

УДК 577.175.82

Молекулярные механизмы и клинические проявления нарушения катехоламинергической регуляции глаза при болезни Паркинсона как основа для разработки ранней диагностики

Т. А. Павленко^{1*}, Н. Б. Чеснокова¹, М. Р. Нодель^{2,3}, А. Р. Ким⁴, М. В. Угрюмов⁴¹Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, Москва, 105062 Россия²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, 119991 Россия³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, 129226 Россия⁴Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, 119334 Россия

*E-mail: tanya1975_@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.03.2020

Принята к печати 16.04.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.10906

РЕЗЮМЕ В обзоре представлены сведения о немоторных периферических проявлениях болезни Паркинсона (БП), связанных с развитием патологического процесса в зрительном анализаторе и вспомогательном аппарате глаза. Взаимосвязь между нейродегенеративными процессами в мозге и глазу открывает новую перспективу использования офтальмологического профилактического обследования для выявления БП до появления характерных нарушений двигательной функции. Это позволит вместо заместительной терапии с использованием агонистов дофамина проводить нейропротекторную терапию, останавливающую или, по крайней мере, замедляющую гибель нейронов. Одним из важных результатов исследования глаза при БП может быть идентификация новых доступных для неинвазивного анализа периферических биомаркеров в виде изменения состава слезной жидкости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА болезнь Паркинсона, дофамин, глаз, слезная жидкость, внутриглазное давление, биомаркеры.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ БП – болезнь Паркинсона; ВГД – внутриглазное давление; ГВК – гомованилиновая кислота; ДА – дофамин; ДОФА – диоксифенилаланин; ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота; МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

1. ВВЕДЕНИЕ

Количество людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, неуклонно растет, а лечение и уход за такими больными представляют все большую социальную и медицинскую проблему. Так, по данным ВОЗ, к 2030 году число больных нейродегенеративными заболеваниями в мире возрастет до 75.5 млн, а к 2050 превысит 135 млн [1–4].

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое клинически диагностируется преимущественно по характерным нарушениям двигательных функций при системном патологическом процессе [4]. Поэтому

одним из основных приоритетов неврологии является разработка ранней диагностики БП (до появления двигательных нарушений), основанной на поиске немоторных симптомов и маркеров в биологических жидкостях.

В основе патогенетических механизмов, обуславливающих появление моторных симптомов, лежит прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов компактной части нигростриатной системы мозга – одного из ключевых звеньев регуляции двигательной функции. Заболевание развивается бессимптомно в течение ряда лет или даже десятилетий (до 30 лет), а двигательные нарушения, позволяющие

диагностировать БП, проявляются только при гибели более половины дофаминергических нейронов черной субстанции [5].

В патогенезе как спорадической (полигенной), так и наследственной (моногенной) формы БП ключевую роль играет внутринейрональное накопление белка альфа-синуклеина, который становится токсичным при агрегации. Это приводит к митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу и гибели нейронов. Нейродегенерация запускается или, по крайней мере, потенцируется нейровоспалением, в основе которого лежит активация микроглии. При этом усиливается секреция провоспалительных факторов, приводящих к гибели как дофаминергических, так и других нейронов (серотонин-, норадреналин-, ацетилхолинергических и др.) [6–10]. Нейродегенеративный процесс при БП является системным и затрагивает не только nigrostriatную систему, но и моноаминергические ядерные образования ствола мозга, лимбическую систему, кору мозга, а также структуры периферической (в основном симпатической) нервной системы, что лежит в основе широкого спектра немоторных нарушений [11]. В результате этого источником биомаркеров ранней стадии БП может быть не только мозг, но и периферические органы [7–9]. В этом отношении особый интерес представляет глаз, так как в сетчатке и зрительном нерве, которые имеют общее эмбриональное происхождение с центральной нервной системой (ЦНС), как и в nigrostriatной системе, широко представлены дофаминергические, адренергические и норадренергические элементы [10].

2. ОРГАНИЗАЦИЯ ГЛАЗА И ЕГО КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В НОРМЕ

Орган зрения состоит из глазного яблока, соединенного зрительным нервом с головным мозгом, и вспомогательного аппарата (веки, слезные органы, глазодвигательные мышцы). Функционирование органа

зрения обеспечивается сложной нейрорегуляцией на разных уровнях, начиная от вспомогательного аппарата глаза, реакции зрачка на свет, аккомодации, фоторецепции и т.д. и заканчивая обработкой информации в высшем зрительном центре в затылочных долях коры больших полушарий [12–16].

Иннервация глаза осуществляется как парасимпатической, так и симпатической нервной системой. Чувствительная иннервация глаза осуществляется первой ветвью тройничного нерва – глазничным нервом, который входит в орбиту через верхнюю глазничную щель и разделяется на три ветви: слезную, носоресничную и лобную. Слезный нерв иннервирует слезную железу, наружные отделы конъюнктивы века и глазного яблока, кожу нижнего и верхнего века. Носоресничный нерв отдает веточку к ресничному узлу, длинные ресничные веточки идут к глазному яблоку, в супрахориоидальном пространстве у ресничного тела они образуют густое сплетение, веточки которого проникают в роговицу. Лобный нерв разделяется на две веточки: надглазничную и надблоковую. Все веточки, анастомозируя между собой, иннервируют среднюю и внутреннюю части кожи верхнего века. В состав ресничного узла входят чувствительные волокна носоресничного нерва, парасимпатические волокна глазодвигательного нерва и симпатические волокна сплетения внутренней сонной артерии. От ресничного узла (ганглия) отходят ресничные нервы, проникающие в глазное яблоко через задний отдел склеры и снабжающие ткани глаза чувствительными парасимпатическими и симпатическими волокнами. Парасимпатические волокна глазодвигательного нерва иннервируют сфинктер зрачка и ресничную мышцу. Симпатические волокна сплетения внутренней сонной артерии идут к мышце, расширяющей зрачок (рис. 1) [14, 17, 18].

На разных участках зрительной системы обнаружены катехоламинергические, в том числе дофа-

