
МОРФОЛОГИЯ

С. Э. Аветисов, В. П. Еричев¹, В. П. Туманов², Л. А. Панюшкина¹, А. А. Федоров¹

¹ ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва,

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

ГЛАУКОМА И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ПОИСК МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ТОЖДЕСТВЕННОСТИ

УДК 617.7-007.681:616.89

Основным механизмом гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях считается апоптоз. В гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при глаукоме, по данным многочисленных исследователей, также участвует этот же механизм. Около 70 % волокон зрительного тракта, формируя ретиногеникулярные пути, заканчиваются в наружном колленчатом теле (НКТ). Общим для нейродегенеративных заболеваний является процесс трансинаптической дегенерации, при котором болезнь распространяется от поражённого нейрона к здоровому через синаптический контакт. Этот же процесс характерен и для прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

Ключевые слова: глаукома, болезнь Альцгеймера, апоптоз, нейродегенерация.

S. E. Avetisov, V. P. Erichev¹, V. P. Tumanov¹, L. A. Paniushkina¹, A. A. Fyodorov¹

GLAUCOMA AND ALZHEIMER'S DISEASE: SEARCH OF MORPHOLOGICAL EVIDENCE OF IDENTITY

Apoptosis is considered to be the main mechanism of neuronal death in neurodegenerative diseases. According to numerous studies, the death of retina ganglion cells (RGC) in glaucoma is also caused by this mechanism. About 70 per cent of optic tract fibre that form retinogeniculate connections terminate in the lateral geniculate body (LGB). The common process in neurodegenerative diseases is the process of transsynaptic degeneration during which the disease propagates from an affected neuron to a healthy one by means of synaptic contact. The same process is typical for progression of glaucoma optic neuropathy.

Key words: glaucoma, Alzheimer's disease, apoptosis, neurodegeneration.

Основным механизмом гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях считается апоптоз [3]. Его роль в патогенезе таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, подтверждена клиническими и экспериментальными данными [6, 184].

Гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при глаукоме, по данным многочисленных исследователей, также происходит в результате апоптоза [162]. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) как один из основных факторов патогенеза глаукомы выступает в качестве механического агента, приводя к деформации пергородок решётчатой пластинки и вызывая компрессию аксонов ганглиозных клеток. В результате снижения аксоплазматического тока и ретроградного аксонального транспорта нарушается поступление к ГКС нейротрофических

факторов. Их недостаток участвует в запуске механизма апоптоза [11]. Апоптоз в этом случае идентифицируется по следующим специфическим признакам: конденсации хроматина, дроблению геномной ДНК, обнаружению апоптотных телец [3, 150].

В современной литературе достаточно много внимания уделяется обнаружению при нейродегенеративных заболеваниях повышенной активности каспаз как главных индукторов апоптоза. При изучении образцов головного мозга больных, умерших от болезни Альцгеймера, обнаружен более высокий уровень активированных каспаз в клетках микроглии. В экспериментальной модели глаукомы у крыс также обнаружено повышение концентрации активированных каспаз: каспазы-3 и каспазы-8 [13]. Каспаза-3 – главный эффектор апоптиче-

ского каскада, активируется в ГКС и расщепляет APP (англ. Amyloid Precursor Protein) до нейротоксических фрагментов, включающих в себя β -амилоид.

В «нормальных условиях» APP секретируется преимущественно в растворимой форме (sAPPa) и несет трофические функции. С возрастом либо при наличии мутаций в гене APP происходит изменение механизма расщепления этого белка, приводящее к снижению уровня sAPPa и образованию β -формы пептида (AP β). Накопление β -амилоида приводит к патологическим изменениям в ЦНС человека, нарушая процессы клеточного транспорта. Отложение β -амилоидных бляшек является характерным признаком многих нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [7, 13, 146].

В настоящее время считается доказанной роль β -амилоида в развитии апоптоза ГКС при глаукоме [9]. Как уже указывалось, в экспериментальных моделях глаукомы у крыс обнаружен патологический процессинг APP, индуцированный каспазой-3, и увеличение экспрессии β -амилоида ГКС. Выявлено также снижение содержания β -амилоида в стекловидном теле у пациентов с глаукомой (по сравнению с отложением его в сетчатке). Доказано, что экзогенный β -амилоид индуцирует апоптоз ГКС *in vivo*, причём эффект этот зависит различных факторов [9].

Большая часть аксонов ГКС заканчиваются за пределами глазного яблока. Около 70 % волокон зрительного тракта, формируя ретиногеникулярные пути, заканчиваются в наружном коленачатом теле (НКТ) [3]. Ранее полагали, что оно представляет собой лишь «ретрансляционную станцию», передающую информацию от нейронов сетчатки через зрительную лучистость коре головного мозга. В настоящее время показано, что на уровне НКТ происходит довольно существенная и разноплановая обработка зрительной информации [3]. В составе НКТ проходят зрительные пути – магноцеллюлярный, парвоцеллюлярный и кониоцеллюлярный.

В неврологической практике известно немало нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы. Среди них – болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, болезнь Пика и многие другие. Общим для них является процесс транссинаптической дегенерации, при котором болезнь распространяется от поражённого нейрона к здоровому через синаптический контакт. Этот же процесс характерен и для прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [17].

