

Гайсина Г.О.¹, Лучникова Ю.А.², Хрущева А.В.¹, Руфуллаева Л.Х.², Тагирова Р.Р.¹,
Мамедли С.Э.³, Ляшок М.Ю.², Смородова С.Ю.⁴, Борискина П.А.⁵, Ватулин Д.А.²,
Лазаренко А.С.², Магафурова В.А.¹, Косинская Н.Е.²

РОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИИ ДНК ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛАЗ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 300012, Тула, Россия

Зрение жизненно важно для повседневной деятельности, и все же наиболее распространенные глазные заболевания — катаракта, диабетическая ретинопатия (ДР), возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и глаукома — с возрастом приводят к потере зрения. Хирургическое лечение катаракты является одной из наиболее часто выполняемых операций и результат, как правило, превосходный при отсутствии сопутствующей патологии органа зрения. Однако у пациентов с ДР, ВМД и глаукомой часто развиваются значительные нарушения зрения. В патогенезе этих многофакторных заболеваний часто присутствуют генетические и наследственные компоненты, при этом последние данные подтверждают роль повреждения и репарации ДНК как важных патогенных факторов. В настоящем обзоре мы подробно описываем основные механизмы повреждения и репарации ДНК, включая эксцизионную репарацию оснований, нуклеотидную эксцизионную репарацию, репарацию двухнитевых разрывов ДНК, а также обсуждаем их роль в развитии ДР, ВМД и глаукомы.

Ключевые слова: повреждение ДНК; восстановление ДНК; диабетическая ретинопатия; возрастная макулярная дегенерация; глаукома.

Для цитирования: Гайсина Г.О., Лучникова Ю.А., Хрущева А.В., Руфуллаева Л.Х., Тагирова Р.Р., Мамедли С.Э., Ляшок М.Ю., Смородова С.Ю., Борискина П.А., Ватулин Д.А., Лазаренко А.С., Магафурова В.А., Косинская Н.Е. Роль повреждения и репарации ДНК при хронических заболеваниях глаз. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):474–482.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-474-482>

Для корреспонденции: Гайсина Гульназ Олеговна — e-mail: medicalscience@bk.ru

Gaisina G.O.¹, Luchnikova Yu.A.², Khrushcheva A.V.¹, Ruffullayeva L.H.², Tagirova R.R.¹,
Mamedli S.E.³, Lyashok M.Yu.², Smorodova S.Yu.⁴, Boriskina P.A.⁵, Vatulin D.A.²,
Lazarenko A.S.², Magafurova V.A.¹, Kosinskaya N.E.²

ROLE OF DNA DAMAGE AND REPAIR IN CHRONIC EYE DISEASES

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 450008, Ufa, Russia

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

⁴Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

⁵Tula State University, Tula, Russia

Vision is essential for everyday activities, yet the most common eye diseases — cataracts, diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (AMD), and glaucoma — lead to vision loss with age. Cataract surgery is one of the most frequently performed operations and results are usually excellent in the absence of accompanying eye pathology. However, patients with DR, AMD, and glaucoma often develop significant visual impairments. The pathogenesis of these multifactorial diseases often involves genetic and hereditary components, with recent data confirming the role of DNA damage and repair as important pathogenic factors. In this review, we describe in detail the main mechanisms of DNA damage and repair, including base excision repair, nucleotide excision repair, double-strand break repair, and discuss their role in the development of DR, AMD, and glaucoma.

Key words: DNA damage; DNA repair; diabetic retinopathy; age-related macular degeneration; glaucoma.

For citation: Gaisina G.O., Luchnikova Yu.A., Khrushcheva A.V., Ruffullayeva L.H., Tagirova R.R., Mamedli S.E., Lyashok M.Yu., Smorodova S.Yu., Boriskina P.A., Vatulin D.A., Lazarenko A.S., Magafurova V.A., Kosinskaya N.E. Role of DNA damage and repair in chronic eye diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):474–482.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-474-482>

For correspondence: Gulnaz O. Gaisina — e-mail: medicalscience@bk.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Хронические заболевания глаз, такие как диабетическая ретинопатия (ДР), возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и глаукома, являются ведущими причинами слепоты во всем мире [1]. Действительно, пациенты преимущественно с этими состояниями направляются офтальмологами в службы реабилитации слабовидящих из-за нарушений зрения [2, 3]. Следовательно, дальнейшее понимание основного механизма патологии имеет решающее значение для разработки новых терапевтических средств с целью предотвращения необратимой потери зрения у этих пациентов. В частности, считается, что повреждение ДНК играет важную роль в прогрессировании хронических глазных заболеваний.

Цель исследования — выделить различные механизмы повреждения и репарации ДНК, связанные с прогрессированием глазных патологий, а также определить их роль в краткосрочных и долгосрочных результатах лечения.

Механизмы повреждения и репарации ДНК

Экологические и метаболические факторы, такие как активные формы кислорода (АФК), УФ-излучение, алкилирующие агенты и гетероциклические ароматические амины, повреждают ДНК, вызывая потерю генетической информации, и могут привести к гибели и старению клеток [1, 2]. Повреждение ДНК также вызывает совокупность мутаций, таких как изменения в структуре или последовательности оснований, вставки и делеции одиночных оснований, вставки и делеции коротких последовательностей и более крупные хромосомные перестройки, которые являются общими для многих заболеваний человека [2–4]. Некоторые дефекты репарации ДНК ассоциированы с нарушением функций глаза [5, 6]. Естественно, клетки имеют определенные механизмы для обнаружения и устранения повреждений ДНК (так называемая репарация ДНК), чтобы избежать вредных последствий для клеток и организма, а также поддерживать генетическую целостность. Таким образом, дефекты репарации ДНК предрасполагают людей к множеству заболеваний и ускоренному старению клеток [1].

Эксцизионная репарация оснований

АФК или алкилирующие агенты вызывают повреждение оснований ДНК, которые приводят к неправильному спариванию азотистых оснований и их замене [7]. АФК также связаны с развитием дисфункции митохондрий, клеточным стрессом и гипергликемией, общими состояниями, ассоциированными с развитием заболеваний глаз [8].

Эксцизионная репарация оснований (ЭРО) представляет собой специализированный путь репарации, который распознает повреждения оснований и расщепляет гликозидную связь модифицированного основания одной из нескольких гликозилаз, образуя нуклеотиды без основания, также известные как апуриновый/апириминовый (АП) сайт, в качестве ключевых промежуточных соединений репарации [9]. АП-сайт впоследствии расщепляется АП-эндонуклеазой и заменяется правиль-

ным нуклеотидом с помощью ДНК-полимеразы β . В качестве альтернативы, синтез репарационной ДНК может выходить за пределы одного нуклеотида и заменять более длинные участки ДНК в месте повреждения [10, 11]. Поздние этапы ЭРО также имеют механистическое сходство с восстановлением одноцепочечных разрывов и тесно связаны с метаболическим и энергетическим статусом клетки [12]. Поскольку окислительный стресс является основным типом повреждения ДНК при заболеваниях глаз, как гиперактивация, так и снижение ЭРО вовлечены в патогенез ДР [13, 14]. Полиморфизм генов ЭРО (MUTYH и hOGG1) также ассоциирован с развитием ВМД [15].

