

<https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-4-23-30>

УДК 617.7-007.681:617.7-073.178

Патогенез увеличения внутриглазного давления при первичной открытоугольной глаукоме: обзор литературы

Панов Андрей А.^{*}, Акопян Владимир С., Семенова Наталия С.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

Резюме

Введение. Несмотря на высокую социально-экономическую значимость первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), до сих пор не разработано этиотропное и патогенетическое лечение этой болезни, поскольку не до конца известны и понятны механизмы развития данного заболевания. Одним из актуальных вопросов остается патогенез повышения внутриглазного давления (ВГД) при ПОУГ. **Цель.** Обобщить известные на сегодня механизмы увеличения ВГД при ПОУГ с целью поиска молекулярных мишеней для патогенетической фармакотерапии. **Методы исследования.** Анализ публикаций на ресурсах PubMed, Medline и eLibrary. **Результаты.** Повышение ВГД при ПОУГ возникает вследствие увеличения сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ). Причиной этому может служить нарастание жесткости эндотелия Шлеммова канала и трабекулярной сети в результате изменения структуры и биомеханических свойств ее клеток и внеклеточного матрикса. Эти изменения обусловлены взаимодействием между собой сигнальных молекул в виде патологического круга, основными звеньями которого являются TGF- β 2 и его рецептор, Smad 2/3/4, YAP/TAZ, sFRP-1 и CTGF. **Заключение.** В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы, приводящие к увеличению ВГД при ПОУГ. Фиброз трабекулярной сети может обуславливать повышение сопротивления оттоку ВГЖ и, как следствие, нарастание ВГД при ПОУГ. В основе данного патологического процесса лежит взаимодействие белков, основными из которых являются TGF- β 2 и его рецептор, Smad 2/3/4, YAP/TAZ, sFRP-1 и CTGF. Эти молекулы могут стать перспективными мишенями для патогенетической фармакотерапии ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, ПОУГ, внутриглазное давление, Шлеммов канал, трабекулярная сеть, цитокины, TGF- β

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы не получали финансирование при написании статьи.

Для цитирования: Панов А.А., Акопян В.С., Семенова Н.С. Патогенез увеличения внутриглазного давления при первичной открытоугольной глаукоме: обзор литературы. The EYE ГЛАЗ. 2021;23(4):23–30. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-4-23-30>

Поступила: 15.02.2021

Принята после доработки: 02.10.2021

Опубликована: 20.12.2021

© Панов А.А., Акопян В.С., Семенова Н.С., 2021.

Pathogenesis of Increased Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma: Literature Review

Andrey A. Panov^{*}, Vladimir S. Akopyan, Nataliya S. Semenova

Lomonosov Moscow State University,

27/1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Introduction. Despite the high socio-economic significance of primary open-angle glaucoma (POAG), the etiotropic and pathogenetic treatment of this disorder has not yet been implemented, since the mechanisms of the development of this disease are not fully known and understood. One of the topical issues is the pathogenesis of increased intraocular pressure (IOP) in POAG. **Purpose.** To summarize the currently known mechanisms of IOP elevation in POAG to search for potential molecular targets for pathogenetic pharmacotherapy. **Materials and methods.** Analysis of publications on PubMed, Medline and eLibrary. **Results.** Increased IOP in POAG emerges due to increased resistance to aqueous humor (AH) outflow. It is caused by increased stiffness of Schlemm's canal endothelium and trabecular meshwork as a result of changes in the structure and biomechanical properties of its cells and extracellular matrix. These changes are determined by the interaction of signaling molecules in the form of a pathological circle, the main links of which are TGF- β 2 and its receptor, Smad 2/3/4, YAP/TAZ, sFRP-1 and CTGF. **Conclusion.** The review considers the molecular mechanisms leading to increased IOP in POAG. Fibrosis of the trabecular meshwork can cause an increase in AH outflow resistance and, as a consequence, IOP elevation in POAG. This pathological process is based on the interaction of proteins, the main of which are TGF- β 2 and its receptor, Smad 2/3/4, YAP/TAZ, sFRP-1 and CTGF. These molecules can become promising targets for the pathogenetic pharmacological therapy of POAG.

Key words: primary open-angle glaucoma, POAG, intraocular pressure, Schlemm's canal, trabecular meshwork, cytokines, TGF- β

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

For citation: Panov A.A., Akopyan V.S., Semenova N.S. Pathogenesis of increased intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: literature review. The EYE GLAZ. 2021;23(4):23–30. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-4-23-30>

Received: 15.02.2021

Accepted: 02.10.2021

Published: 20.12.2021

© Panov A.A., Akopyan V.S., Semenova N.S., 2021.

Введение

Несмотря на то что первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является распространенным заболеванием, ее молекулярные механизмы до настоящего времени изучены не полностью. До сих пор не разработано и не внедрено в практику этиотропное и патогенетическое лечение этой болезни. В связи с этим задачей данного обзора стало рассмотрение патогенеза увеличения внутриглазного давления (ВГД) при ПОУГ на молекулярном уровне с целью поиска новых мишеней для терапии.