Маркёром глаукомного процесса является гибель ГКС вследствие повреждения их аксонов

на уровне ДЗН. Однако дистрофический процесс этим не ограничивается. По данным N. Gupta и Y. Yucel, атрофии подвергается и наружное коленачатое тело, и зрительная кора. Дегенеративные изменения проявляются в виде сморщивания и гибели нейронов. Атрофии подвергаются все проводящие пути НКТ [2, 8, 15, 19]. При окраске срезов по Нисслю выявляют истончение слоёв НКТ, уменьшение плотности клеток, их размеров, изменение формы, увеличение депозитов липофусцина в магно- и парвоцеллюлярных слоях. Атрофия наружного коленачатого тела приводит к снижению его метаболической активности, что выявляется с помощью цитохромоксидазы.

Интересно, что при глаукоме дегенеративным изменениям подвергаются именно проводящие нейроны НКТ, в то время как вставочные нейроны не изменяются [19].

В 2006 году N. Gupta опубликовала первый случай глаукомы низкого давления, описывающий дегенеративные изменения в головном мозге у человека по клиническим данным и результатам аутопсий [4]. Были выявлены более выраженные атрофические изменения в интракраниальной части ЗН по сравнению с группой контроля, атрофические изменения в НКТ и зрительной коре. Интересно, что полученные данные коррелировали с клиникой, картиной глазного дна и результатами исследования полей зрения, проведёнными при жизни пациента.

Ещё одним доказательством аксонопатии служит обнаружение в сетчатке при глаукоме патологического тау-белка. Тау-белок принадлежит к группе белков, ассоциированных с микротрубочками и обеспечивающих аксональный транспорт в здоровых нервных клетках. Гиперфосфорилирование тау-белка приводит к разрушению микротрубочек, нарушению аксонального транспорта и оказывает токсическое воздействие на нейроны. Патологический тау-белок обнаружили в виде нейрофибриллярных клубков при болезни Альцгеймера и многих других нейродегенеративных заболеваниях.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ морфологических изменений в центральном отделе зрительного анализатора, НКТ при глаукоме и болезни Альцгеймера.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был изучен морфологический материал головного мозга у 7 пациентов: 2 пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера, 1 пациента с глаукомой и 4 пациентов группы контроля без офтальмологической и неврологической патологии. Характеристика пациентов приведена в таблице.

Нозологическая характеристика аутопсийного материала

№	Диагноз	Возраст	Пол	Причина смерти
1	Глаукома	84	Ж	ИБС. Острый инфаркт миокарда. Кардиогенный шок.
2	Болезнь Альцгеймера 1	86	Ж	ИБС. Острый инфаркт миокарда. Внебольничная бактериальная пневмония
3	Болезнь Альцгеймера 2	77	М	ИБС. Острый инфаркт миокарда. Отек легких
4	Контроль 1	80	М	Аневризма брюшной аорты с расслаиванием
5	Контроль 2	82	М	ИБС. Острый инфаркт миокарда.
6	Контроль 3	72	Ж	ИБС. Крупноочаговый инфаркт миокарда
7	Контроль 4	79	М	ИБС. Атеросклероз коронарных артерий.

Забор материала производили в прозектуре ГБ им. С. П. Боткина (кафедра клинической патологической анатомии). Образцы ткани головного мозга из области НКТ и зрительной коры фиксировали в 10%-ом нейтральном растворе формалина (забуференный pH = 7,2–7,4), обезвоживали и заключали в парафин. Серийные срезы толщиной 5–15 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Для окрашивания по Нислю небольшие фрагменты НКТ и зрительной коры фиксировали в 96%-м растворе спирта в течение месяца. После фиксации материал перед заливкой в парафин обезвоживали в абсолютном спирте. Серийные срезы помещали в 0,5%-й раствора крезилвиолета. Далее проводили дифференцировку срезов под контролем микроскопа до отчетливого проявления ядра, зернистости нервной клетки. Затем срезы тщательно обезвоживали, просветляли в ксилоле и заключали в канадский бальзам. В результате зернистость в цитоплазме приобретала синевато-фиолетовый цвет, а ядрышки становились темно-синими.

Нейрогистологическое исследование проводили по методике Бильшовского. Образцы ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине сроком до 6 месяцев. Замороженные срезы толщиной 15–20 мкм обрабатывали 50 % спиртом, содержащим 1 % аммиачную воду. После тщательной промывки дистиллированной водой срезы погружали в раствор азотнокислого серебра без доступа света. Далее срезы промывали, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в полистирол.

Иммуногистохимическое исследование было выполнено на срезах НКТ у двух пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера и пациента с глаукомой для идентификации нейродегенеративного процесса. Исследование осуществляли на парафиновых срезах толщиной 3–4 мкм с использованием полимерно-протеиново-пероксидазного метода по стандартной методике с использованием системы визуализации NOVOLINK (Novocastra, UK), tau Ab-3 (Rabbit Polyclonal Antibody, Thermo Fisher Scientific). Рабочие растворы в разведении 1:25 приготавливали из

