

## НЕЙРОМЕТАБОЛОМИКА ПРИ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ахмедова Ш.А.<sup>1</sup>, Юсупов А. Ф.<sup>2</sup>, Каримова М.Х.<sup>3</sup>, Махкамова Д.К.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Свободный соискатель, врач-ординатор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза, shahzoda\_22@mail.ru, +998911342332, <https://orcid.org/0009-0006-3984-9660>

<sup>2</sup>Доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза, yafoft@rambler.ru, +998(90)1859695, <https://orcid.org/0000-0003-1040-2866>

<sup>3</sup>Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза, mkarimova2004@mail.ru, +998(90)1883861, <https://orcid.org/0000-0003-0268-7881>

<sup>4</sup>Доктор медицинских наук, нейроофтальмолог Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза, dilbarmk@mail.ru, +998(97)0812709, <https://orcid.org/0000-0001-6080-7680>

**Аннотация.** Проблема глаукомы имеет большое медико-социальное значение ввиду широкой распространенности и тяжести исходов заболевания, нередко ведущих к слепоте и инвалидности. В статье рассматриваются литературные данные по изучению нейрометаболизма при глаукоме и глаукомной оптической нейропатии. Таким образом, можно сделать вывод, что метаболизм дает ценную информацию о метаболических изменениях, связанных с глаукомой, потенциально открывая путь к новым диагностическим и терапевтическим подходам для улучшения результатов лечения пациентов с этим угрожающим зрению заболеванием.

**Ключевые слова.** Нейрометаболизм, глаукома, глаукомная оптическая нейропатия, метаболиты.

### Для цитирования:

Ахмедова Ш.А., Юсупов А.Ф., Каримова М.Х., Махкамова Д.К. Нейрометаболизм при глаукомной оптической нейропатии (обзор литературы). Передовая Офтальмология. 2024;10(4):38-40.

## GLAUKOMA OPTIK NEYROPATIYASIDA NEYROMETABOLOMIKLAR (ADABIYOTLAR SHARHI)

Axmedova Sh.A.<sup>1</sup>, Yusupov A.F.<sup>2</sup>, Karimova M.X.<sup>3</sup>, Maxkamova D.K.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Erkin izlanuvchi, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxiirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi shifokor – ordinatori, shahzoda\_22@mail.ru, +998911342332, <https://orcid.org/0009-0006-3984-9660>

<sup>2</sup>Tibbiyot fanlari doktori, professor, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxiirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi direktori, yafoft@rambler.ru +998(71)2174934, <https://orcid.org/0000-0003-1040-2866>

<sup>3</sup>Tibbiyot fanlari doktori, professor, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxiirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi direktorining ilmiy ishlar bo'yicha o'rinbosari mkarimova2004@mail.ru, +998(90)1883861, <https://orcid.org/0000-0003-0268-7881>

<sup>4</sup>Tibbiyot fanlari doktori, Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxiirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazining neyrooftalmologi, dilbarmk@mail.ru, +998(97)0812709, <https://orcid.org/0000-0001-6080-7680>

**Annotatsiya.** Glaukoma muammosi kasallik natijalarining keng tarqalishi va og'irligi tufayli katta tibbiy va ijtimoiy ahamiyatga ega bo'lib, ko'pincha ko'rlik va nogironlikka olib keladi. Maqolada glaukoma va glaukوماتоз optik neyropatiyada neyrometabolomikani o'rganish bo'yicha adabiyot ma'lumotlari muhokama qilinadi. Shunday qilib, metabolomika glaukoma bilan bog'liq metabolik o'zgarishlar haqida qimmatli ma'lumot beradi, bu ko'rish uchun xavfli kasallik bo'lgan bemorlarni davolash natijalarini yaxshilash uchun yangi diagnostika va terapevtik yondashuvlarga yo'l ochadi, degan xulosaga kelish mumkin.

