

Ж.С. Бейсекеева¹, А.И. Самойленко², С.А. Кочергин³, Д.Е. Кулумбетова⁴
БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕМБРАННО-ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ

¹Клиника Медпрайм, г. Москва

²Офтальмологическая клиника доктора Самойленко, г. Москва

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

⁴Независимый автор

Бессосудистые структуры глаза, такие как роговица, хрусталик, аваскулярная макулярная зона, трабекулярный аппарат и склера, больше всего зависят от состава внутриглазной жидкости и заметно изменяют свою структуру и функции при первичной глаукоме. Нарушение циркуляции водянистой влаги и внутриглазной интерстициальной жидкости лежит в основе патогенеза первичной глаукомы. При глаукоме нарушение водно-метаболической функции пигментного ретинального и/или цилиарного эпителия приводит к образованию интерстициальной жидкости, богатой кислородом и белками, которая окисляет экстрацеллюлярный матрикс трабекулярной сети и нейросенсорной сетчатки. Каскад биохимических изменений в тканях глаза в виде повышения уровня матриксных металлопротеиназ, цитокинов, глутамата, признаков оксидативного стресса приводит к изменению структуры гликопротеинов и протеогликанов и, следовательно, структуры склеры, роговицы, сетчатки и стекловидного тела. В результате этих сдвигов гомеостаза активируется синтез белков экстрацеллюлярного матрикса в трабекулярной сети и решетчатой пластинке, а также активируются астроциты преламинарной части зрительного нерва. Мюллеровы клетки играют огромную роль во взаимодействии сетчатки и стекловидного тела, и в процессе глимфатического оттока жидкости из толщи сетчатки.

Ключевые слова: глаукома, глимфатический ток, глутамат, астроциты, пигментный эпителий сетчатки, интегрин, экстрацеллюлярный матрикс.

J.S. Beisekeeva, A.I. Samoylenko, S.A. Kochergin, J.E. Kulumbetova
MEMBRANE-GLYMPHATIC THEORY OF PRIMARY GLAUCOMA ETIOPATHOGENESIS: BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL EVIDENCES

Avascular structures of the eye such as a cornea, a lens, a fovea region, trabecular meshwork, and sclera are dependent from the compound of intraocular fluid and significantly change their structure in glaucoma. An impairment of glymphatic intraocular fluid flow is one of the main element of glaucoma pathogenesis. In glaucoma the disturbance in water-metabolic exchange in the retinal pigment epithelium leads to sweeping of the interstitial fluid rich with oxygen and newly expressed proteins. This fluid changes the compound of the extracellular matrix of neurosensory retina and initiate an inflammation, and also leads to vessels constriction, capillaries obliteration which eventually result in death of the ganglion cells and neuroglia. Changed biochemical reactions in eye tissues result in elevated level of glutamate, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines and oxidative stress reactions that eventually leads to alteration of the structure of glycoproteins and proteoglycans. This results in certain gene expression with accumulation of an extracellular matrix proteins, and activation of astrocytes in the prelaminar part of the optic disc. The Muller cells play a crucial role in interstitial fluid flow between the vitreous body and the retina. Further research work in interstitial fluid flow for confirming membrane-glymphatic theory is needed with the development of new etiopathogenic pathways of glaucoma treatment.

Key words: glaucoma, glymphatic flow, glutamate, astrocytes, retinal pigment epithelium, integrins, extracellular matrix.

На сегодняшний день считается, что нарушение глимфатической циркуляции межтканевой жидкости в центральной нервной системе лежит в основе патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний [1,2]. Наличие глимфатической циркуляции спинномозговой жидкости (СМЖ) в зрительном нерве [3] и в толще сетчатки в сторону головного мозга также доказано у грызунов [4]. Гипотеза о том, что нарушение глимфатической циркуляции лежит в основе этиопатогенеза первичной глаукомы [3,4] была нами развита в мембранно-глимфатическую теорию ее этиопатогенеза [5]. На сегодняшний день накоплено много данных о биохимических изменениях внутриглазной жидкости (ВГЖ) при первичной глаукоме. Также при глаукоме отмечены морфологические изменения практически во всех тканях глаза: роговице, конъюнктиве, трабекулярной сети, склере и ее решетчатой пластинке, хориоиде, стекловидном теле и, конечно, в сетчатке и головке зрительного нерва.

Цель исследования – осветить все вышеперечисленные изменения с точки зрения глимфатической циркуляции жидкости в глазу и дать подтверждения мембранно-глимфатической теории первичной глаукомы на основе известных клинко-лабораторных проявлений первичной глаукомы.

Материал и методы

Для достижения цели исследования нами были проведены обзор и анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы.

Результаты и обсуждение

При первичной глаукоме, независимо от уровня повышения внутриглазного давления (ВГД), отмечаются признаки асептического воспаления во всех отделах глаза [6-8], изменение экстрацеллюлярного матрикса [9-11], активация иммунной системы [12-14] и ремоделирование физиологической экскавации в глаукоматозную [15,16]. Глаз, как и мозг, – это орган, в котором во внутренних структурах течет глимфатическая интерстициальная

жидкость, переходящая в лимфатическую циркуляцию через наружные и менингеальные оболочки. Внутриглазная жидкость (ВГЖ) является частью интерстициальной лимфатической жидкости по аналогии со спинномозговой жидкостью (СМЖ) в головном мозгу, являющейся очистительной субстанцией и основным элементом лимфатического тока. Нормальные физиологические процессы в глазу обеспечиваются функционированием гематофтальмического барьера (ГОБ) на уровне пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и эндотелия сосудов хориокапилляров (внешнего) и эндотелия сосудов сетчатки (внутреннего) и гематоводным барьером (ГВБ) на уровне эпителия цилиарного тела и эндотелия сосудов цилиарного тела. В связи с этим необходимо осветить межклеточные гистологические и биохимические взаимодействия в тканях глаза, которые обеспечивают ток тканевой жидкости, смешивающейся с циркулирующей ВГЖ.

Гистологические аспекты мембранно-лимфатической теории

Базальная мембрана ретинального пигментного эпителия (РПЭ) как и базальные мембраны цилиарного эпителия содержат коллаген IV, фибронектин, ламинин, хондроитин и гепарансульфат. В некоторых работах сообщается о незначительном присутствии ламинина в базальной мембране макулярного ретикулярного пигментного эпителия (РПЭ) [17], но известно, что он синтезирует ламинины, включая ламинин-5, и присоединяется к этому белку экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) при помощи $\alpha 3$ - и $\alpha 6$ -содержащих интегринов [18]. Коллагеновые фибриллы мембраны Бруха распространяются в межсосудистые септы, фиксируя хориокапилляры в жесткой сети, сохраняя открытыми их просвет, обуславливая аутофлуоресценцию друз [19,20]. В углу передней камеры ЭЦМ юкстаканаликулярной сети соединяется с клетками, выстилающими трабекулярные балки через коллаген IV, фибронектин и ламинин [21]. Экстраклеточные депозиты, находящиеся в макулярной зоне в виде базальных ламинарных отложений, в трабекулярной сети в области юкстаканаликулярной сети, а также между продольными мышечными волокнами цилиарного тела, имеют схожую гистологическую структуру, что позволило нам предположить, что метаболические продукты дренирующейся в этих зонах жидкости с возрастом стимулируют отложение депозитов. Фибриллы ламинина во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха играют роль якорных

филаментов для базальной мембраны РПЭ и напоминают структуру якорных филаментов и чешуек из ламинина в базальной мембране эпителия роговицы [17]. При этом важно отметить изменение структуры роговицы при первичной глаукоме в виде изменения состава гликозаминогликанов, коллагена, эластина, снижения ее чувствительности, плотности эндотелиальных клеток и нарушения водно-солевого обмена [22], а также в виде нарушения функций клеток ретикулярной системы [23]. Интересно отметить повышение экспрессии генов синтеза коллагена IV и эластина астроцитами в преламинарной части диска зрительного нерва (ДЗН) и решетчатой мембране при первичной глаукоме [24]. Структуры глаза, участвующие в водном транспорте: роговица, комплекс мембрана Бруха – ретинальный пигментный эпителий – хориокапилляры (МБ-РПЭ-ХК), цилиарное тело [25], а также трабекулярная сеть с дальнейшими коллекторами в конъюнктиве, склера и сетчатка [6,9,11] претерпевают дегенеративно-воспалительные структурные изменения при глаукоме.