лиофилизированных концентратов Amyloid A4 (Clone BAM01, Thermo Fisher Scientific), tau Ab-3 (Rabbit Polyclonal Antibody, Thermo Fisher Scientific), предварительно разведенных в 100 мкл Antibody Diluent (Novocastra). После депарафинизации и обезвоживания в целях блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывали 0,3 % H₂O₂ в течение 20 минут, промывали в дистиллированной воде и с целью демаскировки антигенных детерминант подвергали температурной обработке в буферном растворе с pH = 9,0 (Epitope Retrieval Solutions pH 9, Novocastra) в течение 30 мин при t = 98°. После отмывания в Buffer Solution (Novocastra, UK) 3 раза по 5 минут наносились рабочие разведения концентратов первичных антител Amyloid A4 (Clone BAM01, Thermo Fisher Scientific), tau Ab-3 (Rabbit Polyclonal Antibody, Thermo Fisher Scientific). Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. После инкубации с первичными антителами срезы промывали в отмывочном буферном растворе, предварительно приготовленном из концентрата Bond Wash Solution 10X Concentrate (Novocastra) 3 раза по 5 минут, затем наносили систему детекции полимерно-протеинового-пероксидазного комплекса NOVOLINK (Novocastra, UK) в течение 30 мин при комнатной температуре. Выявление антигенных эпитопов осуществляли с помощью DAB и DAB Enhancer (Novocastra, UK). Исследование проводили с помощью иммуостейнера Leica BOND-MAX с применением Covertile технологии (Leica Biosystems).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Параметров нейронов на разных уровнях зрительного пути в пределах ЦНС было выполнено на полуавтоматической системе анализа изображений «MINI-MOP» (OPTON, Германия), полученных с помощью «Photomicroscop-III» (Zeiss, Германия). Выполняли по 40 измерений нейрона и его ядра в каждом из исследуемых слоев: магноцеллюлярном и парвоцеллюлярном слоях НКТ и в зрительной коре. Проводили сравнительный анализ площади нейрона

(S_H , $\mu\text{км}^2$) и площади ядра нейрона ($S_Я$, $\mu\text{км}^2$) в трех исследуемых группах. Ядерно-цитоплазматическое соотношение ($Я/Ц$) высчитывали по следующей формуле:

$$Я/Ц = \frac{S_Я}{S_H - S_Я}$$

Исследование гистологических препаратов у пациента с глаукомой и пациентов с болезнью Альцгеймера, окрашенных по методике Ниссля, выявило выраженную атрофию нервной ткани по сравнению с группой контроля. Результаты морфометрии представлены на рис. 1 и 2.

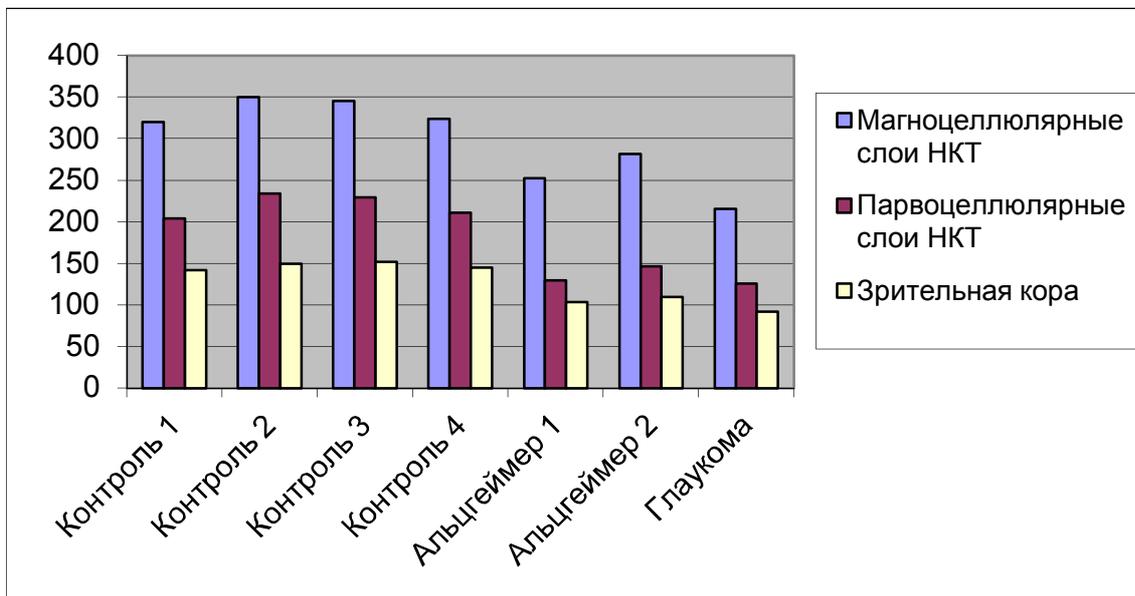


Рис. 1. Средние значения площади нейрона в наружном колечатом теле и зрительной коре в $\mu\text{км}^2$ при глаукоме, болезни Альцгеймера и в группе контроля

