

УДК 617.7-007.681-085:617.735

Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы: обзор исторических и современных мировых тенденций

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением¹;

САВЕРСКАЯ Е.Н., д.м.н., профессор кафедры фармации²;

Лоскутова Е.И., медицинский директор³.

¹Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», 125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84;

²Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11;

³VisuHealth, Центр исследования зрения Ирландии, Институт здоровья и экологической устойчивости, технологический институт Дублина, Ирландия, Дублин 7.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре рассматриваются исторические аспекты нейропротекции как терапевтической парадигмы глаукомы и ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) в качестве основной мишени действия нейропротекторов. Контроль внутриглазного давления (ВГД) способствует замедлению гибели ГКС, что само по себе является нейропротекцией. Современные исследования имеют доказательства структурно-функционального ремоделирования всех слоев сетчатки при глаукоме, включая фоторецепторы, пигментный эпителий, биполярные и горизонтальные клетки, астроциты и клетки Мюллера, а также сосудистое русло. В зарубежной литературе обсуждается несколько подходов к лечению глаукомы с точки зрения улучшения функционального состояния ГКС — нейропротекция («neuroenhancement», «нейроулучшение») и нейрорегенерация. В связи с имею-

щимися новыми данными обсуждается необходимость введения понятия ретинопротекции как комплекса терапевтических мероприятий, направленных на предупреждение и восстановление структурно-функциональных повреждений сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. Разнообразие потенциальных анатомических целей подразумевает использование лекарственных препаратов различных фармакологических групп. Одной из проблем лекарственной терапии при глаукоме является сложность доставки препарата к сетчатке. В статье приводятся преимущества и ограничения различных путей введения препаратов с целью ретинопротекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, сетчатка, зрительный нерв, нейропротекция, ретинопротекция.

Для контактов:

Лоскутов Игорь Анатольевич, e-mail: loskoutigor@mail.ru

ENGLISH

A review of the historical context and emerging trends in relation to retinoprotection as a therapeutic strategy for glaucoma

LOSKUTOV I.A., Med.Sc.D., Head of the Ophthalmology Department¹;

SAVERSKAYA E.N., Med.Sc.D., Professor of the Pharmacy Department²;

LOSKUTOVA E.I., M.D., Medical director³.

¹Scientific Clinical Centre of JSC «Russian Railways», 84 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 125367;

²Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production, 11 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 125080;

³VisuHealth, Ireland Centre for Eye Research, Environmental Sustainability & Health Institute, Dublin Institute of Technology, Ireland, Dublin, 2 Aungier St.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

This review focuses on historical aspects of neuroprotection as a therapeutic approach to glaucoma, with the retinal ganglion cell (RGC) layer serving as the main therapeutic target. Adequate control of intraocular pressure (IOP) helps to slow down RGC loss, which is, in itself, neuroprotective. There is now evidence that glaucoma mediated remodelling occurs throughout the cellular and tissue layers of the retina, including photoreceptors, pigment epithelium, bipolar, horizontal and Müller cells, astrocytes and retinal vasculature. Neuroprotection, neuroenhancement and neuro-

regeneration are some of the approaches discussed in the literature. In view of the recent tendencies, we explore the potential of one of these approaches — retinoprotection, which defines a complex of therapeutical measures aimed at preventing structural and functional damage to the retina and optic nerve in glaucoma patients. This is particularly important given that glaucoma is a multifactorial disease and may require a complex approach to treatment.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, retina, optic nerve, neuroprotection, retinoprotection.

Изучение структурных и функциональных изменений, происходящих в клетках и тканях глаза при глаукоме, является ведущим субстратом для последующих терапевтических вмешательств, направленных на устранение факторов, приводящих к данным изменениям, а также сохранение и/или восстановление морфологии обратимых повреждений и физиологических функций.

Наши знания о патологических процессах при глаукоме, происходящих на клеточном и молекулярном уровне, значительно расширили многочисленные современные экспериментальные исследования на животных и инструментальные исследования с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сверхвысокого разрешения у пациентов.

В данной статье рассматриваются такие терапевтические направления, как нейропротекция и ретинопротекция, — что из них есть достаточность, а что необходимость в плане снижения прогрессирования заболевания и достижения главной цели — сохранения зрительных функций у пациентов с глаукомой.

Нейропротекция глаукомы: исторические аспекты и дефиниции

Проблема нейропротекции глаукомы обсуждается уже более четверти века [1, 2] и до сих пор остается одной из самых неоднозначных, поскольку необходимость ее очевидна [3], а нейропротекторы, показавшие надежды на замедление смерти ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в доклинических исследованиях (антагонисты глутамата — мемантин; агонисты $\alpha 2$ -адренергических рецепторов — бримонидин; блокаторы кальциевых каналов; нейротрофический фактор (BDNF); антиоксиданты и акцепторы свободных радикалов; Гинкго Билоба экстракт и ингибиторы синтазы оксида азота), не доказали клинической эффективности в предотвращении гибели ГКС или в сохранении полей зрения у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [4, 5].

Исторически нейропротекция глаукомы рассматривается как терапевтическая парадигма замедления или предотвращения гибели нейронов с целью поддержания их физиологических функций [2].

Концепция нейропротекции изначально применялась в неврологии и нейрохирургии и опиралась на принципы отсроченного повреждения нейронов в результате ишемии. Были описаны этапы «ишемического каскада», и каждый из них рассматривался как мишень для терапевтического воздействия. Многочисленные экспериментальные модели тотальной и фокальной ишемии головного мозга продемонстрировали возможности различных лекарств быть нейропротекторами на разных этапах ишемического каскада. Широкий диапазон лекарственных препаратов был изучен в качестве нейропротекторов у людей с острым ишемическим инсультом и травмой головного мозга. Десять классов нейропротекторов (антагонисты кальциевых каналов, антагонисты NMDA-рецепторов, lubeluzole, CDP-холин, акцептор свободных радикалов tirilizad, ICAM-1 антитело, GM-1 ганглиозид, клометиазол, антагонист натриевых каналов фосфенитоин и пирацетам) дошли до III фазы клинических испытаний, показав, однако, неоднозначные результаты [6].