Анатомия

Выделяют два пути оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ): традиционный (он же трабекулярный) и нетрадиционный, который, в свою очередь, можно подразделить на увеосклеральный, увеовортексный и увеолимфатический [1]. Трабекулярный путь обеспечивает основную регуляцию внутриглазного давления (ВГД): на него приходится до 90% всего оттока ВГЖ у взрослых людей [2]. Более того, ведущую роль в патогенезе повышения ВГД при ПОУГ играют изменения в традиционном пути оттока [3] – поэтому далее мы рассмотрим именно этот путь.

В механизме сопротивления оттоку ВГЖ по трабекулярному пути выделяют две составляющие: проксимальную (трабекулярная сеть и внутренняя стенка Шлеммова канала) и дистальную (коллекторные каналы с устьями и интрасклеральные сплетения) [4]. Экспериментально было показано, что при высоких значениях ВГД основная доля (более 70%) от общего сопротивления оттоку приходится на проксимальный компонент сопротивления [5].

Трабекулярная сеть

В трабекулярной сети выделяют три части: увеальную, корнеосклеральную и юкстаканаликулярную [6]. Увеальная и корнеосклеральная трабекулярные сети организованы в виде множества тяжей, в центре которых имеются коллагеновые и эластические волокна, окруженные базальной мембраной, на которой расположены эндотелиальные клетки. Расстояние между отдельными тяжами велико, что не создает значительного препятствия оттоку, но оно уменьшается по направлению от увеальной к корнеосклеральной сети [6]. Эндотелиальные клетки трабекул способны к фагоцитозу [7]. При ПОУГ количество эндотелиоцитов снижено [8], поэтому частицы, находящиеся в ВГЖ передней камеры, – высокомолекулярные белки, пигментные гранулы – могут вызывать обструкцию трабекулярной сети [6].

Юкстаканаликулярная область представляет собой внеклеточный матрикс, в котором расположены фибробластоподобные клетки [6]. Предполагается, что наибольшая доля сопротивления оттоку ВГЖ сосредоточена в этой зоне, а также во внутренней стенке Шлеммова канала [9], т.к. пространства для оттока ВГЖ здесь малы [4]. При ПОУГ наблюдается избыточное накопление внеклеточного матрикса в юкстаканаликулярной области [10]. Интересно, что морфология этой зоны меняется в зависимости от ВГД: при увеличении ВГД размеры юкстаканаликулярной области увеличиваются за счет того, что ее клетки растягиваются и раскрываются напоподобие паруса [6].

Шлеммов канал

Внутренняя стенка Шлеммова канала представлена фенестрированной базальной мембраной и непрерывным монослоем эндотелиоцитов, между которыми имеются плотные контакты. ВГЖ проходит сквозь клетки через поры. Существует два вида пор: I-поры (внутриклеточные) и В-поры (межклеточные) [6]. Предполагается, что они формируются постоянно при прохождении ВГЖ через слой эндотелиоцитов под влиянием градиента гидростатического давления: накапливающаяся под клеткой жидкость деформирует ее, что приводит к истончению слоя цитоплазмы между апикальным и базальным листками клеточной мембраны, их сближению и слиянию с образованием поры. Деформируемость эндотелиальных клеток Шлеммова канала и, следовательно, их способность к формированию пор определяются жесткостью этих клеток, состоянием их сократимости [11]. В глазах пациентов с глаукомой количество пор снижено [12], что приводит к увеличению сопротивления оттоку ВГЖ [13]. Это связано с повышенной экспрессией белков цитоскелета: гладкомышечного актина и α 1-цепи тропомиозина в эндотелиоцитах Шлеммова канала человека [14].

При ПОУГ размеры просвета Шлеммова канала меньше, чем в норме [15]. Повышение ВГД вызывает растяжение трабекулярной сети и ее протрузию в просвет Шлеммова канала и в устья коллекторных каналов [6], что приводит к его сдавлению, снижению оттока ВГЖ и дальнейшему нарастанию ВГД [15].

Патофизиология

Повышение ВГД при ПОУГ возникает вследствие увеличения сопротивления оттоку трабекулярной сети [3]. При ПОУГ жесткость трабекулярной

сети увеличена, при этом существует положительная корреляция между данной величиной и сопротивлением оттоку ВГЖ [16]. Жесткость повышается вследствие избыточного накопления внеклеточного матрикса, кроссликинга коллагеновых и эластических волокон в трабекулярной сети [17] и увеличения жесткости эндотелия Шлеммова канала [14]. Эти изменения обусловлены взаимодействием цитокинов и других сигнальных молекул, о которых пойдет речь далее.

TGF- β 2

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) – многофункциональный цитокин, который ингибирует пролиферацию клеток, стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход и синтез внеклеточного матрикса. TGF- β увеличивает экспрессию фактора роста соединительной ткани (CTGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF) и фактора роста тромбоцитов (PDGF) [18].

Физиологически TGF- β продуцируется в небольших количествах эпителием ресничного тела, клетками хрусталика [18] и трабекулярной сети [19]. Существуют 3 изоформы этого цитокина: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3. В ВГЖ у человека преобладает TGF- β 2 [18]. В физиологических условиях TGF- β секретируется в неактивной форме, будучи связанным с латентно-ассоциированным белком (LAP) и белком, связывающим латентный TGF- β (LTBP) [18]. Неактивная форма TGF- β ковалентно связана с внеклеточным матриксом и активируется матриксными металлопротеиназами 2 и 9 (MMP-2, MMP-9), плазмином и тромбоспондином (TSP-1) [17].