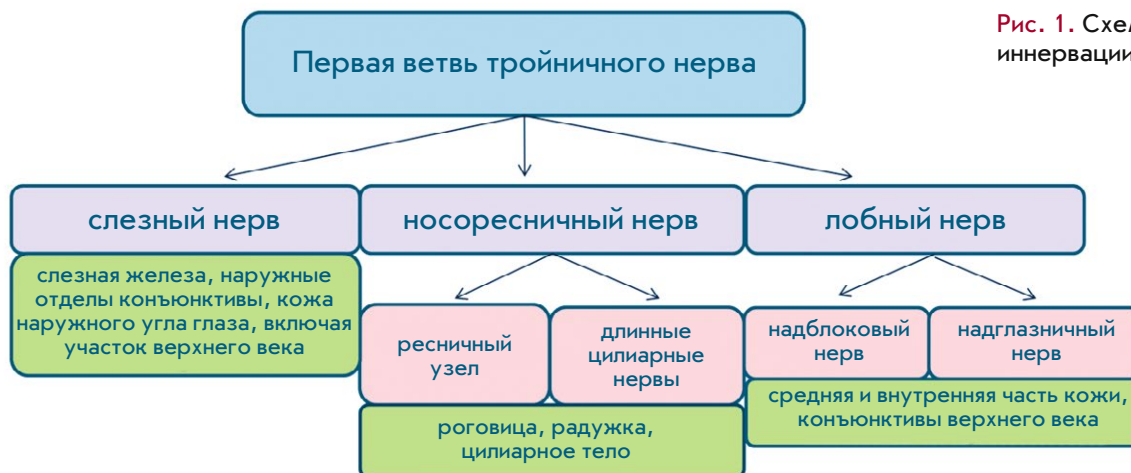


Рис. 1. Схема афферентной иннервации глаза

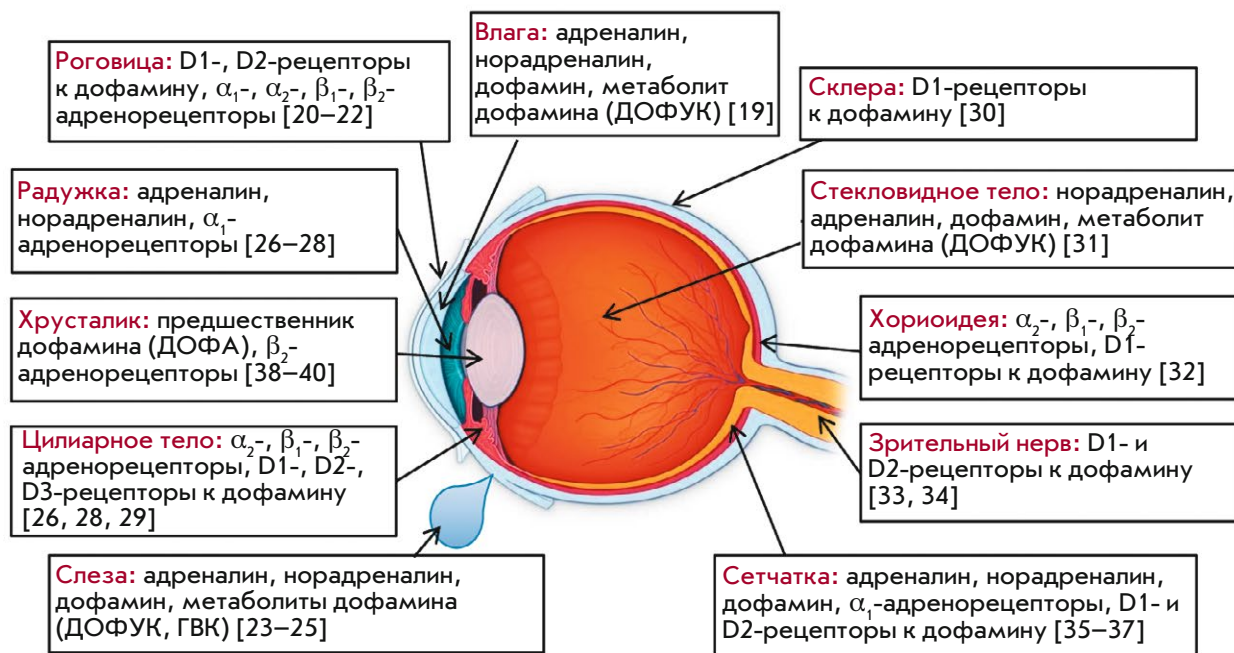


Рис. 2. Катехоламины и рецепторы, с которыми они взаимодействуют в глазу

минергические нейроны. Кроме того, в различных структурах глаза показано наличие катехоламинов и их метаболитов, а также адренорецепторов и рецепторов к дофамину (рис. 2).

В глазу действие ДА на клетки-мишени опосредуется дофаминовыми рецепторами: рецепторами D1, относящимися к семейству D1-рецепторов, и рецепторами D2, D3 – семейства D2-рецепторов. Известно, что рецепторы D1-семейства (D1 и D5) сопряжены с белком G_s , который стимулирует аденилатциклазу, а рецепторы D2-семейства (D2, D3 и D4) сопряжены с G_i -белком, который ингибирует аденилатциклазу (рис. 3) [41–44]. Экспериментально показано, что в больших концентрациях ДА стимулирует также α - и β -адренорецепторы [45]. Влияние ДА на адренергическую систему может осуществляться не только путем прямой стимуляции адренорецепторов, но и благодаря способности стимулировать высвобождение норадреналина из гранулярных пресинаптических депо, т.е. оказывать не прямое адреномиметическое действие [43, 45].

2.1. Сетчатка

Сетчатка – многослойная структура (рис. 4), внешний слой которой состоит из фоторецепторов (палочек и колбочек – специализированных высококодифференцированных клеток), погруженных в пигментный эпителий. Далее идет наружная пограничная мембрана (слой межклеточных сцепле-

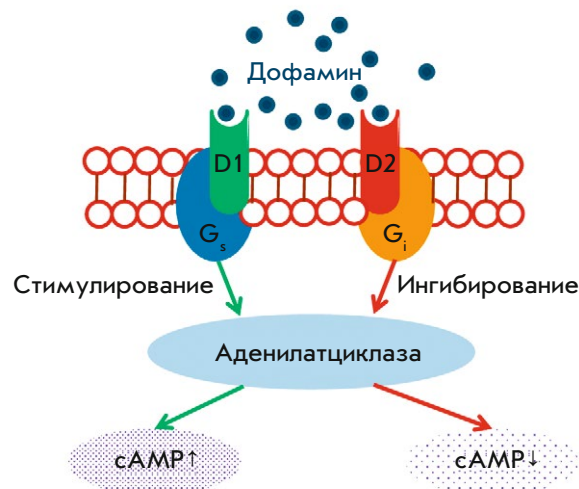


Рис. 3. Механизм передачи сигнала от дофамина в клетку. D1- и D2-рецепторы к дофамину D1- и D2-семейства, сАМР – циклический аденозинмонофосфат

ний), которая состоит из проницаемых, вязких, плотно прилегающих сплетающихся апикальных частей фоторецепторов и клеток Мюллера. Следующий наружный ядерный слой образован ядрами фоторецепторов, после которого следует наружный плексиформный слой, расположенный между наружным и внутренним ядерными слоями.