Провал этих громких испытаний в свое время вынудил фармацевтическую промышленность сделать некоторую паузу и рассмотреть вопрос о коммерческой целесообразности дальнейшего развития нейропротекторов [7]. Эти факты побудили и офтальмологов обеспокоиться справедливым вопросом — почему нейропротекция глаукомы должна быть эффективной, если она была до сих пор неудачной во многих других исследованиях патологии центральной нервной системы (ЦНС)? Это вызывало обоснованное беспокойство ввиду того, что ганглиозные клетки сетчатки являются нейронами ЦНС, их аксоны изолированы и поддерживаются олигодендроцитами и астроцитами [2].

Одним из обнадеживающих объяснений, что результаты испытаний нейропротекторов для лечения заболеваний ЦНС (инфаркт/травма) не обязательно должны быть применимы к глаукомой оптической нейропатии, может служить расположение травмы. При заболеваниях зрительного нерва в первую очередь страдают только аксоны ГКС, а тела клеток умирают спустя часы и дни [8]. При травмах и инфарктах ЦНС, напротив, сначала повреждаются тела нейронов, при этом необратимая потеря клеток происходит гораздо быстрее. Таким образом, окно терапевтических возможностей для успешной нейропротекции поврежденных аксонов ГКС может быть гораздо больше, чем для тел нейронов [2, 9]. И тем не менее, несмотря на успехи экспериментальных исследований нейропротекции на культурах клеток и животных моделях, большая часть фазы II и практически все исследования III фазы более чем ста нейропротекторов не смогли продемонстрировать эффективность, приемлемый профиль безопасности или пользу для пациентов [10].

Причины данных неудач могут быть обусловлены [11-13]:

– **особенностями экспериментальных животных моделей**, которые не в полной мере моделируют заболевание у людей, большинство лабораторных животных имеют менее развитый мозг, чем у человека;

– **принципиальными различиями между экспериментальными исследованиями на животных и клиническими исследованиями с участием людей**. В большинстве экспериментальных исследований нейропротектор дается в момент травмы или даже до травмы, в испытаниях же с участием людей пациент может быть включен в исследование только после того, как заболевание развилось. В большинстве исследований на животных используют гистопатологические конечные точки для оценки эффективности лечения. В клинических исследованиях эффективность оценивается с помощью функциональных результатов, которые чаще всего должны длиться несколько месяцев, чтобы показать какие-либо изменения;

– **фармакологическими свойствами некоторых лекарственных препаратов**, например, имеющих узкий терапевтический индекс, что приводит к появлению побочных эффектов, молекулярным размером лекарств или слишком маленьким окном терапевтических возможностей после травмы. Экстраполяция соответствующей дозы нейропротекторного агента для использования в организме человека в исследованиях на животных не всегда оправдана, поскольку многие из этих агентов являются токсичными или неэффективными при концентрациях выше или ниже оптимальных терапевтических. Довольно часто бывает сложно предсказать биодоступность определенной дозы лекарства в глазу человека;

– **особенностями некоторых заболеваний**, для лечения которых применимы нейропротекторы, имеющих длительное течение и встречающихся в популяции пожилых пациентов, страдающих сопутствующей патологией, что создает сложности для включения таких пациентов в клинические исследования;

– **сложностями планирования клинических исследований** по изучению нейропротекторного действия препаратов, поскольку для многих заболеваний, в том числе и для глаукомы, до сих пор уточняются конечные точки, от правильного выбора которых зависят объективные и субъективные клинически значимые результаты.

В достаточно уже далеком прошлом глаукома определялась как болезнь только повышенного внутриглазного давления (ВГД), однако становится все более очевидным, что повышение ВГД является лишь одним из факторов риска развития данного заболевания [14].

Многочисленные теории нейропротекции при глаукоме были взяты из неврологических нейродегенеративных состояний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), поскольку сама глаукома рассматривается как нейродегенеративное заболевание [14].

Следовательно, нейропротекция — любая терапия, которая предотвращает, замедляет или изменяет апоптоз-ассоциированную гибель нейронов в результате первичных нейрональных поражений [15].

Подобно другой цитопротекторной терапии (например, кардиопротекция, когда воздействие направлено на сам кардиомиоцит, а не на атеросклеротическую бляшку в коронарной артерии, которая приводит к инфаркту миокарда) при глаукоме нейропротекция направлена на ГКС, а не на повышенное ВГД или другие этиологические факторы, которые вызывают смерть ГКС [12]. Несмотря на то что снижение ВГД и другие подобные методы лечения могут косвенно рассматриваться как нейропротективные, следуя строго приведенному выше определению и, по аналогии с любой цитопротекторной терапией, нейропротекция направлена на сам нейрон [11].

Существует значительное количество доказательств того, что при глаукоме первоначально страдают аксоны головки зрительного нерва в результате механических, сосудистых, биохимических и других воздействий [16]. Кроме того, экспериментальные работы последних лет свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс при глаукоме дендритов ГКС, что ведет к морфологическим изменениям дендритных ветвлений и ослаблению синаптических связей [17, 18].

Таким образом, основной мишенью нейропротекции при глаукоме являются аксоны, тела и дендриты ганглиозных клеток [3].