**Kalit so'zlar.** Neyrometabolomikalar, glaukoma, glaukوماتоз optik neyropatiya, metabolitlar.

### Iqtibos uchun:

Axmedova Sh.A., Yusupov A.F., Karimova M.X., Maxkamova D.K. Glaukoma optik neyropatiyasida neyrometabolomiklar (adabiyotlar sharhi). Ilg'or Oftalmologiya. 2024;10(4): 38-40.

## NEUROMETABOLOMICS IN GLAUCOMA OPTICAL NEUROPATHY (LITERATURE REVIEW)

Akhmedova Sh.A.<sup>1</sup>, Yusupov A.F.<sup>2</sup>, Karimova M.Kh.<sup>3</sup>, Makhkamova D.K.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Available applicant, resident physician of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Microsurgery of the Eye, shahzoda\_22@mail.ru, +998911342332, <https://orcid.org/0009-0006-3984-9660>

<sup>2</sup>Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Microsurgery of the Eye, yafoft@rambler.ru, +998(71)2174934, <https://orcid.org/0000-0003-1040-2866>

<sup>3</sup>Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy director for research of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Microsurgery of the Eye mkarimova2004@mail.ru, +998(90)1883861, <https://orcid.org/0000-0003-0268-7881>

<sup>4</sup>Doctor of Medical Sciences, neuro-ophthalmologist at the Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre for Eye Microsurgery, dilbarmk@mail.ru, +998(97)0812709, <https://orcid.org/0000-0001-6080-7680>

**Annotation.** The problem of glaucoma is of great medical and social importance due to the wide spread and severity of the consequences of the disease, which often leads to blindness and disability. The article discusses the literature data on the study of neurometabolomics in glaucoma and glaucomatous optic neuropathy. Thus, it can be concluded that metabolomics provides valuable information about the metabolic changes associated with glaucoma, potentially opening the way to new diagnostic and therapeutic approaches to improve treatment outcomes for patients with this vision-threatening disease.

**Key words.** Neurometabolomics, glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, metabolites

**For citation:**

Akhmedova Sh.A., Yusupov A.F., Karimova M.Kh., Makhkamova D.K. Neurometabolomics in glaucoma optical neuropathy (literature review). *Advanced Ophthalmology*. 2024;10(4):38-40.

**Актуальность.** Глаукома представляет собой одну из наиболее сложных и значимых проблем в офтальмологии по ряду причин: трудности ранней диагностики, многообразие форм глаукомы, ограниченная эффективность лечения, высокий риск потери зрения, недостаточная осведомленность населения. Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) характеризуется прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), истончением слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и формированием патологической экскавации диска зрительного нерва (ДЗН). Несмотря на внедрение новых методов диагностики и лечения, процент тяжелых исходов с каждым годом увеличивается.

На сегодняшний день были предприняты попытки анализа транскриптомики, протеомики и метаболомики для раскрытия сложного патогенеза ГОН [4]. Метаболомика начала развиваться в последнее десятилетие, предоставляя не только новые биомаркеры заболеваний, но и новое понимание патофизиологии путем выявления конечных продуктов нисходящей цепи всей системы организма [6]. Она использовалась для изучения различных заболеваний глаз, включая глаукому, возрастную дегенерацию желтого пятна и диабетическую ретинопатию [2].

Было выявлено, что нейровоспаление, вызванное как врожденным, так и адаптивным иммунитетом, способствует прогрессированию глаукоматозной потери нейронов; таким образом, регуляция которой может представлять собой терапевтическую цель [3]. Микробные метаболиты влияют на иммунный гомеостаз, включая подгруппы иммунных клеток и их функции [4]. Например, было показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) способствуют подсчету и функциональности регуляторных Т-клеток CD4+ и микроглии, которые глубоко участвуют в патофизиологии глаукомы. В таком аспекте метаболиты могут быть критически важными и многообещающими для диагностики и потенциального лечения глаукомы. Исследования, проведенные до сих пор, создали обширный объем информации о метаболитах в водянистой влаге и плазме пациентов с глаукомой. Однако текущие результаты не всегда подтверждаются большим размером выборки и методами анализа [6].