Нуклеотидная эксцизионная репарация

Свет входит в глаз через роговицу, проходит последовательно сквозь жидкость передней и задней камер, хрусталик и стекловидное тело, пройдя через всю толщину сетчатки, попадает на отростки светочувствительных клеток — палочек и колбочек [16]. Воздействие ультрафиолета индуцирует пиримидиновые димеры и объемные ДНК-аддукты, искажая структуру ДНК и препятствуя достоверной репликации и транскрипции [17]. Нуклеотидная эксцизионная репарация (НЭР) отвечает за обнаружение таких деформирующих ДНК повреждений, вырезает обе стороны абберрантно модифицированных оснований двумя ДНК-эндонуклеазами (ERCC1/XPF и XPG) и катализирует ресинтез вырезанной последовательности ДНК [18].

Существуют два механизма НЭР, которые различаются в первую очередь на этапе обнаружения дефекта. НЭР, связанная с транскрипцией (TC-NER), связывает распознавание повреждений ДНК и последующие события репарации с процессом транскрипции и таким образом фокусируется на устранении повреждений ДНК в транскриптах, кодирующих ДНК [19]. Глобальная геномная НЭР (GG-NER) распознает повреждения ДНК в любом месте генома, используя комплекс DDB/XPC/hHR23B [20, 21].

Репарация двухнитевых разрывов ДНК

Ионизирующее излучение и радиомиметические агенты вызывают двухцепочечные разрывы ДНК (ДРД), которые являются наиболее тяжелым типом повреждения ДНК и представляют серьезную угрозу для выживания клеток и организма в целом [22]. Нерепарированные ДРД способны индуцировать делецию и транслокацию хромосом, а также продукцию генов слияния, характерных для раковых клеток. Несмотря на то что образование ДРД не характерно для глаз, такие повреждения могут возникать по типу вторичных в случае модификации первичного путем репликации ДНК [23]. Во всех эукариотических клетках эффективная элиминация ДРД зависит от двух эволюционно консервативных механизмов: гомологичной рекомбинации (ГР) и негомологичного соединения концов (НСК). ГР начинается с образования 3'-одноцепочечной ДНК (оцДНК) путем нуклеолитической деградации 5'-концов ДНК, называемой ре-

зекцией 5'-3'-концов [24–26]. Затем оцДНК связывается рекомбиназой Rad51, которая ищет и копирует гомологичные матрицы через разрыв ДНК [27]. НСК вместо этого запечатывает разорванную ДНК с помощью ДНК-лигазы IV после сопоставления и выравнивания концов хромосом [28]. Важно отметить, что резекция 5'-3'-конца играет ключевую роль в выборе пути репарации, ингибируя НСК [29]. Концевая резекция также приводит клетки к ГР и альтернативному негомологичному соединению концов (МСК) [29]. Важность репарации ДРД дополнительно подчеркивается данными о том, что множественные заболевания человека, приводящие к иммунным дисфункциям или предрасположенности к раку, являются результатом мутаций в генах РДРД [28].

Клеточный ответ на повреждение ДНК

Повреждение ДНК запускает сложные общеклеточные реакции, включая остановку клеточного цикла, экспрессию генов, ремоделирование хроматина, апоптоз и аутофагию в дополнение к репарации ДНК, многие из которых оказывают влияние на функционирование глаза и прогрессирование его заболеваний [30]. Центральное место в клеточном ответе на повреждение ДНК (КОПД) занимают две апикальные протеинкиназы: мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок (АТМ) и атаксия-телеангиэктазия и Rad-3-связанный белок (АТР), которые инициируют каскад передачи сигнала через множественные киназы и эффекторные молекулы и организуют репарацию ДНК с клеточным гомеостазом [31]. Соответственно, глазные заболевания часто характеризуются нарушением регуляции этих многогранных КОПД и расстройством координации клеточных функций в системе глаза и зрительного нерва, хотя и с интактной системой репарации ДНК.

Повреждение и репарация ДНК в митохондриях

Результаты современных исследований свидетельствуют о большой роли целостности и гомеостаза митохондриальной ДНК при возрастных заболеваниях [32].

Митохондрии представляют собой цитоплазматические органеллы, производящие клеточную энергию путем окислительного фосфорилирования. Митохондриальная ДНК особенно уязвима, потому что окислительное фосфорилирование может генерировать АФК, способные вызвать дальнейшее повреждение ДНК [33]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что большинство путей репарации ДНК также функционируют в митохондриях, однако имеются существенные отличия от ядерных аналогов [34]. Передача сигналов о повреждении ядерной ДНК также тесно связана с целостностью, функцией и старением митохондрий [35]. Детали репарации поврежденных митохондриальной ДНК и передачи сигналов являются предметом интенсивных научных исследований. Тем не менее несколько недавних наблюдений твердо установили влияние целостности митохондриальной ДНК на профилактику и лечение возрастных заболеваний [32].

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР), наиболее распространенное микроваскулярное осложнение сахарного диабета (СД), является основной причиной слепоты, от которой страдают почти 100 млн человек во всем мире. Хотя ДР в первую очередь характеризуется сосудистой дисфункцией и нарушением перфузии капилляров, она также сопровождается нейродегенерацией [36]. Действительно, невропатия, проявляющаяся снижением электрической активности на электроретинограммах и истончением внутреннего слоя сетчатки, включающего ганглиозные и амакриновые клетки, присутствует даже до явной ишемии сетчатки. У пациентов с ДР также могут развиваться различные состояния, включая макулярную ишемию, диабетический макулярный отек, преретинальное кровоизлияние, кровоизлияние в стекловидное тело и тракционную отслойку сетчатки, что подчеркивает сложный патогенез. По современной классификации под редакцией И.И. Дедова ДР можно разделить на непролиферативную, препролиферативную, пролиферативную и терминальную на основании экстраретинальной неоваскуляризации и/или пролиферации [37].

Растущее количество данных свидетельствует о том, что СД вызывает ускоренное повреждение ДНК несколькими способами, что может объяснить его взаимосвязь с развитием онкологических заболеваний [38, 39]. Результаты показывают, что гипергликемия, по крайней мере частично, ответственна за усиленное повреждение ДНК при СД. Действительно, гипергликемия может вызывать окислительное повреждение и одноцепочечные разрывы ДНК в культивируемом эндотелии [40] и некоторых типах клеток *in vitro* [41]. Транскриптомный анализ показал, что уровень экспрессии генов BER, включая апуриновую/апиридиновую эндонуклеазу 1 (APEX1) и N-метилпури-ДНК-гликозилазу (MPG), демонстрирует выраженную корреляцию с протективным эффектом в отношении микрососудистых осложнений у пациентов с ДР [42]. Гипергликемия также приводит к истощению NAD⁺ (никотинамидадениндинуклеотида) по сравнению с NADH (никотинамидадениндинуклеотидом, водородом) и репарации дефектных ДРД. Соответственно, восстановление репарации ДРД предотвращает фиброз, вызванный метаболическим стрессом [43].