Активная форма TGF- β 2 связывается со своим рецептором на поверхности клетки, в результате чего происходит фосфорилирование факторов транскрипции Smad 2/3 и их связывание с Smad 4. Комплекс Smad 2/3 – Smad 4 проникает в ядро и активирует экспрессию целевых генов, которые описаны далее. Конечный эффект TGF- β 2 на трабекулярную сеть – стимуляция фиброза. При ПОУГ количество TGF- β 2, а также TGF- β 1 и TGF- β 3 в ВГЖ увеличено [20, 21], причина этому неясна [17].

Wnt-сигналинг и sFRP-1

Wnt-сигналинг (Wnt – wingless related integration site) – важный сигнальный путь, регулирующий пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Wnt-сигналинг включает канонический (Wnt/ β -катенин), неканонический и кальций-опосредованный пути [22]. Было показано, что изменения в каноническом Wnt-сигнальном пути могут приводить к увеличению ВГД при глаукоме у человека [23].

Главным эффектором канонического Wnt-сигнального пути является β -катенин. Этот путь может быть в двух состояниях: выключенном и включенном. Когда он находится в выключенном (неактивном) состоянии, β -катенин, будучи связанным с белками – аксином, GSK3 (киназа гликогенсинтазы 3) и APC (*adenomatous polyposis coli*), – нахо-

дится в цитоплазме и не может проникнуть в ядро и запустить экспрессию целевых генов. Во включенном (активном) состоянии секретируемый гликопротеин Wnt связывается с рецепторами на поверхности клетки: Fzd (frizzled) и LPR5/6 (белок, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности 5/6). Этот комплекс путем фосфорилирования активирует белок Dvl (dishevelled), который блокирует белковый комплекс, ингибирующий β -катенин, таким образом приводя к высвобождению β -катенина. β -катенин проникает в ядро, где связывается с фактором транскрипции Т-клеток (TCF/LEF). Комплекс β -катенин/TCF/LEF активирует транскрипцию целевых генов [22]. В клетках трабекулярной сети β -катенин стимулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP) [24] и препятствует опосредованному TGF- β 2 накоплению внеклеточного матрикса [25]. У гликопротеина Wnt есть естественный антагонист – sFRP-1 (секретируемый связанный с frizzled белок 1), который блокирует связывание Wnt с Fzd и LPR5/6. Белки Wnt-сигнального пути экспрессируются в клетках трабекулярной сети человека, причем при глаукоме экспрессия sFRP-1 увеличена. В результате Wnt-сигнальный путь блокируется и происходит «растормаживание» TGF- β 2 и накопление внеклеточного матрикса в трабекулярной сети [23].

YAP/TAZ

YAP (Yes-ассоциированный белок) и TAZ (транскрипционный ко-активатор с PDZ-связывающим мотивом) – белки-механотрансдюсеры, которые экспрессируются в клетках трабекулярной сети [26]. Они по-разному действуют на сигнальные пути TGF- β и Wnt: YAP усиливает активность SMAD 7, который ингибирует сигнальный путь с рецепторов TGF- β [27]; TAZ усиливает эффекты TGF- β – он необходим для локализации комплекса SMAD 2/3 в ядре и его транскрипционной активности в ответ на TGF- β [28]. YAP и TAZ ингибируют Wnt-сигналинг путем прямого взаимодействия с β -катенином. Однако YAP также может усиливать Wnt-сигналинг [28]. Таким образом, TAZ оказывает профиброгенное действие на трабекулярную сеть посредством усиления сигнального пути TGF- β , влияние YAP на морфологию этой структуры требует уточнения.

Взаимосвязь жесткости трабекулярной сети, TGF- β 2, sFRP-1 и YAP/TAZ

Взаимодействие перечисленных выше сигнальных молекул друг с другом формирует патологический круг, который обуславливает изменения трабекулярной сети, приводящие к увеличению сопротивления оттоку ВГЖ (рис. 1).

Жесткий внеклеточный матрикс стимулирует экспрессию TAZ и подавляет экспрессию YAP в клетках трабекулярной сети человека [26]. Поскольку TAZ увеличивает сигналинг TGF- β и YAP его ослабляет, происходит усиление сигналинга TGF- β [28].

TGF- β 2 стимулирует экспрессию генов: лизил-оксидазы (LOX), лизил-оксидазы-подобных белков 1–4 (LOXL1–4) и тканевой трансглутаминазы 2 TGM2.

