

УДК 617.7.681

Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии

С.А. Борзенко^{1, 2}, М.Х. Хубецова¹, Н.А. Гаврилова², И.Н. Сабурин^{3, 4}, Х.Д. Тонаева¹¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России;³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва;⁴ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

В настоящее время принято считать, что глаукома является мультифакториальным нейродегенеративным заболеванием, в процессе которого возникает гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), прогрессирующая оптическая нейропатия и нарушение полей зрения.

В ряде крупных многоцентровых исследований последних лет убедительно показано, что эффективное снижение внутриглазного давления медикаментозными и хирургическими методами не гарантирует длительную стабилизацию глаукоматозного процесса, в связи с чем у ряда пациентов продолжает прогрессировать нейродегенеративный процесс. Данное обстоятельство определяет необходимость поиска новых путей терапии глаукомной оптической нейропатии, одним из которых может стать нейропротекция на основе методов клеточной терапии.

Показано, что основным механизмом гибели ГКС при глаукоме, как и при других нейродегенеративных заболеваниях, является апоптоз. Среди растущего числа выявленных пусковых механизмов апоптоза ГКС выделяются факторы, играющие в этом процессе ведущую роль, особенно блокирующих аксоплазматический транспорт нейротрофинов.

Нейротрофины – это семейство структурно и функционально сходных полипептидов, играющих важную роль в

процессах дифференциации, переживания и регенерации нейронов.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что нейротрофические факторы, особенно нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ) и фактор роста нервов (ФРН), значительно повышают выживаемость ГКС в экспериментальных моделях глаукомы.

Установлено, что мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) способны выделять большое количество биологически активных факторов, в том числе и нейротрофины, как *in vivo*, так и в экспериментах *in vitro*.

ММСК лимбальной зоны глазного яблока фенотипически соответствуют мезенхимным стволовым клеткам костного мозга. При культивировании они выделяют большое количество разнообразных цитокинов, интерлейкинов, ростовых факторов и могут рассматриваться как претенденты на клеточную терапию в лечении глаукомной оптической нейропатии методом трансплантации аллогенных фрагментов лимба.

Ключевые слова: глаукома, апоптоз, нейротрофические факторы, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.

Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 78-84.

ABSTRACT

Neurotrophic factors and cell therapy in the treatment of glaucomatous optic neuropathy

S.A. Borzenok^{1, 2}, M.K. Khubetsova¹, N.A. Gavrilova², I.N. Saburina^{3, 4}, K.D. Tonaeva¹¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;² The A.I. Evdokimov Moscow State Medical Dental University, Moscow;³ The Research Institute of General Pathology and Pathophysiology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;⁴ The Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies, Moscow

At present it is accepted that glaucoma is a multi-factorial neurodegenerative disease, in which process there occur a death of retinal ganglion cells (RGC), progressive optic neuropathy and a visual field loss.

In recent years, a number of large multicenter studies have convincingly shown that the effective reduction of intraocular pressure by medication and surgical methods does not guarantee a long-term stabilization of the glaucomatous process, and

therefore a number of patients have a progression of the neurodegenerative process.

This fact determines the necessity to search new ways of glaucoma optic neuropathy therapy, one of these can be the neuroprotection based on the methods of cell therapy.

It is shown that the apoptosis is the primary mechanism of RGS death in glaucoma as in other neurodegenerative diseases. Currently found a large number of triggers of RGS apoptosis. One of the most important is the factor blocking axoplasmic transport of neurotrophins.

Neurotrophins are a family of structurally and functionally similar polypeptides that plays an important role in the differentiation, survival and regeneration of neurons.

Numerous studies have shown that the neurotrophic factors in general, especially brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

and nerve growth factor (NGF) significantly improves the RGC survival in experimental models of glaucoma.

It is revealed that multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) can release a large number of bioactive factors, including neurotrophins, both in vivo, as well as in experiments in vitro.

MMSC of eye limbus phenotypic match the bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. During MMSC culturing they secrete a wide variety of cytokines, interleukins, growth-factors. Therefore we consider the transplantation of allogenic limbus fragments as a candidate for cell therapy in the treatment of glaucomatous optic neuropathy.

Key words: *glaucoma, apoptosis, neurotrophic factors multipotent mesenchymal stromal cells.* ■

No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.

The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.- 2016.- No. 1.- P. 78-84.