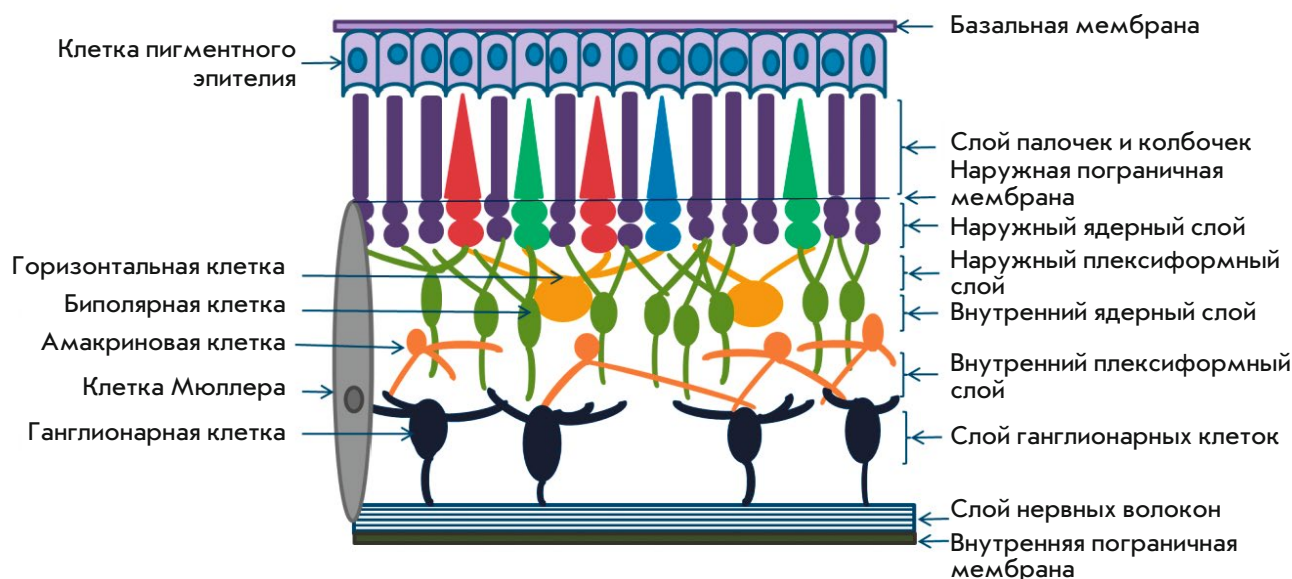


Рис. 4. Строение сетчатки

За ним следует внутренний ядерный слой, образованный ядрами биполярных, амакриновых, горизонтальных, мюллеровских и интерплексиформных нейронов. Отделяет внутренний ядерный слой от слоя ганглионарных клеток внутренний плексиформный слой, который состоит из переплетающихся отростков нейронов. Он отграничивает сосудистую внутреннюю часть сетчатки от бессосудистой наружной части. Далее идет слой, образованный ганглионарными клетками сетчатки. Следующий слой состоит из аксонов ганглионарных клеток, образующих зрительный нерв. Изнутри поверхность сетчатки покрывает внутренняя пограничная мембрана, в которой расположены отростки нейроглиальных мюллеровских клеток [14, 18, 46].

Важную роль в процессе передачи нервного возбуждения по нейронам сетчатки выполняют эндогенные трансммиттеры. В сетчатке обнаружены практически все известные нейротрансммиттеры, в том числе ДА. В сетчатке ДА участвует в восприятии зрительной информации, регуляции циркадного ритма, ауторегуляции тонуса сосудов. Практически во всех клетках сетчатки обнаружены рецепторы к дофамину [47, 48]. Кроме того, ДА синтезируется во многих клетках сетчатки – фоторецепторах, амакриновых, биполярных, интерплексиформных и горизонтальных клетках [32, 35–37, 49]. Наибольшее содержание ДА обнаружено в амакриновых клетках, которые участвуют в передаче импульса в горизонтальном направлении от биполярных клеток к амакриновым и далее к ганглионарным клеткам сетчатки [36, 50]. Важно отметить, что на содержание ДА, в том чис-

ле и в сетчатке, может влиять нейрональный белок – альфа-синуклеин, обнаруживаемый в основном в пресинаптических терминалях. Он выполняет ряд функций, участвуя в регуляции везикулярного транспорта и влияя на внутриклеточное содержание дофамина, будучи ингибитором скорости лимитирующего фермента синтеза ДА – тирозингидроксилазы [2, 51, 52]. В сетчатке альфа-синуклеин обнаружен в терминалях аксонов фоторецепторов, он экспрессируется также в биполярных и амакриновых клетках сетчатки, присутствует в пресинаптических терминалях нейронов во внешнем и внутреннем плексиформных слоях [53, 54].

На важную функциональную роль дофаминергических клеток сетчатки указывают экспериментальные работы. Stutz В. и соавт. [55] показали, что клетки сетчатки, имплантированные в стриатум, способны компенсировать дефицит ДА. Так, при пересадке мышечных клеток Мюллера, содержащих дофамин, в стриатум другим мышам с паркинсонизмом наблюдалось увеличение уровня ДА в стриатуме до нормы и восстановление двигательной функции. После трансплантации культуры клеток пигментного эпителия сетчатки в стриатум мышей с паркинсонизмом, в пересаженных клетках происходила усиленная выработка нейротрофических факторов (глиального и мозгового), защищающих ДА-содержащие клетки от повреждения. Также на модели паркинсонизма, вызванного введением нейротоксина ротенона, показано, что пигментные эпителиальные клетки сетчатки способны синтезировать ДА, восполняя его дефицит [56].

2.2. Передний отдел глаза

В тканях переднего сегмента глаза имеются дофаминергические нервные волокна и рецепторы к ДА [29] (рис. 2). Содержание ДА во внутриглазной жидкости передней камеры глаза человека по данным разных авторов составляет от 0.120 до 0.318 нг/мл [19, 57]. Дофаминергическая система глаза играет важную роль в регуляции внутриглазного давления (ВГД). На основании изучения воздействия ДА и его агонистов на ВГД у человека и у экспериментальных животных сделан вывод о том, что это влияние комплексное – прямое (на постсинаптическом уровне) и непрямое (на пресинаптическом уровне). Постсинаптическое действие агонистов ДА стимулирует в цилиарном теле α -, β - и D1-рецепторы, непрямой эффект осуществляется с помощью α_2 -, D2- и D3-рецепторов. Показано, что рецепторы D1 присутствуют в эпителии цилиарного тела [58] и в эпителии цилиарных отростков [44, 59, 60] и их стимуляция вызывает, с одной стороны, повышенную продукцию водянистой влаги, а с другой, влияя на тонус цилиарной мышцы, изменяет отток влаги. Основной локализацией рецепторов D2, по-видимому, являются постганглионарные пресинаптические нервные окончания [61]. В эксперименте и клинических исследованиях отмечено, что при воздействии агонистов D1-рецепторов повышается внутриглазное давление, а агонистов D2-рецепторов – снижается ВГД (рис. 5) [19, 62, 63].

2.3. Слезные органы, веки и слезная жидкость

К слезным органам относятся: слезная железа, добавочные слезные железы, слезные пути, железы века. Секрет главной и добавочных слезных желез, а также железы века участвует в формировании слезной жидкости и слезной пленки, покрывающей переднюю поверхность роговой оболочки. Слезная жидкость продуцируется в главной и в добавочных слезных железах. Слезная железа, тубулоацинарная экзокринная железа, выделяет электролиты, воду,

белки с различными функциями и муцины как составляющие слезной жидкости и слезной пленки.

Существует базальная и рефлекторная секреция слезы. Базальная секреция осуществляется многими слезными железами. Это добавочные слезные железы Краузе, добавочные слезные железы Вольфринга, железы полулунной складки и слезного мясца. Мейбомиевые железы, железы Цейса и железы Молля выделяют липидный секрет, слизистые железы вырабатывают муцин (бокаловидные клетки, конъюнктивальные эпителиоциты, крипты Хенле тарзальной части конъюнктивы, железы Манца лимбальной конъюнктивы) [14, 64–66]. Рефлекторная секреция осуществляется главной слезной железой и регулируется в основном с помощью тройнично-парасимпатического рефлекса, возникающего в результате психогенной стимуляции, при ярком освещении, а также в ответ на раздражение конъюнктивы и роговицы. Считается, что в иннервации слезной железы преобладает парасимпатическая система [14, 64–66]. Аfferентная иннервация слезной железы осуществляется системой тройничного нерва – *n. lacrimalis* (ветвь *n. ophthalmicus*). Эfferентная парасимпатическая иннервация слезной железы осуществляется ветвями тройничного нерва и парасимпатическими волокнами в составе системы лицевого нерва.

