



Корелина В.Е.¹, Газизова И.Р.¹, Рожко Ю.И.²✉, Гончарук Е.П.¹

¹ Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Маркеры нейровоспаления у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 26.02.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: doktorchik@mail.ru

Резюме

В статье обсуждаются возможности диагностики глаукомы с помощью глиальных биомаркеров. Клетки нейроглии играют ключевую роль в развитии нейровоспаления при глаукоме. Определение активности глиальных клеток сетчатки поможет выявлять специфические биомаркеры начинающегося глаукомного процесса. Среди биохимических маркеров нейровоспаления активно исследуют нейроспецифические белки. Авторы анализируют имеющиеся данные о глиальных белках, используемых в лабораторной диагностике.

Протеин S100 – наиболее изученный и уже используемый в лабораторной диагностике глиальный биомаркер. При глаукоме отмечаются значительные изменения S100 β , в начале заболевания он достоверно увеличивается. Полученные данные позволяют рассматривать глиальный белок S100 β как потенциальный маркер глаукомного процесса. Нейронспецифическая энолаза при ишемии нервной ткани дает возможность судить о степени выраженности повреждений нейронов. Основной миелиновый белок – маркер повреждения глиальных клеток, участвующих в миелинизации аксонов, показывает степень демиелинизации волокон. Доказанные изменения миелиновой оболочки волокон зрительного нерва при экспериментальной глаукоме позволяют предполагать возможность использования этого биомаркера в доклинической диагностике глаукомного процесса. При первичной открытоугольной глаукоме также выявляют существенное снижение уровня нейротрофического фактора головного мозга. Цилиарный нейротрофический фактор относится к семейству цитокинов, экспрессируется глиальными клетками, при экспериментальной глаукоме регистрируется его повышенный синтез в клетках Мюллера. Фактор некроза опухоли продуцируется астроцитами, микроглией и способствует гибели ганглиозных клеток сетчатки. При глаукоме определяют дисбаланс фактора некроза опухоли и рецепторов к нему, что позволяет предлагать этот фактор как потенциальный биомаркер глаукомного процесса. Высокая активность клеток микроглии при глаукоме сопровождается экспрессией интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-10. Авторы обращают внимание на то, что цитокины и нейротрофины могут служить биомаркерами глаукомы,

но их значение для диагностики и прогнозирования заболевания должно уточняться. Сенсорный белок NLRP3 участвует в иммуннопатогенезе нейровоспаления и усилении нейродегенеративных процессов при первичной открытоугольной глаукоме, может использоваться в ранней диагностике. Современные лабораторные технологии могут позволить выйти на новый молекулярный уровень диагностики глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, нейровоспаление, биомаркеры, ганглиозные клетки сетчатки, глия, нейродегенерация, нейротрофический фактор, фактор некроза опухоли, интерлейкины

Victoria E. Korelina¹, Ilmira R. Gazizova¹, Yuliya I. Razhko² ✉, Evgeniy P. Goncharuk¹

¹ Institute of the Human Brain Named after N.P. Bekhtereva, St. Petersburg, Russia

² Republican Scientific Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Markers of Neuroinflammation in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma: Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the writing of the article.

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: doktorchik@mail.ru

Abstract

The article discusses the possibilities of diagnosing glaucoma using glial biomarkers. Neuroglial cells play a key role in the development of neuroinflammation in glaucoma. Determining the activity of retinal glial cells will help identify specific biomarkers of the incipient glaucomatous process. Among the biochemical markers of neuroinflammation, neurospecific proteins are being actively studied. The authors analyze the available data on some of them.

Protein S100 is the most studied glial biomarker and is already used in laboratory diagnostics. In glaucoma, significant changes in S100 β are observed. It significantly increases at beginning of disease. With a long-term glaucomatous process, the number of astrocytes decreases and S100 β decreases. Neuron-specific enolase during ischemia of nervous tissue makes it possible to judge the severity of neuronal damage. Myelin basic protein, a marker of damage to glial cells involved in axonal myelination, indicates the degree of demyelination of fibers. Proven changes in the myelin of optic nerve fibers in experimental glaucoma suggest the possibility of using this biomarker in the preclinical diagnosis of the glaucomatous process. In primary open-angle glaucoma, a significant decrease in the level of brain-derived neurotrophic factor is also detected. Ciliary neurotrophic factor belongs to family of cytokines, expressed by glial cells. In experimental glaucoma, increased synthesis of ciliary neurotrophic factor in Müller cells is recorded. Tumor necrosis factor produced by astrocytes, microglia and promotes the death of retinal ganglion cells. In glaucoma, an imbalance of tumor necrosis factor and

its receptors is determined, which allows to propose this factor as potential biomarker of the glaucomatous process. High activity of microglial cells in glaucoma is accompanied by the expression of interleukins (IL): IL-1, IL-6, IL-12, IL-10. The sensor protein NLRP3 is involved in the immunopathogenesis of neuroinflammation and the enhancement of neurodegenerative processes in primary open-angle glaucoma. Modern laboratory technologies can allow us to reach new molecular level for diagnosing glaucoma.