На сегодня принято считать, что глаукома является мультифакториальным нейродегенеративным заболеванием, в процессе которого возникает гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), прогрессирующая глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) и патологические изменения полей зрения [9]. В ряде крупных многоцентровых исследований последних лет убедительно показано, что эффективное снижение внутриглазного давления (ВГД) медикаментозными и хирургическими методами не гарантирует длительную стабилизацию глаукоматозного процесса и у ряда пациентов продолжает прогрессировать нейродегенеративный процесс [14]. Результатом этих исследований явилось обоснование нового терапевтического подхода к лечению и профилактике прогрессирования глаукомного нейродегенеративного процесса – фармакологическая нейропротекция.

Другим альтернативным или дополнительным методом патогенетически обоснованного лечения оптической нейропатии при глаукоме может стать клеточная терапия. Так в работе Crigler L. и соавт. (2006) показана возможность выделения мультипотентными мезенхимными стволовыми клетками (ММСК) большого количества разнообразных сигнальных нейрогенных факторов, в том числе нейротрофических [22].

В единичных эксперименталь-

ных работах на крысах с индуцированной офтальмогипертензией установлена выраженная нейропротекция ГКС после трансплантации ММСК в полость стекловидного тела [29, 30, 32, 50]. При этом авторы приводят разноречивые результаты своих исследований.

ЦЕЛЬ

Проанализировать публикации, посвященные применению нейротрофических факторов и методов клеточной терапии в лечении глаукомной оптической нейропатии.

Глаукома как нейродегенеративное заболевание

По данным Всемирной организации здравоохранения, глаукома – основной источник необратимой слепоты в мире, ею болеют более 60 млн. чел., из них около 4 млн. – абсолютно слепые [44].

Долгое время глаукому рассматривали как обособленное глазное заболевание, основным фактором риска которого являлось повышенное внутриглазное давление. Именно на достижение гипотензивного эффекта были направлены старания ученых в поисках терапевтических и хирургических методов лечения. Однако, несмотря на стабилизацию ВГД, у каждого пятого пациента

с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) со временем наблюдается прогрессивное понижение зрительных функций [21], указывающее на механизмы развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН), не связанные с уровнем ВГД.

Понимание механизмов повреждения зрительного нерва при глаукоме крайне важно для разработки эффективных методов терапии, дополняющих общепринятые стандарты лечения. Для этого подразумевается понимание действия не только гидродинамических факторов, но и клеточных механизмов реагирования, трансформирующих эти факторы в аксональные повреждения.

В настоящее время все больше литературных данных накапливается о том, что ПОУГ – нейродегенеративное заболевание, при котором потеря ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) связана с первичным повреждением зрительного нерва, инициированным офтальмогипертензией [28, 41, 47].

Принято считать, что основным патофизиологическим механизмом гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях является апоптоз [13]. Его роль в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, неоднократно подтверждалась результатами клинических и экспериментальных исследований [37, 46]. По данным Quigley H.A. [43], гибель ГКС при

глаукоме также связана с апоптозом.

Среди растущего числа выявленных пусковых механизмов апоптоза ГКС выделяют факторы, играющие в этом процессе ведущую роль, особенно следует отметить блокаду аксоплазматического транспорта. Так стойкое повышение ВГД приводит к деформации перегородок решетчатой пластинки, вызывает компрессию аксонов ганглиозных клеток, в результате чего снижается аксоплазматический ток и нарушается ретроградный аксональный транспорт нейротрофических факторов к телу ГКС, а их недостаток запускает механизм патологического апоптоза [5].

Установлено, что изменения при ПОУГ происходят не только в сетчатке и диске зрительного нерва, но и на протяжении всего зрительного пути [1, 25, 26]. При морфологических исследованиях головного мозга животных с экспериментальной глаукомой установлена выраженная атрофия латеральных колленчатых тел, причем степень выраженности атрофии напрямую зависит от длительности офтальмогипертензии и соответствует клиническим изменениям в диске зрительного нерва [6]. Таким образом, центральные ней-

родегенеративные изменения зрительного пути вносят свой существенный вклад в патофизиологические механизмы глаукоматозного прогресса [27], а методы лечения, сочетающие гипотензивную и нейротрофическую терапию, направлены на защиту периферических и центральных зрительных нейронов и сохранение зрительных функций.