Основными нейротрансмиттерами, регулирующими секрецию слезы, являются парасимпатический нейротрансмиттер – ацетилхолин, а также симпатический нейротрансмиттер – норадреналин [64–67]. Участие других нейротрансмиттеров симпатической системы в иннервации слезной железы подтверждается присутствием катехоламинов и их метаболитов, в том числе ДА, в слезной жидкости [23].

Таким образом, секрет всех перечисленных выше желез, а также трансудат плазмы крови, проникающий через стенку капилляров конъюнктивы, и составляют жидкость, содержащуюся в конъюнктивальной полости.

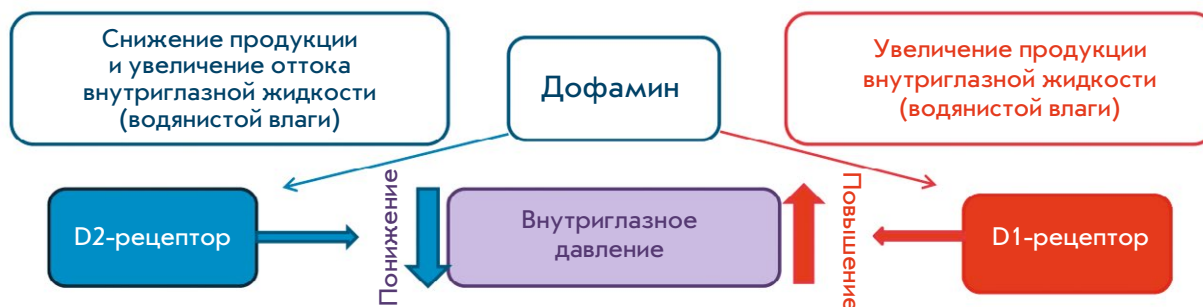


Рис. 5. Влияние дофамина на внутриглазное давление

Патологические процессы в органе зрения, обнаруживаемые при БП

Вспомогательный аппарат глаза	Передний отдел глаза	Задний отдел глаза
1. Нарушение моргания [71, 75] 2. Снижение количества и изменение состава слезной жидкости [71, 72] 3. Блефарит (воспаление краев век глаза) [71, 72] 4. Глазодвигательные нарушения (замедление саккад, ослабление конвергенции) [73]	1. Радужка – изменение реакции зрачка на свет [73] 2. Цилиарное тело – нарушение аккомодации [73] 3. Роговица – истончение, уменьшение количества нервных волокон [76–78] 4. Нарушение гидродинамики – глаукома [79] 5. Хрусталик – катаракта [80]	1. Сетчатка – биохимические (дефицит дофамина и наличие агрегатов альфа-синуклеина), структурные (истончение слоя нервных волокон), биоэлектрические дисфункции [68, 73, 74, 79] 2. Атрофия зрительного нерва [81]

3. ПАТОЛОГИЯ ЗРЕНИЯ ПРИ БП – КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, КЛЕТочНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

При БП происходят изменения во всех отделах зрительного анализатора – как в самом глазу, так и вне глазного яблока (таблица). Так, например, существует корреляция между изменением толщины определенных отделов сетчатки и структурно-функциональными изменениями лобной и затылочной коры, формированием зрительно-пространственных когнитивных нарушений [68–70]. Нарушение зрительной функции при БП широко проявляется в виде снижения цветового восприятия, контрастной чувствительности, остроты зрения, а также в виде нарушения восприятия движения и повышения риска развития галлюцинаций [69, 70].

Кроме того, вследствие гипокинезии при БП снижаются частота моргания, сила сокращения гладких мышц (круговая мышца глаза), окружающих мейбомиевы протоки и способствующих выделению секрета мейбомиевых желез, а также, возможно, изменяется отток слезной жидкости, в результате чего изменяется эвакуация липидного секрета. Поэтому

у данных больных могут чаще воспаляться мейбомиевые железы, находящиеся в веках, что может приводить к блефариту и вызывать изменения в роговице [71, 72].

3.1. Сетчатка при БП

Изменения в сетчатке, отмеченные при БП, приводят к различным нарушениям зрения (рис. 6) [73–75, 82].

В патогенезе БП важную роль играет формирование токсических агрегатов нейронального белка альфа-синуклеина, являющихся основным компонентом телец Леви – ключевого маркера БП. В сетчатке больных при БП наблюдается агрегация альфа-синуклеина в нейронах, т.е. превращение этого белка в токсин, вызывающий дегенерацию нейронов, что может быть одной из причин нарушения зрения [83]. При БП в аутопсийном материале сетчатки обнаружен фосфорилированный альфа-синуклеин, который параллельно накапливается в головном мозге [84–87]. Аномальное фосфорилирование альфа-синуклеина, а также его внутриклеточная агрегация являются решающими факторами и биомаркерами патогенеза БП.



Рис. 6. Нарушения зрения при БП, вызванные изменениями в сетчатке

При БП наблюдается значительная биоэлектрическая дисфункция (нарушение передачи сигнала между нейронами сетчатки) зрительного пути во внешних слоях сетчатки [88, 89]. Более того, в сетчатке больных выявлено существенное уменьшение толщины слоя нервных волокон, ганглионарных клеток, внутреннего и внешнего плексиформного слоя и увеличение толщины внутреннего ядерного слоя по сравнению со здоровыми людьми [90]. Внутренние слои сетчатки истончаются по мере развития БП. Также изменяется и слой ганглионарных клеток [91]. У пациентов с БП выявлены скотомы (слепые участки в поле зрения) даже при отсутствии уменьшения толщины сетчатки [90, 91]. Для пациентов с БП характерно изменение формы фовеа (центральная ямка сетчатки глаза): более плоский верхне-нижний наклон и снижение назально-темпорального угла наклона [92]. При БП имеется асимметрия толщины фовеа сетчатки между глазами [93], что коррелирует с асимметрией гибели нигростриатных дофаминергических нейронов в правом и левом полушариях мозга и обусловленной этим асимметрией во времени появления и в степени моторных нарушений в конечностях [94]. У пациентов с БП выявляют также атрофию зрительного нерва [81].