Повышенный уровень глюкозы в крови связан с клеточным старением и повреждением ДНК, что может быть причиной фиброза органов при осложнениях СД. Гипергликемия также может вызывать повреждение ДНК конечными продуктами гликозилирования (КПГ). В мышинной модели СД 2-го типа наблюдалось повышение уровня КПГ-ДНК в моче и тканях (печени и почках) [44]. В ответ на гипергликемию вырабатывается большое количество инсулина, который усиливает повреждение ДНК *in vitro* в комбинации с образованием АФК. 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охоG) является отличительной чертой окислительного повреждения ДНК и первичным мутагенным интермедиатом окислитель-

ного стресса [45]. У пациентов с пролиферативной ДР уровни 8-охоГ были значительно выше, чем у пациентов с непролиферативной ДР или без ДР [46]. Антиоксиданты, рецепторы IGF-1, блокаторы инсулина и ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы, в свою очередь, снижают образование АФК [47]. Кроме того, свободные жирные кислоты (СЖК), которые приводят к инсулинорезистентности и увеличению риска развития СД, могут быть ответственны за повреждение митохондриальной ДНК [48, 49]. Результаты исследований антиоксидантов на людях остаются противоречивыми, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные *in vitro*. Однако некоторые комбинированные антиоксидантные методы лечения кажутся многообещающими [50].

Важно отметить, что ДР имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию, даже при достижении оптимального контроля гликемии. Гипергликемическая память также проявляется после устойчивого микрососудистого повреждения, что характеризуется потерей ретинальных перicyтов. Предполагается, что феномен метаболической памяти и повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) АФК могут быть потенциально ответственны за длительное прогрессирующее течение ДР [51]. Система репарации мтДНК не функционирует адекватно при хронической гипергликемии, в отличие от острой. Повреждение мтДНК периферической крови может служить биомаркером ДР, поскольку у грызунов с ДР наблюдалась усиленная повреждение мтДНК в крови с уменьшенным числом копий по сравнению с грызунами с СД без ДР и людьми без СД [52]. Заметными последствиями повреждения мтДНК являются субнормальные комплексы I и III со сниженным мембранным потенциалом. Это вызывает петлю положительной обратной связи, где гипергликемия индуцирует супероксид, который повреждает мтДНК, препятствуя цепи переноса электронов и приводя к сверхэкспрессии супероксида [51]. Кроме того, гипергликемия увеличивает количество вариантов последовательности мтДНК в петле смещения (D-петля), которая содержит компоненты транскрипции и репликации [53].

Эпигенетические модификации также принимают участие в патогенезе ДР [54]. Гипергликемия активирует гистондеацетилазу (ГАЦ) и увеличивает ее экспрессию в сетчатке и капиллярных клетках. Гипергликемия одновременно снижает активность гистонацетилазы (ГАТ) и ингибирует ацетилирование гистона H3. Вызванные диабетом изменения экспрессии ГАЦ и ГАТ сохраняются даже после достижения гликемического контроля. Это свидетельствует о том, что деацетилирование ретинального гистона H3 может способствовать феномену метаболической памяти и, соответственно, являться звеном патогенеза ДР [55]. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) представляют собой некодирующие транскрипты длиной более 200 нуклеотидов, которые могут специфически связываться с ДНК, РНК или белками. При СД наблюдается сверхэкспрессия нескольких lncRNAs, которые могут транслицироваться в митохондрии, такие как lncMALAT1 и lncNEAT1, они кодиру-

ются в ядре и участвуют в митохондриальном гомеостазе. Высокий уровень глюкозы усиливает экспрессию lncMALAT1 и lncNEAT1, нарушая потенциал мтДНК и митохондриальной мембраны [56].

При ДР мтДНК гиперметилирована с повышенным уровнем 5-метилцитозина, особенно в области D-петли. Таким образом, ингибирование метилирования ДНК уменьшает СД-индуцированное ошибочное спаривание нуклеотидов в D-петле [57]. Сверхэкспрессия Mlh1, связанная с полимеразой γ , снижала количество вариантов последовательностей ДНК в эндотелиальных клетках сетчатки, а также приводила к ухудшению митохондриального дыхания при одновременном усилении апоптоза [53]. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) метилирование ДНК сохранялось с течением времени в ключевых геномных локусах, ассоциированных с осложнениями у пациентов с СД 1-го типа [58]. Необходим дальнейший анализ, чтобы определить роль метилирования ДНК и репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в D-петле.

Возрастная макулярная дегенерация

ВМД является ведущей причиной потери зрения у лиц старше 55 лет. ВМД характеризуется прогрессирующим ухудшением состояния фоторецепторов и наружных слоев сетчатки, а также накоплением макулярных отложений (друзы). Патогенез ВМД включает отложение липидов, хроническое воспаление, окислительный стресс и подавление поддержания внеклеточного матрикса [59]. ВМД подразделяется на сухую (неэкссудативную, или атрофическую) и влажную (экссудативную, или неоваскулярную) на основании наличия хориоидальной неоваскуляризации [60]. Хотя возраст и является основным фактором риска, другие факторы, способствующие прогрессированию ВМД, включают генетическую предрасположенность, ожирение, курение и артериальную гипертензию. Развитие ВМД сопровождается потерей целостности клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), фоторецепторов и хориокапилляров. Регенерация поврежденных центральных клеток ПЭС в макуле зависит от периферического ПЭС. Однако при старении дегенеративные участки макулы не могут быть заменены или регенерированы [61]. Стареющая клетка в некоторых аспектах схожа с раковыми, имея более выраженное повреждение ДНК, особенно ДРД и повышенный КОПД, а также хромосомные aberrации. Стареющие клетки также секретируют воспалительные цитокины, протеазы, ремоделирующие матрикс, факторы роста и хемокины, которые через белок CXCR2 способствуют слабовыраженному воспалению и изменениям, ассоциированным со старением [61, 62].

Окислительный стресс вызывает повреждение ДНК клеток ПЭС и снижает способность к восстановлению с возрастом. С использованием гель-электрофореза в импульсном поле и метода ДНК-комет было установлено, что клетки, взятые у пациентов с ВМД, демонстрируют большее эндогенное повреждение ДНК, но не двухцепочечные разрывы. У пациентов с ВМД

окислительная модификация оснований ДНК больше, чем в контроле, что подтверждается ферментами репарации ДНК NTH1 (эндонуклеаза III-подобный белок 1) и Fpg (ДНК-формамидопиримидингликозилаза). Кроме того, репарация ДНК менее эффективна в лимфоцитах пациентов с ВМД, и эти лимфоциты очень чувствительны к перекиси водорода и УФ-излучению [63]. У пациентов с экссудативным ВМД уровень 8-охоГ был повышен по сравнению с контрольной группой [61]. В большинстве случаев репарация 8-охоГ инициируется 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазой (hOGG1) по пути ЭРО [64]. Если 8-охоГ избегает этого процесса и репликативная ДНК-полимераза неправильно вставляет аденин вместо цитозина напротив 8-охоГ, альтернативный путь ЭРО может быть активирован гомологом гликозилазы MutY (MUTYH, hMYH) для удаления аденина [65, 66]. Генотипическая изменчивость hOGG1 и hMYH может быть связана с возникновением и прогрессированием ВМД, что было показано в исследовании E. Synowiec и соавт. [15]. Для предотвращения прогрессирования ВМД в настоящее время используются антиоксиданты, включая лютеин, зеаксантин и витамины С и Е [67]. Кроме того, метформин может действовать как антиоксидант и противовоспалительное средство [39]. Использование метформина связано со снижением риска развития ВМД и в настоящее время изучается для клинического применения [68].