Метаболомика представляет собой область научных исследований, направленную на изучение метаболитов — малых молекул, участвующих в обмене веществ, — в биологических образцах глаз (например, плазмы крови, водянистой влаги, слезы) и связанных с ними тканей (например, сетчатки, зрительного нерва) [6]. Некоторые ключевые моменты, касающиеся метаболомики:

1. Идентификация метаболитических биомаркеров. Т.е., выявление конкретных метаболитов, которые потенциально могут быть использованы для раннего выявления, мониторинга прогрессирования заболевания или оценки ответа на лечение.

2. Понимание патофизиологических механизмов. Метаболомика дает представление об основных метаболитических процессах, происходящих при ГОН, приводящих к повреждению ГКС.

3. Технологические достижения. Достижения в таких аналитических методах, как масс-спектрометрия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса, позволяют исследователям обнаруживать тонкие метаболитические изменения, связанные с глаукомой.

4. Клиническое применение. Метаболомика обещает разработать новые диагностические инструменты и стратегии персонализированного лечения глаукомы, которые позволят более эффективно адаптировать лечение и прогнозировать индивидуальный ответ на терапию.

5. Задачи и будущие направления. Задачи включают стандартизацию протоколов сбора и анализа проб, а также проверку выявленных биомаркеров на более крупных когортах пациентов, изучение роли метаболитов в нейропротекции.

Некоторые из наиболее часто проводимых метаболомных анализов при ГОН включают: анализ крови, анализ мочи, анализ внутриглазной жидкости, анализ тканей сетчатки и зрительного нерва.

Методы, используемые для проведения этих анализов, включают:

1. Масс-спектрометрию (MS): для количественного анализа метаболитов [6,7,9].

2. Ядерный магнитный резонанс (NMR): для структурного анализа и идентификации метаболитов [6,7,9].

3. Жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией (LC-MS): для детального анализа метаболитов [6,7,9].

Некоторые ключевые метаболитические биомаркеры и их значение при глаукоме:

1. Маркеры окислительного стресса при глаукоме были идентифицированы в клинических исследованиях, таких как анализ водянистой влаги (повышенный уровень малонового диальдегида (МДА), маркера перекисного окисления липидов и анализ сыворотки крови в котором выявлено повышение уровней маркеров окислительного стресса, таких как 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, и снижение активности антиоксидантных ферментов. В экспериментальных исследованиях клеточных культур (in vitro с использованием культур ганглиозных кле-

ток сетчатки), показали повышенное производство активных форм кислорода (АФК) и маркеров окислительного повреждения в сетчатке и зрительном нерве в условиях, имитирующих повышенное внутриглазное давление (ВГД) [8].

2. Нарушение энергетического обмена, т.е. изменения в производстве клеточной энергии и метаболической адаптации в условиях повышенного внутриглазного давления (ВГД) и гипоксического стресса, отражают:

а. Лактат и пируват являющихся конечными продуктами гликолиза. Повышенные уровни лактата и измененное соотношение лактата к пирувату могут свидетельствовать о гипоксических условиях и изменениях в метаболизме глюкозы. [3]

б. Аденозинтрифосфат (АТФ) в клетках сетчатки и зрительного нерва может быть снижен при глаукоме, что указывает на нарушение митохондриальной функции и энергетического обмена [3].

в. Никотинамид и никотинамид аденин динуклеотид (NAD+) играют ключевую роль в метаболизме энергии и функции митохондрий. Измененные уровни NAD+ и его метаболитов могут быть связаны с прогрессированием глаукомы [7]

г. Цитрат и другие метаболиты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) является центральным путём производства энергии в митохондриях [10].

д. Карнитин и ацилкарнитины участвуют в транспорте жирных кислот в митохондрии для β-окисления. Изменения в уровнях карнитина и ацилкарнитин могут свидетельствовать о нарушениях в метаболизме жирных кислот и производстве энергии [10].