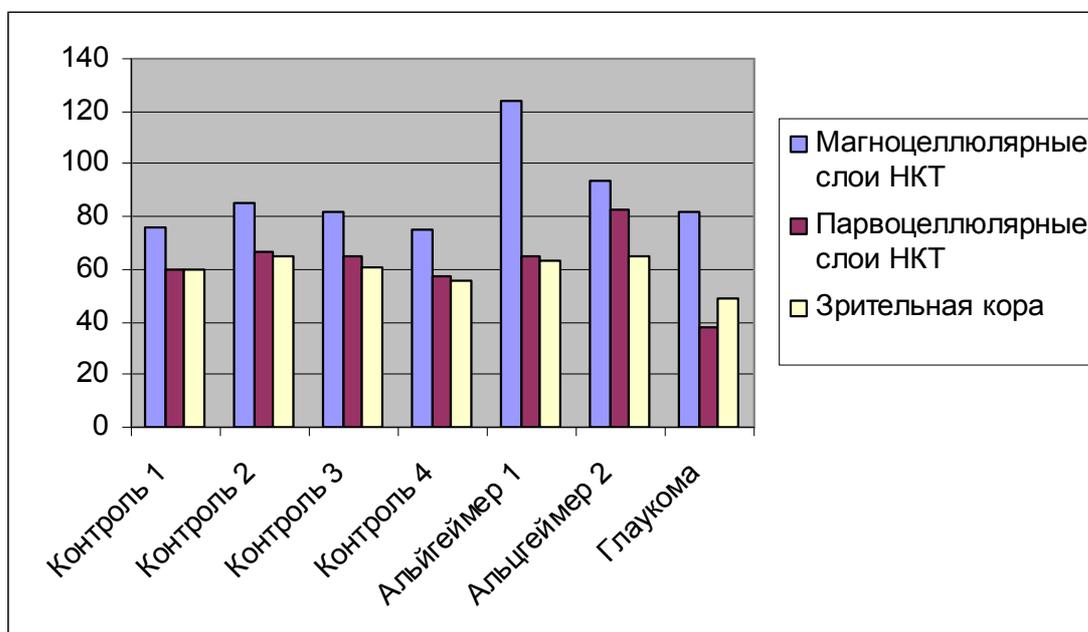


Рис. 2. Средние значения площади ядра нейрона в наружном колечатом теле и зрительной коре в $\mu\text{км}^2$ при глаукоме, болезни Альцгеймера и в группе контроля

Как видно из приведенных диаграмм, при болезни Альцгеймера и глаукоме наблюдается выраженное уменьшение площади нейронов во всех исследуемых областях по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни).

Наименьшие значения этого параметра были зафиксированы при глаукоме: средние значения площади нейрона отличались от нормы на 32,5 % в магноцеллюлярных слоях, на 38 % в парвоцеллюлярных слоях и на 35,0 % в зрительной коре.

При болезни Альцгеймера наблюдаемые различия были чуть меньше. Было выявлено уменьшение площади нейрона в магноцеллюлярных слоях на 20,8 %, в парвоцеллюлярных слоях на 38,5 %, в зрительной коре на 26,0 %.

В сравнении с группой контроля средние значения площади ядра нейрона при болезни Альцгеймера были больше в магноцеллюлярных слоях НКТ – на 42,0 %, в парвоцеллюлярных слоях на 9,7 %. Эти различия были статистически достоверны ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни). В зрительной коре размеры ядра прак-

тически не отличались от нормы ($p > 0,05$). При глаукоме наблюдалось также незначительное увеличение площади ядер нейронов в магноцеллюлярных слоях НКТ на 8,5 %, в парвоцеллюлярных слоях и зрительной коре наблюдалось уменьшение их размеров на 35,5 и 18,3 % соответственно.

Все различия были статистически значимы ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни). Соответствующим образом изменялось и ядерно-цитоплазматическое соотношение в исследуемых слоях НКТ и зрительной коре (рис. 3).

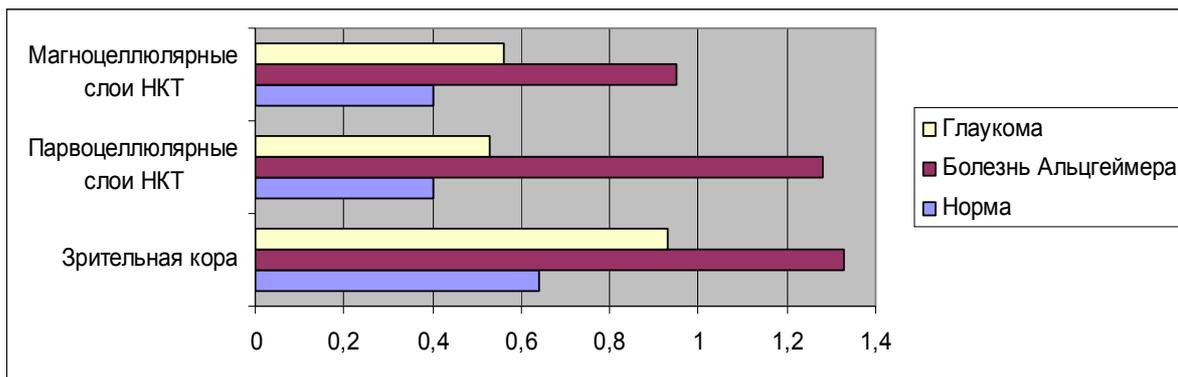


Рис. 3. Ядерно-цитоплазматическое соотношение (Я/Ц) в наружном колоччатом теле при глаукоме, болезни Альцгеймера и в группе контроля

В нашем исследовании на примере двух нейродегенеративных заболеваний мы наблюдаем следующие характерные формы изменений нейронов: аксональную реакцию и транссинаптическую атрофию.

Аксональная реакция или первичное раздражение Ниссля – частая форма патологии нейрона, обусловленная перерывом или гибелью аксона. При этой форме патологии тело нейрона в результате поглощения воды вначале увеличивается (отек) и округляется, в дальнейшем сморщивается и уменьшается в размере. Ядро смещается на периферию (эктопия)

клетки, при этом оно становится подчеркнуто округлым, более светлым, что в сочетании с центрально расположенным ядрышком придает ему сходство с рыбьим или птичьим глазом. Глыбки Ниссля подвергаются центральному хроматолизу. Все это является проявлением выраженного усиления метаболической активности пораженной клетки и рассматривается нами как компенсаторно-приспособительный механизм. Подобную картину мы наблюдали при исследовании гистологических препаратов НКТ и зрительной коры у пациентов с болезнью Альцгеймера (рис. 4, 5).