Значение контроля ВГД в сохранении зрительных функций при глаукоме

Несмотря на то что снижение ВГД не предотвращает прогрессирование у всех пациентов, тем не менее контроль ВГД был и остается единственным ведущим и доказанным фактором успеха в лечении глаукомы [2]. В ряде ранних экспериментальных исследований было показано, что увеличение ВГД при острой глаукоме связано с потерей ганглиозных клеток и их аксонов в результате апоптоза, степень апоптоза коррелирует с более высоким уровнем ВГД и снижение ВГД замедляет смерть ГКС. В клинических исследованиях с применением различных методов терапии (медикаментозное, хирургическое, лазерное и их различные сочетания) была показана роль ВГД в прогрессировании глаукомы:

– *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS, $n=1636$, период наблюдения 6 лет) — у пациентов с офтальмогипертензией (24–30 мм рт.ст.) гипотензивная терапия снижала ВГД на $22,5 \pm 9,9\%$ по сравнению с группой контроля (без гипотензивной терапии) [19];

– *Advanced Glaucoma Interventions Study* (AGIS, $n=591$, период наблюдения 6–13 лет) — за 6 лет наблюдения у пациентов с различными видами хирургических вмешательств 100% достижение давления цели (18 мм рт.ст.) способствовало сохранению полей зрения по сравнению с пациентами, у которых давление цели было достигнуто менее чем в 50% случаев [20];

– *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS, $n=230$) — у пациентов с глаукомой нормального давления местная гипотензивная терапия + хирургическое лечение существенно снижали прогрессирование глаукомы (12%) по сравнению с группой контроля (35%) [21];

– *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT, $n=255$, период наблюдения 10 лет) — у пациентов с впервые выявленной глаукомой, пролеченных аргон-лазерной трабекулопластикой + бетаксолом, в среднем ВГД снизилось на 30% и прогрессирование глаукомы составило 45% по сравнению с группой контроля (снижения ВГД не наблюдалось, прогрессирование глаукомы — 62%) [22];

– *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* (CIGTS, $n=607$, период наблюдения 4 года) — у пациентов с впервые выявленной глаукомой трабекулэктомия снижала ВГД на 48% по сравнению с группой, получавшей гипотензивную терапию (35%), в обеих группах дефекты полей зрения были минимальны [23];

– *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS, $n=1077$, период наблюдения 5 лет) — у пациентов с офтальмогипертензией (22–29 мм рт.ст.), отсутствием дефектов полей зрения и диска зрительного нерва терапия дорзаламидом снижала ВГД в среднем на 18,7%, в группе контроля (плацебо) — на 22,1%. Степень прогрессирования глаукомы в обеих группах не была статистически значимой и составляла 13,4 и 14,1% соответственно [24].

В недавно завершившемся рандомизированном тройном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности латанопроста у пациентов с впервые выявленной ПОУГ (UKGTS) было продемонстрировано среднее снижение ВГД на 3,8 мм рт.ст. через 24 мес. терапии в группе латанопроста ($n=231$) по сравнению с группой плацебо (0,9 мм рт.ст., $n=230$), сохранение полей зрения было более значительным в группе латанопроста [25].

Анализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что снижение ВГД на 1 мм рт.ст. снижает риск прогрессирования глаукомы: EMGT — на 12–13% [26], OHTS — на 10% [49], EGPS — на 12% [24, 28].

Приведенные результаты многочисленных контролируемых испытаний показали положительный эффект, наступающий при снижении ВГД, проявляющийся в замедлении гибели ГКС [29] и изменениях полей зрения [25, 30], что тесно связано с качеством жизни пациентов [31]. Нормализация ВГД уменьшает механические воздействия на головку зрительного нерва, снижает вероятность активации клеток глии и способствует улучшению кровообращения в тканях глаза [32].

Таким образом, снижение ВГД является весьма успешной нейропротекцией само по себе, т. е. может быть определено как достаточный уровень нейропротекции [11, 33].

Однако, на наш взгляд, здесь не все так однозначно. Несмотря на то что ВГД можно рассматривать как прямой индуктор стресса и апоптоза ГКС, повреждение ганглиозных клеток может происходить и при наличии нормального уровня ВГД [34]. Более детальный последующий анализ крупномасштабных рандомизированных исследований показал, что даже успешное снижение ВГД не предотвращает прогрессирование заболевания у всех пациентов и что оно может продолжаться, несмотря на эффективное снижение ВГД [14, 32]. Ретроспективная оценка возможного риска развития слепоты у пациентов с недавно выявленной и леченной различными методами ПОУГ при 20-летнем наблюдении показала, что риск ослепнуть на один глаз может составить около 27% (95% доверительный интервал, 20-33%), для развития слепоты обоих глаз риск может составить 9% (95% доверительный интервал, 5-14%) [35]. Кроме того, не всегда можно снизить ВГД до безопасного уровня, поскольку даже самые современных эффективные хирургические методы лечения глаукомы могут иметь различные осложнения, а медикаментозная гипотензивная терапия зачастую сопряжена с риском развития побочных эффектов [32]. Необходимо отметить и тот факт, что эффективность медикаментозной гипотензивной терапии не всегда достаточна. Известно, что после 2-х лет монотерапии более 75% пациентов (с разными стадиями глаукомы) нуждаются в 2-х и более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и сохранения зрительных функций [36]; монотерапия бета-блокаторами на протяжении 3-х лет наблюдения была эффективной лишь у 33% пациентов с ПОУГ [37], и даже при применении наиболее эффективных гипотензивных препаратов (аналоги простагландинов) в течение первого года использования 22,5-30,2% пациентам требуется дополнительная терапия [38].