Нейротрофический факторы

Нейротрофические факторы (НТФ) – семейство крупных полипептидов, которые регулируют выживание, развитие и функцию нейронов. Секретируемые нейрональными структурами (нейронами, глией), они выполняют сигнальную миссию в большом спектре физиологических процессов. НТФ осуществляют структурную и функциональную организацию как отдельных клеток мозга, так и нейрональной сети в целом, являясь регуляторами нейрональной пластичности. Одна из основных функций НТФ связана со способностью противостоять окислительному стрессу и апоптозу [8].

В 1951 г. Леви-Монтальчини Р. [7] после перерезки волокон симпати-

ческих нервных клеток куриного зародыша обнаружила их бурный рост при внесении экстракта опухолевых клеток. Эти результаты легли в основу гипотезы о наличии в раковых клетках вещества, стимулирующего рост нервной ткани, некоего фактора роста. Впоследствии он был назван фактором роста нервов (Nerve Growth Factor) и идентифицирован в других тканях различных животных и человека.

В 1986 г. Леви-Монтальчини Р. совместно с Коэном С. получили Нобелевскую премию за пионерские работы по исследованию фактора роста нервов и эпидермального ростового фактора [10].

На основании структурной гомологичности аминокислотных последовательностей НТФ делятся на три подсемейства: собственно «нейротрофины», куда относятся NGF (Nerve Growth Factor), BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), NF-3 (Neurotrophin-3), NF-4/5 (Neurotrophin-4/5); подсемейство глиального фактора, которое включает GDNF (Glial Cell Derived Neurotrophic Factor), Neurturin (NTR), Artemin (ART), Persephin (PSP); а также подсемейство цилиарного фактора, включающего

Для корреспонденции:

Борзенок Сергей Анатольевич, докт. мед. наук, зав. Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Хубецова Мадина Хетаговна, аспирант Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем;
Тонаева Хадиджат Джанхуватовна, канд. мед. наук, врач-офтальмолог, зав. Глазным тканевым банком ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а
Тел.: (499) 906-5001. E-mail: info@mntk.ru

Гаврилова Наталья Александровна, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой глазных болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 127473, ул. Делегатская, 20, стр. 1
Тел.: (495) 681-6513. E-mail: msmsu@msmsu.ru

Сабурин Ирина Николаевна, докт. биол. наук, профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8
Тел.: (499) 151-1756. E-mail: niioip@mail.ru
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1
Тел.: (499) 252-2104. E-mail: rmapo@rmapo.ru

CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor), LIF (Leukemia Inhibitory Factor) и IL-6 (интерлейкин-6) [8].

Молекулярные механизмы действия нейротрофических факторов

Было установлено, что в норме ГКС, клетки решетчатой пластинки и астроциты головки зрительного нерва млекопитающих экспрессируют рецепторы TrkA, TrkB и p75NTR к следующим нейротрофическим факторам: BDNF, NGF, NT3 и NT4 [15, 31, 34].

Обнаружена избирательность связывания определенного нейротрофина с рецепторами, например, NGF предпочтительно взаимодействует с Trk-A, а BDNF – с Trk-B, тогда как NT-3 – с Trk-C- или с Trk-A-рецепторами [20]. В то же время все названные выше нейротрофины взаимодействуют с «универсальным» рецептором – p75NTR.

Взаимодействуя с Trk-рецепторами, нейротрофины активируют несколько путей внутриклеточной передачи сигнала, однако PI3K/ Akt сигнальный путь является особенно важным для выживания нейронов и синтеза многих клеточных белков [18]. Связывание НТФ с Trk-рецепторами приводит к преобразованию фосфатидилинозитол-3-фосфата в фосфатидил-инозитол-3,4,5-трисфосфат под действием фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации протеинкиназы B (Akt) [49]. Активация Akt делает клетки устойчивыми к действию апоптотических стимулов через фосфорилирование и инактивирование проапоптотических белков Bad и каспазы-9, а также транскрипционных факторов [4]. Так Akt контролирует большой класс транскрипционных факторов FOXO (Forkhead box, group O) и препятствует их способности индуцировать экспрессию генов смерти.

Роль p75NTR очень сложна, так как он является низко-аффинным рецептором НТФ, взаимодействует с NT-3, NT-4/5, NGF, BDNF [24]. Их связывание может привести как к апоптозу, так и к выживанию клеток. Исследования *in vitro* показали, что одновременная со-экспрессия рецепторов TrkA и p75NTR повышает

чувствительность нейронов к более низким концентрациям НТФ [16, 48].