В дополнение к дефектам ЭРО чувствительность клеток ПЭС к синему и ультрафиолетовому излучению с субнормальной репарацией ДНК может способствовать развитию ВМД [63]. Мутация в гене ERCC6, ключевом факторе репарации УФ-повреждений, сопряженной с транскрипцией (transcription coupled repair — TC-NER), вызывает синдром Коккейна (СК), аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелыми нарушениями физического и интеллектуального развития, клинически распознаваемое по признакам, включая светочувствительность, пигментную ретинопатию и дегенерацию сетчатки [69]. Более того, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) аллеля G в ERCC6 C-6530>G ассоциирован с риском развития ВМД [70].

Нарушение репарации ДНК в митохондриях также вносит свой вклад в патогенез ВМД [71]. Больше повреждений мтДНК в клетках ПЭС происходит из макулярной области, а не с периферии, и способность к репарации мтДНК также особенно нарушена в макулярной области. Удивительно, но, в отличие от старения, которое влияет только на общую область делеции в митохондриальном геноме, повреждения мтДНК значительно увеличиваются во всех областях митохондриального генома у пациентов с ВМД, и эти повреждения связаны с прогрессированием ВМД [72]. Действительно, повреждение мтДНК и стадия ВМД имеют положительную корреляцию, в то время как способность к репарации мтДНК и стадия ВМД имеют отрицательную корреляцию. Кроме того, при ВМД присутствует больше митохондриальных гетероплазматических мутаций, которые имеют два или более вариантов в одной и той же клетке [73]. Одна ин-

терпретация заключается в том, что сверхактивная инициация систем репарации ДНК алкилирующими агентами может привести к повреждению сетчатки и слепоте у мышей из-за иницирующей ЭРО алкиладенин-ДНК-гликозилазы (AAG). Таким образом, уравнивание степени повреждения ДНК и способности к восстановлению может иметь большое значение для сохранения функции сетчатки [74].

Глаукома

Для глаукомы характерен тип нейропатии зрительного нерва, характеризующийся дегенерацией ганглиозных клеток, что связано с повышенным внутриглазным давлением (ВГД). Оно определяется секрецией и дренированием водянистой влаги цилиарным телом через трабекулярную сеть и пути увеосклерального оттока. Контроль ВГД с помощью лекарственной терапии или хирургического вмешательства является основной терапевтической стратегией при глаукоме. Однако у пациентов с открытоугольной глаукомой имеется заметное сопротивление оттоку через трабекулярную сеть [75]. Трабекулярная сеть представляет собой сложную перфорированную трехмерную структуру во внеклеточном матриксе, состоящую из клеток трабекулярной сети (КТС) [76]. В патогенезе глаукомы участвуют различные сигнальные пути, такие как TGF-бета, MAP-киназа, Rho-киназа, BDNF, JNK, PI-3/Akt, PTEN, Bcl-2, каспаза и передача сигналов кальций-каспазин. Эти сигнальные пути приводят к экспрессии проапоптотических генов, подавлению нейропротекторных факторов и факторов, способствующих выживанию, а также к фиброзу трабекулярной сети, что вызывает увеличение сопротивления дренированию водянистой влаги и повышение ВГД [77]. Повышенное ВГД также может способствовать деформации и ремоделированию решетчатой пластинки, что приводит к нарушению аксонального транспорта основных трофических факторов от проекционных нейронов в латеральном колленчатом теле (ЛКТ) к ганглиозным клеткам. Кроме того, при метаболическом стрессе, вызванном повышенным ВГД, ганглиозные клетки сетчатки могут испытывать трудности с производством достаточного количества энергии из-за митохондриальной дисфункции. Диск зрительного нерва при глаукоме характеризуется увеличением соотношения экскавации к диску, а также уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки. Симптомы глаукомы развиваются при гибели ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва. Эти изменения, являющиеся наиболее важным диагностическим аспектом глаукомы, проявляются в тесте поля зрения [75].

Одним из патогенных факторов развития глаукомы является окислительное повреждение ДНК. Модифицированное основание ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) является маркером окислительного повреждения ДНК [78]. 8-OHdG увеличивается в водянистой влаге и сыворотке крови больных глаукомой [79]. У пациентов с открытоугольной глаукомой значительное количество 8-OHdG выявляется в трабекулярной сети и поло-

жительно коррелирует с ВГД и ухудшением периферического зрения [80]. N. Himori и соавт. провели проспективное исследование с участием 30 пациентов с глаукомой, которые на протяжении 8 недель принимали таблетки, содержащие три антиоксиданта (гесперин, крокетин и *Tamarindus indica*), затем авторы изучили клинические параметры и лабораторные данные. По результатам исследования было установлено, что при 8-недельном приеме пероральных антиоксидантных добавок уровень 8-OHdG снижается у пациентов с глаукомой и относительно высоким уровнем окислительного стресса [81]. Антиоксидантные добавки могут быть перспективным методом лечения пациентов с глаукомой [82].

Кроме того, у пациентов с глаукомой наблюдается снижение способности к ЭРО [83]. Экспрессия поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP1) и 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (hOGG1) — двух ключевых ферментов ЭРО — значительно снижена в клетках пациентов с глаукомой. PARP1 идентифицирует повреждение ДНК и облегчает процесс репарации за счет неконденсированных хроматических структур и взаимодействия с несколькими факторами восстановления ДНК. hOGG1 удаляет модифицированное основание, разрывая гликозидную связь [78]. Кроме того, генотип 399 Arg/Gln гена XRCC1 (Xray repair crosscomplementing gene 1) ассоциирован со сниженной способностью к репарации ДНК и связан с повышенным риском возникновения и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [83]. У пациентов с ПОУГ также обнаруживаются различные митохондриальные аномалии, накопление повреждений мтДНК играет ключевую роль в ее патогенезе. Повышение числа делеций мтДНК сопровождается снижением количества митохондрий на клетку и ее гибелью. Делеция мтДНК передается новым митохондриям, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [84]. Отношение мтДНК к ядерной ДНК (ядДНК), представляющее степень повреждения мтДНК, обратно пропорционально нарушению глазного кровотока у пациентов мужского пола с тяжелой открытоугольной глаукомой [85]. Секвенирование митохондриального генома показало, что половина пациентов с ПОУГ имели патогенные митохондриальные мутации, и 36,4% из них локализовались в гене митохондриального комплекса I [86].

Литературные данные свидетельствуют о том, что глаукома связана с эпигенетическими изменениями, которые модифицируют ацетилирование гистонов и метилирование ДНК, а также модулируют экспрессию генов [77]. Острое поражение зрительного нерва значительно увеличивает количество транскриптов гистондеацетилазы (HDAC) 2 и 3 и снижает ацетилирование гистона H4 в ганглиозных клетках сетчатки. Ингибиторы гистондеацетилазы, такие как трихостатин А (TSA) и вальпроевая кислота, уменьшают потерю ганглиозных клеток и даже усиливают регенерацию аксонов после повреждений зрительного нерва. Это предполагает, что аномальное ацетилирование/деацетилирование гистонов может быть связано с повреждением ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Значительное метилирование геномной

ДНК было обнаружено в периферических монокулярных клетках и клетках решетчатой пластинки склеры пациентов с открытоугольной глаукомой по сравнению с контрольной группой [87, 88].