3.2. Передний отдел глаза при БП

ДА, наряду с другими нейромедиаторами, оказывает влияние на состояние гладких мышц радужки, определяющих диаметр зрачка. У пациентов с БП параметры реакции зрачка на световое воздействие изменены, а в экспериментах на мышах показано, что экзогенный дофамин вызывает дозозависимое расширение зрачка. Предполагается, что этот эффект обусловлен превращением дофамина в норадреналин, который, действуя на α -адренорецепторы в мышцах радужки, расширяет зрачок [26]. С помощью пупиллометрии (метода регистрации величины зрачка и динамики ее изменения) при БП показано значительное снижение скорости констрикции гладких мышц радужки и ускорения сужения зрачка в ответ на световой стимул [95]. Интересно, что эти изменения более выражены при БП с когнитивными нарушениями, чем без них [96]. Важно подчеркнуть, что для БП характерна гиперреакция зрачка в ответ на парасимпатомиметические и симпатомиметические воздействия [97], что, вероятно, может быть использовано в качестве маркеров доклинической стадии БП и оценки эффективности проводимой терапии [98]. Неинвазивный метод пупиллометрии может оказаться перспективным при разработке продромальной (премоторной) диагностики БП.

Существенные изменения при БП происходят и в роговице. У больных уменьшена толщина рого-

вицы, что, возможно, связано со снижением частоты моргания и с развитием симптомов сухого глаза [76]. По данным Misra S.L. и соавт. [77], при БП в роговице значительно снижена плотность суббазального нервного сплетения (7.56 ± 2.4 мм/мм²) по сравнению с контролем (15.91 ± 2.6 мм/мм²). Степень снижения плотности суббазальных нервных волокон в роговице коррелирует со степенью когнитивных нарушений [77, 78]. Возможно, изменения иннервации роговицы при БП возникают раньше изменений двигательных функций [99, 100].

3.3. Слезная жидкость и маркеры БП

Известно, что секреция общего белка слезной железой регулируется не только парасимпатической и симпатической системой, но и путем стимуляции постсинаптических D1-подобных рецепторов дофаминергическими афферентами [101]. Слезная железа содержит дофамин и дофаминовые рецепторы [102, 103], т.е. дофамин принимает участие в регуляции количества и состава слезной жидкости. Ранее было показано, что в слезе больных БП значительно возрастает содержание фактора некроза опухоли альфа (TNF), провоспалительного цитокина, поддерживающего прогрессирующую нейродегенерацию в нейронах, содержащих дофамин [62]. Также при БП часто отмечается симптом сухого глаза [78]: снижена продукция слезы, а также имеются изменения в слезной пленке, покрывающей роговицу. С одной стороны, это вызвано снижением частоты моргания, с другой – ухудшением работы слезных, мейбомиевых и др. желез. Между выраженностью признаков сухого глаза и стадией БП выявлена статистически значимая корреляция [75, 78]. На фоне сухого глаза при БП часто наблюдается повышенное слезотечение. Возможно, это происходит вследствие изменения моторики век.

4. ПАТОЛОГИИ ГЛАЗА ПРИ БП (ГЛАУКОМА, КАТАРАКТА) – КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Существует ряд исследований, свидетельствующих о взаимосвязи между патогенезом БП, катаракты (помутнением хрусталика глаза) и глаукомы (оптической нейропатии вследствие гибели ганглиозных клеток сетчатки).

4.1. БП и глаукома

У больных с БП повышен (на 30%) риск возникновения глаукомы [79]. У пациентов с глаукомой в сравнении со здоровыми людьми обнаружено снижение содержания катехоламинов, в том числе дофамина, в водянистой влаге и слезной жидкости, что указывает на нарушения в дофаминергической системе глаза при глаукоме [79, 104]. Этиология глаукомы,

как и БП, является многофакторной. Предполагается существование общих патогенетических механизмов развития нейродегенерации при БП и гибели ганглионарных нейронов при глаукоме, в частности, таких, как окислительный стресс, активация микроглии в нервной ткани [79].

4.2. БП и катаракта

Частота встречаемости катаракты у пациентов с БП в 1.48 раза выше, чем у больных без БП [80]. В хрусталике пациентов с БП и катарактой активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, участвующей в гликолизе и в индукции апоптоза, ниже, чем у пациентов с катарактой, но без БП [80, 105]. Кроме того, в хрусталике пациентов с БП, извлеченных при экстракции катаракты, отмечено более высокое содержание альфа-синуклеина, чем у пациентов с катарактой, но без БП [106]. Накопление альфа-синуклеина и его агрегация в токсические комплексы в нейронах при БП и в хрусталике при катаракте свидетельствуют о наличии общих механизмов этих патологических процессов.

5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ БП ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАТОЛОГИЙ ЗРЕНИЯ И РАЗРАБОТКИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Поскольку диагноз БП можно поставить только на клинической стадии по двигательным нарушениям, изменения на более ранних этапах можно изучать только на экспериментальных моделях БП. Существуют различные модели, воспроизводящие деградацию nigrostriatalной системы, дефицит ДА в ней и приводящие к развитию паркинсонизма у животных. Это генетические (нокаутные и трансгенные) и нейротоксические модели.

Моделирование БП с помощью пронеуротоксина дофаминергических нейронов 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) позволяет воспроизводить различные стадии заболевания, начиная с доклинической стадии с отсутствием двигательных нарушений и заканчивая поздней клинической – терминальной стадией [9, 106]. На разработанных нами моделях досимптомной (доклинической или продромальной) и симптомной (аналог клинической) стадий БП нами выявлено снижение содержания моноаминов в глазу мышей (норадреналина, дофамина и серотонина), что указывает на развитие системных патологических процессов, распространяющихся на глаз и начинающихся до появления двигательных нарушений [107]. Показано также, что у мышей после системного введения малых доз МФТП (10 мг/кг) происходит снижение содержания метаболитов дофамина (3,4-ди-

гидроксифенилуксусной и гомованилиновой кислот) в сетчатке, но не дофамина. При более высоких дозах МФТП (30 мг/кг) наблюдалось значительное снижение содержания самого дофамина и его метаболитов [108]. По данным электроретинографии (ЭРГ), после введения этого нейротоксина мышам амплитуда волн уменьшается, причем в большей степени снижается b-волна, чем a-волна, которая снижалась только спустя 10 дней после введения МФТП. Эти изменения ЭРГ возвращались к уровню нормы спустя 50 дней после инъекции. В этом же эксперименте было показано, что через 10 дней после введения МФТП количество амакриновых клеток, экспрессирующих тирозингидроксилазу, снижалось на 50%, а их полное восстановление происходило спустя 50 дней после введения нейротоксина [109]. При внутривенном введении МФТП мышам происходило обратимое дозозависимое снижение активности тирозингидроксилазы в амакриновых клетках [101].

На разработанной нами у мышей модели досимптомной стадии паркинсонизма, полученной при системном введении МФТП, обнаружено резкое повышение содержания серотонина в веках, при этом на модели ранней симптомной стадии паркинсонизма наблюдалось снижение уровня серотонина, т.е. его концентрация в веках меняется в зависимости от стадии нейродегенеративного процесса [108]. С одной стороны, возможно, изменение содержания серотонина влияет на состав слезной жидкости, способствуя в дальнейшем возникновению синдрома сухого глаза и воспалительного процесса (блефарита). С другой стороны, изменение содержания серотонина приводит к изменению чувствительности роговицы, так как известно, что серотонин участвует в сенсибилизации ноцицепторов (болевых рецепторов) [110]. Клинические данные подтверждают возможное участие серотонина в этом процессе – чувствительность роговицы снижается на поздних стадиях БП [111]. Также на данной модели мы выявили изменение содержания общего белка в слезе: на ранней симптоматической стадии паркинсонизма наблюдалось резкое снижение белка в слезной жидкости – в 3 раза (контроль – 3.1 ± 0.67 мг/мл, опыт – 1.1 ± 0.22 мг/мл, $p < 0.04$), а на досимптомной стадии (до развития двигательных нарушений) – тенденция к снижению. Это совпадает с клиническими данными, так как у пациентов с БП также обнаружено снижение содержания некоторых белков и изменение белкового состава слезы [112, 113].