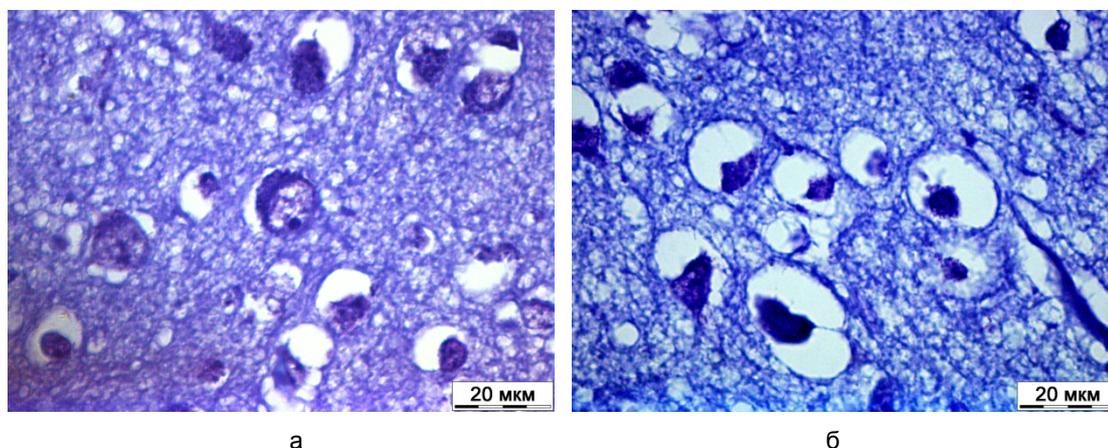


Рис. 4. Сморщивание нейронов в зрительной коре при болезни Альцгеймера: а – перичеселлюлярный отек, эктопия ядра и ядрышка; б – перичеселлюлярный отек и гибель нейронов (окраска по Ниссля)

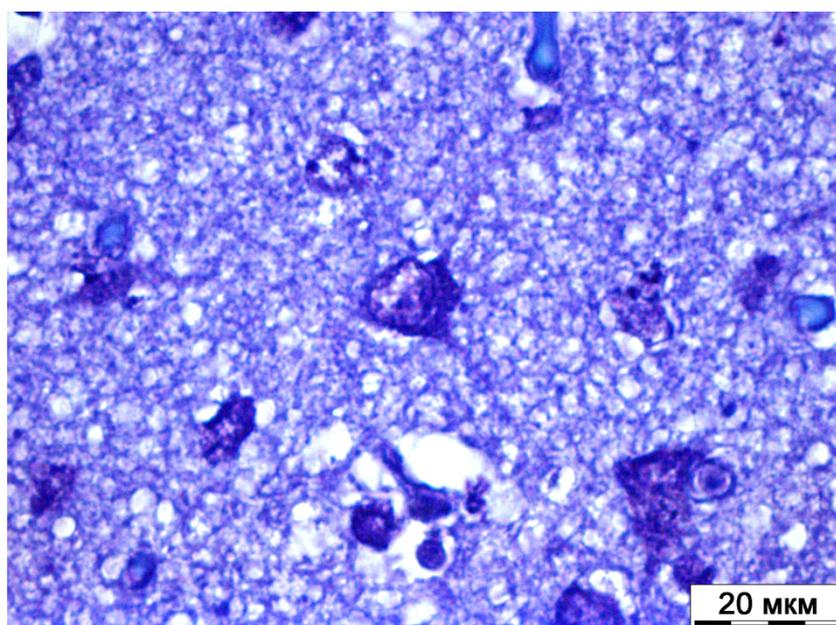


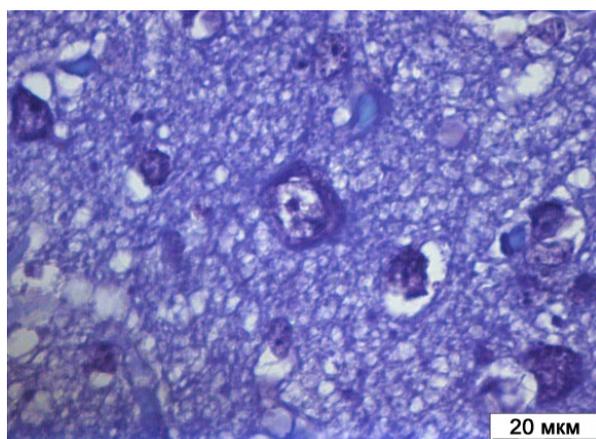
Рис. 5. Крибозность нейропиля НКТ при болезни Альцгеймера.
Дистрофические изменения нейронов (окраска по Нисслю)

Уменьшение объема цитоплазмы и ядра при «светооптической» сохранности их, утолщение и складчатость ядерной мембраны, умеренный гиперхроматоз ядра и цитоплазмы, конденсация хроматина, сморщивание цитоплазмы – все эти морфологические признаки в случае с глаукомой свидетельствуют о вовлечении в апоптоз нейронов НКТ и зрительной коры. Это, в свою очередь, может служить доказательством центростремительного транссинаптического распространения патологического процесса от глаза к центральным отделам зрительного анализатора (рис. 6). Транснейрональная атрофия нейронов в данном случае обусловлена недостаточным притоком к ним

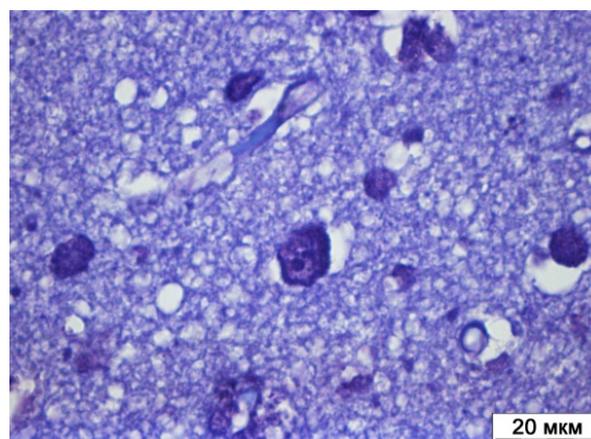
афферентных импульсов в результате утраты синаптических связей (асинапсия).