Keywords: glaucoma, neuroinflammation, biomarkers, retinal ganglion cells, glia, neurodegeneration, neurotrophic factor, tumor necrosis factor, interleukins

■ ВВЕДЕНИЕ

Инвалидизирующее заболевание первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) имеет огромное социальное и экономическое значение [1]. Потеря зрительных функций при глаукоме связана с прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), истончением слоя нервных волокон сетчатки и последующей атрофией зрительного нерва [2]. Распространенность глаукомы стремительно возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения планеты [3–5]. Отсутствие ярких клинических проявлений и вследствие этого поздняя диагностика заболевания в большом проценте случаев приводит к слабовидению и инвалидности по зрению [6].

Глаукома – нейродегенеративное заболевание. Экспериментальные и клинические исследования обнаруживают дегенеративные процессы при глаукоме в сетчатке, зрительном нерве и на всем протяжении зрительного пути [7–10]. Структурные изменения головного мозга при ПОУГ аналогичны таковым при ряде нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера и Паркинсона [11, 12]. Эти изменения коррелируют с клиническими характеристиками и тяжестью глаукомы.

Развитие нейродегенеративных процессов в настоящее время связывают с нейровоспалением. Многочисленные исследования последних лет подтверждают ключевую роль нейровоспаления в прогрессировании большинства дегенеративных процессов нервной ткани. Разнообразные патогенные факторы (метаболические, токсические, инфекционные, травматические, в том числе и хронический стресс) вызывают воспаление как защитный механизм. Иммунный ответ приводит к активации провоспалительных цитокинов, запускающих неконтролируемый процесс гибели нейронов и глии. Таким образом, нейровоспаление – многоуровневый клеточный механизм, обеспечивающий компенсаторную реакцию нервной ткани, но приводящий в последующем к нейродегенерации [13]. В развитии нейровоспаления ключевую роль играют клетки нейроглии. При нарушении гомеостаза микроглия активируется и помогает предотвратить повреждения в сетчатке, вызванные глутаматной эксайтотоксичностью. Сохраняя активность, макрофаги выбрасывают в межклеточное пространство цитокины и синтезируют матриксные металлопротеиназы, в результате чего происходит усиленный распад коллагеновых волокон решетчатой пластинки склеры и формирование глаукомной оптиконейропатии. В иммунорегуляции сетчатки также участвуют клетки макроглии (астроциты и клетки Мюллера). Астроциты вырабатывают нейротрофический фактор мозга, который способствует выживанию поврежденных нейронов. В то же время они секретируют фибриллярные белки,



восстанавливающие внеклеточный матрикс, но формирующие глиальный рубец. Это блокирует аксональный транспорт, ограничивает возможность восстановления поврежденного аксона. Активация микро- и макроглии при глаукоме предшествует потере ганглиозных клеток сетчатки.

Определение уровня активности глиальных клеток сетчатки поможет выявлять специфические биомаркеры начинающегося глаукомного процесса. Ранняя диагностика ПОУГ позволит противостоять необратимым последствиям. В современной литературе активно обсуждается возможность регулировать активность глии: стимулировать выброс нейротрофических факторов и подавлять ее гиперактивность [14].

Потенциальные маркеры нейровоспаления при глаукоме

Среди биохимических маркеров нейровоспаления активно исследуют уровень нейроспецифических белков. Основная часть из них является аутоантигенами, попадая в кровоток, они могут вызывать появление аутоантител.