Интегрины выступают в качестве рецепторов, участвующих в реакциях адгезии клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс, а также в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов и пролиферацию, взаимодействуя с белками группы каскада Rho-киназы, тирозинкиназами и ионными каналами [9,26,27]. Интегрин $\alpha 5 \beta 1$, – это рецептор фибронектина, при растягивании фибрил которого нарушается взаимодействие между ними, что приводит к нарушению передачи сигнала от интегрин. Фибронектин – это основной белок ЭЦМ, на который при его формировании опираются волокна коллагена, ламинина и фибриллина. При этом фибронектин и его рецепторы регулируют продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП) и организацию клеточного цитоскелета в ответ на механическое растяжение тканей при повышении ВГД [10,28]. Сборка волокон фибронектина происходит через сигналы от интегринов $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha v \beta 3$, находящихся в трабекулярной сети и клетках Шлеммова канала. В эксперименте активация данных интегринов дексаметазоном и TGF- $\beta 2$ приводит к глаукоме [10]. Интегрин $\alpha 4 \beta$ экспрессируется на тучных клетках. Тучные клетки – представители мононуклеарных тканевых макрофагов (ретикуло-эндотелиальная система), содержатся в конъюнктиве, склере, роговице, лимбе, хориоиде, цилиарном теле, радужке, премакулярной и преоптических сумках стекловидно-

го тела, оболочках зрительного нерва и находятся в толще соединительной ткани преимущественно паравазально [29-31]. При этом в эксперименте доказано, что высвобождение гранул тучных клеток приводит к нарушению межклеточных плотных контактов клеток РПЭ, образованных белками клеточной адгезии окклюдином и кадгерином-5, что приводит к нарушению структуры и функции наружного ГОБ [32]. При этом важно отметить, что помимо выхода провоспалительных медиаторов при дегрануляции тучные клетки постоянно вырабатывают TGF β , GM-CSF и ИЛ-4, а также могут выступать в роли антигенпрезентативных клеток [33]. Тучные клетки взаимодействуют с нейроиммунной системой, выделяя нейротрофические факторы [34], а нейроны, активированные тучными клетками, вырабатывают вещество Р. Также в эксперименте тучные клетки играют ключевую роль в облитерации капилляров и неоваскуляризации при оксидативной ретинопатии [35]. Таким образом, тучные клетки влияют на проницаемость эпителиальных мембран через модуляцию всех межклеточных контактов, участвуют в неоангиогенезе, и активируются иммуноглобулинами, цитокинами, нейромедиаторами, ферментами, нейропептидами, гормонами, факторами роста, оксидом азота, травмой, гипоксией и другими физико-химическими факторами.

Кортекс стекловидного тела связан с внутренней пограничной мембраной (ВПМ) сетчатки через адгезивные молекулы ЭЦМ (фибронектин, ламинин, оптицин, фибронектин, хондроитин) и гепарансульфат [36,37]. Люцифер желтый, краситель с молекулярной массой, сопоставимой с флюоресцеином, определяющим все межклеточные контакты нервной ткани, при эндовитреальном введении окрашивает все типы колбочек [38]. Пероксидаза хрена при эндовитреальном введении также обнаруживается в межклеточном пространстве сетчатки [39], но ее движение прерывается на уровне плотных межклеточных контактов РПЭ. Таким образом, между стекловидным телом и ВПМ через якорные чешуйки фибриллярных белков и клетки глии обеспечивается контакт витреоретинального интерфейса. Интересно отметить, что палочки не окрашиваются люцифером желтым. Высокие клетки беспигментного цилиарного эпителия *pars plana* в области базиса стекловидного тела содержат виментин – широко распространенный в различных тканях белок оксидативного стресса и одновременно маркер астроцитов.

Пигментный и беспигментный эпителии в отростках цилиарного тела соединены преимущественно щелевыми контактами, что свидетельствует о едином метаболическом синцитиуме между ними. Щелевой контакт обеспечивает несколько функций: распространение возбуждения и регулирование роста и развития клетки путем перехода ионов Ca^{2+} и низкомолекулярных соединений (Mg до 1,5кД). Например, белок щелевого контакта коннексин 34 (СД34), образуя коннексоны, обеспечивает взаимодействие между мембранами аксонов ганглионарных клеток и глиальных астроцитов, при этом растяжение сетчатки нарушает их взаимодействие [40], а блокада рецептора коннексина при экспериментальной глаукоме обладает нейропротекторным действием [41].

Супрахориоидальное пространство заполнено рыхлыми соединительнотканскими волокнами толщиной 30 мкм, вплетающимися и в сосудистую, и в склеру. Склера является бессосудистой тканью, за исключением эписклеры и участков прободения цилиарных сосудисто-нервных пучков, и участвует в оттоке ВГЖ через толщу из супрахориоидального пространства [42].

Биохимические аспекты мембранно-глимфатической теории

Дополнительные механизмы секреции и абсорбции ВГЖ в цилиарном теле не известны, но считается, что в основе секреции лежат ультрафильтрация плазмы и пассивная градиентная диффузия по межклеточным щелям, связанная с транспортом белков и ионными каналами, и активный транспорт. Фермент Na^+/K^+ АТФаза обеспечивает до 62% объема секреции ВГЖ. Считается, что карбангидраза (II, IV) беспигментного эпителия участвует в регуляции обмена $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, Na^+/H^+ /лактата между эпителием цилиарных отростков и влажной передней камеры. При этом в составе ВГЖ помимо ионов находятся пируват, лактат, перекись водорода, глюкоза, альбумины, глобулины, сериновые каталазы, пероксидазы и аскорбиновая кислота [43]. Фенестрированные капилляры цилиарных отростков содержат поры размером 10^3 нм. Установлено, что интерстициальный ток жидкости через нейропили в эксперименте подчиняется законам диффузии [44], а ток воды в слое МБ-ПЭС-ХК при целостности базальных мембран зависит от градиента гидростатического давления между этими слоями и кислотно-щелочного состава, т.е. от баланса концентрации катионов и анионов.