Гипотензивный эффект любой антиглаукоматозной операции также нивелируется с течением времени. Долгосрочный результат успешной трабекулэктомии у пациентов с ПОУГ, с точки зрения контроля ВГД, составляет 82% на 1-м году, 70% за 2 года, 64% в течение 3-х лет и 52% в течение 4-х лет [39].

Несмотря на все перечисленные факты, современная точка зрения зарубежных экспертов сводится к тому, что поскольку снижение ВГД эффективно, оно будет оставаться оплотом терапии глаукомы и будет продолжать использоваться у большинства, если не у всех больных с глаукомой наряду с нейропротекторной терапией [3, 13].

Структурно-функциональное ремоделирование сетчатки при глаукоме

Преобладающим и доказанным повреждением сетчатки при ПОУГ является прогрессирующая оптиконеуропатия с потерей ГКС, их аксонов и дендритов. Исследования с помощью ОКТ показали, что толщина внутренних слоев сетчатки, в том числе слоя нервных волокон, ГКС и внутреннего плексиформного, значительно уменьшается у пациентов с ПОУГ [40, 41], и эти изменения статистически значимо ассоциированы с дефектами полей зрения [42, 43]. Кроме нарушений в полях зрения некоторые пациенты с глаукомой имеют такие зрительные симптомы, как потеря цветовой (дефекты сине-желтого спектра) и ахроматической чувствительности, снижение контрастной чувствительности и увеличивающееся затуманивание зрения [32]. В исследованиях с использованием электроретинографии (ЭРГ) была показана дисфункция наружных слоев сетчатки, включающих фоторецепторы и пигментный эпителий, у пациентов с поздними стадиями глаукомы [44]. Несмотря на имеющуюся противоречивость литературных данных [45], экспериментальные [48, 49] и, что еще более ценно с практической точки зрения, клинические исследования последних лет все чаще подтверждают факт вовлечения в глаукоматозный процесс не только ГКС, но и других структурных элементов сетчатки [50].

В экспериментальной модели глаукомы *in vivo* на трансгенных мышках линии DBA/2J [48] при прогрессировании глаукомы было показано изменение во внешних слоях сетчатки клеточных структур и синаптических связей, которые связаны и с функциональными нарушениями, выявляемыми ЭРГ. По мере прогрессирования глаукоматозного процесса у животных этой линии уменьшалось количество клеточных рядов в наружном ядерном (ONL) и внутреннем ядерном (INL) слоях, а также количество тел ГКС, по сравнению с интактными животными линии C57BL/6 того же возраста. Прогрессирование глаукомы приводило к явным изменениям морфологии фоторецепторов в виде неравномерной локализации ядер, уменьшения длины наружных сегментов и набухания внутренних сегментов клеток. С течением времени большинство колбочек имели укороченные аксоны, утрачивались синаптические связи фоторецепторов с горизонтальными

клетками (на 48% по сравнению с животными контрольной группы). Структурные изменения в слое биполярных клеток были представлены дезорганизацией тел нейронов в ONL и INL, уменьшением длины аксонов, утратой дендритов в пределах INL и одновременным прорастанием дендритов некоторых биполярных клеток в ONL. Кроме того, в данном исследовании было показано, что по мере прогрессирования глаукомы в наружных слоях сетчатки увеличивается количество так называемых зон «ретиальных заплат» (retina patch) — ограниченных участков, в которых отчетливо видны потери фоторецепторов, прорастание биполярных и горизонтальных клеток в ONL, потеря горизонтальных сплетений в наружном плексиформном слое (OPL), достигающая 80%, а также выраженные сосудистые изменения, по сравнению с участками вне «заплат». У экспериментальных мышей линии DBA/2J ВГД начинает повышаться в возрасте около 6 мес., однако описанные выше изменения в наружном ядерном и плексиформном слоях становятся очевидными задолго до повышения уровня ВГД (в 3-месячном возрасте) и прогрессируют по мере старения животных и увеличения уровня ВГД.

Результаты данного исследования позволили выдвинуть авторам два предположения. Во-первых, структурные нарушения во внешних слоях сетчатки могут быть обусловлены мутацией гена *Tyrp1* в клетках ретиального пигментного эпителия (РПЭ), которые могут косвенно влиять на фоторецепторы. Это согласуется с мнением других авторов, поскольку структурно и функционально полноценные клетки РПЭ имеют важное значение для целостности фоторецепторов и нормального функционирования сетчатки глаза, при этом мутации, изменяющие функцию РПЭ во взрослой сетчатке, приводят к смерти фоторецепторов [51].

Во-вторых, повышение ВГД при глаукоме может привести к двум независимым событиям — повреждению аксонов ГКС, которые затем приводят к смерти самих ганглиозных клеток, и повреждению фоторецепторов, что приводит к внешней дегенерации сетчатки.

Потеря ГКС при глаукоматозном процессе происходит еще до повышения ВГД, главным образом за счет апоптоза. Дальнейшая гибель ГКС происходит после повышения ВГД и опосредуется большей частью некрозом. Кроме того, структурно-функциональные изменения в ONL и OPL происходят еще до повышения ВГД. Морфологические изменения, показанные в данном исследовании, могут лежать в основе изменений ЭРГ (уменьшение а- и b-волн по сравнению с нормой), которые были описаны в более ранних экспериментальных исследованиях на животных [48, 52, 53].

Результаты исследований структурно-функционального состояния фоторецепторов у пациентов с ПОУГ, приводимые в литературе, не однозначны.