Протеин S100 – наиболее изученный и уже используемый в лабораторной диагностике глиальный биомаркер. Его обнаруживают в цитоплазме астроцитов, шванновских клеток, адипоцитов, хондроцитов, меланоцитов. Это семейство белков считается маркером генерализованного повреждения гематоэнцефалического и гематоофтальмического барьеров, а не изолированного повреждения глии [15]. В низких концентрациях S100 β проявляет нейропротективные свойства, блокируя NMDA-рецепторы и действуя как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии. А при высокой концентрации он запускает синтез провоспалительных цитокинов и приводит к апоптозу нейронов [16]. Эти белки участвуют в регуляции основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с восприятием и интеграцией поступающей в нервную систему информации, влияют на связывающую активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина, серотонина, участвуют в процессах сборки цитоскелета, митозе и интерфазе клеточного цикла [17]. Также они стимулируют рост, пролиферацию, миграцию клеток, ингибируют в физиологических условиях апоптоз, активируют астроциты при повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях, что играет важную роль в репаративных процессах, стимулируя рост аксонов, дендритов, мезэнцефальных серотонинергических нейронов [18]. Таким образом, S100 – паракринный нейротрофный фактор в центральной нервной системе, влияющий на формирование мозга, пролиферацию глиальных клеток и созревание нейронов, способствует выживанию клеток в стрессовых условиях и противодействует эффектам нейротоксинов. Белок S100 наиболее изучен и часто используется в качестве маркера повреждения головного мозга в различных исследованиях. Так, его повышение отмечается при инсультах, черепно-мозговых травмах, сахарном диабете, опухолях головного мозга [15–21]. При нарушениях мозгового кровообращения повышение S100 обусловлено активацией микроглии. В ранней фазе микроглиальные клетки экспрессируют S100 и активно пролиферируют не более трех дней от момента сосудистой катастрофы. Активация микроглии и повышение S100 может считаться ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использовано как маркер ранних повреждений [22].

При болезни Альцгеймера члены семейства белков S100 были обнаружены в β -амилоиде, астроцитах и клетках микроглии. Избыток ионов Zn^{+2} приводит к

нейротоксическому эффекту, возможно, способствуя отложению β -амилоида, что способствует образованию бляшек и характерным для мозга с болезнью Альцгеймера признакам. Было обнаружено, что белки S100A6 и S100 β астроцитарного происхождения активно регулируют Zn^{+2} и препятствуют образованию бляшек (агрегации β -амилоида), хелатируя ионы цинка для ингибирования [23–25].

В диске зрительного нерва самые распространенные клетки – астроглия. S100 β в основном экспрессируется астроцитами. При глаукоме происходят значительные изменения и отложения внеклеточного матрикса, астроциты перестраивают свой цитоскелет, что совпадает с активностью астроцитов. Поэтому при глаукоме отмечаются значительные изменения S100 β , в начале заболевания он достоверно увеличивается. При длительно существующем повышении уровня внутриглазного давления количество астроцитов уменьшается, и S100 β снижается [26]. Эти данные позволяют рассматривать глиальный белок S100 β как потенциальный маркер глаукомного процесса.

Нейронспецифическая эналаза – гликолитический фермент, участвует в последнем этапе гликолиза. Определение уровня нейронспецифической эналазы при ишемическом повреждении центральной нервной системы дает возможность судить о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции гематоэнцефалического барьера [27]. В настоящее время этот маркер используется для диагностики острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, а также для изучения патогенеза неврологических заболеваний. Доказана его значимость при различных патологиях нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, сенильная деменция, болезнь Альцгеймера [28, 29]. Схожие изменения в нервной ткани при глаукоме позволяют предполагать возможность использования этого фермента в ее диагностике.

Основной миелиновый белок – маркер повреждения олигодендроцитов, которые представляют собой группу глиальных клеток, локализующихся в центральной нервной системе и участвующих в миелинизации аксонов центральной нервной системы. Олигодендроцит наматывает свою мембрану вокруг нескольких аксонов нервных клеток, обеспечивает их изоляцию, образуя многослойную миелиновую оболочку, и возможность быстрого проведения нервного импульса. Именно при разрушении этой оболочки возрастает в сыворотке крови и спинномозговой жидкости концентрация основного миелинового белка [16]. Эксперименты на животных показали, что блокирование этого белка антителами и октапептидом вызывает воспалительный процесс в мозге и демиелинизацию [30]. Доказанные ранее в работах Корелиной В.Е. (1999), Газизовой И.Р. (2014) изменения миелиновой оболочки волокон зрительного нерва при экспериментальной глаукоме позволяют предполагать возможность использования этого биомаркера в доклинической диагностике глаукомного процесса [8, 9].