Ретинальный пигментный эпителий – уникальный слой клеток, которые выполняют эпителиальную, фагоцитарную и глиальную функции [45], а также выполняют нейроэндокринные функции, выделяя нейротрофические и сосудистые факторы (PEDF, VEGF и др.) [46]. При этом важно заметить, что рецептор ламинина, экспрессирующийся на эндотелиальных клетках, ганглионарных клетках сетчатки и клетках Мюллера, является корецептором и к PEDF [46,47]. Клетки РПЭ прикрепляются к базальной мембране при помощи полудесмосома, а между собой образуют плотные контакты из окклюдина, кадгерина и других белков. Клетки РПЭ имеют полярную дифференцировку, поэтому их апикальная и базальная части различаются как структурно, так и функционально, при этом актиновые филаменты плотно уложены в апикальной части РПЭ. Водно-метаболический транспорт РПЭ осуществляется через взаимодействие с рецепторами к допамину, серотонину, адреналину, АТФ, пуринергическим соединениям благодаря наличию взаимодействующих транспортных систем: Cl^- и Ca^{2+} ионных каналов, G-белоксопосредованные рецепторы (GPCR), аквапорины 3,5,7,8, Na^+/K^+ АТФаза, H^+ -лактатный буфер и др. Трансмембранная Na^+/K^+ АТФаза в норме находится на апикальной поверхности РПЭ. Она регулирует транспорт веществ и воды через плотные межклеточные контакты и может менять свое положение на мембране [48]. При снижении уровня K^+ активность Na^+/K^+ АТФазы снижается, что приводит к открытию межклеточных плотных контактов и пропуску белков и липидов через РПЭ. Также известно, что механическое давление на ткань сетчатки приводит к открытию плотным и фокальным межклеточным контактам [40,49], вероятно, через активацию актиновых филаментов [50]. РПЭ экспрессирует гены, подтверждающие участие этих клеток в процессах окислительного фосфорилирования, синтеза АТФ и рибосом, транспорта глутамата и дофамина, метаболизма аминокислот, а также в фосфатидилинозитоловом сигнале [51]. Клетки РПЭ испытывают огромный оксидативный стресс из-за фотоокисления и высокого pO_2 , который равен таковому в капиллярах хориоидеи [52]. В митохондриях РПЭ, вероятно, происходят окислительное фосфорилирование и синтез АТФ, так как для трансмембранного активного транспорта ионов нужна энергия. При нарушении энергетической поддержки нарушается трансмембранный ионный баланс, что может привести к накоплению жидкости в

наружных слоях сетчатки. В РПЭ также экспрессируются гены белков, участвующих в защите от оксидативного стресса, гены белков системы комплемента, гены интерлейкинов 6,8 и глюконеогенеза. Ген миоцилина MYOC экспрессируется в РПЭ с высокой индивидуальной вариабельностью также, как и группа генов, ответственных за взаимодействие рецепторов экстрацеллюлярного матрикса: гликопротеины, вовлеченные в локальную клеточную адгезию, и белки взаимодействия межцитокинных рецепторов. Гены системы гистосовместимости МНС также экспрессируются в РПЭ с высокой индивидуальной вариабельностью [51].

РПЭ впитывает H_2O как эпителий других систем организма, например кишечный, но этот транспорт связан не с Na^+ помпой, а с митохондриальным метаболизмом кислорода. Известно, что экстрацеллюлярная концентрация HCO_3^- и Cl^- важный фактор транспорта H_2O через РПЭ [53]. Также известно, что повышение кислотности субретинального пространства и гиперосмолярность клеток РПЭ приводят к повышению проницаемости наружного ГОБ при диабетической ретинопатии [54]. Процесс абсорбции субретинальной жидкости из-под фоторецепторов через РПЭ в хориокапилляры полностью ингибируется при наличии 2,4-динитрофенола, т.е. при разобщении окислительного фосфорилирования, и уменьшается значительно при наличии цАМФ [55]. Первый факт вместе с данными об экспрессии генов свидетельствует о наличии процессов активного транспорта с затратой АТФ и о процессах окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток РПЭ. Второй факт говорит о вероятном наличии Gi/Gt/Gq-белковых рецепторов, которые при активации холинергическими или адренергическими медиаторами приводят к образованию вторичных медиаторов вроде аденилатциклазы или фосфатидилинозитола, которые регулируют ионный и водный транспорт через клеточные мембраны. Биодоступность глазных капель достигает 75% практически как при внутривенном введении, которые проникают через специфические рецепторы, напрямую диффундируя через конъюнктиву, коллагеновые фибриллы роговицы и склеры при участии транспортеров, особенно липофильных, при этом имеет значение заряд молекулы вещества. Повышение оттока ВГЖ и снижение ее секреции при действии на α_2 или β_2 адренорецепторы (Gi/Gs-белковые рецепторы) также происходят через понижение концентрации цАМФ в клетке. Нейропротек-

торное действие $\alpha 2$ -адреномиметиков [56], галантамина [57], простагландинов [58] может быть обусловлено не только улучшением оттока ВГЖ через увеосклеральный или трабекулярные пути оттока, но и прямым оттоком интерстициальной жидкости из толщи сетчатки через РПЭ в сторону хориоидеи, активацией параваскулярного оттока и, соответственно, снижением тока жидкости в сторону стекловидного тела. Простагландины помимо воздействия на ЭЦМ улучшают васкуляризацию тканей. Действие их обусловлено простанойдами EP и EP_{1-4} рецепторами, расположенными как на мембране клеток, так и внутри них. Иммуногистохимически EP и EP рецепторы были обнаружены на конъюнктиве, склере, эпителии и эндотелии роговицы, трабекулярной сети, цилиарных отростках, цилиарных мышцах, строме хориоидеи и радужки, но и на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов фиброзной и сосудистой оболочек глаза, в интрасклеральных нервных сплетениях, вокруг коллекторных канальцев и водяных вен, но и в толще сетчатки в слое нервных волокон, ганглионарном, внутреннем ядерном слоях, внутренних сегментах фоторецепторов и капиллярах сетчатки, но менее выражено [61]. Вероятно, продукты метаболизма аналогов простагландинов могут играть роль вторичных медиаторов обмена фосфолипидов, которые, воздействуя на трансмембранные G-белки, изменяют не только транскрипцию белков ЭЦМ через EP_{1-4} / EP ядерные рецепторы, но и межтканевую проницаемость жидкости через РПЭ в сторону ЭЦМ хориоидеи и склеры через активацию K^+ и Ca^{2+} каналов. При этом увеличивается увеосклеральный и параваскулярный отток во всех отделах глаза. Вероятно, такой же гипотензивный механизм реализуется и через ингибиторы фермента Rho киназы [62], участвующего в метаболизме цГМФ, который регулирует не только натриевые каналы фоторецепторов в каскаде трансдукции, но и все G-белок сопряженные процессы. Сосуды хориоидеи, выделяя эндотелин-1, также могут влиять на проницаемость наружного РПЭ [63]. Необходимо отметить, что перерезка вегетативных нервных волокон от крылонебного узла прекращает синтез оксида азота в хориоидеи и рефлекторному повышению его секреции в сетчатке [64]. Белок миоциллин, экспрессируемый в ЭЦМ трабекулярной сети, склере, роговице, радужке, а также в сетчатке и зрительном нерве, имеет трехмерную структуру с актиновым доменом. Вероятно, основной функцией этого белка в глазу является обеспечение тока

тканевой/лимфатической жидкости. В этой связи следует отметить, что белок бестрофин, экспрессируемый в различных тканях глаза и ответственный за развитие макулодистрофии Беста, играет важную роль в поддержании ВГД у грызунов.

Сократительная способность сетчатки

Известно, что в сетчатке позвоночных колбочки и РПЭ способны к сокращению под воздействием света и допамина через допаминовые ($D1, D2$) и простагландиновые ($E1, E2$) рецепторы [65-67]. Мюллеровы клетки синтезируют NO и, соответственно, содержат в своей структуре актин [68]. У позвоночных актиновые филаменты обнаруживаются в области наружной пограничной мембраны в виде сот в местах, замыкающих межклеточные контакты (zonula occludens) отростков клеток Мюллера между собой и с внутренними сегментами палочек, а также вдоль дендритных синапсов биполяров, горизонтальных и Мюллеровых клеток [69,70]. Мускариновые G-белокрегулируемые рецепторы ($M1-M5$) находятся на клетках РПЭ и палочках ($M1$), практически по всей толще сетчатки: биполярные ($M1, M4, M5$), амакриновые ($M2-M4$), горизонтальные ($M1$), ганглионарные ($M1-M5$), а также на эндотелии ретинальных артериол ($M3$) [71,72]. При этом известно, что в структуре M-холиномиметиков имеется эндотелиальный релаксирующий фактор. Мюллеровы ($M1, M4$) и амакриновые ($M4$) клетки, содержащие на своей мембране мускариновые рецепторы, активация которых приводит к повышению выживаемости ганглионарных клеток, защищают от токсичного эффекта β -амилоида и избытка глутамата [72]. Перициты содержат в своей цитоплазматической мембране актин и миозин. Ацетилхолин приводит к Ca^{2+} -зависимому сокращению перицит-содержащих ретинальных капилляров, особенно в местах бифуркации [73]. Важно напомнить, что активация M-рецепторов через мембранные Gq Gi- и Go-белки приводит к активации цАМФ и фосфолипазы C β и к повышению уровня внутриклеточного Ca^{2+} и протеинкиназы C, а также малых ГТФаз, таких как Rho и Ras, с последующей активацией фосфоинозитид-3-киназы, митогенактивированной протеин киназы [70].