Защитные свойства нейротрофических факторов

Среди большого семейства НТФ в последнее время наибольшее внимание исследователей привлекают фактор роста нервов (NGF) и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF).

NGF представляет собой димер, содержащий две идентичные субъединицы по 118 аминокислотных остатков, с молекулярным весом около 26 кДа. В центральной нервной системе NGF является ключевым нейротрофином, и нарушение его регуляции может быть вовлечено в патогенез различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз [8].

Одним из важнейших эффектов NGF служит ретроградный транспорт молекулы по аксону – от синоптической мишени-рецептора до ядра соответствующего нейрона. Экспериментальное снижение уровня NGF (введение анти-NGF-антител или прерывание ретроградного транспорта по аксону) приводит к дегенерации соответствующих симпатических и сенсорных нейронов [7].

Применение NGF в животных моделях нейродегенеративных заболеваний предотвращает дегенерацию нейронов [17, 38]. Клинические исследования показали, что применение NGF у пациентов с болезнью Альцгеймера приводит к нормализации данных электроэнцефалографии и повышению когнитивных функций [8].

В экспериментальных исследованиях было установлено наличие выраженного защитного эффекта внутриглазного применения NGF при глаукоме [17].

В литературе имеются данные о клиническом применении NGF у больных первичной открытоугольной глаукомой. В рамках этой работы на протяжении 3-х мес. наблюдались 3 пациента с далеко зашедшей стадией ПОУГ, которым ежедневно проводились инстилляциии глазных капель, содержащих NGF (200 мкг/мл). Результаты психофункциональ-

ных и электрофункциональных исследований у этих пациентов выявили, что электрофизиологические изменения сопровождались улучшением клинических показателей: MD (mean deviation) был увеличен с 0 до 5% у всех пациентов к концу лечения NGF и с 1 до 15,8% через 3 мес. после прекращения терапии. При этом у двоих пациентов показатели остроты зрения и поля зрения остались стабильными спустя 18 мес. Этот «долгосрочный» эффект NGF может быть связан не только с противоапоптотической активностью, но и со способностью к образованию новых нервных путей, так как известно, что NGF стимулирует нейронную пластичность и регенерацию аксонов [35].

BDNF димер с общим молекулярным весом 27,2 кДа структурно сходен с NGF; идентичность аминокислотной последовательности BDNF из свиньи и крысы свидетельствует о его видовой консервативности.

С помощью рекомбинантного BDNF человека было доказано существование ретроградного аксонального транспорта BDNF, который в последующем был идентифицирован в ипсилатеральной и контралатеральной коре переднего мозга, латеральном гипоталамусе, структурах locus coeruleus и в других отделах мозга [8].

BDNF обладает выраженными нейропротекторными свойствами и выполняет важную роль в предупреждении развития апоптоза нервных клеток [7]. В экспериментальных моделях глаукомы было выявлено, что BDNF принимает активное участие в процессах нейротрофической регуляции и дисрегуляции. У животных в процессе развития экспериментальной глаукомы наблюдается резкое снижение содержания BDNF во внутриглазных структурах [45], а его введение или повышение содержания в структурах глаза предотвращает развитие повреждения ГКС [33, 40].

При трехкратном интравитреальном введении BDNF в глаза крыс с повышенным в 2,5 раза ВГД после второй и третьей инъекций отмечалось увеличение выживания ГКС, что составило 91,3 и 82,7% соответственно, и оказалось статистически значимым отличием по сравнению

с результатами, полученными в контрольной группе [33].

В последнее время растет интерес к возможному применению генной инженерии для доставки BDNF к клеткам сетчатки. Достигнуты хорошие результаты в исследованиях *in vitro*: показано, что ГКС, трансфицированные аденоассоциированным вирусом, способны к выработке BDNF. Аналогичные результаты получены при интравитреальном введении животным ДНК BDNF с помощью вирусного вектора, выявлен повышенный синтез нейротрофина и значительный нейропротекторный эффект терапии [7].

Данные исследования показывают, что повышение уровня НТФ является патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения глаукомной оптической нейропатии. Однако вопрос о безопасной и устойчивой доставке НТФ остается камнем преткновения. С данной точки зрения интересным представляется возможность применения стволовых клеток.

Клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии

Клеточная трансплантация считается новым и одним из самых перспективных методов лечения нейродегенеративных заболеваний.

Предполагается, что стволовые клетки способствуют одновременной активации нескольких механизмов нейропротекции путем секреции различных биологически активных факторов. С этой точки зрения трансплантированные стволовые клетки теоретически могут быть использованы в качестве источника нейротрофических факторов. Преимуществами данного подхода является длительное и локализованное влияние, опосредованное несколькими синергически действующими факторами [19].

Экспериментальные исследования показали, что трансплантация ММСК костного мозга в стекловидное тело крыс с индуцированной офтальмогипертензией, вызванной прижиганием эписклеральных вен либо лазерной фотокоагуляцией трабекулярной сети, оказывает значительную защиту ГКС [29, 30, 32, 50].

Большой интерес представляет работа, проведенная компанией Neurotech, которая в 2009 г. объявила об окончании второй фазы клинических исследований по применению клеточной терапии при возрастной макулодистрофии. Компания разработала имплант, основанный на инновационной технологии инкапсуляции клеточных культур (Encapsulated Cell Technology) под названием NT-501.

Имплант является небольшой трубкой (6 мм), которая имеет полупроницаемую мембрану, позволяющую секретировать белковый продукт (CNTF, цилиарный нейротрофический фактор), находящийся внутри генетически модифицированных клеток. Его капсула, с одной стороны, позволяет кислороду и питательным веществам диффундировать внутрь трубки, а с другой – является барьером для иммунных факторов организма. NT-501 имеет петлю, с помощью которой он подшивается к склере после введения в витреальную полость, соответственно, при необходимости его возможно экстрагировать [11].

Данное исследование открывает большие возможности для клеточной терапии глазных заболеваний, однако в литературе встречаются данные о том, что интравитреальное введение препаратов чревато серьезными осложнениями, такими как отслойка сетчатки, гемофтальм, эндофтальмит, стерильный эндофтальмит, вторичная глаукома, катаракта [23].

В последние годы значительный интерес трансплантологов проявляется к терапии посредством использования клеточно-тканевых трансплантатов с заданными функциональными свойствами, так в настоящее время разработана техника одномоментной сквозной кератопластики и пересадки лимбальных трансплантатов, прошедших стадию прекультивирования и обладающих иммуносупрессивными свойствами. Эта методика обеспечивает биологическую защиту и повышение выживаемости сквозных трансплантатов роговицы, что выражается в меньшей потере эндотелиальных клеток и большей доли прозрачных приживлений [3].

Предварительное культивирование способствует наращиванию кле-

точной массы и повышению регуляторных резервов и регенерационных возможностей культивируемых клеток. Посредством культивирования в средах специально подобранного состава обеспечивается прецифференцировка ММСК в заданном направлении с целью восполнения в зонах повреждения дефицита тканеспецифических белков и регуляторных пептидов [12].

Известно, что мезенхимные клетки лимба относятся к истинным ММСК [24, 42] и могут быть использованы в клинике глазных болезней как альтернатива костномозговому ММСК [2]. В работе Liang С.М. с соавт. (2014) было показано, что лимбальные ММСК способны выделять нейротрофические факторы и оказывать нейропротекторное действие [39].

Hani Levkovitch-Verbin, Ofer Sadan с соавт. (2010) был разработан новый протокол культивирования ММСК, направленный на индукцию секреции нейротрофических факторов [36].

Эти данные позволяют предположить возможность трансплантации аллогенных фрагментов лимба для нейропротекторной терапии глаукомы.

ВЫВОДЫ

Проанализировав достаточно большое количество публикаций, посвященных исследованию нейротрофических факторов в инициации, течении и лечении глаукомной оптической нейропатии, мы пришли к следующим выводам:

1. В большом количестве публикаций представлена доказательная база, свидетельствующая о важной роли НТФ в патогенезе глаукомной оптической нейропатии.

2. В экспериментальных и клинических исследованиях достоверно продемонстрирован выраженный нейропротекторный эффект НТФ в развитии глаукомной оптической нейропатии.

3. Остается нерешенной проблема безопасной и эффективной доставки НТФ к клеткам-мишеням глаза при глаукомной оптической нейропатии.