В более ранних исследованиях S. Panda и J.B. Jonas (1992) на гистологических срезах 23 энуклеированных глаз пациентов с закрытоугольной глаукомой, развившейся при перфорациях роговицы, показали достоверное уменьшение количества фоторецепторов по сравнению с контрольной группой, состоящей из 14 глаз со злокачественной меланомой хориоидеи [83], тогда как K.R. Kendell et al. (1995) не обнаружили численной разницы фоторецепторов, их плотности, а также высоты наружного ядерного слоя при анализе изображений сетчатки глаз 14 пациентов с ПОУГ по сравнению с 9 здоровыми глазами [46].

Более поздние гистологические исследования T.M. Nork et al. (2000) показали статистически значимое уменьшение и дегенерацию (отечность) фоторецепторов наружных слоев сетчатки 128 человеческих глаз с диагнозом глаукома (в большинстве случаев, предположительно ПОУГ) по сравнению с 90 контрольными глазами без патологии. В некоторых гистологических препаратах глаукоматозных сетчаток были обнаружены потери красных/зеленых колбочек и палочек. По мнению авторов, эти результаты могут объяснить некоторые аномалии цветового зрения и электрофизиологические эффекты, которые наблюдаются у пациентов с ПОУГ. Механизм повреждения фоторецепторов при ПОУГ может быть связан со снижением хориоидального кровотока, который вызывает ишемию фоторецепторов, что в свою очередь приводит к уменьшению обратного захвата глутамата, главного возбуждающего нейромедиатора фоторецепторов. Более высокие уровни внеклеточного глутамата могут приводить к перевозбуждению биполярных и в конечном итоге ганглиозных клеток, вызывая их апоптоз [54].

Исследования последних лет с использованием современных возможностей ОКТ подтверждают вовлеченность в глаукоматозный процесс наружных слоев сетчатки. Так, M.J. Kanis et al. (2010) показали, что у пациентов с ПОУГ и центральными дефектами полей зрения имеется пониженный оптический эффект Стайлса – Кроуфорда. Пониженная отражательная способность фоторецепторов фовеальной зоны может быть обусловлена потерей фоторецепторов или патологическими изменениями наружных сегментов фоторецепторов, либо сочетанием обоих этих процессов [55].

Современные возможности ОКТ со сверхвысоким разрешением (ultra-high resolution optical coherence tomography, UHR-OCT), основанной на принципах спектрального домена с осевым разрешением ~3 мкм, позволяют детально изучать внутренние структуры сетчатки глаза, которые ранее были доступны только гистопатологически [56, 57].

Результаты применения данного вида исследований с помощью UHR-OCT у 10 пациентов с глаукомой с дефектами полей зрения, опубликованные S.S. Choi et al. (2011), показали структурные

изменения внешних слоев сетчатки наряду с истончением ее внутренних слоев. АО-UHR-FD-OCT-изображения позволили точно определить местоположение структурных изменений (укорочений) конусов фоторецепторов, которые также определялись темными участками на АО-FC-изображениях [59].

В исследовании Q. Chen et al. (2017) у 34 пациентов с ПОУГ I-III стадий (56 глаз) и 33 здоровых лиц (63 глаза) с помощью UHR-OCT была оценена толщина профилей восьми слоев сетчатки макулярной зоны, а также корреляции между толщиной каждого слоя сетчатки и дефектами полей зрения (visual field, VF) [58]. Толщины слоев сетчатки были проанализированы по длине 6 мм от центра в девяти областях вдоль вертикальных и горизонтальных меридианов: центральная ямка (С); верхняя (S) 1 и 2; нижняя (I) 1 и 2; назальная (N) 1 и 2; височная (T) 1 и 2.

Наружный слой сетчатки был достоверно тоньше в группе ПОУГ (I-III стадий) в 4-х областях — T1, T2, N1 и S2 ($p < 0,05$). Кроме того, в группе ПОУГ достоверно ($p < 0,05$) значительно более тонкими были: слой наружных сегментов фоторецепторов (наиболее выражен во II и III стадиях); слой волокон Генле + наружный ядерный (I-III стадий); наружный сетчатый слой (только в центральной зоне и у пациентов I стадии); слой ганглиозных клеток + внутренний сетчатый и слой нервных волокон (I-III стадии). Значительное и достоверное ($p < 0,05$) утолщение слоев сетчатки в группе ПОУГ (I-III стадий), по сравнению с нормальной группой, определялось в области миоидной и эллипсоидной зон фоторецепторов, а также в зоне пигментного эпителия + мембраны Бруха; во внутреннем ядерном и наружном сетчатом слоях (только у пациентов с ПОУГ II стадии). Утолщение слоев сетчатки в этих зонах, возможно, связано с хориоидальной дисфункцией.

Поскольку дефекты полей зрения имеют существенную клиническую значимость в диагностике и мониторинге прогрессирования ПОУГ, в данном исследовании были оценены корреляции толщины каждого слоя сетчатки и макулярная чувствительность полей зрения. В группе ПОУГ толщина слоя нервных волокон достоверно коррелировала с макулярной чувствительностью VF для областей S1, S2, I1, I2 и N2 ($r = 0,362 \sim 0,690$, $p < 0,05$). Толщина слоя ГКС + внутренний сетчатый во всех областях достоверно коррелировала с VF ($r = 0,277 \sim 0,719$, $p < 0,05$). В наружных слоях сетчатки чувствительность VF отрицательно коррелировала с миоидной и эллипсоидной зонами фоторецепторов С и T1 областей ($r = -0,319$ и $-0,276$ соответственно) и положительно — с наружным слоем фоторецепторов в С, N1, N2 и I2 ($r = 0,320 \sim 0,367$) ($p < 0,05$ для всех).

Полученные результаты позволили сделать авторам вывод о том, что, несмотря на выраженную ассоциацию, изменения чувствительности VF с повреждением внутренних сетчатых слоев, подтвержденные результатами и других исследований [59, 60], некоторые дефекты полей зрения у пациентов с ПОУГ также могут быть обусловлены структурными нарушениями наружных слоев сетчатки.