Семейство нейротропинов: фактор роста нервов, нейротрофический фактор головного мозга, нейротрофины NT3 и NT4/5. Они поддерживают различные популяции нейронов в центральной нервной системе, подавая клеткам сигналы на выживание, дифференцировку или рост. Нейротропины предотвращают инициацию апоптоза в нейроне и играют важную роль в функционировании нервной системы, регенерации поврежденных нейрональных структур, увеличивают выживаемость нейронов. Нейротропины обладают трофными (обеспечивающими выживание) и



тропными (способствующими росту аксонов) свойствами, в связи с чем могут использоваться в лечении различных нейродегенеративных заболеваний и периферических нейропатий различного генеза [31, 32].

Нейротрофический фактор головного мозга – один из наиболее изученных нейротрофических факторов подсемейства нейротрофинов [33]. Источником нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке являются тромбоциты, которые связывают, депонируют и в ответ на внешние стимулы высвобождают нейротрофин [34–37]. Исследования показывают, что нейротрофический фактор мозга принимает участие в патогенезе любого поражения центральной нервной системы (нейродегенеративного, ишемического, травматического), а также в развитии психических заболеваний (шизофрении, аффективных расстройств, тревоги и депрессии) [38]. Особый интерес вызывает участие нейротрофического фактора мозга в патогенезе депрессий [39–42]. Выявлено снижение содержания этого нейротрофина у людей, страдающих депрессией, и возвращение к норме после лечения антидепрессантами [43, 44]. Такие же результаты были получены в экспериментах на животных [45]. Получение этих данных объясняется с точки зрения нейропластической теории, согласно которой депрессивные состояния обусловлены нарушением нейропластичности гиппокампа, что приводит к снижению адаптивных способностей мозга. Это доказывают и посмертные исследования у людей, страдающих депрессией, показывающие снижение объема гиппокампа и угнетение гиппокампального нейрогенеза, в котором принимает участие нейротрофический фактор мозга. Кроме того, хронический стресс приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нейротрансмиттерной серотонинергической системы и глаукоме [42]. Сведения об использовании нейротрофического фактора головного мозга в качестве маркера повреждения мозговой ткани противоречивы. Например, при рассеянном склерозе в одних исследованиях констатируют снижение содержания этого белка у больных по сравнению со здоровыми, а в других – повышение [46].

При болезни Альцгеймера в развернутой стадии заболевания уровень нейротрофического фактора головного мозга снижен в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости без существенных различий концентрации в этих биологических жидкостях. Степень снижения коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания. Однако на ранних стадиях определяется повышение этого нейротрофина в сыворотке крови [47]. Исследование уровня мозгового фактора у пациентов с болезнью Паркинсона выявило связь этого нейротрофина с продолжительностью заболевания и тяжестью его моторных проявлений [48].

У пациентов с хронической ишемией мозга и снижением когнитивных функций, возникающих в условиях обедненного кровотока, выявляют недостаток мозгового нейротрофического фактора в крови [49]. Примечательно, что у молодых людей снижение когнитивных функций коррелирует с повышением уровня нейротрофического фактора головного мозга, тогда как в группе представителей среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных сосудов – понижение уровня этого нейротрофина [45].

При ПОУГ выявляют существенное снижение содержания нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови и слезной жидкости. В начальной стадии заболевания снижение более выраженное, чем в продвинутых. При динамическом наблюдении отмечено более выраженное и быстрое прогрессирование

глаукомного процесса у пациентов с низким содержанием нейротрофина в слезной жидкости. Низкий уровень нейротрофического фактора головного мозга в слезе и сыворотке пациентов с глаукомой нормального давления может помочь в ранней диагностике глаукомы. Еще в 2011 году исследователи пришли к выводу, что определение этого показателя в сыворотке крови является надежным, быстрым и экономически выгодным методом диагностики ранней стадии ПОУГ [50].

Цилиарный нейротрофический фактор относится к семейству цитокинов, экспрессируется глиальными клетками центральной и периферической нервной системы [51]. Он проявляет свойства ростового фактора и способствует дифференцировке развивающихся нейронов и глиальных клеток, обеспечивает трофику и принимает участие в защите поврежденных нейронов [52]. Молекулы цилиарного нейротрофического фактора локализованы внутри клетки и при ее разрушении оказываются во внеклеточной среде, в результате чего концентрация этого цитокина может играть роль маркера степени деструкции нервной ткани. При экспериментальной глаукоме регистрируется повышенный синтез цилиарного нейротрофического фактора в клетках Мюллера. На фоне хронического повышения внутриглазного давления цитокин обнаруживается не только в ганглиозных клетках, но и во внутренних и наружных ядерных слоях сетчатки. Его уровень достигает пика к 7–14-му дню от начала эксперимента, а далее начинает снижаться [53]. Похожее исследование также показывает, что на поздних стадиях глаукомы количество цилиарного нейротрофического фактора снижено в значительной мере [54].