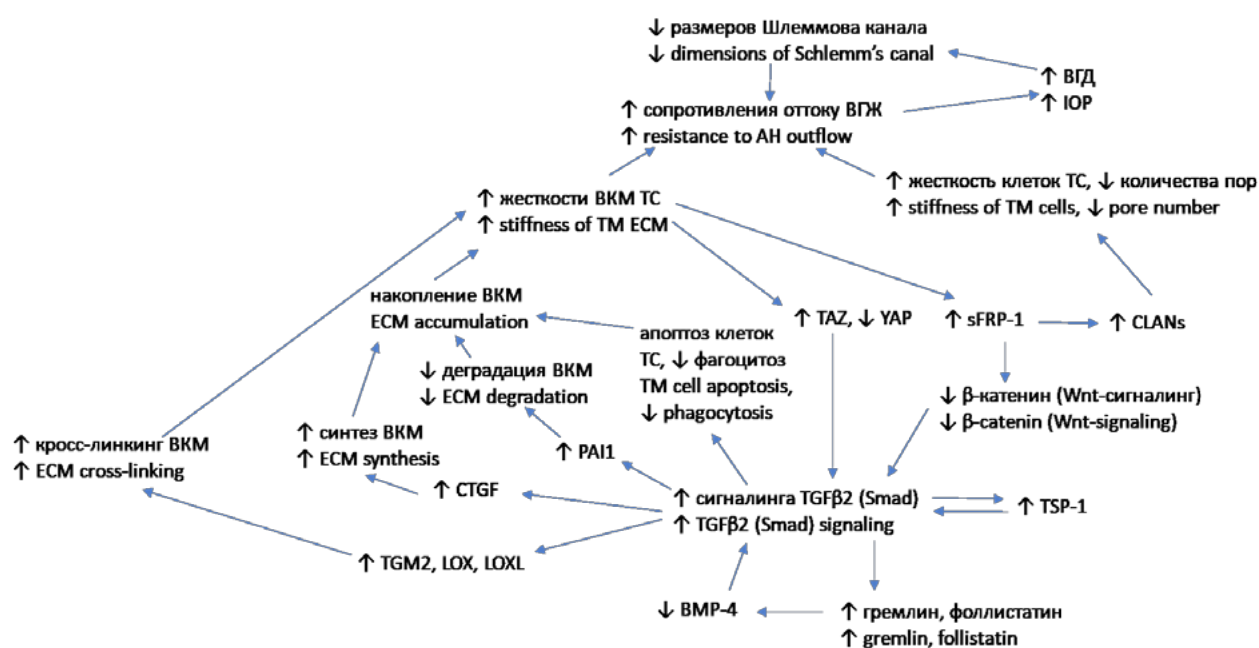


Рис. 1. Схема патогенеза повышения ВГД при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ)

Примечание: ВКМ – внеклеточный матрикс, ТС – трабекулярная сеть, сFRP-1 – секретируемый связанный с frizzled белок 1, CLANs – cross-linked actin networks, Wnt – wingless-related integration site, TAZ – транскрипционный ко-активатор с PDZ-связывающим мотивом, YAP – Yes-ассоциированный белок, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, TSP-1 – тромбоспондин 1, BMP-4 – морфогенетический белок кости 4, PAI1 – ингибитор активатора плазминогена 1, CTGF – фактор роста соединительной ткани, TGM2 – тканевая трансглутаминаза 2, LOX – лизил-оксидаза, LOXL – лизил-оксидаза-подобный белок, ВГЖ – внутриглазная жидкость, ВГД – внутриглазное давление.

Fig. 1. Scheme of the pathogenesis of IOP elevation in primary open-angle glaucoma (POAG)

Note: ECM – extracellular matrix, TM – trabecular meshwork, sFRP-1 – secreted frizzled-related protein 1, CLANs – cross-linked actin networks, Wnt – wingless-related integration site, TAZ – transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, YAP – Yes-associated protein, TGF-β – transforming growth factor β, TSP-1 – thrombospondin 1, BMP-4 – bone morphogenetic protein 4, PAI1 – plasminogen activator inhibitor 1, CTGF – connective tissue growth factor, TGM2 – tissue transglutaminase 2, LOX – lysyl-oxidase 2, LOXL – lysyl-oxidase-like protein, AH – aqueous humor, IOP – intraocular pressure.

LOX, LOXL1–4 и TGM2 – ферменты, обеспечивающие образование поперечных сшивок (кросслинкинг) между цепями коллагена и эластина. Кросслинкинг увеличивает жесткость внеклеточного матрикса [17]. Также в клетках трабекулярной сети человека TGF-β2 стимулирует экспрессию версикана [29], ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1) [17] и CTGF [30]. Версикан – крупный протеогликан, являющийся основной молекулой, обеспечивающей сопротивление оттоку ВГЖ в трабекулярной сети [31]. PAI1, являясь ингибитором металлопротеиназ, препятствует разрушению внеклеточного матрикса, поэтому увеличение экспрессии PAI1 может приводить к избыточному его накоплению [30]. CTGF – важный downstream-медиатор TGF-β2, который стимулирует синтез белков: фибронектина, коллагенов I, III, IV и VI [30]. Таким образом, TGF-β2, действуя на клетки трабекулярной сети, стимулирует кросслинкинг и синтез компонентов внеклеточного матрикса и препятствует их деградации. Кроме того, опыты *in vitro* показали, что TGF-β2 вызывает апоптоз клеток трабекулярной сети у человека – это может объяснить их потерю при ПОУГ [32]. В результате всех вышеперечисленных изменений происходит накопление внеклеточного матрикса и дальнейшее увеличение его жесткости [17]. Так формируется патологический круг (рис. 1).

TGF-β2 имеет положительные обратные связи с тромбоспонином TSP-1, а также грелином и фоллистатином [17]. TSP-1 – белок, экспрессируемый клетками юстаканаликулярной трабекулярной сети, который активирует TGF-β2. При этом экспрессия самого TSP-1 увеличивается под влиянием TGF-β2 [17]. Грелин и фоллистатин – белки, блокирующие естественный антагонист TGF-β2 BMP-4 (морфогенетический белок кости 4) [17]. TGF-β2 стимулирует экспрессию грелина и фоллистатина [33], таким образом подавляя экспрессию своего ингибитора BMP-4. Описанные положительные обратные связи еще больше усиливают сигнальный путь TGF-β2, приводя к прогрессированию патологических изменений при ПОУГ.