Нейропротекторные и нейротоксические эффекты макроглии сетчатки при глаукоме

Говоря о структурно-функциональных изменениях, происходящих в сетчатке при развитии глаукоматозного процесса, необходимо остановить внимание на клетках глии, значение которых становится все более очевидным в настоящее время. Макроглия (астроциты и клетки Мюллера) участвует в структурной организации сетчатки посредством создания непересекающихся микроанатомических доменов, изолируя нейроны и обеспечивая их физическую поддержку [84]. В нормальных условиях астроциты и клетки Мюллера обеспечивают трофику и метаболическую поддержку нейронов сетчатки, гомеостаз внеклеточных ионов, воды, pH и нейротрансмиттеров, таких как глутамат и ГАМК [61, 62]. Клетки Мюллера имеют свойства оптоволокна, проводящего свет вглубь сетчатки, они минимизируют внутрисетчаточное рассеяние света, сохраняя диаметр луча, попадающего на фоторецепторы, уменьшая тем самым их деградацию [63]. По сравнению с другими тканями сетчатки потребляет больше АТФ, что сопровождается повышенным аэробным гликолизом. Макроглиальные клетки участвуют в метаболизме глюкозы путем активации анаэробного гликолиза и окисления альтернативных субстратов, таких как лактат, глутамат или глутамин, с целью получения энергии в виде АТФ, а также в удалении продуктов обмена [64]. Кроме того, эти клетки производят большое количество цитокинов, факторов роста, предшественников эластина (ламинин, фибронектин, тропоэластин), что может способствовать развитию как нейротоксических, так и нейропротекторных эффектов [65]. Астроциты и клетки Мюллера более устойчивы к оксидативному стрессу, они содержат высокие концентрации антиоксидантов (восстановленный глутатион и витамины), которые выступают в качестве акцепторов свободных радикалов и реактивных соединений кислорода, оказывая нейропротективные свойства [64]. Еще одним способом нейропротекции макроглии является поглощение и/или детоксикация потенциально вредных веществ или частиц (фагоцитоз клеточных элементов после гибели нейронов и клеток пигментного эпителия) [66].

Астроциты и клетки Мюллера участвуют в формировании гематоретинального барьера, выделяя вещества, стабилизирующие плотные соединения эндотелиальных клеток сосудов. В ответ на травму

или болезнь астроциты экспрессируют ряд белков, которые могут поставить под угрозу целостность гематоретинального барьера [67]. Кроме того, астроциты и клетки Мюллера участвуют в регуляции локального кровотока в ответ на изменение активности нейронов. Астроциты продуцируют простагландины, оксид азота и арахидоновую кислоту, которые обеспечивают нервную регуляцию диаметра кровеносных сосудов, увеличивая или уменьшая просвет ретинальных сосудов [68]. Макроглия, как популяция иммунных клеток, находящихся в сетчатке и зрительном нерве, способна реагировать и быстро активизироваться в присутствии любого типа повреждения, играя фундаментальную роль в местном иммунном ответе [69]. Реактивный глиоз предотвращает апоптотическую гибель нейронов, оказывая прямое нейропротекторное действие в сетчатке. Активированные астроциты увеличивают экспрессию цитопротекторных факторов, восстанавливают баланс нейромедиаторов, ионов и воды. Этот реактивный глиоз усиливает антиоксидантные свойства астроцитов, защищая нейроны от свободных радикалов. В экспериментальной модели глаукомы было показано, что смерть ГКС начинается тогда, когда количество астроцитов падает ниже определенного уровня [70]. Кроме того, при глаукоме астроциты пролиферируют в головке зрительного нерва, латеральном коллатеральном теле и зонах зрительной коры. Учитывая данный факт, было сделано предположение, что астроцитоз является ведущим компонентом в ремоделировании головки зрительного нерва при глаукоматозном повреждении [71]. В противоположность реактивному глиозу, хронический глиоз прямо или косвенно повреждает нейроны и сосудистую сеть. Ингибируя восстановление тканей, он усугубляет прогрессирование заболевания, повышает сосудистую проницаемость, способствует проникновению токсичных соединений, а также вызывает неоваскуляризацию [72]. Реактивная астроглия продуцирует молекулы, которые ингибируют регенерацию аксонов, вызывая нейроцитотоксические реакции. Ингибирование реактивного глиоза предотвращает апоптотическую гибель нейронов сетчатки, обеспечивая существенную нейропротекцию [73]. Глиоз клеток Мюллера имеет как цитопротекторное, так и цитотоксическое действие [74]. Они являются активными игроками как в нормальном функционировании сетчатки глаза, так и практически во всех формах повреждений и заболеваний сетчатки. В ранние сроки после травмы, а также при глаукоме реактивные клетки Мюллера оказывают нейропротекторный эффект — защищают ткани сетчатки от дальнейшего повреждения и сохраняют их функции путем выработки антиоксидантов и нейротрофических факторов. Они также могут способствовать регенерации сетчатки путем генерации нейронных предшественников —

стволовых клеток. Однако глиоз мюллеровых клеток может также способствовать нейродегенерации и препятствовать регенеративным процессам в тканях сетчатки с образованием глиальных рубцов, которые заполняют участки повреждения сетчатки, заменяя нейроны и фоторецепторы. При глаукоме реактивные клетки Мюллера первыми реагируют на повышение ВГД и, как полагают, способствуют прогрессированию заболевания. Кроме того, гипоксия и гипергликемия индуцируют избыточную экспрессию ангиогенных цитокинов и высвобождение металлопротеиназ матрикса клетками Мюллера. Эти металлопротеиназы ухудшают плотные контакты с помощью протеолитической деградации на эндотелиальных клетках сетчатки и клетках пигментного эпителия [75]. Под воздействием реактивной глии Мюллера повышаются концентрации оксида азота, что может привести к повреждению нейронов, в то время как более низкие уровни могут оказывать благоприятное воздействие, защищая нейроны от глутаматной эксайтотоксичности и ишемии [76]. В исследованиях было показано, что при глаукоме мюллеровы клетки теряют способность регулировать гомеостаз глутамата вследствие снижения его биосинтеза. Как следствие, глутамат накапливается в межклеточном пространстве, вызывая гибель нейронов [77].