Нейротрофические факторы реализуют свои эффекты благодаря связи с рецепторами семейства тирокиназ. Самым известным и универсальным из них является фактор некроза опухоли (ФНО) [55]. Это модулятор нейровоспаления, для которого имеются убедительные доказательства участия в развитии глаукомы. ФНО α продуцируется астроцитами, микроглией и способствует гибели ганглиозных клеток сетчатки [56]. Использование специфических блокаторов ФНО α защищает от потери ганглиозные клетки сетчатки в экспериментальной модели глаукомы [57, 58]. При глаукоме определяют дисбаланс ФНО и рецепторов к нему, что позволяет предлагать этот фактор как потенциальный биомаркер глаукомного процесса [59–61]. Так, исследователи обнаружили фактор некроза опухоли в 95,4% образцов слезной жидкости пациентов с ПОУГ. ФНО был статистически значимо увеличен, и это коррелировало с уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки [62–64].

Цитокины. Основная функция цитокинов – инициировать защитные иммунные реакции и регулировать воспалительный процесс. Основные провоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-1 и ИЛ-6, основной хемокин воспаления ИЛ-8. Цитокины семейства ИЛ-1 секретируются в виде белков-предшественников и активируются ферментом каспазой-1 или матриксными металлопротеиназами. ИЛ-1 считают медиатором острого и хронического воспаления. Он один из первых выделяется при повреждении нервной ткани. ФНО является синергистом цитокинов семейства ИЛ-1. Естественным антагонистом этого семейства является противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Высокая активность клеток микроглии при ПОУГ сопровождается экспрессией интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-10, которые обладают нейротоксичностью [65].

Исследователи из Китая изучали связь между циркулирующими воспалительными цитокинами и такими заболеваниями глаз, как глаукома, катаракта и возрастная



макулярная дегенерация. Выполнили двунаправленное менделевское рандомизированное исследование, в котором анализировали возможное влияние 41 воспалительного цитокина на эти самые распространенные возрастные болезни глаз. Анализ выявил шесть циркулирующих воспалительных цитокинов, связанных с риском прогрессирования глаукомы: монокин, индуцируемый гамма-интерфероном, антагонист рецептора интерлейкина-1, ИЛ-6, ИЛ-10 [66]. Цитокины и нейротрофины могут служить биомаркерами глаукомы, но их значение для диагностики и прогнозирования заболевания должно уточняться.

Роль гена NLRP3 в иммунопатогенезе нейровоспаления глаз при глаукоме изучили Балацкая Н.В. и соавт. (2023). Это мРНК-рецепторный сенсорный белок, участвующий в распознавании лигандов патогенов и эндогенных сигналов повреждения. После активации NLRP3 образует инфламмасому – комплекс, который запускает процессинг незрелых форм цитокинов про-ИЛ-1 β , про-ИЛ-18 и активирует пироптоз. Имеются данные, доказывающие, что формирование инфламмасом NLRP1, NLRP3 играет решающую роль в патогенезе глаукомы. Исследования показывают, что гибель ганглиозных клеток сетчатки связана с NLRP3. Эту связь обнаружили при экспериментальной глаукоме на мышах, при экспериментальной дегенерации сетчатки, сформированной у кроликов и у пациентов с ПОУГ. Высокая экспрессионная активность NLRP3 указывает на большую роль этого гена в иммунопатогенезе нейровоспаления и усилении нейродегенеративных процессов при ПОУГ и дает надежду на использование этого показателя в ранней диагностике этого заболевания [68].

Таким образом, современные лабораторные диагностические технологии позволили выйти на новый молекулярный уровень диагностики многих заболеваний. Иммунологические исследования с применением широкого спектра маркеров отражают масштаб разрушений высокодифференцированной нервной ткани – сетчатки и зрительного нерва – при глаукоме. Возможность применения глиальных биомаркеров в диагностике глаукомы нуждается в дополнительном изучении, но вселяет надежду на использование этих показателей в ранней диагностике этого тяжелого инвалидизирующего нейродегенеративного заболевания. Изменения, происходящие при любых нейродегенерациях, необратимы, поэтому раннее их выявление и профилактика становятся залогом эффективного влияния на патологический процесс.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

О сигналах, запускающих и поддерживающих процесс гибели ганглиозных клеток сетчатки при ПОУГ, нам пока известно достаточно мало. Апоптоз может быть инициирован сигнальными путями в теле и аксонах ганглиозных клеток или во внеклеточной среде. В последнее время накапливается все больше данных об участии макро- и микроглии в процессе активации и поддержания апоптоза, потому что микроглия при глаукоме оказывает сначала нейропротекторное, а затем нейротоксическое действие.