4. ММСК в составе аллогенных лимбальных трансплантатов спо-

собны вырабатывать большое количество цитокинов и разнообразных ростовых факторов, включая нейротропные изоформы, в связи с чем они могут рассматриваться как претенденты клеточной терапии в лечении глаукомной оптической нейропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Практ. медицина*. – 2012. – № 4. – С. 154-156.
2. Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д. и др. Длительная нормотермическая консервация лимбальных трансплантатов как способ повышения количества и активности ММСК-подобных лимбальных клеток // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. XIV, № 2. – С. 77-85.
3. Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д. и др. Сотрансплантация ММСК-подобных клеток лимба способствует местной иммунокоррекции и прозрачному приживлению трансплантата роговицы при кератопластике высокого риска // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, № 1. – С. 12-20.
4. Вересов В.Г. Структурная биология апоптоза. – Минск: Белорусская наука, 2008. – 432 с.
5. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 352 с.
6. Газизова И.Р., Загидуллина А.Ш. К вопросу о нейродегенерации при глаукоме // *Современный проблемы науки и образования* (Электронный научный журнал). – 2013. – № 1. – URL: <http://www.scienceeducation.ru/pdf/2013/1/424.pdf>.
7. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга: Справочно-информационное издание. – М., 2004. – 311 с.
8. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. – М.: ИКАР, 2011. – 92 с.
9. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы // *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. – 2014. – № 2. – С. 108-112.
10. Лауреаты нобелевской премии: Энциклопедия: В 2 т. Т. 1: А-Л. – М.: Прогресс, 1992. – 775 с.
11. Шпак А.А., Соколовская Т.В., Кобахидзе Н.Г. и др. Цилиарный нейротрофический фактор и его значение в офтальмологии (обзор литературы) // *Офтальмохирургия*. – 2012. – № 4. – С. 82-85.
12. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. – М.: Лавр. – 2009. – 308 с.
13. Ярилин А.А. Апоптоз и его роль в целостном организме // *Глаукома*. – 2003. – № 2. – С. 46-54.
14. EGS Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd Edition. – 2008.
15. Agarwal N., Agarwal R., Kumar D.M. et al. Comparison of expression profile of neurotrophins and their receptors in primary and transformed rat retinal ganglion cells // *Mol. Vis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1311-1318.
16. Bai Y., Dergbam P., Nedev H. et al. Chronic and acute models of retinal neurodegeneration TrkA activity are neuroprotective whereas p75NTR activity is neurotoxic through a paracrine mechanism // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 50. – P. 39392-39400.
17. Borlongan C.V. Recent preclinical evidence advancing cell therapy for Alzheimer's disease // *Exp. Neurol.* – 2012. – Vol. 237, № 1. – P. 142-146.
18. Brunet A., Datta S.R., Greenberg M.E. Transcription-dependent and independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 297-305.
19. Bull N.D., Johnson T.V., Martin K.R. Stem cells for neuroprotection in glaucoma. // *Prog. Brain Res.* – 2008. – Vol. 173. – P. 511-519.
20. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – Vol. 4. – P. 299-309.
21. Conforti L., Adalbert R., Coleman M.P. Neuronal death: where does the end begin? // *Trends Neurosci.* – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 159-166.
22. Crigler L., Robey R. C., Asawachaicharn A. et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neuriteogenesis // *Exp. Neurol.* – 2006. – Vol. 198, № 1. – P. 54-64.
23. Cunningham M.A., Edelman J.L., Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future // *Surv. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 53, № 2. – P. 139-149.
24. Du Y., Funderburgh M.L., Mann M.M. et al. Multipotent stem cells in human corneal stroma // *Stem Cells*. – 2005. – Vol. 23. – P. 1266-1275.
25. Gupta N., Yücel Y.H. Glaucoma and the brain // *J. Glaucoma*. – 2001. – Vol. 10. – P. 28-29.
26. Gupta N., Yücel Y.H. Glaucoma as a neurodegenerative disease // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 110-114.
27. Gupta N., Yücel Y.H. Should we treat the brain in glaucoma? // *Can. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 409-413.
28. Hammes H.P., Federoff H.J., Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes // *Mol. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 527-534.
29. Harper M.M., Grozdanic S.D., Blits B. et al. Transplantation of BDNF secreting mesenchymal stemcells provides neuroprotection in chronically hypertensive rat eyes // *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4506-4515.
30. Hu Y., Tan H. B., Wang X. M. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect against retinal ganglion cell loss in aged rats with glaucoma // *Clin. Interv. Aging*. – 2013. – Vol. 8. – P. 1467-1470.
31. Je H.S., Yang F., Ji Y. et al. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2012. – Vol. 109. – P. 15924-15929.
32. Johnson T.V., Bull N.D., Hunt D.P. et al. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51. – P. 2051-2059.
33. Ko M.L., Hu D.N., Ritch R. et al. Patterns of retinal ganglion cell survival after brain-derived neurotrophic factor administration in hypertensive eyes of rats // *Neurosci. Lett.* – 2001. – Vol. 305, № 2. – P. 139-142.
34. Lambert W., Agarwal R., Howe W. et al. Neurotrophin and neurotrophin receptor expression by cells of the human lamina cribrosa // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42, № 10. – P. 2315-2323.
35. Lambiase A., Aloe L., Centofanti M. et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: implications for glaucoma // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 13469-13474.
36. Levkovitch-Verbin H., Sadan O., Vander S. et al. Intravitreal Injections of Neurotrophic Factors Secreting Mesenchymal Stem Cells Are Neuroprotective in Rat Eyes following Optic Nerve Transection // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51, № 12. – P. 6394-6400.
37. Ley N., Melamed E., Offen D. Apoptosis and Parkinson's disease // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27, № 2. – P. 245-250.
38. Li L-Y, Li J-T, Wu Q-Y. et al. Transplantation of NGF-gene-modified bone marrow stromal cells into a rat model of Alzheimer' disease // *J. Mol. Neurosci.* – 2008. – Vol. 34. – P. 157-163.
39. Liang C.M., Weng S.J., Tsai T.H. et al. Neurotrophic and neuroprotective potential of human limbus-derived