Таким образом, макроглия имеет основополагающее значение для гомеостаза нейронов сетчатки. Астроциты и клетки Мюллера образуют защитную систему сетчатки через сложную программу активации, называемую реактивным глиозом. Этот глиоз может быть нейропротективным или нейродегенеративным и в последнем случае может ухудшить течение патологии сетчатки [78]. Правильное понимание механизмов, вовлеченных в глиоз клеток Мюллера и астроцитов, имеет важное значение для разработки эффективных терапевтических стратегий, которые увеличивают протекторные эффекты и уменьшают разрушительную роль глиоза при глаукоме [79].

Ретинопротекция как новая терапевтическая стратегия глаукомы

Приведенные в данном обзоре современные экспериментальные исследования на животных и инструментальные исследования сетчатки глаза у глаукомных пациентов с помощью ОКТ ультравысокого разрешения подтверждают факт вовлечения в глаукоматозный процесс не только ГКС, но практически всех структурных элементов сетчатки, что может являться основанием для пересмотра стратегических подходов к лечению данного заболевания. Очевидно, что перспективно развитие направлений альтернативной терапии, независимо от коррекции ВГД, поскольку его снижение является косвенным и не всегда эффективным методом предотвращения потери зрительных функций у пациентов [80].

На сегодняшний день в зарубежной литературе обсуждается несколько подходов к лечению глаукомы с точки зрения защиты ГКС: только нейтропротекция; нейтропротекция, дополненная ВГД-снижающей терапией [26]; «правило трех» — терапия, направленная на уменьшение притока внутриглазной жидкости + увеличение ее оттока + нейтропротекция [81]. По мнению E.E. Chang и J.L. Goldberg (2012), есть три аспекта улучшения функции ГКС при глаукоме — нейтропротекция, «нейроулучшение» и нейрорегенерация [33].

Нейтропротекция представляет собой подход к замедлению функциональных потерь ГКС при глаукоме независимо или в дополнение к снижению ВГД [3, 12].

Нейроулучшение (в переводе с англ. «neuroenhancement») направлено на повышение/улучшение функций клеток, независимо от их структурных изменений в краткосрочный период. Это одно из наименее изученных направлений терапии на сегодняшний день, но весьма перспективное в тех случаях, когда структурные потери еще недостаточно выражены. Интервал действия «neuroenhancement» включает то самое временное окно между дисфункцией ГКС и смертью, когда вмешательство может усилить функциональность клеток. Терапия, уменьшающая скорость прогрессирования потери зрения у пациентов с течением времени, может быть либо нейтропротективной, либо нейроулучшающей. Различие между этими двумя подходами состоит в том, что происходит с визуальными функциями при прекращении лечения. Если после прекращения терапии визуальные функции возвращаются в состояние, в котором они были до лечения, то, вероятно, был эффект «neuroenhancement». Если функция сохраняет свой уровень, терапия, скорее всего, — нейтропротективная. При этом лечение должно действительно замедлить прогрессирование, а не просто временно улучшить функцию. Кроме того, нейтропротекция способствует сохранению выживших ГКС в течение длительного времени, «neuroenhancement» направлено на улучшение функций ГКС в краткосрочной перспективе.

«Neuroenhancement» может быть любое лечение, которое остро улучшает здоровье и функцию ГКС, в том числе, и ВГД-снижающая терапия. Нейротрофические факторы весьма перспективны в плане «neuroenhancement», так как они могут действовать на уровне синапсов для улучшения функций ГКС.

Нейрорегенерация — восстановление существующих структурных потерь ганглиозных клеток, которое может затрагивать поврежденные аксоны при интактном теле клетки или поврежденные сомы ГКС. При этом терапия должна стимулировать регенерацию аксонов, чтобы восстановить зрительный тракт от сетчатки к мозгу. Известно,

что глиальные клетки могут выделять молекулярные вещества, ингибирующие рост аксонов. Ряд таких молекул был идентифицирован, и разработаны препараты для преодоления их тормозного влияния. В настоящее время проводятся испытания низкомолекулярных ингибиторов, которые могут вызывать регенерацию аксонов ГКС при оптической нейропатии. В качестве нейрорегенерации при повреждении тел ганглиозных клеток рассматриваются также стволовые клетки [33].

Различие в данных подходах терапии может быть оценено с точки зрения влияния на структуру ГКС в течение продолжительного времени. Например, если толщина слоя нервных волокон сетчатки на фоне терапии будет сохраняться, то это нейтропротективный эффект. Если толщина волокон зрительного нерва будет увеличиваться с течением времени в сочетании с функциональным восстановлением, то речь может идти об успешной нейрорегенеративной терапии.

Несмотря на то что основной мишенью для терапии при глаукоме на протяжении многих лет являлись ГКС, в настоящее время существенно изменилось мнение относительно потенциальных анатомических целей, которые включают и другие клеточные элементы сетчатки — фоторецепторы, пигментный эпителий, биполярные и горизонтальные клетки, глию, особенно астроциты и клетки Мюллера, а также сосудистое русло. Таким образом, терапевтические подходы должны быть направлены на различные потенциальные зоны [3].