3. Липидный обмен. К биомаркерам, связанным с нарушениями липидного обмена относятся фосфолипиды и сфинголипиды, холестерол и его эфиры, ацилкарнитины, лизофосфатидилхолины повышенные уровни которого могут свидетельствовать

о повреждении клеточных мембран и воспалительных процессах в сетчатке [8].

4. Метаболизм аминокислот играет важную роль в поддержании нормальной функции клеток и органов. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе и играет важную роль в метаболизме азота. Повышенные уровни глутамата могут способствовать эксайтотоксичности и повреждению ретинальных ганглиозных клеток при глаукоме. Глутатион является важным антиоксидантом, участвующим в защите клеток от окислительного стресса. Снижение уровней глутатиона может указывать на повышенный окислительный стресс и нарушение антиоксидантной защиты. Нарушения в уровнях фенилаланина и тирозина могут указывать на изменения в синтезе и метаболизме нейротрансмиттеров [10].

5. Медиаторы воспаления, такие как цитокины (например, интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа) и простагландины, повышены в водянистой влаге и сыворотке пациентов с глаукомой. Они способствуют повреждению зрительного нерва при ГОН [9].

6. Биомаркеры нейропротекции и нейродегенерации, в том числе нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротрофический фактор глиального происхождения (GDNF) и факторы роста, исследуются на предмет их роли в стимулировании ганглиозных клеток сетчатки. выживаемость и сохранение целостности зрительного нерва при глаукоме [9].

**Заключение** Метаболомика предоставляя ценную информацию о метаболических изменениях, связанных с глаукомой, открывает новые горизонты в диагностике и лечении, обещая не только улучшить качество жизни пациентов, но и приблизить нас к пониманию сложных механизмов этого заболевания на молекулярном уровне.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Untargeted and Oxylipin-Targeted Metabolomics Study on the Plasma Samples of Primary Open-Angle Glaucoma Patients (MDPI). Chenxue Qu, Yanling Zhu, Bin Li, Lei Li, Hong Lu., 2024
2. Metabolomics in Primary Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis (Journal: Frontiers in Neuroscience, 2022). Yizhen Tang, Simran Shah, Kin-Sang CHO, 2021
3. A Data Mining Metabolomics Exploration of Glaucoma (MDPI). Juan M. Chao de la Barca и Pascal Reynier., 2020
4. Oxidative Stress and the Role of NADPH Oxidase in Glaucoma (MDPI). Jennifer C. Fan Gaskin, Manisha H. Shah, Elsa C. Chan, Elsa C. Chan., 2021
5. New Biomarker Combination Related to Oxidative Stress and Inflammation in Primary Open-Angle Glaucoma (MDPI). Azza Dammak, Juan Sanchez Naves, Fernando Huete-Toral, Gonzalo Carracedo., 2023
6. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis (Journal: PLOS ONE, 2016, № 12, p. e0166915). Cédric Benoist d'Azy, Bruno Pereira, Frédéric Chiambaretta, Frédéric Dutheil., 2016
7. Changes in the Lipidomic Profile of Aqueous Humor in Open-Angle Glaucoma (Journal of Glaucoma 26(4):p 349-355, April 2017). Cabrerizo at all. 2017
8. Metabolomic Profiling of Aqueous Humor and Plasma in Primary Open Angle Glaucoma Patients Points Towards Novel Diagnostic and Therapeutic Strategy (Front. Neurosci., 12 May 2022, Sec. Neurodegeneration, Volume 16 - 2022 ). Yizhen Tang, Xiangmei Kong, Yiqiong Pan, Hengli Zhang., 2021
9. Relationship between plasma amino acid and carnitine levels and primary angle-closure glaucoma based on mass spectrometry metabolomics (Journal: Experimental Eye Research, 2023, p. 109366). Zhijian Zhang , Li Li , Ce Zhang , Pengfei Zhang , Zhongze Fang , Jingmin Li , Shuai Wang., 2023