Нами обнаружено, что у больных при БП концентрация норадреналина и ДА в слезной жидкости увеличена по сравнению с возрастным контролем, что более выражено на стороне появления двигательных симптомов. Напротив, концентрация адреналина

в слезной жидкости больных снижена с обеих сторон. Также у больных БП и у мышей на моделях доклинической (до развития двигательных симптомов) и ранней клинической стадий паркинсонизма выявлено повышение концентрации норадреналина в слезной жидкости [114]. Стоит отметить, что изменение содержания белка и катехоламинов в слезе при экспериментальном паркинсонизме, вероятно, связано с нарушением иннервации слезной железы на стадии до моторных нарушений. Изменение содержания катехоламинов в слезной жидкости, в частности норадреналина, можно рассматривать как маркер на ранних стадиях БП.

Таким образом, на экспериментальных моделях БП можно изучать нейродегенеративные процессы, происходящие на досимптомной стадии до развития моторных нарушений не только в ЦНС, но и в периферических органах, в частности в глазу. Поиск биомаркеров в слезной жидкости при БП является перспективным направлением для разработки ранней диагностики заболевания.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При БП наблюдаются изменения во всех отделах зрительного анализатора и во вспомогательном аппарате глаза. Нейродегенеративные нарушения происходят в сетчатке, имеющей общее эмбриональное происхождение с центральной нервной системой. Они касаются также тканей переднего отдела глаза, которые участвуют в регуляции внутриглазного давления, аккомодации, определяют величину

зрачка. Значимые изменения происходят на поверхности глаза, имеются все признаки сухого глаза и блефарита, что, по-видимому, является причиной истончения роговицы. В роговице также происходит уменьшение плотности суббазальных нервных волокон. Современные методы офтальмологического обследования позволяют неинвазивно выявлять вышеуказанные изменения, что может быть полезным при разработке доклинической (до развития двигательных нарушений) диагностики БП. Наряду с офтальмологическим обследованием возможен также поиск биомаркеров БП в слезной жидкости. Представленные в обзоре сведения о взаимосвязи нейродегенеративных процессов в мозге и глазу позволяют рассматривать глаз как «окно», позволяющее обнаружить ранние проявления БП, что очень важно для успешного лечения этой тяжелой болезни, а также открыть новые патогенетические механизмы развития нейродегенеративных процессов в самом глазу. ●

*Работа Т.А. Павленко и Н.Б. Чесноковой
выполнена в рамках Государственного
задания ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России, 2020 года*

*№ НИОКРТР АААА-А18-118031590063-5.
Работа А.Р. Кима выполнена в рамках раздела
Государственного задания ИБР РАН 2020 года
№ 0108-2019-0006.*

*Работа М.В. Угрюмова выполнена в рамках
гранта РФФИ КОМФИ № 18-00-01334.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕД-пресс-информ, 2012. 352 с.
2. Угрюмов М.В. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма. М.: Научный мир, 2014. Т. 1. 577 с.
3. Carrillo M.C., Brashear H.R., Logovinsky V., Ryan J.M., Feldman H.H., Siemers E.R., Abushakra S., Hartley D.M., Petersen R.C., Khachaturian A.S., et al. // *Alzheimer's Dementia*. 2013. V. 9. P. 123–131.
4. Dorsey E.R. // *Neurology*. 2007. T. 68. P. 384–386.
5. Schapansky J., Nardozzi J.D., LaVoie M.J. // *Neuroscience*. 2015. V. 302. P. 74–88.
6. Альперина Е.Л. // *Успехи физиологических наук*. 2014. № 3. С. 45–56.
7. Пальцев М.А., Кожевникова Е.О., Зуев В.А., Линькова Н.С., Кветная Т.В., Кветной И.М. // *Успехи физиологических наук*. 2018. Т. 49. № 2. С. 3–19.
8. Пчелина С.Н. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011. № 4. С. 46–51.
9. Угрюмов М.В. // *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2015. № 115 (11). С. 4–14.
10. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Угрюмов М.В. // *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2017. № 9. С. 124–131.
11. Нодель М.Р. // *Доктор. Ру. Неврология*. 2009. № 4. С. 12–16.
12. Zoukhri D. // *Exp. Eye Res*. 2006. V. 82. № 5. P. 885–898.
13. Шевелев И.А. // *Физиология человека*. 1997. Т. 23. № 2. С. 68–79.
14. Копаева В.Г. Глазные болезни. М.: Медицина, 2008. 560 с.
15. Rucci M., Ahissar E., Burr D. // *Trends Cogn. Sci*. 2018. V. 22. № 10. P. 883–895.
16. Nguyen-Ba-Charvet K.T., Chédotal A. // *C. R. Biol*. 2014. V. 37. № 3. P. 153–159.
17. Подвигин Н.Ф., Макаров Ф.Н., Шелепин Ю.Е. Элементы структурно-функциональной организации зрительно-глазодвигательной системы. Л.: Наука, 1986. 252 с.
18. Бондарко В.М., Данилова М.В., Красильников Н.Н., Леушина Л.И., Невская А.А., Шелепин Ю.Е. Пространственное зрение. СПб.: Наука, 1999. 218 с.
19. Trope G.E., Sole M., Aedy L., Madapallimattam A. // *Can. J. Ophthalmol*. 1987. V. 22. № 3. P. 152–154.
20. Cavallotti C., Pescosolido N., Artico M., Feher J. // *Cornea*. 1999. V. 18. P. 721–728.
21. Figueira L., Ferreira C., Janeiro C., Serrao P., Falcao-Reis F., Moura D. // *Exp. Eye Res*. 2018. V. 168. P. 107–114.
22. Grueb M., Wallenfels-Thilo B., Denk O., Mielke J., Reinthal E., Rohrbach J.M., Bartz-Schmidt K.U. // *Acta Ophthalmol. Scand*. 2006. V. 84. P. 110–115.
23. Martin X.D., Brennan M.C. // *Eur. J. Ophthalmol*. 1993. V. 3. P. 83–88.