Знания нейрохимических механизмов развития нейродегенерации при глаукоме позволяют получать информацию о начале патологического процесса на доклиническом этапе. Умение оценивать уровень активности глиальных клеток сетчатки поможет выявлять специфические биомаркеры начинающегося глаукомного процесса. Ранняя диагностика глаукомы создает больше шансов попасть в

терапевтическое окно и противостоять необратимым последствиям. Возможность применения глиальных биомаркеров в диагностике глаукомы нуждается в дополнительном изучении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Egorov E., Erichev V. (eds) *National guidelines for glaucoma practitioners. Ed. 4th, revised*. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 384 p. (in Russian)
2. Brezhnev A., Egorov E., Erichev V. et al. Glaucoma «landscape» in Russia, CIS and Eastern European countries: what has changed over 15 years? *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(2):73–79. (in Russian). doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-2-73-79
3. European glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(1):1–169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines
4. Zubasheva S., Gazizova I., Seleznev A. et al. Gender differences in glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):120–123. (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123
5. Razhko Yu., Glushnev I., Rebenok N. et al. Original author's ideas in field of glaucoma treatment (review of inventions from patent databases). *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2021;2(26):165–174. (in Russian)
6. Egorov E., Kuroedov A. (eds) *Primary open-angle glaucoma. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2023; 1032 p. (in Russian)
7. Rolle T., Rossi G.C.M., Brusini P. Editorial: Glaucoma and brain: Impact of neurodegeneration on visual abilities and related biomarkers. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:919775. doi: 10.3389/fnagi.2022.919775
8. Korelina V., Gazizova I., Kuroyedov A. Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(3):147–152 (in Russian). doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152
9. Gazizova I. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Clinical ophthalmology*. 2014;3:123–127. (in Russian)
10. Anichkov N., Korzhevsky D., Zakhryapin M. et al. The brain and open-angle glaucoma. *Practical medicine*. 2012;4(59):157–161. (in Russian)
11. Cerquera-Jaramillo M.A., Nava-Mesa M.O., González-Reyes R.E. et al. Visual features in Alzheimer's disease: from basic mechanisms to clinical overview. *Neural Plasticity*. 2018;14:2941783. doi: 10.1155/2018/2941783
12. Rozhko A. Capabilities of neuroimaging in determining the role of metabolic pathway of neurodegeneration in the pathophysiology of glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2023;13(4):386–399. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2023.13.4.035
13. Voet S., Prinz M., van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology. *Trends in Molecular Medicine*. 2019;25(2):112–123. doi: 10.1016/j.molmed.2018.11.005
14. Egorov E., Korelina V., Cherednichenko D. et al. Role of neuroinflammation in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):116–121. (in Russian). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-116-121
15. Khrapov Y., Poroisky S. The role of biomarkers of brain damage in diagnosis, assessment of treatment effectiveness and prediction of outcomes of severe traumatic brain injury. *Volgograd Journal of Medical Scientific Research*. 2013;2:10–20. (in Russian)