ПОУГ также связана с повышенным количеством разрывов ДНК как локально в трабекулярной сети, так и системно в циркулирующих лейкоцитах [89]. Если двухцепочечные разрывы в нейронах (наиболее опасная форма повреждения ДНК) не восстанавливаются должным образом, постоянная активация КОПД может вызвать нарушение регуляции клеточного цикла и повторное вхождение в фазу G1, что приводит к нервной дисфункции, апоптозу и старению. На ранней стадии двухцепочечных разрывов комплекс MRN (MRE11-RAD50-NBS1), включающий белки Mre11, Rad50 и Nbs1/Nbn, активирует киназу с АТМ для КОПД, включая остановку клеточного цикла, репарацию и апоптоз [90]. Другим ранним ответом на двухцепочечные разрывы является образование γ H2AX посредством фосфорилирования остатка Ser-139 варианта гистона H2AX [91]. По сравнению с контролем индуцированная лазером хроническая глаукома, смоделированная у макаков, показала более высокую экспрессию 8-гидроксигуанозина (8-OHG), что указывает на окислительный стресс, и γ H2AX, что указывает на двухцепочечные разрывы ДНК в нейронах ЛКТ, первичной зрительной коре (V1) и вторичной зрительной коре (V2). Апуриновая/апириимидиновая эндонуклеаза 1 (APE1) и белки репарации ДНК Ku80, Mre11, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA — proliferating cell nuclear antigen) и ДНК-лигаза IV также были повышены в ЛКТ, V1 и V2 [92]. КОПД важен для развития нервной системы. Кроме того, устойчивый КОПД может быть причиной старения и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз [93]. Клинически модели повреждения зрительного нерва сходны с глаукомой в той степени, в которой гибель ганглиозных клеток сетчатки является основным патологическим явлением [94]. КОПД может быть ослаблен за счет ингибирования Mre11 в комплексе MRN или киназы с АТМ. Интересно, что ослабленный КОПД после повреждения зрительного нерва также оказывает нейропротекторное действие на ганглиозные клетки сетчатки и способствует регенерации ее аксонов [90]. Ослабление пути ответа на повреждение ДНК также способствует функциональному восстановлению после повреждений спинного мозга [90]. Эти результаты показывают, что КОПД может способствовать развитию глаукомы.

Заключение

При угрожающих зрению состояниях, таких как ДР, ВМД и глаукома, повреждение и репарация ДНК являются значимыми патогенетическими механизмами, которые предлагают потенциальное направление для профилактики и лечения данных инвалидизирующих состояний. Кроме того, эти механизмы могут иметь значение в качестве прогностических факторов заболеваний. Как митохондриальные, так и ядерные повреж-

дения ДНК и связанные с ними механизмы репарации, по-видимому, имеют решающее значение. Однако не все реакции репарации ДНК полезны, что вызывает необходимость поддерживать баланс. Следовательно, актуально проведение дальнейших исследований, чтобы лучше понять роль повреждения и репарации ДНК в прогрессировании этих заболеваний и проложить путь к разработке новых методов терапии с учетом развития новых знаний о патогенезе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schumacher B., Pothof J., Vijg J., Hoeijmakers J.H.J. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*. 2021;592(7856):695–703. DOI: 10.1038/s41586-021-03307-7
- Vijg J. From DNA damage to mutations: All roads lead to aging. *Ageing Res. Rev.* 2021;68:101316. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101316
- Kosicki M., Allen F., Steward F., Tomberg K., Pan Y., Bradley A. Cas9-induced large deletions and small indels are controlled in a convergent fashion. *Nat. Commun.* 2022;13(1):3422. DOI: 10.1038/s41467-022-30480-8
- Wang K., Ma X., Zhang X., Wu D., Sun C., Sun Y., Lu X., Wu C.-I., Guo C., Ruan J. Using ultra-sensitive next generation sequencing to dissect DNA damage-induced mutagenesis. *Sci. Rep.* 2016;6:25310. DOI: 10.1038/srep25310
- Ouyang X., Yang J., Hong Z., Wu Y., Xie Y., Wang G. Mechanisms of blue light-induced eye hazard and protective measures: A review. *Biomed. Pharmacother.* 2020;130:110577. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110577
- Sacca S.C., Bolognesi C., Battistella A., Bagnis A., Izzotti A. Gene-environment interactions in ocular diseases. *Mutat. Res./Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2009;667(1–2):98–117. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.11.002
- Degtyareva N.P., Heyburn L., Sterling J., Resnick M.A., Gordenin D.A., Doetsch P.W. Oxidative stress-induced mutagenesis in single-strand DNA occurs primarily at cytosines and is DNA polymerase zeta-dependent only for adenines and guanines. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(19):8995–9005. DOI: 10.1093/nar/gkt671
- Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L., Bril V., Russell J.W., Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019;5(1):42. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1
- Beard W.A., Horton J.K., Prasad R., Wilson S.H. Eukaryotic Base Excision Repair: New Approaches Shine Light on Mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* 2019;88:137–162. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111315
- Balakrishnan L., Brandt P.D., Lindsey-Boltz L.A., Sancar A., Bambara R.A. Long Patch Base Excision Repair Proceeds via Coordinated Stimulation of the Multienzyme DNA Repair Complex. *J. Biol. Chem.* 2009;284(22):15158–15172. DOI: 10.1074/jbc.M109.000505
- Sattler U., Frit P., Salles B., Calsou P. Long-patch DNA repair synthesis during base excision repair in mammalian cells. *EMBO Rep.* 2003;4(4):363–367. DOI: 10.1038/sj.embor.embor796
- Demin A.A., Hirota K., Tsuda M., Adamowicz M., Hailstone R., Brazina J., Gittens W., Kalasova I., Shao Z., Zha S. et al. XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair. *Mol. Cell.* 2021;81(14):3018–3030.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.05.009
- Meira L.B., Moroski-Erkul C.A., Green S.L., Calvo J.A., Bronson R.T., Shah D., Samson L.D. Aag-initiated base excision repair drives alkylation-induced retinal degeneration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(3):888–893. DOI: 10.1073/pnas.0807030106
- Breneman B.M., Illuzzi J.L., Wilson I.D.M. Base excision repair capacity in informing healthspan. *Carcinog. Integr. Cancer Res.* 2014;35(12):2643–2652. DOI: 10.1093/carcin/bgu225
- Synowicz E., Blasiak J., Zaras M., Szaflik J., Szaflik J.P. Association between polymorphisms of the DNA base excision repair genes MUTYH and hOGG1 and age-related macular degeneration. *Exp. Eye Res.* 2012;98:58–66. DOI: 10.1016/j.exer.2012.02.008
- Antonetti D.A., Silva P.S., Stitt A.W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(4):195–206. DOI: 10.1038/s41574-020-00451-4
- Marteijn J.A., Lans H., Vermeulen W., Hoeijmakers J.H.J. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014;15(7):465–481. DOI: 10.1038/nrm3822
- Starescinc L., Fagbemi A.F., Enzlin J.H., Gourdin A.M., Wijgers N., Dunand-Sauthier I., Giglia-Mari G., Clarkson S.G., Vermeulen W., Schärer O.D. Coordination of dual incision and repair synthesis in human nucleotide excision repair. *EMBO J.* 2009;28(8):1111–1120. DOI: 10.1038/emboj.2009.49
- Guzder S.N., Qiu H., Sommers C.H., Sung P., Prakash L., Prakash S. DNA repair gene RAD3 of *S. cerevisiae* is essential for transcription by RNA polymerase II. *Nature*. 1994;367(6458):91–94. DOI: 10.1038/367091a0
- Fei J., Kaczmarek N., Luch A., Glas A., Carell T., Naegeli H. Regulation of nucleotide excision repair by uv-DDB: prioritization of damage recognition to internucleosomal DNA. *PLoS Biol.* 2011;9(10):e1001183. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001183
- Sohn J., Lee S.E., Shim E.Y. DNA Damage and repair in eye diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3916. DOI: 10.3390/ijms24043916
- Ceccaldi R., Rondinelli B., D'Andrea A.D. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. *Trends Cell Biol.* 2015;26(1):52–64. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009
- Hume S., Dianov G.L., Ramadan K. A unified model for the G1/S cell cycle transition. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(22):12483–12501. DOI: 10.1093/nar/gkaa1002
- Mimitou E.P., Symington L.S. Sae2, Exo1 and Sgs1 collaborate in DNA double-strand break processing. *Nature*. 2008;455(7214):770–774. DOI: 10.1038/nature07312
- Zhu Z., Chung W.-H., Shim E.Y., Lee S.E., Ira G. Sgs1 Helicase and Two Nucleases DNA2 and Exo1 Resect DNA Double-Strand Break Ends. *Cell*. 2008;134(6):981–994. DOI: 10.1016/j.cell.2008.08.037
- Sartori A.A., Lukas C., Coates J., Mistrik M., Fu S., Bartek J., Baer R., Lukas J., Jackson S.P. Human CtIP promotes DNA end resection. *Nature*. 2007;450(7169):509–514. DOI: 10.1038/nature06337
- Pellegrini L., Yu D.S., Lo T., Anand S., Lee M., Blundell T.L., Venkiteraman A.R. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51–BRCA2 complex. *Nature*. 2002;420(6913):287–293. DOI: 10.1038/nature01230
- Zhao B., Watanabe G., Morten M.J., Reid D.A., Rothenberg E., Lieber M.R. The essential elements for the noncovalent association of two DNA ends during NHEJ synthesis. *Nat. Commun.* 2019;10(1):3588. DOI: 10.1038/s41467-019-11507-z
- Bunting S.F., Callén E., Wong N., Chen H.-T., Polato F., Gunn A., Bothmer A., Feldhahn N., Fernandez-Capetillo O., Cao L. et al. 53BP1 Inhibits homologous recombination in brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell*. 2010;141(2):243–254. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.012
- Hyttinen J.M., Blasiak J., Niittykoski M., Kinnunen K., Kauppinen A., Salminen A., Kaarniranta K. DNA damage response and autophagy in the degeneration of retinal pigment epithelial cells—Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res. Rev.* 2017;36:64–77. DOI: 10.1016/j.arr.2017.03.006
- Maréchal A., Zou L. DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5(9):a012716. DOI: 10.1101/cshperspect.a012716
- Kaarniranta K., Uusitalo H., Blasiak J., Felszeghy S., Kannan R., Kauppinen A., Salminen A., Sinha D., Ferrington D. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020;79:100858. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100858
- Patel J., A Baptiste B., Kim E., Hussain M., Croteau D.L., Bohr V.A. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. *Carcinog. Integr. Cancer Res.* 2020;41(12):1625–1634. DOI: 10.1093/carcin/bgaal14
- Tigano M., Vargas D.C., Tremblay-Belzile S., Fu Y., Sfeir A. Nuclear sensing of breaks in mitochondrial DNA enhances immune