24. Trope G.E., Rumley A.G. // *Exp. Eye Res.* 1984. V. 39. P. 247–250.
25. Zubareva T.V., Kiseleva Z.M. // *Ophthalmologica.* 1977. V. 175. № 6. P. 339–344.
26. Hiromatsu S., Araie M., Fujimori K. // *Japan. J. Ophthalmol.* 1994. V. 38. № 2. P. 123–128.
27. Landis S.C., Jackson P.C., Fredieu J.R., Thibault J. // *J. Neurosci.* 1987. V. 7. P. 3574–3587.
28. Elayan H., Kennedy B., Ziegler M.G. // *Japan. J. Ophthalmol.* 1994. V. 38. P. 123–128.
29. Pescosolido N., Parisi F., Russo P., Buomprisco G., Nebbioso M. // *Bio. Med. Res. Internat.* 2013. V. 2013. P. 1–5.
30. Cavallotti C., Pescosolido N., Artico M., Pacella E., Cavallotti D. // *Internat. Ophthalmol.* 2001. V. 24. P. 133–139.
31. Hervet T., Teresiński G., Hejna P., Descloux E., Grouzman E., Palmiere C. // *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2016. V. 12. P. 163–169.
32. Huemer K.H., Zawinka C., Garhöfer G., Golestani E., Litschauer B., Dorner G.T., Schmetterer L. // *Brit. J. Ophthalmol.* 2007. V. 91. P. 1194–1198.
33. Lyttle D.P., Johnson L.N., Margolin E.A., Madsen R.W. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016. V. 254. P. 757–764.
34. Razeghinejad M.R., Nowroozzadeh M.H., Eghbal M.H. // *Clin. Neuropharmacol.* 2016. V. 39. P. 40–48.
35. Фирсов М.Л., Астахова Л.А. // *Рос. физиол. журн. им. Сеченова.* 2014. Т. 100. С. 777–790.
36. Hadjiconstantinou M., Neff N.H. // *Life Sci.* 1984. V. 35. P. 1135–1147.
37. Ivanova E., Yee C.W., Sagdullaev B.T. // *J. Comp. Neurol.* 2016. V. 524. P. 1208–1221.
38. Alvarez L.J., Candia O.A., Polikoff L.A. // *Exp. Eye Res.* 2003. V. 76. P. 61–70.
39. Ireland M.E., Tran K., Mrock L. // *Exp. Eye Res.* 1993. V. 57. P. 325–333.
40. Molnár G.A., Nemes V., Biró Z., Ludány A., Wagner Z., Wittmann I. // *Free Rad. Res.* 2005. V. 39. P. 1359–1366.
41. Баришполец В.В., Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. // *Эксп. клин. фармакол.* 2009. Т. 72. № 3. С. 44–49.
42. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. // *Pharmacol. Rev.* 2011. V. 63. № 1. P. 182–217.
43. Osborne N.N. // *Therapie.* 1993. V. 48. № 6. P. 549–558.
44. Циркин В.И., Багаев В.И., Бейн Б.Н. // *Вятский мед. вестн.* 2010. № 1. С. 7–18.
45. Shannon R.P., Mead A., Sears M.L. // *Invest. Ophthalmol.* 1976. V. 15. № 5. P. 371–378.
46. Choi S.S., Zawadzki R.J., Keltner J.L., Werner J.S. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. V. 49. № 5. P. 2103–2019.
47. Muresan Z., Besharse J.C. // *J. Comp. Neurol.* 1993. V. 331. P. 149–160.
48. Nguyen-Legros J., Simon A., Caille I., Bloch B. // *Vis. Neurosci.* 1997. V. 14. P. 545–551.
49. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. // *J. Comp. Neurol.* 2016. V. 524. № 6. P. 1208–1221.
50. Светозарский С.Н., Копишинская С.В. // *Современные технологии в медицине.* 2015. Т. 7. № 1. С. 116–120.
51. Archibald M.P., Clarke U.P., Mosimann U.P., Burn D.J. // *Brain.* 2009. V. 132. P. 1128–1145.
52. Perez R., Waymire J.C., Lin E., Liu J.J., Guo F., Zigmond M.J. // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. P. 3090–3099.
53. Сафандеев В.В. // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2017. № 5 (39). P. 20–23.
54. Martinez-Navarrete G.C., Martin-Nieto J., Esteve-Rudd J., Angulo A., Cuenca N. // *Mol. Vision.* 2007. № 13. P. 949–961.
55. Stutz B., Conceicao F.S., Santos L.E., Cadilhe D.V., Fleming R.L., Acquarone M., Gardino P.F., de Melo Reis R.A., Dickson P.W., Dunkley P.R. // *J. Neurochem.* 2014. V. 128. № 6. P. 829–840.
56. Ming M., Li X., Fan X., Yang D., Li L., Chen S., Gu Q., Le W. // *J. Translational Medicine.* 2009. P. 7–53.
57. Virno M., Sampaolesi R., Pecori Giraldi J., De Gregorio F., Taloni M., Brusini P., Di Staso S., Stecchi G. // *J. Glaucoma.* 2013. V. 22. № 1. P. 5–9.
58. Lograno M.D., Daniele E., Govoni S. // *Exp. Eye Res.* 1990. V. 51. № 5. P. 495–501.
59. Green K., Hensley A., Lollis G. // *Exp. Eye Res.* 1979. V. 29. № 4. P. 423–427.
60. Mancino R., Cerulli L., Ricci A. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1992. V. 346. № 6. P. 644–648.
61. Savolainen J., Rautio J., Razzetti R., Järvinen T. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2003. V. 55. № 6. P. 789–794.
62. Yeung L., Hang P.T., Lin L.L., Yang C.H., Chiou G.C. // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2001. V. 17. № 1. P. 11–17.
63. Potter D.E. // *Prog. Retinal Eye Res.* 1996. V. 15. № 1. P. 103–111.
64. Dartt D.A. // *Prog. Retinal Eye Res.* 2009. V. 28. № 3. P. 155–177.
65. Yasui T., Karita K., Izumi H., Tamai M. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. V. 38. № 12. P. 2476–2482.
66. Dartt D.A. // *Ocul. Surf.* 2004. V. 2. № 2. P. 76–91.
67. Hodges R.R., Dartt D.A. // *Int. Rev. Cytol.* 2003. V. 231. P. 129–196.
68. Литвиненко И.В., Бойко Э.В., Куликов А.Н., Дынин П.С., Труфанов А.Г., Мальцев Д.С., Юрий А.А. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016. Т. 10. № 2. С. 11–16.
69. Josephs K.A., Whitwell J.L., Boeve B.F., Knopman D.S., Tang-Wai D.F., Drubach D.A., Petersen R.C. // *Arch. Neurol.* 2006. V. 63. P. 1427–1432.
70. Jones R.D., Donaldson I.M., Timmings P.L. // *Movement Disorders.* 1992. V. 7. P. 232–238.
71. Hamedani A.G., Gold D.R. // *Front. Neurol.* 2017. V. 8. P. 329.
72. Sogutulu S.E., Koc R., Yazici A. // *J. Ophthalmol.* 2015. V. 45. № 4. P. 142–145.
73. Armstrong R.A. // *Internat. Rev. Neurobiol.* 2017. V. 134. P. 921–946.
74. Shrier E.M., Adam C.R., Spund B., Glazman S., Bodis-Wollner I. // *J. Ophthalmol.* 2012. № 2012. P. 728457.
75. Brodsky H., Dat V.K., Thomas M., Jankovic J. // *Neurology.* 2004. V. 63. № 6. P. 1096–1098.
76. Demirci S., Gunes A., Koyuncuoglu H.R., Tok L., Tok O. // *Neurol. Sci.* 2016. V. 37. № 8. P. 1247–1252.
77. Misra S.L., Kersten H.M., Roxburgh R.H., Danesh-Meyer H.V., McGhee C.N. // *J. Clin. Neurosci.* 2017. V. 39. P. 53–58.
78. Ponirakis G., Hamad H., Sankaranarayanan A., Khan A., Chandran M., Ramadan M., Tosino R., Gawhale P.V., Alobaidi M., AlSulaiti E., et al. // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019. V. 2. № 6(4). P. 689–697.
79. Ramirez A.I., de Hoz R., Salobarra-Garcia E., Salazar J.J., Rojas B., Ajoy D., López-Cuenca I., Rojas P., Triviño A., Ramírez J.M. // *Front. Aging Neurosci.* 2017. V. 6. № 9. P. 214.
80. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F., Chang-Ou K.C. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015. V. 21. № 1. P. 68–71.
81. Aksoy D., Ortak H., Kurt S., Cevik B. // *Can. J. Ophthalmol.* 2014. V. 49. № 2. P. 152–156.
82. Nguyen-Legros J. // *Surg. Radiol. Anat.* 1988. V. 10. № 2. P. 137–144.
83. Harnois C., Di Paolo T. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990. V. 31. P. 2473–2475.
84. Bodis-Wollner I., Kozlowski P.B., Glazman S., Ding Y., Selensnick I., Kozlowski P.B., Bodis-Wollner I. // *Ann. Neurol.* 2014. V. 75. P. 964–966.