16. Markelova E., Zenina A., Kadyrov R. Neuropeptides as markers of brain damage. *Modern problems of science and education*. 2018;5:205–215. (in Russian)
17. Krasnov A. Astrocytic proteins of the brain: structure, functions, clinical significance. *Neurological Journal*. 2012;1:37–42. (in Russian)
18. Derbeneva O. Clinical significance of protein S100 as a marker of acute cerebral injury. *Siberian Medical Journal*. 2013;2:27–31. (in Russian)
19. Lyubimova N., Toms M.G., Fu R.G. et al. Clinical significance of determining neurospecific proteins in the blood serum of patients with brain tumors. *Clinical laboratory diagnostics*. 2013;10:40–42. (in Russian)
20. Novoselova M., Samoilova Y., Zhukova N. Content of neurospecific proteins in cognitive impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Medicine*. 2014;8:46–49. (in Russian)
21. Tyrtshnaya A., Zozulya A. Effect of peripherally induced neuroinflammation on cognitive function in young and old mice. *Pacific Medical Journal*. 2014;2(56):23–26. (in Russian)
22. Singh P., Ali S.A. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system: an update. *Cells*. 2022;11(15):2274. doi: 10.3390/cells11152274
23. Tian Z.Y., Wang C.Y., Wang T. et al. Glial S100A6 degrades β -amyloid aggregation through targeting competition with zinc ions. *Aging and Disease*. 2019;10(4):756–769. doi: 10.14336/AD.2018.0912
24. Hagmeyer S., Cristóvão J.S., Mulvihill J.J.E. et al. Zinc binding to S100B affords regulation of trace metal homeostasis and excitotoxicity in the brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;10:456. doi: 10.3389/fnmol.2017.00456
25. Hagmeyer S., Romão M.A., Cristóvão J.S. et al. Distribution and relative abundance of S100 proteins in the brain of the APP23 Alzheimer's disease model mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019;13:640. doi: 10.3389/fnmol.2019.00640
26. Reinehr S., Girbig R.M., Schulte K.K. et al. Enhanced glaucomatous damage accompanied by glial response in a new multifactorial mouse model. *Frontiers in Immunology*. 2023;13:1017076. doi: 10.3389/fimmu.2022.1017076
27. Williams P.A., Marsh-Armstrong N., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: a new opportunity. *Experimental Eye Research*. 2017;157:20–27. doi: 10.1016/j.exer.2017.02.014
28. Zhukova A., Alifirova V., Zhukova N. Neurospecific enolase as a specific marker of the neurodegenerative process. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;2:15–21. (in Russian)
29. Rossetti L., Digiuni M., Montesano G. et al. Blindness and glaucoma: a multicenter data review from 7 academic eye clinics. *PLOS ONE*. 2015;10:e0136632. doi: 10.1371/journal.pone.0136632
30. Pang I.H., Clark A.F. Inducible rodent models of glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020;75:100799. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100799
31. Noristani R., Kuehn S., Stute G. et al. Retinal and optic nerve damage is associated with early glial responses in an experimental autoimmune glaucoma model. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2016;58(4):470–482. doi: 10.1007/s12031-015-0707-2
32. Sterling J.K., Adetunji M.O., Guttha S. et al. GLP-1 receptor agonist NLY01 reduces retinal inflammation and neuron death secondary to ocular hypertension. *Cell Reports*. 2020;33(5):108271. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108271
33. Shpak A., Gekht A.B., Druzhkova T. et al. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataracts. Message 2. Brain-derived neurotrophic factor. *Ophthalmosurgery*. 2018;4:46–51. (in Russian). doi: 10.25276/0235-4160-2018-4-46-51