Жесткий внеклеточный матрикс стимулирует экспрессию сFRP-1 [26]. Возникающее вследствие этого ингибирование Wnt-сигналинга в клетках трабекулярной сети приводит к увеличению экспрессии актина и формированию CLANs (cross-linked actin networks), что вызывает увеличение их жесткости и снижение способности к пролиферации и фагоцитозу [24]. В клетках эндотелия Шлеммова канала ингибирование сигнального пути Wnt также приводит к повышению экспрессии гладкомышечного актина, нарастанию их жесткости и снижению способности к образованию пор [14]. В результате

этих изменений увеличивается сопротивление оттоку ВГЖ [23]. Ведущий эффектор канонического Wnt-сигнального пути β -катенин является антагонистом Smad 4 – фактора транскрипции сигнального пути TGF- β 2 [25]. Поэтому снижение активности β -катенина в результате описанных выше патологических изменений приводит к еще большему усилению эффектов TGF- β 2. Интересно, что Smad 4 сам блокирует эффекты β -катенина. Вероятно, оба белка способны связываться друг с другом, что обеспечивает их взаимное ингибирование [25].

Таким образом, изменения структуры и свойств внеклеточного матрикса, клеток трабекулярной сети и Шлеммова канала в совокупности приводят к увеличению сопротивления оттоку ВГЖ и повышению ВГД при ПОУГ. При высоких значениях ВГД происходит сдавливание Шлеммова канала жесткой трабекулярной сетью, что вызывает дополнительное увеличение сопротивления оттоку ВГЖ [15].

Причина возникновения данного патологического круга неизвестна. Вероятно, в части случаев он формируется из-за изменения структуры белков, снижения/увеличения их функции и/или синтеза в результате врожденных или приобретенных в раннем эмбриональном периоде мутаций. У человека описаны мутации, ассоциированные с ПОУГ, в генах следующих белков: миоцилина, ADAMTS10, ADAMTS17, LTBP2, коллагенов и других [34]. Так, инактивирующая мутация в гене белка LTBP2, описанная в литературе [34], может приводить к снижению количества неактивного TGF- β 2, что вызывает увеличение его эффектов.

Итак, описанное выше взаимодействие сигнальных молекул между собой формирует патологический круг, который постоянно поддерживает сигналинг TGF- β 2 на высоком уровне и приводит к прогрессированию патологических изменений при ПОУГ. Очевидно, что для остановки этих изменений и эффективного снижения ВГД при ПОУГ этот патологический круг необходимо разрывать. Идеальным будет такое лечение глаукомы, которое сможет восстановить нормальную регуляцию сопротивления оттоку ВГЖ [34]. Исходя из этого, новыми целями в терапии повышенного ВГД при ПОУГ могут стать ингибирование TGF- β 2 и его рецептора, Smad 2/3/4, TAZ, тромбоспондина, гремлина, фоллистатина, sFRP-1, CTGF, TGM2, LOX, LOXL, PAI1 и активация эффектов BMP-4, Smad 7, Wnt-сигналинга через β -катенин и YAP. Наиболее перспективными на данный момент методами мы считаем ингибирование TGF- β 2 и его рецептора, Smad 2/3/4, TAZ, sFRP-1 и CTGF. Важно, что это лечение будет не симптоматическим, а патогенетическим.

Современные экспериментальные исследования подтверждают потенциальную эффективность

применения новых мишеней для терапии. Так, восстановление с помощью антагониста GSK3 канонического Wnt-сигналинга после его ингибирования в клетках трабекулярной сети, полученных от пациентов без глаукомы, приводит к регрессии патологического фенотипа: снижается синтез белков внеклеточного матрикса, ферментов кроссликинга, ингибиторов матриксных металлопротеиназ (MMP), увеличивается экспрессия MMP, уменьшается жесткость клеток [24]. Антитела против CTGF снижают экспрессию генов белков внеклеточного матрикса в клетках трабекулярной сети, полученных от людей с ПОУГ [35]. Есть исследования, посвященные применению антисенсовых олигонуклеотидов к TGF- β 2 на людях [36], однако их результаты, несмотря на то что они демонстрируют эффективность и безопасность данного метода терапии, требуют проверки на выборке с большим числом пациентов и сравнения с контрольной группой [34].

Заключение

Таким образом, повышение ВГД при ПОУГ возникает вследствие увеличения сопротивления оттоку ВГЖ через трабекулярный путь. Сопротивление возрастает в результате накопления компонентов внеклеточного матрикса, кроссликинга коллагеновых и эластиновых волокон, повышения жесткости клеток трабекулярной сети и Шлеммова канала. Эти патологические изменения вызваны взаимодействием между собой сигнальных молекул в виде патологического круга, основными звеньями которого являются TGF- β 2 и его рецептор, Smad 2/3/4, YAP/TAZ, sFRP-1 и CTGF. Поэтому эти молекулы являются перспективными мишенями для патогенетической терапии повышенного ВГД при ПОУГ.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в эту работу.

Концепция и дизайн, сбор и анализ литературы, написание статьи: А.А. Панов.

Критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования: В.С. Акопян.

Критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания: Н.С. Семенова.

Authors' contributions: authors contributed equally to this work.

Design of the review, literature data collection and analysis, writing the article: A.A. Panov.

Critical revision of the article in terms of meaningful intellectual content, final approval of the version of the article for publication: V.S. Akopyan.

Critical revision of the article in terms of meaningful intellectual content: N.S. Semenova.

Литература

- Johnson M., McLaren J., Overby D. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp. Eye. Res.* 2017;158:94–111. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.01.017>
- Stamer W. The cell and molecular biology of glaucoma: mechanisms in the conventional outflow pathway. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(5):2470–2472. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9483f>
- Fini M., Schwartz S., Gao X. et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017;56:58–83. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.003>
- Carreon T., van der Merwe E., Fellman R., Johnstone M., Bhattacharya S. Aqueous outflow – A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017;57:108–33. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.004>
- Rosenquist R., Epstein D., Melamed S., Johnson M., Grant W. Outflow resistance of enucleated human eyes at two different perfusion pressures and different extents of trabeculotomy. *Curr. Eye Res.* 1989;8(12):1233–1240. <https://doi.org/10.3109/02713688909013902>
- Samples J., Ahmed I., eds. *Surgical innovations in glaucoma*. New York: Springer Science+Business Media; 2014:3–25.
- Rohen J., van der Zypen E. The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium. *Albr Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 1968;175:143–160. <https://doi.org/10.1007/BF02385060>
- Alvarado J., Murphy C., Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology.* 1984;91(6):564–579. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(84\)34248-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34248-8)
- Mäepea O., Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and Schlemm's canal in monkeys. *Exp. Eye. Res.* 1992;54(6):879–883. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(92\)90151-h](https://doi.org/10.1016/0014-4835(92)90151-h)
- Rohen J., Lütjen-Drecoll E., Flügel C., Meyer M., Grierson I. Ultrastructure of the trabecular meshwork in untreated cases of primary open-angle glaucoma (POAG). *Exp. Eye. Res.* 1993;56(6):683–692. <https://doi.org/10.1006/exer.1993.1085>
- Stamer W., Braakman S., Zhou E. et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015;44:86–98. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.08.002>
- Johnson M., Chan D., Read A., Christensen C., Sit A., Ethier C. The pore density in the inner wall endothelium of Schlemm's canal of glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(9):2950–2955.
- Allingham R., de Kater A., Ethier C., Anderson P., Hertzmark E., Epstein D. The relationship between pore density and outflow facility in human eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992;33(5):1661–1669.
- Overby D., Zhou E., Vargas-Pinto R. et al. Altered mechanobiology of Schlemm's canal endothelial cells in glaucoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(38):13876–13881. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410602111>
- Allingham R., de Kater A., Ethier C. Schlemm's canal and primary open angle glaucoma: correlation between Schlemm's canal dimensions and outflow facility. *Exp. Eye. Res.* 1996;62(1):101–109. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0012>
- Wang K., Li G., Read A. et al. The relationship between outflow resistance and trabecular meshwork stiffness in mice. *Sci. Rep.* 2018;8(1):5848. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24165-w>
- Wordinger R., Sharma T., Clark A. The role of TGF- β 2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014;30(2–3):154–62. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0220>

References

- Johnson M., McLaren J., Overby D. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp. Eye. Res.* 2017;158:94–111. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.01.017>
- Stamer W. The cell and molecular biology of glaucoma: mechanisms in the conventional outflow pathway. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(5):2470–2472. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9483f>
- Fini M., Schwartz S., Gao X. et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017;56:58–83. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.003>
- Carreon T., van der Merwe E., Fellman R., Johnstone M., Bhattacharya S. Aqueous outflow – A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017;57:108–33. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.004>
- Rosenquist R., Epstein D., Melamed S., Johnson M., Grant W. Outflow resistance of enucleated human eyes at two different perfusion pressures and different extents of trabeculotomy. *Curr. Eye Res.* 1989;8(12):1233–1240. <https://doi.org/10.3109/02713688909013902>
- Samples J., Ahmed I., eds. *Surgical innovations in glaucoma*. New York: Springer Science+Business Media; 2014:3–25.
- Rohen J., van der Zypen E. The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium. *Albr Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 1968;175:143–160. <https://doi.org/10.1007/BF02385060>
- Alvarado J., Murphy C., Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology.* 1984;91(6):564–579. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(84\)34248-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34248-8)
- Mäepea O., Bill A. Pressures in the juxtacanalicular tissue and Schlemm's canal in monkeys. *Exp. Eye. Res.* 1992;54(6):879–883. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(92\)90151-h](https://doi.org/10.1016/0014-4835(92)90151-h)
- Rohen J., Lütjen-Drecoll E., Flügel C., Meyer M., Grierson I. Ultrastructure of the trabecular meshwork in untreated cases of primary open-angle glaucoma (POAG). *Exp. Eye. Res.* 1993;56(6):683–692. <https://doi.org/10.1006/exer.1993.1085>
- Stamer W., Braakman S., Zhou E. et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015;44:86–98. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.08.002>
- Johnson M., Chan D., Read A., Christensen C., Sit A., Ethier C. The pore density in the inner wall endothelium of Schlemm's canal of glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(9):2950–2955.
- Allingham R., de Kater A., Ethier C., Anderson P., Hertzmark E., Epstein D. The relationship between pore density and outflow facility in human eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992;33(5):1661–1669.
- Overby D., Zhou E., Vargas-Pinto R. et al. Altered mechanobiology of Schlemm's canal endothelial cells in glaucoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(38):13876–13881. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410602111>
- Allingham R., de Kater A., Ethier C. Schlemm's canal and primary open angle glaucoma: correlation between Schlemm's canal dimensions and outflow facility. *Exp. Eye. Res.* 1996;62(1):101–109. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0012>
- Wang K., Li G., Read A. et al. The relationship between outflow resistance and trabecular meshwork stiffness in mice. *Sci. Rep.* 2018;8(1):5848. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24165-w>
- Wordinger R., Sharma T., Clark A. The role of TGF- β 2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014;30(2–3):154–162. <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0220>