На клетках РПЭ находится G-белок, ассоциированный с GPR-143-допаминовым рецептором, активация которого L-DOPA приводит к повышению секреции PEDF, снижению VEGF и прекращению экзосомального транспорта из клетки [74]. Допамин, секретимый нейронами сетчатки днем, при этом

блокирует рецептор GPR-143. Амакриновые клетки считаются единственным источником дофамина в сетчатке, однако известно, что клетки РПЭ могут секретировать допамин при их пересадке в таламус [75], а PEDF обладает нейротрофическим и нейротрофическим эффектом на клетки таламуса [76]. Допамин играет важную роль во взаимодействии циркадного ритма и функции РПЭ [74], а также во многих нейродегенеративных заболеваниях головного мозга. При этом важно отметить регуляторную функцию светочувствительных ганглионарных клеток макулярной зоны, синхронизирующих внутренние осцилляции с циклом свет – темнота и взаимодействующих с пинеалоцитами эпифиза, которые при участии моноаминов секретируют мелатонин – важнейший регулятор циркадного ритма, обеспечивающий функционирование зрительного анализатора [77].

Иммунологические и биохимические изменения при глаукоме

Адгезивные молекулы ЭЦМ играют важную роль в миграции лейкоцитов через ГРБ и ГВБ, тем самым участвуя в иммунологически опосредованных реакциях [10,78]. Эксперименты на мышах и крысах показывают, что лимфоциты в норме располагаются в сетчатке, а активированные лимфоциты могут инфильтрировать нормальную сетчатку при интактном барьере эндотелия ретинальных сосудов, проходя через мембрану Бруха и РПЭ при участии сигналов от цитокинов, хемокинов и интегринов [78]. Представители моноцитарных макрофагов – клетки микроглии и периваскулярные макрофаги – полностью обновляются в сетчатке за 6-12 месяцев [78,79]. При этом клетки микроглии располагаются в юкстапапиллярной и периферической сетчатках в слое ганглионарных клеток, во внутреннем и наружном плексиформном слоях и в слое фоторецепторов. Учитывая, что клетки РПЭ экспрессируют не только белки некоторых интегринов, но и белки главного комплекса гистосовместимости [78,80], становится понятным их потенциальное участие в аутоиммунных процессах. При первичной глаукоме глаз перестает иметь иммунопривлекательный статус, поскольку значительно изменяется белковый состав водянистой влаги, в которой преобладают иммунные маркеры хронического воспаления: TGF- β , TNF α , Ил-6, Ил-8, Ил-4, Ил-7, Ил-1 β – и другие маркеры. Ил-6 и Ил-8 повышаются при первичной глаукоме так же, как и при диабетической ретинопатии [63], при этом Ил-6 через оксид азота может повышать синтез VEGF, а Ил-8

влияет на белки адгезии и межклеточный контакт, являясь фактором, способствующим облитерации капилляров сетчатки. Известно, что Ил-6 под действием цитокинов экспрессируется клетками РПЭ. Установлено, что нестабильное течение глаукомы, потребовавшее оперативного вмешательства, было связано с активацией системы комплемента, а изменение значений аполипопротеина D (APOD), антигена дифференциации моноцитов (CD14), коллагена $\alpha 1$ (XVIII), кадгерина и других белков были связаны с прогрессией глаукомных дефектов поля зрения. Фактор, выделяемый пигментным эпителием (PEDF), серпиновый белок, который клеточно-специфически воздействует на ткани сетчатки, обладает нейротрофическим и нейротрофическим действием, максимально концентрируется в экстрацеллюлярном матриксе фоторецепторов и имеет взаиморегулирующий эффект с VEGF, что приводит к апоптозу клеток сосудистого эндотелия [46,74]. Он является блокатором некоторых сериновых протеаз, являющихся активаторами матриксных металлопротеиназ, Иммуномодулирующий белок TGF- β , активно высвобождающийся из тканей и клеток при первичной глаукоме активизирует синтез белков ЭЦМ. Растяжение тканей при повышении ВГД через ядерно-интегриновые сигналы приводит не только к синтезу белков ЭЦМ [10], но и под воздействием провоспалительных цитокинов к повышенному синтезу матриксных металлопротеиназ [28], в основном, ММП 1, 2, и 9, расщепляющих коллаген, желатин, ламинин, фибронектин, энтактин и активирующихся сериновыми протеазами (трипсином, химазой, плазмином) и другими факторами. Глутамат является основным нейромедиатором фоторецепторов сетчатки. Экстрацеллюлярный избыточный глутамат нарушает функции биполяров и вызывает гибель ганглионарных клеток, и его повышенная концентрация наблюдается в стекловидном теле у больных глаукомой [6].

У больных первичной глаукомой отмечаются снижение концентрации оксида азота и повышение уровня лактата и лактатдегидрогеназы во влаге передней камеры в сравнении с контролем. В норме аскорбиновая кислота содержится в витреальной полости в концентрации в 10 раз выше, чем во влаге передней камеры, при этом во влаге передней камеры ее концентрация выше в 20-30 раз, чем в плазме, а в слезе ее меньше в 5 раз, чем в передней камере [36,43]. Во влаге передней камеры больных различными видами глаукомы

концентрация аскорбата повышается, но после антиглаукоматозных фильтрующих операций понижается. Стекловидное тело и влага передней камеры содержат в норме вещества (аскорбиновая кислота, токоферолы) и ферменты, защищающие ткани глаза от оксидативного стресса: каталазы, вступающие в реакцию с аскорбиновой кислотой в присутствии кислорода с образованием воды, супероксид дисмутаза (SOD), пероксидазы и др. [36,37,43]. Общее количество белков во влаге передней камеры у больных глаукомой в два раза выше, чем в контроле. Повышенный уровень кислорода, гиалуронона, лактата, аскорбиновой кислоты и глутамата у больных глаукомой происходит из пигментного эпителия переднего и заднего отделов глаза. Диабетическая ретинопатия, при которой помимо нарушения проницаемости ретинальных и цилиарных сосудов также происходит нарушение функции РПЭ [54], имеет некоторые смежные с глаукомой патогенетические каскады в виде повышения уровня ММП, цитокинов, TGF β и признаков оксидативного стресса [63]. Но облитерация ретинальных капилляров при сахарном диабете имеет в основе другое происхождение, чем при глаукоме, а именно повышение клеточной адгезии к эндотелиальной сосудистой стенке и микротромбообразование, что приводит к гипоксии тканей с последующим биохимическим каскадом неоангиогенеза. При первичной глаукоме облитерация капилляров сетчатки происходит в чем-то патогенетически сходно с экспериментальной оксидативной ретинопатией из-за избыточной диффузии PO_2 в окружающей их ткани. Поэтому, несмотря на присутствие внешнего вазобструктивного компонента из-за увеличенного лимфатического тока по параваскулярным пространствам, при первичной глаукоме нет недостатка в O_2 в тканях, возможно, поэтому не происходит открытия шунтов, не запускаются процессы неоангиогенеза, если только не произойдет сопутствующий тромбоз ЦВС.