При исследовании импрегнированных серебром препаратов зрительной коры больших полушарий головного мозга и НКТ пациентов с болезнью Альцгеймера были выявлены нейрофибриллярные образования разной толщины, заполняющие цитоплазму нейронов и их отростков.

Другие нейрофибриллы располагались вокруг ядер и приобретали вид клубка (классические альцгеймеровские нейрофибриллы). В отдельных случаях нейрофибриллы приобретали вид «корзин», «локонов», «кос», «теннисных ракеток» (рис. 7, 8).



а)



б)

Рис. 6. НКТ при глаукоме: перичеллюлярный отек, хроматолиз и сморщивание нейрона:

а – рядом – нейрон с отечным ядром;

б – зрительная кора при глаукоме:

отечная крибозность нейропиля, атрофия нейронов (окраска по Нисслю)

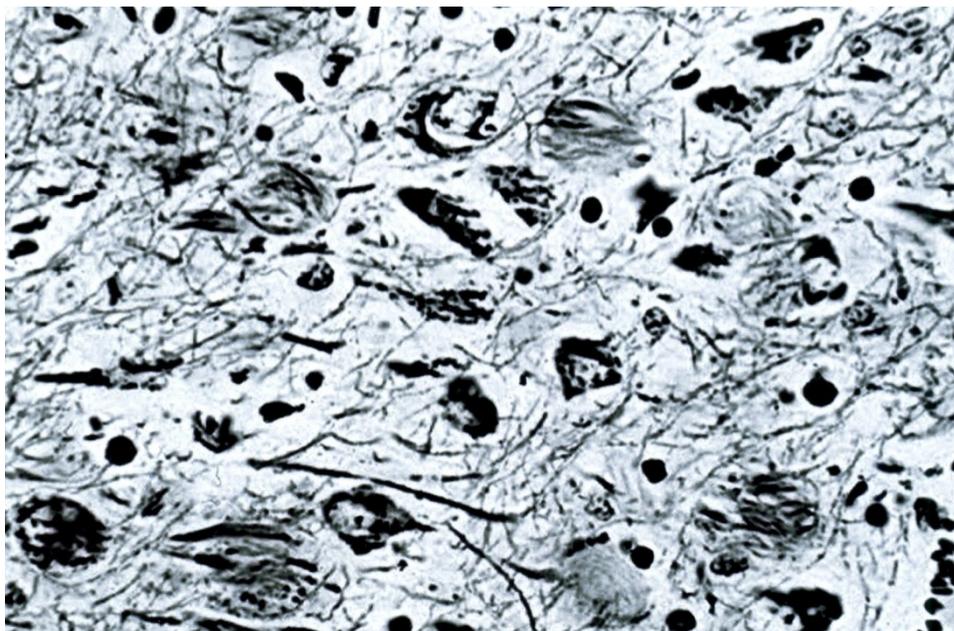


Рис. 7. Альцгеймеровские нейрофибриллы и нейрофибриллярные клубки. Импрегнация по Бильшовскому. Ув. х400

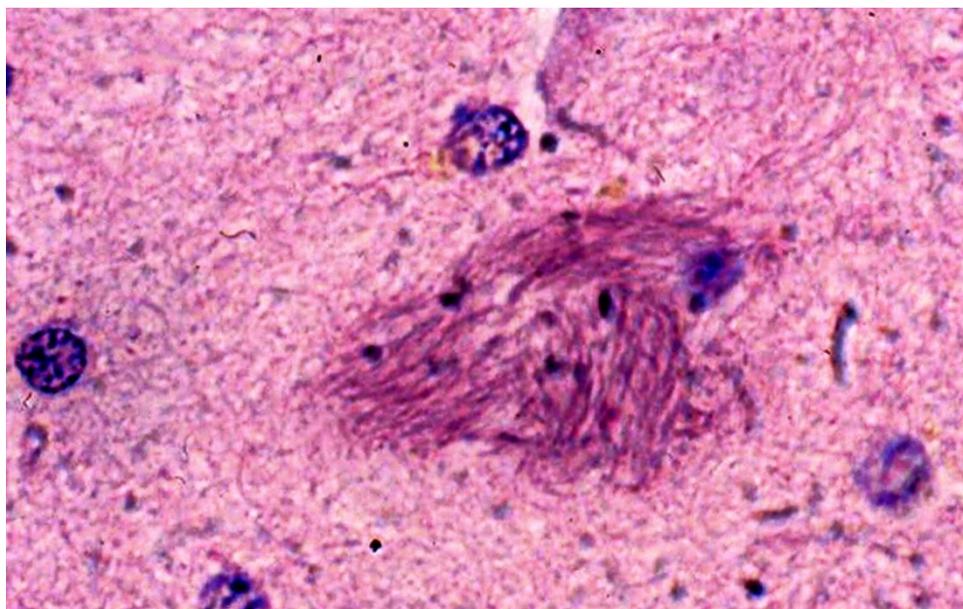


Рис. 8. Альцгеймеровские нейрофибриллы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х600

При болезни Альцгеймера в патологический процесс вовлекаются, прежде всего, белки нейрофиламентов – основного компонента цитоскелета нейрона. Эти белки выполняют несколько функций, в том числе поддержание формы клетки, диаметра аксона и принимают участие в аксональном транспорте. Нейрофиламенты особенно многочисленны в крупных нейронах с длинным аксоном, которыми богата зрительная кора больших полушарий. Поэтому неудивительно, что «альцгеймеровские нейрофибриллы» обнаруживаются не только в патогномичных для этого заболевания областях головного мозга, но и в центральном отделе зрительного анализатора. Подобные изменения в нейронах как зрительной

коры, так и НКТ мы наблюдали и в головном мозге у пациента с глаукомой. Патологические изменения затрагивали внутренние структуры нейронов. Необходимо отметить эктопию ядра, пикноз, перичеселлюлярный отек, уменьшение объема цитоплазмы, конденсацию хроматина и сморщивание нейронов.