34. Alessio P., Giuliana M., Ruggiero F. et al. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. *Scientific Reports*. 2019;5:17989.
35. Martinowich K., Manji H., Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*. 2017;10:1089–1093. doi: 10.1038/nn1971
36. Boudewijn A.A., Indira T., Barbara F. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor: Determinants and relationship with depressive symptoms in a community population of middle aged and elderly people. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2022;13:39–47. doi: 10.3109/15622975.2010.545187
37. Alekseev V., Korelina V., Shasha Ch. Neuroprotection with the new antioxidant Rexod in experimental glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2008;15(3):82–83. (in Russian)
38. Shpak A., Guekht B.T., Druzhkova A. et al. The ratio of neurotrophic factors in the lacrimal fluid and aqueous humor in patients with cataract. *Ophthalmosurgery*. 2017;1:16–20. (in Russian)
39. Troshina A., Shpak A., Gekht A.B. et al. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataracts. Message 3. Glial neurotrophic factor. *Ophthalmosurgery*. 2022;4:45–50. (in Russian). doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-45-50
40. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Mattiuzzi C. et al. Estimating worldwide impact of low physical activity on risk of developing ischemic heart disease-related disability: an updated search in the 2019 global health data exchange (GHDx). *Medicines (Basel)*. 2022;9(11):55. doi: 10.3390/medicines9110055
41. Lee J.Y., Kim J.M., Kim S.H. et al. Epidemiologic survey committee of the Korean ophthalmological society. Associations among pregnancy, parturition, and open-angle glaucoma: Korea national health and nutrition examination survey 2010 to 2011. *Journal of Glaucoma*. 2019;28(1):14–19. doi: 10.1097/IJG.0000000000001101
42. Korelina V., Gazizova I. Age-related aspects of adherence to glaucoma therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(37):34–39. (in Russian). doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-37-34-39
43. Ostrovskaya R., Yagubova S., Gudasheva T. A low-molecular NGF mimetic corrects cognitive deficits and depressive symptoms in experimental diabetes. *Acta Naturae*. 2017;2(33):100–108. (in Russian)
44. Vedunova M., Sakhamova T., Mitroshina E. et al. Antihypoxic and neuroprotective properties of neurotrophic factors BDNF and GDNF. *Clinical and Translational Medicine*. 2014;4:38–47. (in Russian)
45. Belousova N., Gromova O., Pepelyaev E. et al. The relationship between cognitive impairment and BDNF levels in young people. *Medicine in Kuzbass*. 2017;4:39–43. (in Russian)
46. Lobzin S., Golovkin V., Kula I.I. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as an immunomodulator in multiple sclerosis. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;1(3):774–777. (in Russian)
47. Esin R., Safina D., Khakimova A. et al. Neuroinflammation and neuropathology. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2021;121(4):107–112. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro2021121041107
48. Enciu A.M., Nicolescu M.I., Manole C.G. et al. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurology*. 2011;1:1–7.
49. Tsepilov S., Karakulova Y. Blood neurotrophins in chronic cerebral ischemia. *Perm Medical Journal*. 2016;6:60–65. (in Russian)
50. Ghaffariyeh A., Honaripisheh N., Heidari M.H. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optometry and Vision Science*. 2011;1:80–85.
51. Sleeman M.W., Anderson K.D., Lambert P.D. et al. The ciliary neurotrophic factor and its receptor, CNTFR alpha. *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 2000;74:265–272.
52. Kamenskikh I., Sidelnikova V. Regulation of neurodegenerative processes in primary open-angle glaucoma. *Nanomaterials and nanotechnologies: problems and prospects*. 2013;2:42. (in Russian)
53. Wu Q., Zhang M., Song B.W. et al. Expression of ciliary neurotrophic factor after induction of ocular hypertension in the retina of rats. *Chinese Medical Journal*. 2007;120:1825–1829.
54. Yu S., Tanabe T., Yoshimura N. A rat model of glaucoma induced by episcleral vein ligation. *Experimental Eye Research*. 2006;83(4):758–770.
55. Erchev V., Petrov S., Subbot A. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal Glaucoma*. 2017;16(1):87–101. (in Russian)
56. Wiggs J.L. Glaucoma genes and mechanisms. *Progress in Molecular Biology and Translation Science*. 2015;134:315–342. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.008
57. Cueva Vargas J.L., Osswald I.K., Unsain N. et al. Soluble tumor necrosis factor alpha promotes retinal ganglion cell death in glaucoma via calcium-permeable AMPA receptor activation. *The Journal of Neuroscience*. 2015;35(35):12088–12102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1273-15.2015
58. Williams P.A., Marsh-Armstrong N., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: a new opportunity. *Experimental Eye Research*. 2017;157:20–27. doi: 10.1016/j.exer.2017.02.014
59. Wiggs J.L., Pasquale L.R. Genetics of glaucoma. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(R1):21–27. doi: 10.1093/hmg/ddx184
60. Fingert J.H., Robin A.L., Scheetz T.E. et al. Tank-binding kinase 1 (TBK1) gene and open-angle glaucomas (an American ophthalmological society thesis). *Transaction of the American Ophthalmological Society*. 2016;114:6–11.
61. Ramirez A.I., de Hoz R., Salobrar-Garcia E. et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:214. doi: 10.3389/fnagi.2017.00214
62. Barycheva L., Kakulia D., Minasyan M. Tear fluid cytokines as potential biomarkers of primary open angle glaucoma. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2023;18(3):303–305. (in Russian). doi: 10.14300/mnnc.2023.18071
63. Csősz É., Deák E., Tóth N. et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019;9(5):1020–1028. doi: 10.1002/2211-5463.12637
64. Auler N., Tonner H., Pfeiffer N. et al. Antibody and protein profiles in glaucoma: screening of biomarkers and identification of signaling pathways. *Biology (Basel)*. 2021;10(12):1296. doi: 10.3390/biology10121296
65. Tezel G. Molecular regulation of neuroinflammation in glaucoma: Current knowledge and the ongoing search for new treatment targets. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2022;87:100998. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100998
66. Teng M., Wang J., Su X. et al. Causal associations between circulating inflammatory cytokines and blinding eye diseases: a bidirectional mendelian randomization analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2024;16:1324651. doi: 10.3389/fnagi.2024.1324651
67. Balatskaya N., Gavrilova T., Kinkulkina A. et al. The role of NLRP3 in the immunopathogenesis of neurodegenerative eye diseases. *Russian Immunological Journal*. 2023;26(4):485–490. (in Russian). doi: 10.46235/1028-7221-13985-RON