Поражение соединительной ткани, возрастное или обусловленное аутоиммунными процессами в виде нарушения процессов гликозилирования белков и синтеза в эндоплазматическом ретикулуме коллагена, эластина, фибронектина или других компонентов ЭЦМ приводит к нарушению функции наружного ГОБ, диффузии O_2 с дальнейшим каскадом перекисного окисления мембран митохондрий и переходом на лактатный путь синтеза АТФ и нарушению водно-метаболического транспорта. Вовлеченность механизмов синтеза

АТФ в патологический процесс на уровне РПЭ доказывается положительным эффектом витамина В3 (НАДФ) на течение глаукоматозного процесса при экспериментальной глаукоме. Возможно аутоиммунное поражение клеток РПЭ, так как они экспрессируют на своей апикальной мембране гены системы МНС II, и, учитывая фагоцитарную функцию РПЭ, в течение жизни эти клетки могут стать иммунокомпрометированными.

Сокращение врожденных перипапиллярных стафилом и колобом зрительного нерва в ответ на свет или компрессию вен шеи представляет интерес в свете лимфатического тока жидкости в сетчатке и зрительном нерве. Данный феномен может быть объяснен ходом эластических и коллагеновых волокон в оболочках зрительного нерва, наличием допаминовых рецепторов в перипапиллярной области и нейросклеральным допаминовым взаимодействием через астроглию в головке зрительного нерва. Короткие задние цилиарные нервы из цилиарного ганглия несут чувствительные, постганглионарные парасимпатические, моторные и симпатические волокна и в области 2-3 мм от ДЗН формируют кольцо и отдают коллатерали. При этом максимум меланоцитов содержится в наружных слоях хориоидеи рядом с ДЗН. Сокращение коллагеновых волокон оболочек нерва и фиброваскулярного центрального пучка с межфасцикулярными септами в ответ на световую активацию зрительных подкорковых центров в таламусе, высоковероятно, играет ведущую роль в дренировании тканевой жидкости из сетчатки в толщу и оболочки зрительного нерва так же, как и экскурсия зрачковой диафрагмы и пульсовая волна, приводящие в движение хориоидею вместе с сетчаткой. Молекулярный механизм, объединяющий нейроваскулярное взаимодействие и лимфатический ток в нервной ткани через калиевые каналы, протонную помпу и аквапорины-4 предполагает затраты АТФ в глие.

Заключение

Таким образом, ретикуло-эндотелиальная система в тканях глаза, представленная РПЭ, меланоцитами хориоидеи, тучными клетками, микроглией, тканевыми макрофагами и эндотелиоцитами в оболочках зрительного нерва, играет огромную роль в поддержании водного, нейротрофического и иммунологического гомеостаза через активацию ионных каналов, выработку цитокинов, нейромедиаторов, протеолитических ферментов, регуляторов рецепторов и межклеточных контактов, запуская несколько взаимосвязан-

ных каскадных процессов. Циркуляция водянистой влаги и внутриглазной тканевой жидкости тесно взаимосвязана с головным мозгом. Приведенные данные косвенно подтверждают основные положения мембранно-глимфатической теории глаукомы и объясняют клинические проявления данного заболе-

вания. Необходимы клинико-лабораторные подтверждения данной теории и разработка новых этиопатогенетических методов ее лечения.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов отсутствует.

Сведения об авторах статьи:

Бейсекеева Жулдыз Сериковна – к.м.н., врач-офтальмолог клиники Медпрайм. Адрес: 119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1.

Самойленко Александр Игоревич – к.м.н., руководитель офтальмологической клиники доктора Самойленко. Адрес: 129272, г. Москва, ул. Трифановская, 57А.

Кочергин Сергей Александрович – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, корп. 1.

Кулumbетова Джамил Елеусизовна – независимый автор, к.м.н., врач-генетик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases / E.N. Bakker [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 181-194.
2. Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза / А.А. Должиков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 1. – С. 43-57.
3. Reduced cerebrospinal fluid flow to the optic nerve in glaucoma / E. Mathieu [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2018. – Vol. 59, № 15. – P. 5876-5884.
4. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye / X. Wang [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2020. – Vol. 12, № 536. – P. eaaw3210.
5. Hydrostatic pressure gradients and a new membrane-glymphatic theory of primary glaucoma / J. Beisekeeva [et al.] // Int. Journal of Ophthalmol. and Vis. Sci. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 14-25.
6. Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma / S. Vernazza [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 3172-3195.
7. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes / T. Kokubun [et al.] // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2018. – Vol. 26, № 8. – P. 1177-1188.
8. Местный воспалительный процесс как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Часть 2 / В.В. Черных [и др.] // Национальный журнал «Глаукома». – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 3-11.
9. Cell-matrix interactions in the eye: from cornea to choroid / A.E. Pouw [et al.] // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 687.
10. Faralli, J.A. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma / J.A. Faralli, M.S. Filla, D.M. Peters // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 1518.
11. Oxydative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma / S.C. Sacca [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123, № 4. – P. 458-463.
12. Значение аутоиммунных механизмов в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Рукина [и др.] // Национальный журнал «Глаукома». – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 29-35.
13. T-cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma / J. Yang [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131, № 4. – P. 421-426.
14. Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? / K. Bell [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2013. – Vol. 36. – P. 199-216.
15. Downs, J.C. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism / J.C. Downs, M.D. Roberts, I.A. Sigal // Exp. Eye Res. – 2011. – Vol. 93, № 2. – P. 133-140.
16. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in optic nerve head / E.J. Lee [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2020. – Vol. 77. – P. 100840.
17. Type IV collagen and laminin in Bruch's membrane and basal linear deposits in the human macula / G.E. Marshall [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 76, № 10. – P. 607-614.
18. Retinal pigment epithelial cells synthesize laminins, including laminin 5, and adhere to them through alpha3- and alpha6-containing integrins / S. Aisenbrey [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 5537-5544.
19. Collagens in the aged human macula / G.E. Marshall [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 32, № 3. – P. 133-140.
20. Association of drusen deposition with choroidal intercapillary pillars in the aging human eye / I. Lengyel [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. – Vol. 45, № 9. – P. 2886-2892.
21. Ultrastructural localization of collagen IV, fibronectin, and laminin in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes / C.R. Hann [et al.] // Ophthalmic Res. – 2001. – Vol. 33, № 6. – P. 314-324.
22. Малахова, А.И. Изменения роговицы у больных первичной открытоугольной глаукомой / А.И. Малахова, Л.А. Деев, В.В. Молчанов // Национальный журнал «Глаукома». – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 84-93.
23. Количественная характеристика клеток Лангерганса в слое нервных волокон роговицы при первичной открытоугольной глаукоме / А.А. Попова [и др.] // Национальный журнал «Глаукома». – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 47-59.
24. Hernandez, M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling / M.R. Hernandez // Prog. Retin. Eye Res. – 2000. – Vol. 19, № 3. – P. 297-321.
25. Hamann, S. Molecular mechanisms of water transport in the eye / S. Hamann // Int. Rev. Cytol. – 2002. – Vol. 215. – P. 395-431.
26. Cloquet, D. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages / D. Cloquet, D.P. Felsenfeld, M.P. Sheetz // Cell. – 1997. – Vol. 88, № 1. – P. 39-48.
27. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels / B.D. Matthews [et al.] // J. Cell. Sci. – 2006. – Vol. 119, № Pt 3. – P. 508-518.
28. Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases / J.M. Bradley [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42, № 7. – P. 1505-1513.
29. Levin, L.A. Mast cells in human optic nerve / L.A. Levin, D.M. Albert, D. Johnson // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1993. – Vol. 34, № 11. – P. 3147-3153.
30. May, C.A. Mast cell heterogeneity in the human uvea / C.A. May // Histochem. Cell Biol. – 1999. – Vol. 112, № 5. – P. 381-386.

31. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases / T. Sato [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211438.
32. Choroidal mast cells in retinal pathology / E. Bousquet [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185, № 8. – P. 2083-2095.
33. Walker, M.E. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action? / M.E. Walker, J.K. Hatfield, M.A. Brown // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2012. – Vol. 1822, № 1. – P. 57-65.
34. Mast cells populate the corneoscleral limbus: new insights for our understanding of limbal microenvironment / A. Micera [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2020 – Vol. 61, № 3. – P. 43.
35. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy / K. Matsuda [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 11. – P. 3987-4000.
36. Proteome analysis of human vitreous proteins / K. Yamane [et al.] // *Mol. Cell. Proteom.* – 2003. – Vol. 2, № 11. – P. 1177-1187.
37. Proteomic analysis of human vitreous humor / K.R. Murthy [et al.] // *Clin. Proteom.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 29.
38. Nork, T.M. Acquired color vision loss and a possible mechanism of glaucoma cell death in glaucoma / T.M. Nork // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2000. – Vol. 98. – P. 331-363.
39. Smelser, G.K. Electron microscope studies on intra-retinal spaces: diffusion of particle material / G.K. Smelser, T. Ishikawa, Y.F. Pei // editor J.W. Roden. *Structure of the Eye, II Symp.* – Stuttgart: Schattauer-Verlag, 1965. – C. 109-121.
40. Pressure induces loss of gap junction communication and redistribution of connexin 43 in astrocytes / P. Malone [et al.] // *Glia*. – 2007. – Vol. 55, № 10. – P. 1085-1098.
41. Neuroprotection in the treatment of glaucoma – a focus on connexin 43 gap junction channel blockers / Y.S. Chen [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2015. – Vol. 95, № Pt B. – P. 182-193.
42. Корчуганова, Е.А. Морфологические особенности склеры при глаукоме / Е.А. Корчуганова // *Клиническая офтальмология*. – 2017. – № 4. – С. 227-230.
43. Shahidullah, M. Mechanisms of aqueous humor secretion, its regulation and relevance to glaucoma / M. Shahidullah, W.H. Al-Malki, N.A. Delamere // Chapter in: *Glaucoma – basic and clinical concepts*. – InTech, 2011.
44. Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow / K.E. Holter [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2017. – Vol. 144, № 37. – P. 9894-9899.
45. Steinberg, R.H. Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina / R.H. Steinberg // *Doc. Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 60, № 4. – P. 327-346.
46. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) receptors are involved in survival of retinal neurons / S. Bürger [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 369.
47. Laminin receptor involvement in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor / A. Bernard [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 16. – P. 10480-10490.
48. Na,K-ATPase inhibition alters tight junction structure and permeability in human retinal pigment epithelial cells / S.A. Rajasekaran [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. c1497-1507.
49. Peracchia, C. Structural correlates of gap junction permeation / C. Peracchia // *Int. Rev. Cytol.* – 1980. – Vol. 66. – P. 81-146.
50. Hayakawa K, Actin stress fibres transmit and focus force to activate mechanosensitive channels / K. Hayakawa, H. Tatsumi, M. Sokabe // *J. Cell. Sci.* – 2008. – Vol. 121, № Pt 4. – P. 496-503.
51. Functional annotation of the human retinal pigment epithelium transcriptome / J.C. Booji [et al.] // *BMC Genomics*. – 2009. – Vol. 10. – P. 164.
52. Linsenmeier, R.A. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina / R.A. Linsenmeier // *J. Gen. Physiol.* – 1986. – Vol. 88, № 4. – P. 521-542.
53. Extracellular ATP activates calcium signaling, ion, and fluid transport in retinal pigment epithelium / W.M. Peterson [et al.] // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, № 7. – P. 2324-2337.
54. Potential interplay between hyperosmolarity and inflammation on retinal pigment epithelium in pathogenesis of diabetic retinopathy / F. Willermain [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 1056.
55. Miller, S.S. Fluid transport across retinal pigment epithelium is inhibited by cyclic AMF / S.S. Miller, B.A. Hughes, T.E. Machen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1982. – Vol. 79, № 6. – P. 2111-2115.
56. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent / M. Saylor [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127, № 4. – P. 402-406.
57. Structural and functional neuroprotection in glaucoma: role of galantamine-mediated activation of muscarinic acetylcholine receptors / M. Almasieh [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. e27.
58. Yamagishi, R. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction / R. Yamagishi, M. Aihara, M. Araie // *Exp. Eye Res.* – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 265-270.
59. Carbonic anhydrase XIV is enriched in specific membrane domains of retinal pigment epithelium, Muller cells, and astrocytes / E.A. Nagelhus [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102, № 22. – P. 8030-8035.
60. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas / T.M. Nork [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 235-245.
61. Schlötzer-Schrehardt, U. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues / U. Schlötzer-Schrehardt, M. Zenkel, R.M. Nüsing // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 5. – P. 1475-1487.
62. Investigational Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma / G. Al-Humimat [et al.] // *J. Exp. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 197-212.
63. Importance of use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy / A.K. López-Contreras [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 891.
64. Enhanced expression of nitric oxide synthase by rat retina following pterygopalatine parasympathetic denervation / R. Yamamoto [et al.] // *Brain Res.* – 1993. – Vol. 631, № 1. – P. 83-88.
65. Cavallaro, B. Prostaglandins E1, E2 and D2 induce dark-adaptive retinomotor movements in teleost retinal cones and RPE / B. Cavallaro, B. Burnside // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1988. – Vol. 29, № 6. – P. 882-891.
66. Burnside, B. Light and circadian regulation of retinomotor movement / B. Burnside // *Prog. Brain. Res.* – 2001. – Vol. 131. – P. 477-485.
67. Dopamine induces light-adaptive retinomotor movements in bullfrog cones via D2 receptors and in retinal pigment epithelium via D1 receptors / A. Deary [et al.] // *J. Neurochem.* – 1990. – Vol. 54, № 4. – P. 1367-1378.
68. Becquet, F. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes / F. Becquet, Y. Courtois, O. Goureau // *Surv. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 42, № 1. – P. 71-82.
69. Fluorescence light microscopy of F-actin in retinal rods and glial cells / L.V. Del Priore [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1987. – Vol. 28, № 4. – P. 633-639.
70. Vaughan, D.K. The distribution of F-actin in cells isolated from vertebrate retinas / D.K. Vaughan, S.K. Fisher // *Exp. Eye. Res.* – 1987. – Vol. 44, № 3. – P. 393-406.
71. Schorderet, M. Retinal dopamine D1, D2 receptors: characterization by binding or pharmacological studies and physiological functions / M. Schorderet, J.Z. Nowak // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 1990. – Vol. 10, № 3. – P. 303-325.

72. Muscarinic acetylcholine receptors in the retina – therapeutic implications / Y. Ruan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4989.
73. Cholinergic regulation of pericyte-containing retinal microvessels / D.M. Wu [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. H2083-2090.
74. Figueroa A.G. A G-protein coupled receptor and macular degeneration / A.G. Figueroa, B.S. McKay // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 910.
75. Retinal pigment epithelial cells secrete neurotrophic factors and synthesize dopamine: possible contribution to therapeutic effects of RPE cell transplantation in Parkinson's disease / M. Ming [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2009. – Vol. 7. – P. 53.
76. Retinal pigment epithelial cell transplantation could provide trophic support in Parkinson's disease: results from an in vitro model system / B.S. McKay [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2006. – Vol. 201, № 1. – P. 234-243.
77. Участие мелатонина в физиологии глаза и его значение при лечении офтальмологических заболеваний (обзор) / Н.С. Ходжаев [и др.] // *Офтальмология.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 234-239.
78. Crane, I.J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier / I.J. Crane, J. Liversidge // *Semin. Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 165-177.
79. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse / H. Xu [et al.] // *Glia.* – 2007. – Vol. 55, № 11. – P. 1189-1198.
80. A new strategy to identify and annotate human RPE-specific gene expression / J.C. Booji [et al.] // *PloS One.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e9341.