Наблюдаемые нами изменения нервной клетки вследствие ее инактивации при болезни Альцгеймера и глаукоме в определенной степени соответствуют морфологическим проявлениям апоптоза. Представляют интерес результаты, полученные при проведении иммуногистохимического анализа срезов НКТ. При исследовании этим методом был использован Амилоид А4 – β -

амилоидный пептид, полученный из амилоида β -белка-предшественника. Именно его обнаружение является надежным маркером нейродегенеративного процесса. β -амилоид как внеклеточный, так и цитоплазматический был обнаружен в НКТ у пациентов с болезнью Альцгеймера и глаукомой. Это важная составная часть белка-амилоида

в ядре, нейрональных бляшках, а также нейрофибрилярных клубках (рис. 9).

Другим весьма важным маркером при идентификации болезни Альцгеймера и глаукомы как нейродегенеративных заболеваний является тау-белок, который мы определили в НКТ у пациентов с этими заболеваниями (рис. 10).

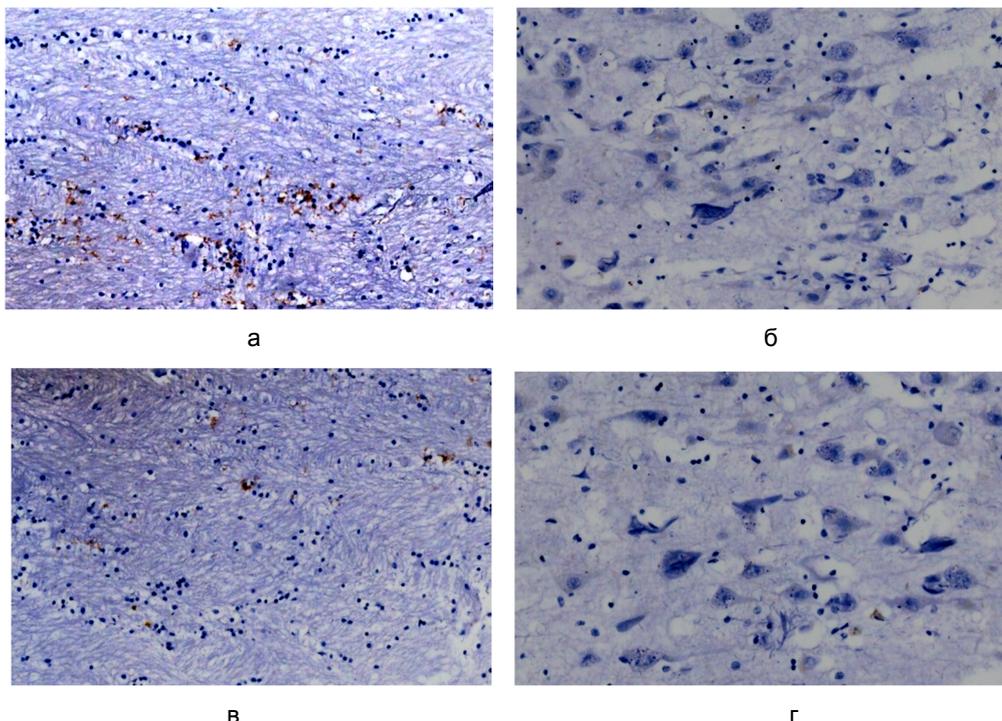


Рис. 9. Окраска на Amyloid A4. Неравномерное, различной степени выраженности иммунопозитивное очаговое цитоплазматическое окрашивание нейронов и клеточных элементов НКТ:
а, б – болезнь Альцгеймера. Ув. $\times 200$; в, г – глаукома., Ув. $\times 400$