18. Saika S. TGFbeta pathobiology in the eye. *Lab. Invest.* 2006;86(2):106–115. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700375>
19. Wordinger R., Fleenor D., Hellberg P. et al. Effects of TGF-beta2, BMP-4, and gremlin in the trabecular meshwork: implications for glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(3):1191–1200. <https://doi.org/10.1167/iops.06-0296>
20. Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Ходжаев Н.С., Трунов А.Н. Особенности содержания трансформирующих факторов роста – бета 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия.* 2019;2:13–17. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-2-13-17>
21. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В. и др. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(1):257–265. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>
22. Wang X., Huai G., Wang H. et al. Mutual regulation of the Hippo/Wnt/LPA/TGF β signaling pathways and their roles in glaucoma (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(3):1201–1212. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3352>
23. Wang W., McNatt L., Pang I. et al. Increased expression of the WNT antagonist sFRP-1 in glaucoma elevates intraocular pressure. *J. Clin. Invest.* 2008;118(3):1056–1064. <https://doi.org/10.1172/JCI33871>
24. Dhamodaran K., Baidouri H., Sandoval L., Raghunathan V. Wnt activation after inhibition restores trabecular meshwork cells toward a normal phenotype. *invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020;61(6):30. <https://doi.org/10.1167/iops.61.6.30>
25. Webber H., Bermudez J., Sethi A., Clark A., Mao W. Crosstalk between TGFβ and Wnt signaling pathways in the human trabecular meshwork. *Exp. Eye. Res.* 2016;148:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.04.007>
26. Raghunathan V., Morgan J., Dreier B. et al. Role of substratum stiffness in modulating genes associated with extracellular matrix and mechanotransducers YAP and TAZ. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(1):378–386. <https://doi.org/10.1167/iops.12-11007>
27. Ferrigno O., Lallemand F., Verrecchia F. et al. Yes-associated protein (YAP65) interacts with Smad7 and potentiates its inhibitory activity against TGF-beta/Smad signaling. *Oncogene.* 2002;21(32):4879–4884. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205623>
28. Morgan J., Murphy C., Russell P. What do mechanotransduction, Hippo, Wnt, and TGFβ have in common? YAP and TAZ as key orchestrating molecules in ocular health and disease. *Exp. Eye. Res.* 2013;115:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.06.012>
29. Zhao X., Russell P. Versican splice variants in human trabecular meshwork and ciliary muscle. *Mol. Vis.* 2005;11:603–608.
30. Fuchshofer R., Tamm E. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Exp. Eye. Res.* 2009;88(4):683–688. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.01.005>
31. Keller K., Bradley J., Vranka J., Acott T. Segmental versican expression in the trabecular meshwork and involvement in outflow facility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:5049–5057. <https://doi.org/10.1167/iops.10-6948>
32. Cao Y., Wei H., Pfaffl M., Da B., Li Z. Apoptosis of human trabecular meshwork cells induced by transforming growth factor-beta2 in vitro. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2004;24(1):87–94. <https://doi.org/10.1007/BF02830715>
33. Fitzgerald A., Benz C., Clark A., Wordinger R. The effects of transforming growth factor-β2 on the expression of follistatin and activin A in normal and glaucomatous human trabecular meshwork cells and tissues. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(11):7358–7369. <https://doi.org/10.1167/iops.12-10292>
34. Vranka J., Kelley M., Acott T., Keller K. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and
18. Saika S. TGFbeta pathobiology in the eye. *Lab. Invest.* 2006;86(2):106–115. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700375>
19. Wordinger R., Fleenor D., Hellberg P. et al. Effects of TGF-beta2, BMP-4, and gremlin in the trabecular meshwork: implications for glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(3):1191–1200. <https://doi.org/10.1167/iops.06-0296>
20. Chernykh V.V., Konenkov V.I., Orlov N.B., Ermakova O.V., Khodzhaev N.S., Trunov A.N. Features of the content of transforming growth factors – beta 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) in intraocular fluid in primary open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surg.* 2019;2:13–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-2-13-17>
21. Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V. et al. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(1):257–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>
22. Wang X., Huai G., Wang H. et al. Mutual regulation of the Hippo/Wnt/LPA/TGF β signaling pathways and their roles in glaucoma (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(3):1201–1212. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3352>
23. Wang W., McNatt L., Pang I. et al. Increased expression of the WNT antagonist sFRP-1 in glaucoma elevates intraocular pressure. *J. Clin. Invest.* 2008;118(3):1056–1064. <https://doi.org/10.1172/JCI33871>
24. Dhamodaran K., Baidouri H., Sandoval L., Raghunathan V. Wnt Activation After Inhibition Restores Trabecular Meshwork Cells Toward a Normal Phenotype. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020;61(6):30. <https://doi.org/10.1167/iops.61.6.30>
25. Webber H., Bermudez J., Sethi A., Clark A., Mao W. Crosstalk between TGFβ and Wnt signaling pathways in the human trabecular meshwork. *Exp. Eye. Res.* 2016;148:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.04.007>
26. Raghunathan V., Morgan J., Dreier B. et al. Role of substratum stiffness in modulating genes associated with extracellular matrix and mechanotransducers YAP and TAZ. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(1):378–386. <https://doi.org/10.1167/iops.12-11007>
27. Ferrigno O., Lallemand F., Verrecchia F. et al. Yes-associated protein (YAP65) interacts with Smad7 and potentiates its inhibitory activity against TGF-beta/Smad signaling. *Oncogene.* 2002;21(32):4879–4884. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205623>
28. Morgan J., Murphy C., Russell P. What do mechanotransduction, Hippo, Wnt, and TGFβ have in common? YAP and TAZ as key orchestrating molecules in ocular health and disease. *Exp. Eye. Res.* 2013;115:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.06.012>
29. Zhao X., Russell P. Versican splice variants in human trabecular meshwork and ciliary muscle. *Mol. Vis.* 2005;11:603–608.
30. Fuchshofer R., Tamm E. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Exp. Eye. Res.* 2009;88(4):683–688. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.01.005>
31. Keller K., Bradley J., Vranka J., Acott T. Segmental versican expression in the trabecular meshwork and involvement in outflow facility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52:5049–5057. <https://doi.org/10.1167/iops.10-6948>
32. Cao Y., Wei H., Pfaffl M., Da B., Li Z. Apoptosis of human trabecular meshwork cells induced by transforming growth factor-beta2 in vitro. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2004;24(1):87–94. <https://doi.org/10.1007/BF02830715>
33. Fitzgerald A., Benz C., Clark A., Wordinger R. The effects of transforming growth factor-β2 on the expression of follistatin and activin A in normal and glaucomatous human trabecular meshwork cells and tissues. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(11):7358–7369. <https://doi.org/10.1167/iops.12-10292>
34. Vranka J., Kelley M., Acott T., Keller K. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and