- surveillance. *Nature*. 2021;591(7850):477–481. DOI: 10.1038/s41586-021-03269-w
35. Okur M.N., Fang E.F., Fivenson E.M., Tiwari V., Croteau D.L., Bohr V.A. Cockayne syndrome proteins CSA and CSB maintain mitochondrial homeostasis through NAD⁺ signaling. *Aging Cell*. 2020;19(12):e13268. DOI: 10.1111/accel.13268
36. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):93751. DOI: 10.1172/jci.insight.93751
37. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А., Аржуханов Д.Д. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):272277. [Budzinskaia M.V., Petrachkov D.V., Savochkina O.A., Arzhukhanov D.D. On classification of diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):272277. (In Russian)] DOI: 10.17116/oftalma2019135052272/
38. Lee S.C., Chan J.C.N. Evidence for DNA Damage as a Biological Link Between Diabetes and Cancer. *Chin. Med. J.* 2015;128(11):1543–1548. DOI: 10.4103/0366-6999.157693
39. Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В., Фролова Я.С., Оганесян И.Ю., Садертдинова А.Г., Назмиева К.А., Исламгулов А.Х., Каримова А.Р., Галимова А.М., Ризванова Э.В. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(5):45–55. [Kuznetsov K.O., Safina E.R., Gaimakova D.V., Frolova Y.S., Oganessian I.Yu., Sadertdinova A.G., Nazmieva K.A., Islamgulov A.H., Karimova A.R., Galimova A.M., Rizvanova E.V. Metformin and malignant neoplasms: a possible mechanism of antitumor action and prospects for use in practice. *Problems of endocrinology*. 2022;68(5):45–55. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl13097
40. Lorenzi M., Montisano D.F., Toledo S., Barrieux A. High glucose induces DNA damage in cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1986;77(1):322–325. DOI: 10.1172/JCI112295
41. Zhong A., Chang M., Yu T., Gau R., Riley D.J., Chen Y., Chen P.-L. Aberrant DNA Damage Response and DNA Repair Pathway in High Glucose Conditions. *J. Cancer Res. Updat.* 2018;7:64–74. DOI: 10.6000/1929-2279.2018.07.03.1
42. Özgümüş T., Sulaieva O., Jessen L.E., Jain R., Falhammar H., Nyström T., Catrina S.-B., Jörneskog G., Groop L., Eliasson M. et al. Reduced expression of OXPHOS and DNA damage genes is linked to protection from microvascular complications in long-term type 1 diabetes: The PROLONG study. *Sci. Rep.* 2021;11(1):20735. DOI: 10.1038/s41598-021-00183-z
43. Kumar V., Agrawal R., Pandey A., Kopf S., Hoeffgen M., Kaymak S., Bandapalli O.R., Gorbunova V., Seluanov A., Mall M.A. et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *EMBO J.* 2020;39(11):e103477. DOI: 10.15252/embj.2019103477
44. Jaramillo R., Shuck S.C., Chan Y.S., Liu X., Bates S.E., Lim P.P., Tamae D., Lacoste S., O'Connor T.R., Termini J. DNA Advanced Glycation End Products (DNA-AGEs) Are Elevated in Urine and Tissue in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *Chem. Res. Toxicol.* 2017;30(2):689–698. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00414
45. Haghdoost S., Czene S., Näslund I., Skog S., Harms-Ringdahl M. Extracellular 8-oxo-dG as a sensitive parameter for oxidative stress in vivo and in vitro. *Free Radic. Res.* 2005;39(2):153–162. DOI: 10.1080/10715760500043132
46. Dong Q.Y., Cui Y., Chen L., Song J., Sun L. Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine Levels in Diabetic Retinopathy Patients. *Eur. J. Ophthalmol.* 2008;18(1):94–98. DOI: 10.1177/112067210801800116
47. Othman E.M., Kreissl M.C., Kaiser F.R., Arias-Loza P.-A., Stopper H. Insulin-Mediated Oxidative Stress and DNA Damage in LLC-PK1 Pig Kidney Cell Line, Female Rat Primary Kidney Cells, and Male ZDF Rat Kidneys In Vivo. *Endocrinology*. 2013;154(4):1434–1443. DOI: 10.1210/en.2012-1768
48. Grishko V., Rachev L., Musiyenko S., LeDoux S.P., Wilson G.L. Involvement of mtDNA damage in free fatty acid-induced apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2005;38(6):755–762. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.023
49. Bergman R.N., Ader M. Free Fatty Acids and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000;11(9):351–356. DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00323-4
50. Garcia-Medina J.J., Rubio-Velazquez E., Foulquie-Moreno E., Casaroli-Marano R.P., Pinazo-Duran M.D., Zanon-Moreno V., Del-Rio-Vellosillo M. Update on the Effects of Antioxidants on Diabetic Retinopathy: In Vitro Experiments, Animal Studies and Clinical Trials. *Antioxidants*. 2020;9(6):561. DOI: 10.3390/antiox9060561
51. Madsen-Bouterse S.A., Mohammad G., Kanwar M., Kowluru R.A. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxid. Redox Signal.* 2010;13(6):797–805. DOI: 10.1089/ars.2009.2932
52. Mishra M., Lillvis J., Seyoum B., Kowluru R.A. Peripheral Blood Mitochondrial DNA Damage as a Potential Noninvasive Biomarker of Diabetic Retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(10):4035–4044. DOI: 10.1167/iovs.16-19073
53. Mishra M., Kowluru R.A. Retinal Mitochondrial DNA Mismatch Repair in the Development of Diabetic Retinopathy, and Its Continued Progression after Termination of Hyperglycemia. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55(10):6960–6967. DOI: 10.1167/iovs.14-15020
54. Kowluru R.A. Mitochondrial Stability in Diabetic Retinopathy: Lessons Learned From Epigenetics. *Diabetes*. 2019;68(2):241–247. DOI: 10.2337/dbi18-0016
55. Zhong Q., Kowluru R.A. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon. *J. Cell. Biochem.* 2010;110(6):1306–1313. DOI: 10.1002/jcb.22644
56. Mohammad G., Kowluru R.A. Nuclear Genome-Encoded Long Noncoding RNAs and Mitochondrial Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2021;10(12):3271. DOI: 10.3390/cells10123271
57. Mishra M., Kowluru R.A. DNA Methylation — A Potential Source of Mitochondria DNA Base Mismatch in the Development of Diabetic Retinopathy. *Mol. Neurobiol.* 2018;56(1):88–101. DOI: 10.1007/s12035-018-1086-9
58. Chen Z., Miao F., Paterson A.D., Lachin J.M., Zhang L., Schoones D.E., Wu X., Wang J., Tompkins J.D., Genuth S. et al. Epigenomic profiling reveals an association between persistence of DNA methylation and metabolic memory in the DCCT/EDIC type 1 diabetes cohort. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113(21):E3002–E3011. DOI: 10.1073/pnas.1603712113
59. Бикбов М.М., Халимов Т.А. Этиопатогенез неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(1):96–105. [Bikbov M.M., Khalimov T.A. Etiopathogenesis of nonexudative age-related macular degeneration (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(1):96–105 (In Russian)]
60. Thomas C.J., Mirza R., Gill M. Age-Related Macular Degeneration. *Med. Clin. N. Am.* 2021;105(3):473–491. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
61. Blasiak J., Piechota M., Pawlowska E., Szatkowska M., Sikora E., Kaarniranta K. Cellular Senescence in Age-Related Macular Degeneration: Can Autophagy and DNA Damage Response Play a Role? *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:5293258. DOI: 10.1155/2017/5293258
62. d'Adda di Fagagna F. Living on a break: Cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat. Rev. Cancer*. 2008;8(7):512–522. DOI: 10.1038/nrc2440
63. Wang T.-S., Ruchirawat M., Narasumrit P., Xia Z.-L., Au W.W. Lymphocyte-based challenge DNA-repair assays for personalized health risk assessment. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2022;790:108427. DOI: 10.1016/j.mrrev.2022.108427
64. D'Augustin O., Huet S., Campalans A., Radicella J.P. Lost in the Crowd: How Does Human 8-Oxoguanine DNA Glycosylase 1 (OGG1) Find 8-Oxoguanine in the Genome? *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):8360. DOI: 10.3390/ijms21218360
65. Banda D.M., Nuñez N.N., Burnside M.A., Bradshaw K.M., David S.S. Repair of 8-oxoG: A mismatches by the MUTYH glycosylase: Mechanism, metals and medicine. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;107:202–215. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.008
66. Markkanen E., Dorn J., Hübscher U. MUTYH DNA glycosylase: The rationale for removing undamaged bases from the DNA. *Front. Genet.* 2013;4:18. DOI: 10.3389/fgene.2013.00018
67. Khoo H.E., Ng H.S., Yap W.-S., Goh H.J.H., Yim H.S. Nutrients for Prevention of Macular Degeneration and Eye-Related Diseases. *Antioxidants*. 2019;8(4):85. DOI: 10.3390/antiox8040085
68. Brown E.E., Ball J.D., Chen Z., Khurshid G.S., Prosperi M., Ash J.D. The Common Antidiabetic Drug Metformin Reduces Odds of Developing Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(5):1470–1477. DOI: 10.1167/iovs.18-26422
69. Baas D.C., Despret D.D., Gorgels T.G.M.F., Bergeron-Sawitzke J., Uitterlinden A.G., Hofman A., van Duijn C.M., Merriam J.E., Smith R.T., Barile G.R. et al. The ERCC6 Gene and Age-Related Macular Degeneration. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e13786. DOI: 10.1371/journal.pone.0013786