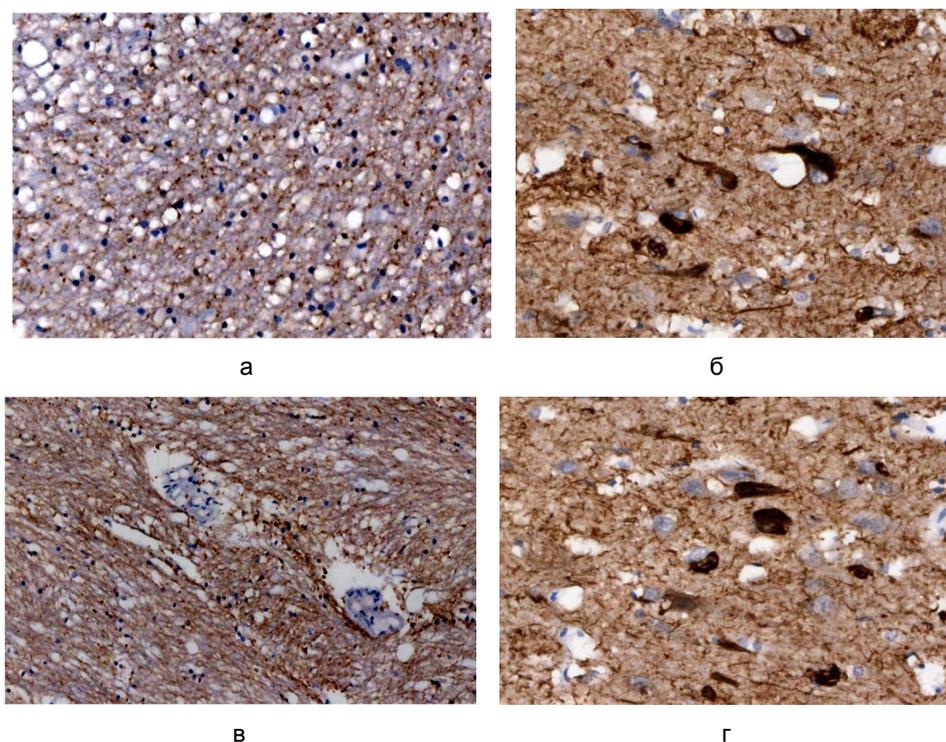


Рис. 10. Окраска на тау-белок. Неравномерное, различной степени выраженности иммунопозитивное очаговое цитоплазматическое окрашивание нейронов НКТ на тау-белок:
а, б – болезнь Альцгеймера, в, г – глаукома. Ув. а, в – $\times 200$, б, г – $\times 400$

Этот белок поддерживает структурную целостность микротрубочек. При болезни Альцгеймера и глаукоме тау-белок становится гиперфосфорилированным и теряет способность к связыванию с микротрубочками. Вместо этого фосфорилированные тау-белки связываются друг с другом, образуя «шнуры» – парные спиральные волокна. Две нити тау-белка, намотанные одна на другую, известны как нейрофибриллярные сплетения или клубки. Заполненные такими сплетениями вместо функционирующих микротрубочек нейроны вскоре погибают. Таким образом, схема каскада при болезни Альцгеймера и глаукоме, на наш взгляд, выглядит следующим образом: образование β -амилоида – амилоидные бляшки – нейрофибриллярные сплетения (тау-белок) – гибель нейрона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическое исследование аутопсийного материала головного мозга позволило выявить атрофию нервной ткани в наружном колленчатом теле и зрительной коре: сморщивание и гибель нейронов, перичеселлюлярный отек, эктопия ядра и ядрышка, хроматолиз. Наиболее выраженные атрофические изменения наблюдались при глаукоме.

Иммуногистохимический анализ НКТ обнаружил маркеры нейродегенерации: β -амилоид и тау-белок. Это подтверждает вовлеченность центральных отделов зрительного анализатора в нейродегенеративный процесс при данных патологических состояниях.

На основании морфологического исследования, подкрепленного данными комплексного клинического обследования, можно говорить о более агрессивном по сравнению с болезнью Альцгеймера влиянии нейродегенеративного процесса на структуры зрительного пути при глаукоме. При прогрессировании глаукомной оптической нейропатии патологический процесс распространяется от ганглиозных клеток сетчатки к центральным отделам зрительного анализатора.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vim B. B.* Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.
2. *Волков В. В.* Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей / В. В. Волков. – М.: Медицина, 2001. – 352 с.

3. *Ярилин А. А.* Апоптоз и его роль в целостном организме / А. А. Ярилин // Глаукома. – 2003. – № 1. – С. 46–54.
4. *Adalbert, R.* Abeta, tau and ApoE4 in Alzheimer's disease: the axonal connection / R. Adalbert, J. Gilley, M. P. Coleman // Trends Mol. Med. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 135–142.
5. *Atrophy* of relay neurons in mango- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma / H. Yücel [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42, № 13. – P. 3216–3222.
6. *Effects* of retinal ganglion cell loss on mango-, parvo-. Koniocellular pathway in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma / H. Yücel [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 465–481.
7. *Gupta, N.* Glaucoma and the brain / N. Gupta, Y. H. Yücel // J. Glaucoma. – 2001. – Vol. 10. – P. 28–29.
8. *Hardy, J.* Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease / J. Hardy, D. Allsop // Trends Pharmacol. Sci. – 1991. – Vol. 12, № 10. – P. 383–388.
9. *Human* glaucoma and neuronal degeneration in the intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex of the brain / N. Gupta [et al.] // Br. J. of Ophthal. – 2006. – Vol. 90. – P. 674–678.
10. *Koniocellular* pathway damage in glaucoma / Y. H. Yücel [et al.] // Glaucoma Today. – 2004. – Vol. 2. – P. 12–14.
11. *Ley, N.* Apoptosis and Parkinson's disease / N. Ley, E. Melamed, D. Offen // Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 27, № 2. – P. 245–250.
12. *Loss* of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma / Y. H. Yücel [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118, № 3. – P. 378–384.
13. *McKinnon S. J.* Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? / S. J. McKinnon // Front Biosci. – 2003. – Vol. 8. – P. 1140–1156.
14. *Protein* aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases / G. B. Irvine [et al.] // Molecular medicine. – 2008. – Vol. 14. – No. 7–8. – P. 451–464.
15. *Quigley H. A.* Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates ontogeny / H. A. Quigley // Aust. NZJ Ophthalmol. – 1995. – Vol. 23, № 2. – P. 85–91.
16. *Quigley H. A.* Neuronal death in glaucoma / H. A. Quigley // Prog. Retin. Eye Res. – 1999. – Vol. 18. – P. 39–57.
17. *Reduced* axonal transport and increased excitotoxic retinal ganglion cell degeneration in mice transgenic for human mutant P301S tau / N. D. Bull [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – e34724.
18. *Shimohama S.* Apoptosis in Alzheimer's disease / S. Shimohama // Apoptosis. – 2000. – Vol. 5. – P. 9–16.
19. *Targeting* amyloid-beta in glaucoma treatment / L. Guo [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P. 13444–13449.