. Tezel G., Wax M.B. Hypoxia-inducible factor 1 α in the glaucomatous retina and optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122 (9): 1348–56. doi:10.1001/archoph.122.9.1348
60. Wang L., Cioffi G.A., Van-Buskirk E.M. «The vascular pattern of the optic nerve and its potential relevance in glaucoma», *Curr-Opin-Ophthalmol.*, 1998, т. 9, №2, с. 24–29
61. 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.
62. 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.
63. 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.