70. Tuo J., Ning B., Bojanowski C.M., Lin Z.-N., Ross R.J., Reed G.F., Shen D., Jiao X., Zhou M., Chew E.Y. et al. Synergic effect of polymorphisms in *ERCC6* 5' flanking region and *complement factor H* on age-related macular degeneration predisposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(24):9256–9261. DOI: 10.1073/pnas.0603485103
71. Blasiak J., Glowacki S., Kauppinen A., Kaarniranta K. Mitochondrial and Nuclear DNA Damage and Repair in Age-Related Macular Degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(2):2996–3010. DOI: 10.3390/ijms14022996
72. Karunadharma P.P., Nordgaard C.L., Olsen T.W., Ferrington D.A. Mitochondrial DNA Damage as a Potential Mechanism for Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(11):5470–5479. DOI: 10.1167/iovs.10-5429
73. Lin H., Xu H., Liang F.-Q., Liang H., Gupta R., Havey A.N., Boulton M.E., Godley B.F. Mitochondrial DNA Damage and Repair in RPE Associated with Aging and Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(6):3521–3529. DOI: 10.1167/iovs.10-6163
74. Allocca M., Corrigan J.J., Mazumder A., Fake K.R., Samson L.D. Inflammation, necrosis, and the kinase RIP3 are key mediators of AAG-dependent alkylation-induced retinal degeneration. *Sci. Signal.* 2019;12(568):aau9216. DOI: 10.1126/scisignal.aau9216
75. Саркисян А.С., Балалин С.В., Балалин А.С., Джаши Б.Г. Анализ пигментации трабекулы у больных первичной открытоугольной глаукомой с помощью гониоскопа NIDEK GS-1. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):40–45. [Sarkisyan A.S., Balalin S.V., Balakin A.S., Jashi B.G. Analysis of trabecular pigmentation in patients with primary open-angle glaucoma using a NIDEK GS-1 gonioscope. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2022;19(1):40–45. (In Russian)].
76. Buffault J., Labbé A., Hamard P., Brignole-Baudouin F., Baudouin C. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J. Fr. D'ophtalmol.* 2020;43(7):e217–e230. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.05.002
77. Gauthier A.C., Liu J. Epigenetics and Signaling Pathways in Glaucoma. *BioMed Res. Int.* 2017;2017:5712341. DOI: 10.1155/2017/5712341
78. Mohanty K., Dada R., Dada T. Oxidative DNA damage and reduced expression of DNA repair genes: Role in primary open angle glaucoma (POAG) *Ophthalmic Genet.* 2017;38(5):446–450. DOI: 10.1080/13816810.2016.1261904
79. Sorkhabi R., Ghorbanihaghjo A., Javadzadeh A., Rashtchizadeh N., Moharrery M. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2011;17:41–46.
80. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., Capris P., Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: Clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(4):458–463. DOI: 10.1001/archophth.123.4.458
81. Himori N., Yanagimachi M.I., Omodaka K., Shiga Y., Tsuda S., Kunikata H., Nakazawa T. The Effect of Dietary Antioxidant Supplementation in Patients with Glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2021;15:2293–2300. DOI: 10.2147/OPHTH.S314288
82. Garcia-Medina J.J., Rubio-Velazquez E., Lopez-Bernal M.D., Cobo-Martinez A., Zanon-Moreno V., Pinazo-Duran M.D., del-Rio-Veloso I.M. Glaucoma and Antioxidants: Review and Update. *Antioxidants*. 2020;9(11):1031. DOI: 10.3390/antiox9111031
83. Cuchra M., Markiewicz L., Mucha B., Pytel D., Szymanek K., Szmaj R., Szaflik J., Szaflik J.P., Majsterek I. The role of base excision repair in the development of primary open angle glaucoma in the Polish population. *Mutat. Res./Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2015;778:26–40. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2015.05.003
84. Saccà S.C., Gandolfi S., Bagnis A., Manni G., Damonte G., Traversono C.E., Izzotti A. From DNA damage to functional changes of the trabecular meshwork in aging and glaucoma. *Ageing Res. Rev.* 2016;29:26–41. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.012
85. Inoue-Yanagimachi M., Himori N., Sato K., Kokubun T., Asano T., Shiga Y., Tsuda S., Kunikata H., Nakazawa T. Association between mitochondrial DNA damage and ocular blood flow in patients with glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2018;103(8):1060–1065. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312356
86. Sundaresan P., Simpson D.A., Sambare C., Duffy S., Lechner J., Dastane A., Dervan E.W., Vallabh N., Chelkerkar V., Deshpande M. et al. Whole-mitochondrial genome sequencing in primary open-angle glaucoma using massively parallel sequencing identifies novel and known pathogenic variants. *Genet. Med.* 2015;17(4):279–284. DOI: 10.1038/gim.2014.121
87. He S., Li X., Chan N., Hinton D.R. Review: Epigenetic mechanisms in ocular disease. *Mol. Vis.* 2013;19:665–674.
88. McDonnell F.S., McNally S.A., Clark A.F., O'Brien C.J., Wallace D.M. Increased global DNA methylation and decreased TGFβ1 promoter methylation in glaucomatous lamina cribrosa cells. *J. Glaucoma*. 2016;25(10):e834–e842. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000453
89. Mozaffarieh M., Schoetzau A., Sauter M., Grieshaber M., Orgül S., Golubnitschaja O., Flammer J. Comet assay analysis of single-stranded DNA breaks in circulating leukocytes of glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2008;14:1584–1588.
90. Tuxworth R.I., Taylor M.J., Anduaga A.M., Hussien-Ali A., Chatzimathaiou S., Longland J., Thompson A.M., Almutiri S., Ali-fragis P., Kyriacou C.P. et al. Attenuating the DNA damage response to double-strand breaks restores function in models of CNS neurodegeneration. *Brain Commun.* 2019;1(1):fcz005. DOI: 10.1093/brain-comms/fcz005
91. Mah L.J., El-Osta A., Karagiannis T. gammaH2AX: A sensitive molecular marker of DNA damage and repair. *Leukemia*. 2010;24(4):679–686. DOI: 10.1038/leu.2010.6
92. Yan Z., Liao H., Deng C., Zhong Y., Mayeese T.Z., Zhuo Y. DNA damage and repair in the visual center in the rhesus monkey model of glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2022;219:109031. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109031
93. Madabhushi R., Pan L., Tsai L.-H. DNA Damage and Its Links to Neurodegeneration. *Neuron*. 2014;83(2):266–282. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.06.034
94. Tang Z., Zhang S., Lee C., Kumar A., Arjunan P., Li Y., Zhang F., Li X. An optic nerve crush injury murine model to study retinal ganglion cell survival. *J. Vis. Exp.* 2011;50:2685. DOI: 10.3791/2685