REFERENCES

1. Bakker E.N. [et al.]. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):181-194. (in Engl.). doi: 10.1007/s10571-015-0273-8.
2. Dolzhikov A.A. [et al.]. Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2020;(1):43-57. (in Russ.). doi: 10.21626/vestnik/2020-1/06.
3. Mathieu E. [et al.]. Reduced cerebrospinal fluid flow to the optic nerve in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(15):5876-5884. (in Engl.). doi: 10.1167/iops.18-24521.
4. Wang X. [et al.]. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(536):eaaw3210. (in Engl.). doi: 10.1126/scitranslmed.aaw3210.
5. Beisekeeva J. [et al.]. Hydrostatic pressure gradients and a new membrane-glymphatic theory of primary glaucoma. *Int. Journal of Ophthalmol. and Vis. Sci.* 2022;7(1):14-25. (in Engl.). doi: 10.11648/j.ijovs.20220701.13.
6. Vernazza S. [et al.]. Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma. *J. Clin. Med.* 2020;9(10):3172-3195. (in Engl.). doi: 10.3390/jcm9103172.
7. Kokubun T. [et al.]. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018;26(8):1177-1188. (in Engl.). doi: 10.1080/09273948.2017.1327605.
8. Chernykh V.V. [et al.]. Local inflammatory process as a possible manifestation of intraocular fluid uveolymphatic outflow defects in glaucoma. Part 2. *National journal of glaucoma.* 2018;17(2):3-11. (in Russ.). doi: 10.25700/NGJ.2018.02.01.
9. Pouw A.E. [et al.]. Cell-matrix interactions in the eye: from cornea to choroid. *Cells.* 2021;10(3):687. (in Engl.). doi: 10.3390/cells10030687.
10. Faralli J.A., Filla M.S., Peters D.M. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma. *Cells.* 2019;8(12):1518. (in Engl.). doi: 10.3390/cells8121518.
11. Sacca S.C. [et al.]. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(4):458-463. (in Engl.). doi: 10.1001/archophth.123.4.458.
12. Rukina D.A. [et al.]. The role of autoimmune mechanisms in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *National journal of glaucoma.* 2014;13(3):29-35. (in Russ.).
13. Yang J. [et al.]. T-cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;131(4):421-426. (in Engl.). doi: 10.1016/s0002-9394(00)00862-x.
14. Bell K. [et al.]. Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? *Prog. Retin. Eye Res.* 2013;36:199-216. (in Engl.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.02.003.
15. Downs J.C., Roberts M.D., Sigal I.A. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp. Eye Res.* 2011;93(2):133-140. (in Engl.). doi: 10.1016/j.exer.2010.08.004.
16. Lee E.J. [et al.]. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in optic nerve head. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020;77:100840. (in Engl.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100840.
17. Marshall G.E. [et al.]. Type IV collagen and laminin in Bruch's membrane and basal linear deposits in the human macula. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(10):607-614. (in Engl.). doi: 10.1136/bjo.76.10.607.
18. Aisenbrey S. [et al.]. Retinal pigment epithelial cells synthesize laminins, including laminin 5, and adhere to them through alpha3- and alpha6-containing integrins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(12):5537-5544. (in Engl.). doi: 10.1167/iops.05-1590.
19. Marshall G.E. [et al.]. Collagens in the aged human macula. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994;32(3):133-140. (in Engl.). doi: 10.1007/BF00176781.
20. Lengyel I. [et al.]. Association of drusen deposition with choroidal intercapillary pillars in the aging human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45(9):2886-2892. (in Engl.). doi: 10.1167/iops.03-1083.
21. Hann C.R. [et al.]. Ultrastructural localization of collagen IV, fibronectin, and laminin in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmic Res.* 2001;33(6):314-324. (in Engl.). doi: 10.1159/000055687.
22. Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Cornea changes at patients with primary open-angle glaucoma. *Russian journal of glaucoma.* 2015;14(1):84-93. (in Russ.).
23. Popova A.A. [et al.]. Research of Langerhans cells in the subepithelial corneal nerve fiber layer in primary open-angle glaucoma. *Russian journal of glaucoma.* 2019;18(2):47-59. (in Russ.).
24. Hernandez M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000;19(3):297-321. (in Engl.). doi: 10.1016/s1350-9462(99)00017-8.
25. Hamann S. Molecular mechanisms of water transport in the eye. *Int. Rev. Cytol.* 2002;215:395-431. (in Engl.). doi: 10.1016/s0074-7696(02)15016-9.
26. Cloquet D., Felsenfeld D.P., Sheetz M.P. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages. *Cell.* 1997;88(1):39-48. (in Engl.). doi: 10.1016/s0092-8674(00)81856-5.
27. Matthews B.D. [et al.]. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. *J. Cell. Sci.* 2006;119(Pt 3):508-518. (in Engl.). doi: 10.1242/jcs.02760.
28. Bradley J.M. [et al.]. Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42(7):1505-1513. (in Engl.).
29. Levin L.A., Albert D.M., Johnson D. Mast cells in human optic nerve. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993;34(11):3147-3153. (in Engl.).
30. May C.A. Mast cell heterogeneity in the human uvea. *Histochem. Cell Biol.* 1999;112(5):381-386. (in Engl.). doi: 10.1007/s004180050420.