- dysregulation in glaucoma. *Exp. Eye. Res.* 2015;133:112–125. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.07.014>
35. Wallace D., Clark A., Lipson K., Andrews D., Crean J., O'Brien C. Anti-connective tissue growth factor antibody treatment reduces extracellular matrix production in trabecular meshwork and lamina cribrosa cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(13):7836–7848. <https://doi.org/10.1167/iops.13-12494>
36. Pfeiffer N., Voykov B., Renieri G., et al. First-in-human phase I study of ISTH0036, an antisense oligonucleotide selectively targeting transforming growth factor beta 2 (TGF-β2), in subjects with open-angle glaucoma undergoing glaucoma filtration surgery. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188899>

Информация об авторах

Панов Андрей Алексеевич, студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; e-mail: andrew_pan98@mail.ru

Акопян Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Семенова Наталия Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

- dysregulation in glaucoma. *Exp. Eye. Res.* 2015;133:112–125. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.07.014>
35. Wallace D., Clark A., Lipson K., Andrews D., Crean J., O'Brien C. Anti-connective tissue growth factor antibody treatment reduces extracellular matrix production in trabecular meshwork and lamina cribrosa cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(13):7836–7848. <https://doi.org/10.1167/iops.13-12494>
36. Pfeiffer N., Voykov B., Renieri G. et al. First-in-human phase I study of ISTH0036, an antisense oligonucleotide selectively targeting transforming growth factor beta 2 (TGF-β2), in subjects with open-angle glaucoma undergoing glaucoma filtration surgery. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188899>

Information about the authors

Andrey A. Panov, student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; e-mail: andrew_pan98@mail.ru

Vladimir S. Akopyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, chairman of department of ophthalmology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.

Nataliya S. Semenova, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of department of ophthalmology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.

«The EYE ГЛАЗ» – ЖУРНАЛ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГОВ И ОПТОМЕТРИСТОВ

Для вашего удобства мы внедрили современный online-вариант* подписки:

- годовая подписка (печатная и электронная версии) – 1 600 рублей;
- годовая подписка (электронная версия) – 1 200 рублей;
- покупка отдельного выпуска (электронная версия) – 300 рублей;
- покупка отдельной статьи выпуска (электронная версия) – 100 рублей.



*Необходимо предварительно зарегистрироваться на сайте www.theeyeglaz.com. По-прежнему доступна подписка через электронную почту glaz@ramo.ru, по телефону +7 (495) 602-05-52 (доб. 1505), через АО "Почта Россия" (№ ПИ060), podpiska.pochta.ru.

Журнал "The EYE ГЛАЗ" зарегистрирован Комитетом РФ по печати. Регистрационный номер журнала ПИ № ФС77-74742 от 29 декабря 2018. Журнал зарегистрирован ISSN International Centre: ISSN 2222-4408 (Russian ed. Print), ISSN 2686-8083 (Online). Периодичность издания: 4 раза в год.

www.theeyeglaz.com