85. Ortuño-Lizarán I., Beach T.G., Serrano G.E., Walker D.G., Adler C.H. // *Mov. Disord.* 2018. V. 33. № 8. P. 1315–1324.
86. Veys L., Vandenabeele M., Ortuño-Lizarán I., Baekelandt V., Cuenca N., Moons L., De Groef L. // *Acta Neuropathol.* 2019. V. 137. № 3. P. 379–395.
87. Mammadova N., Summers C.M., Kokemuller R.D., He Q., Ding S., Baron T., Yu C., Valentine R.J., Sakaguchi D.S., Kanthasamy A.G., Greenlee J.J. // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 121. P. 1–16.
88. Aung M.H., Park H., Han M.K., Obertone T.S., Abey J., Asseem F., Thule P.M., Iuvone P.M., Pardue M.T. // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 3. P. 726–736.
89. Garcia-Martin E., Larrosa J.M., Polo V., Satue M., Marques M.L., Alarcia R., Seral M., Fuertes I., Otin S., Pablo L.E. // *Am. J. Ophthalmol.* 2014. V. 157. № 2. P. 470–478.
90. Tsironi E.E., Dastiridou A., Katsanos A., Dardiotis E., Veliki S., Patramani G., Zacharaki F., Ralli S., Hadjigeorgiou G.M. // *BMC Ophthalmol.* 2012. V. 2. P. 12–54.
91. Ribelayga C., Cao Y., Mangel S.C. // *Neuron.* 2008. V. 11. № 59. P. 790–801.
92. Slotnick S., Ding Y., Glazman S., Durbin M., Miri S., Selensnick I., Sherman J., Bodis-Wollner I. // *Mov. Dis.* 2015. V. 30. № 12. P. 1692–1695.
93. Пизова Н.В., Быканов М.А. // *Фундаментальные исследования.* 2011. № 9. С. 473–476.
94. Bambo M.P., Garcia-Martin E., Satue M., Perez-Olivan S., Alayon S., Gonzalez-Hernandez M., Polo V., Larrosa J.M., Gonzalez-De la Rosa M. // *J. Parkinson's Dis.* 2014. V. 2014. P. 946540.
95. Korczyn A.D., Keren O. // *Experientia.* 1982. V. 38. № 4. P. 481–482.
96. Giza E., Fotiou D., Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Gerasimou G., Gotzamani-Psarrakou A., Karlovasitou A. // *Internat. J. Neurosci.* 2012. V. 122. № 1. P. 26–34.
97. Stergiou V., Fotiou D., Tsiptsios D. // *Internat. J. Psychophysiol.* 2009. V. 72. № 2. P. 97–101.
98. Hori N., Takamori M., Hirayama M., Watanabe H., Nakamura T., Yamashita F., Ito H., Mabuchi N., Sobue G. // *Clin. Autonomic Res.* 2008. V. 18. № 1. P. 20–27.
99. Arrigo A., Rania L., Calamuneri A., Postorino E.I., Mormina E., Gaeta M., Marino S., Di Lorenzo G., Quartarone A., Anastasi G., et al. // *Cornea.* 2018. V. 37. № 4. P. 448–454.
100. Murakami T., Nakamura M., Fujihara T., Nakata K. // *Ocular Pharmacol. Therapeut.* 1999. V. 15. № 5. P. 447–454.
101. Tatton W.G., Kwan M.M., Verrier M.C., Seniuk N.A., Theriault E. // *Brain Res.* 1990. V. 527. № 1. P. 21–31.
102. Kim J.S., Park H.E., Oh Y.S., Lee S.H., Park J.W., Son B.C., Lee K.S. // *J. Neurol. Sci.* 2016. V. 362. P. 59–63.
103. Thomas B., Mohanakumar K.P. // *J. Pineal Res.* 2004. V. 36. № 1. P. 25–32.
104. Павленко Т.А., Ким А.Р., Курина А.Ю., Давыдова Н.Г., Коломойцева Е.М., Чеснокова Н.Б., Угрюмов М.В. // *Вестн. офтальмологии.* 2018. V. 134. № 4. P. 41–46.
105. Mazzola J.L., Sirover M.A. // *Neurotoxicology.* 2002. V. 23. P. 603–609.
106. Klettner A., Richert E., Kuhlenbäumer G., Nölle B., Bhatia K.P., Deuschl G., Roeder J., Schneider S.A. // *Mov. Dis.* 2016. V. 31. № 4. P. 600–601.
107. Chen H., Burtun E.A., Ross G.W., Huang X., Savica R., Abbott R.D., Ascherio A., Caviness J.N., Gao X., Gray K.A., et al. // *Env. Hlth Persp.* 2013. V. 121. P. 1245–1252.
108. Kim A.R., Pavlenko T.A., Katargina L.A., Chesnokova N.B., Ugrumov M.V. // *Acta Naturae.* 2018. V. 10. № 3. P. 62–67.
109. Takatsuna Y., Adachi-Usami E., Ino H., Chiba T. // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1992. V. 96. P. 767–775.
110. Chadva P., Lee T., Sarantopoulos C.D., Hackam A.S., McClellan A.L., Felix E.R., Levitt R.C., Galor A. // *Ophthalmology.* 2015. V. 122. P. 1675–1680.
111. Örnek N., Dağ E., Örnek K. // *Curr. Eye Res.* 2015. V. 40. № 4. P. 423–428.
112. Hamm-Alvarez S.F., Okamoto C.T., Janga S.R., Feigenbaum D., Edman M.C., Freire D., Shah M., Ghanshani R., Mack W.J., Lew M.F. // *Biomark. Med.* 2019. V. 13. № 11. P. 941–952.
113. Boerger M., Funke S., Leha A., Roser A.E., Wuestemann A.K., Maass F., Bähr M., Grus F., Lingor P. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019. V. 63. P. 3–9.
114. Kim A.R., Nodel M.R., Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Yakhno N.N., Ugrumov M.V. // *Acta Naturae.* 2019. V. 11. № 4. P. 99–103.