mesenchymal stromal cells // *Cytherapy*. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 1371-1383.

40. *Martin K.R., Quigley H.A., Zack D.J. et al.* Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: retinal ganglion cells in a rat glaucoma model // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44, № 10. – P. 4357-4365.

41. *Morrison J.C., Moore C.G., Deppmeier L.M. et al.* A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage // *Exp. Eye Res.* – 1997. – Vol. 64. – P. 85-96.

42. *Polisetty N., Fatima A., Madhira S.L. et al.* Mesenchymal cells from limbal stroma of human eye // *Mol. Vis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 431-442.

43. *Quigley H.A.* Neuronal death in glaucoma // *Prog. Retin. Eye Res.* – 1999. – Vol. 18. – P. 39-57.

44. *Quigley H.A., Broman A.T.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90, № 3. – P. 262-267.

45. *Quigley H.A., McKinnon S.J., Zack D.J. et al.* Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2000. – Vol. 41, № 11. – P. 3460-3466.

46. *Shimobama S.* Apoptosis in Alzheimer's disease // *Apoptosis*. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 9-16.

47. *Sommer A.* Intraocular pressure and glaucoma // *Am J. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107. – P. 186-188.

48. *Verbeke S., Meignan S., Lagadec C. et al.* Overexpression of p75NTR increases survival of breast cancer cells through p21waf1 // *Cell. Signal.* – 2010. – Vol. 22. – P. 1864-1873.

49. *Xu L., Zhou S., Feng G-Y. et al.* Neural stem cells enhance nerve regeneration after sciatic nerve injury in rats // *Mol. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 46. – P. 265-274.

50. *Yu S., Tanabe T., Dezawa M. et al.* Effects of bone marrow stromal cell injection in an experimental glaucoma model // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 344. – P. 1071-1079.

Поступила 17.03.2015

КНИГИ



Пресбиопия / Под ред. О.И. Розановой, А.Г. Щуко. – М.: Издательство «Офтальмология», 2015. – 154 с.

Монография посвящена актуальной проблеме офтальмологии – пресбиопии. В книге последовательно отражены современные представления о механизмах старения организма, описаны структурно-функциональные изменения в зрительной системе при развитии пресбиопии, с позиций общей патофизиологии представлена концепция формирования пресбиопии. Особое внимание в монографии уделено закономерностям изменения зрительного восприятия при утрате аккомодации и современным методам лечения пресбиопии. Книга предназначена для послевузовского образования, рассчитана на врачей-офтальмологов, врачей-патофизиологов, интернов и клинических ординаторов.

Адрес издательства «Офтальмология»:
127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.
E-mail: publish_mntk@mail.ru