Поступила 15.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Гайсина Гульназ Олеговна (Gaisina Gulnaz O.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии Башкирского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-0047-1382>

Лучникова Юлия Алексеевна (Luchnikova Yulia A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0004-0353-1111>

Хрущева Анастасия Валерьевна (Khrushcheva Anastasia V.) — ассистент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0008-8765-2154>

Руфуллаева Лейла Хабилевна (Rufullayeva Leila H.) — ординатор, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0005-0712-9944>

Тагирова Разида Ринатовна (Tagirova Rezeda R.) — аспирант кафедры медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0008-8445-7679>

Мамедли Сона Этибаркызы (Mamedli Sona Etibarkyzy) — ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-7769-208X>

Ляшок Марина Юрьевна (Lyashok Marina Yu.) — аспирант кафедры медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0001-9401-0183>

Смородова Светлана Юрьевна (Smorodova Svetlana Yu.) — ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Приволжского исследовательского медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0003-1236-1460>

Борискина Полина Алексеевна (Boriskina Polina A.) — ординатор кафедры офтальмологии медицинского института Тульского государственного университета, <https://orcid.org/0009-0005-6308-922X>

Ватулин Дмитрий Алексеевич (Vatulin Dmitry A.) — ординатор кафедры офтальмологии Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0002-7238-2776>

Лазаренко Анастасия Сергеевна (Lazarenko Anastasia S.) — студентка 6-го курса Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0006-9470-1829>

Магафурова Виолетта Алмазовна (Magafurova Violetta A.) — студентка 5-го курса Башкирского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0001-6949-3614>

Косинская Наталья Евгеньевна (Kosinskaya Natalia E.) — аспирант кафедры офтальмологии Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0009-3718-832X>