31. Sato T. [et al.]. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211438. (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0211438.
32. Bousquet E. [et al.]. Choroidal mast cells in retinal pathology. *Am. J. Pathol.* 2015;185(8):2083-2095. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.002.
33. Walker M.E., Hatfield J.K., Brown M.A. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action? *Biochim. Biophys. Acta*. 2012;1822(1):57-65. (in Engl.). doi: 10.1016/j.bbdis.2011.02.009.
34. Micera A. [et al.]. Mast cells populate the corneal limbus: new insights for our understanding of limbal microenvironment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020;61(3):43. (in Engl.). doi:10.1167/jovs.61.3.43.
35. Matsuda K. [et al.]. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy. *J. Clin. Invest.* 2017;127(11):3987-4000. (in Engl.). doi: 10.1172/JCI89893.
36. Yamane K. [et al.]. Proteomic analysis of human vitreous proteins. *Mol. Cell. Proteom.* 2003;2(11):1177-1187. (in Engl.). doi: 10.1074/mcp.M300038-MCP200.
37. Murthy K.R. [et al.]. Proteomic analysis of human vitreous humor. *Clin. Proteom.* 2014;11(1):29. (in Engl.). doi: 10.1186/1559-0275-11-29.
38. Nork T.M. Acquired color vision loss and a possible mechanism of glaucoma cell death in glaucoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2000;98:331-363. (in Engl.).
39. Smelser G.K., Ishikawa T., Pei Y.F. Electron microscope studies on intra-retinal spaces: diffusion of particle material. J.W. Roden, editor. *Structure of the Eye, II Symp.* Stuttgart: Schattauer-Verlag; 1965. p. 109-121. (in Engl.).
40. Malone P. [et al.]. Pressure induces loss of gap junction communication and redistribution of connexin 43 in astrocytes. *Glia*. 2007;55(10):1085-1098. (in Engl.). doi: 10.1002/glia.20527.
41. Chen Y.S. [et al.]. Neuroprotection in the treatment of glaucoma – a focus on connexin 43 gap junction channel blockers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;95(Pt B):182-193. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ejpb.2015.01.031.
42. Korchuganova E.A. The morphological features of sclera in glaucoma (review). *Clin. Ophthalmol.* 2017;(4):227-230. (in Russ.).
43. Shahidullah M., Al-Malki W.H., Delamere N.A. Mechanisms of aqueous humor secretion, its regulation and relevance to glaucoma. Chapter in: *Glaucoma – basic and clinical concepts*. InTech; 2011. (in Engl.). doi: 10.5772/26559.
44. Holter K.E. [et al.]. Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;144(37):9894-9899. (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1706942114.
45. Steinberg R.H. Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina. *Doc. Ophthalmol.* 1985;60(4):327-346. (in Engl.). doi: 10.1007/BF00158922.
46. Bürger S. [et al.]. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) receptors are involved in survival of retinal neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(1):369. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms22010369.
47. Bernard A. [et al.]. Laminin receptor involvement in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor. *J. Biol. Chem.* 2009;284(16):10480-10490. (in Engl.). doi: 10.1074/jbc.M809259200.
48. Rajasekaran S.A. [et al.]. Na,K-ATPase inhibition alters tight junction structure and permeability in human retinal pigment epithelial cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2003;284(6):c1497-1507. (in Engl.). doi: 10.1152/ajpcell.00355.2002.
49. Peracchia, C. Structural correlates of gap junction permeation. *Int. Rev. Cytol.* 1980;66:81-146. (in Engl.). doi: 10.1016/s0074-7696(08)61972-5.
50. Hayakawa K., Tatsumi H., Sokabe M. Actin stress fibres transmit and focus force to activate mechanosensitive channels. *J. Cell. Sci.* 2008;121(Pt 4):496-503. (in Engl.). doi: 10.1242/jcs.022053.
51. Booji J.C. [et al.]. Functional annotation of the human retinal pigment epithelium transcriptome. *BMC Genomics*. 2009;10:164. (in Engl.). doi: 10.1186/1471-2164-10-164.
52. Linsenmeier R.A. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J. Gen. Physiol.* 1986;88(4):521-542. (in Engl.). doi: 10.1085/jgp.88.4.521.
53. Peterson W.M. [et al.]. Extracellular ATP activates calcium signaling, ion, and fluid transport in retinal pigment epithelium. *J. Neurosci.* 1997;17(7):2324-2337. (in Engl.). doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02324.1997.
54. Willermain F. [et al.]. Potential interplay between hyperosmolarity and inflammation on retinal pigment epithelium in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):1056. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms19041056.
55. Miller S.S., Hughes B.A., Machen T.E. Fluid transport across retinal pigment epithelium is inhibited by cyclic AMP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1982;79(6):2111-2115. (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.79.6.2111.
56. Saylor M. [et al.]. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127(4):402-406. (in Engl.). doi: 10.1001/archophthalmol.2009.9.
57. Almasieh M. [et al.]. Structural and functional neuroprotection in glaucoma: role of galantamine-mediated activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Cell Death Dis.* 2010;1(2):e27. (in Engl.). doi: 10.1038/cddis.2009.23.
58. Yamagishi R., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction. *Exp. Eye Res.* 2011;93(3):265-270. (in Engl.). doi: 10.1016/j.exer.2011.06.022.
59. Nagelhus E.A. [et al.]. Carbonic anhydrase XIV is enriched in specific membrane domains of retinal pigment epithelium, Muller cells, and astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(22):8030-8035. (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.0503021102.
60. Nork T.M. [et al.]. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch. Ophthalmol.* 2000;118(2):235-245. (in Engl.). doi: 10.1001/archophth.118.2.235.
61. Schlötzer-Schrehardt U., Zenkel M., Nüsing R.M. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(5):1475-1487. (in Engl.).
62. Al-Humimat G. [et al.]. Investigational Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *J. Exp. Pharmacol.* 2021;13:197-212. (in Engl.). doi: 10.2147/JEP.S259297.
63. López-Contreras A.K. [et al.]. Importance of use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):891. (in Engl.). doi: 10.3390/antiox9090891.
64. Yamamoto R. [et al.]. Enhanced expression of nitric oxide synthase by rat retina following pterygopalatine parasympathetic denervation. *Brain Res.* 1993;631(1):83-88. (in Engl.). doi: 10.1016/0006-8993(93)91190-4.
65. Cavallaro B., Burnside B. Prostaglandins E1, E2 and D2 induce dark-adaptive retinomotor movements in teleost retinal cones and RPE. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1988;29(6):882-891. (in Engl.).
66. Burnside B. Light and circadian regulation of retinomotor movement. *Prog. Brain. Res.* 2001;131:477-485. (in Engl.). doi: 10.1016/s0079-6123(01)31038-5.
67. Dearth A. [et al.]. Dopamine induces light-adaptive retinomotor movements in bullfrog cones via D2 receptors and in retinal pigment epithelium via D1 receptors. *J. Neurochem.* 1990;54(4):1367-1378. (in Engl.). doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb01971.x.
68. Becquet F., Courtois Y., Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv. Ophthalmol.* 1997;42(1):71-82. (in Engl.). doi: 10.1016/s0039-6257(97)84043-x.
69. Del Priore L.V. [et al.]. Fluorescence light microscopy of F-actin in retinal rods and glial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987;28(4):633-639. (in Engl.).
70. Vaughan D.K., Fisher S.K. The distribution of F-actin in cells isolated from vertebrate retinas. *Exp. Eye. Res.* 1987;44(3):393-406. (in Engl.). doi: 10.1016/s0014-4835(87)80173-2.

71. Schorderet M, Nowak J.Z. Retinal dopamine D1, D2 receptors: characterization by binding or pharmacological studies and physiological functions. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1990;10(3):303-325. (in Engl.). doi: 10.1007/BF00711177.
72. Ruan Y. [et al.]. Muscarinic acetylcholine receptors in the retina – therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4989. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms22094989.
73. Wu D.M. [et al.]. Cholinergic regulation of pericyte-containing retinal microvessels. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;284(6):H2083-2090. (in Engl.). doi: 10.1152/ajpheart.01007.2002.
74. Figueroa A.G., McKay B.S. A G-protein coupled receptor and macular degeneration. *Cells.* 2020;9(4):910. (in Engl.). doi: 10.3390/cells9040910.
75. Ming M. [et al.]. Retinal pigment epithelial cells secrete neurotrophic factors and synthesize dopamine: possible contribution to therapeutic effects of RPE cell transplantation in Parkinson's disease. *J. Transl. Med.* 2009;7:53. (in Engl.). doi: 10.1186/1479-5876-7-53.
76. McKay B.S. [et al.]. Retinal pigment epithelial cell transplantation could provide trophic support in Parkinson's disease: results from an in vitro model system. *Exp. Neurol.* 2006;201(1):234-243. (in Engl.). doi: 10.1016/j.expneurol.2006.04.016.
77. Khodzhaev N.S. [et al.]. Role of melatonin in human eye physiology and its implications for ophthalmic diseases treatment (review). *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(2):234-239. (in Russ.). doi: 10.1808/1816-5095-2021-2-234-239.
78. Crane I.J., Liversidge J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier. *Semin. Immunopathol.* 2008;30(2):165-177. (in Engl.). doi: 10.1007/s00281-008-0106-7.
79. Xu H. [et al.]. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia.* 2007;55(11):1189-1198. (in Engl.). doi: 10.1002/glia.20535.
80. Booji J.C. [et al.]. A new strategy to identify and annotate human RPE-specific gene expression. *PloS One.* 2010;5(5):e9341. (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0009341.