Учитывая данный факт, нам представляется необходимым внести некоторые коррективы в терминологию. Поскольку в зарубежной литературе термин нейтропротекция при глаукоме предполагает терапевтическое воздействие сугубо на ГКС (тела, аксоны и дендриты), нам видится целесообразным ввести такое понятие, как «ретинопротекция» — комплекс терапевтических мероприятий, направленный на предупреждение и восстановление структурно-функциональных повреждений сетчатки и зрительного нерва.

Поскольку контроль ВГД при глаукоме сам по себе рассматривался как достаточный уровень нейтропротекции в отношении ганглиозных клеток, на наш взгляд, ретинопротекция является необходимой защитой всех структурных элементов сетчатки, направленной на сохранение зрительных функций у пациентов с глаукомой, которые, кроме сужения полей зрения, могут проявляться расстройствами цветовой и ахроматической чувствительности, снижением контрастной чувствительности и затуманиванием зрения.

Современное более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза глаукомы, имеет важное значение для разработки новых терапевтических вмешательств, однако до сих пор остается неизвестным временной интервал между

структурным повреждением клеток и потерей их функциональности [81]. На наш взгляд, это существенный факт в отношении тактики назначения препаратов, обладающих ретинопротективными свойствами. Наряду со снижением ВГД, ретинопротекторы должны назначаться пациентам как можно раньше, особенно в ситуациях, когда имеет место высокий прогноз прогрессирования заболевания, в этом случае подобная терапия должна применяться даже при начальной стадии глаукомы [82].

Разнообразие потенциальных анатомических целей для ретинопротекции подразумевает использование лекарственных препаратов из различных фармакологических групп. Однако одной из проблем лекарственной терапии при глаукоме является сложность доставки препарата к сетчатке. В процессе тестирования лекарств в экспериментальных моделях глаукомы на культурах клеток и животных препараты могут быть весьма эффективными, но при введении дозы в организм человека могут не достигать достаточной концентрации в сетчатке. Не всегда место повреждения соответствует месту действия препарата, однако, учитывая важность сохранения всей сетчатки, лекарственный препарат должен достигать всех клеточных элементов, включая тела и аксоны клеток. У экспериментальных животных с маленькими глазами (крысы, мыши) лекарственные препараты для местного применения достигают высоких концентраций как в сетчатке, так и в переднем отделе зрительного нерва, включая диск. Тем не менее в организме человека местное применение лекарств может создавать недостаточные концентрации в сетчатке и еще более низкие уровни в области диска зрительного нерва и переднего его отдела. Это может быть препятствием к переводу положительных результатов доклинических исследований в клиническую практику. Поэтому потенциальным решением данной проблемы могут быть препараты, которые достигают высоких системных или периокулярных концентраций, особенно те, которые влияют на транскрипцию генов и тем самым оказывают влияние на все структурные элементы сетчатки [81].

Выбор системы доставки лекарств при глаукоме имеет важное значение еще и потому, что данное заболевание протекает в большинстве случаев бессимптомно и пациенту довольно трудно в данной ситуации соблюдать комплаенс. Поскольку лечение глаукомы будет сопровождать пациента пожизненно, оно должно быть максимально простым и удобным. Если лечение будет болезненно, рискованно или будет требовать частых визитов к врачу, это может привести к снижению приверженности пациентов. В отличие от глаукомы, при возрастной макулярной дегенерации у пациентов достаточно рано ухудшается зрение и интравитреальные инъекции с помощью антиVEGF-препаратов существенно улучшают зрение в краткосрочной

и среднесрочной перспективе. Для пациента становится очевидным, что препарат является одновременно полезным и необходимым. При глаукоме, напротив, пациент теряет зрение, как правило, в далеко зашедшей стадии и частые инъекции в стекловидное тело будут гораздо менее комплаентными, чем применение глазных капель. Тем не менее глазные капли могут являться недостаточно эффективным способом доставки лекарства, особенно у пожилых пациентов, поскольку при наличии тремора или частого мигания капля может не попасть в глаз. Другим подходом может быть доставка лекарств внутрь, что имеет преимущество в лечении обоих глаз одновременно. Однако риск побочных эффектов при системном воздействии пероральных препаратов, как правило, выше [81].

Парентеральное введение препаратов может иметь преимущество в отношении лечения обоих глаз, и курсы терапии, которые могут обеспечивать постоянный уровень ретинопротекции в течение 3-6 месяцев, могут иметь гораздо большую приверженность у пациентов.

Заключение

Несмотря на успехи современной медицины, глаукома остается одной из наиболее частых причин слепоты во всем мире и необходимость разработки новых терапевтических подходов остается весьма актуальной.

Очевидно, что теория нейропротекции глаукомы, главным фокусом которой являются только ганглиозные клетки сетчатки, не смогла решить проблемы сохранения зрения и повышения качества жизни пациентов. Разные классы нейропротекторов за долгую историю клинических исследований не смогли предоставить достаточных доказательств эффективности в лечении глаукомной оптической нейропатии.

Исследования последних лет показали, что каким бы ни был механизм повреждения диска зрительного нерва при глаукоме, это приводит с течением времени к прогрессирующей потере аксонов и тел ганглиозных клеток, а также структурных элементов всех слоев сетчатки, включая глию и кровеносные сосуды.

На наш взгляд, ретинопротекция, направленная на предупреждение и восстановление структурно-функциональных повреждений сетчатки и зрительного нерва, существенно расширяет горизонты терапевтических возможностей глаукомы.

Литература/References

1. Schumer R.A., Podos S.M. The nerve of glaucoma! *Arch Ophthalmol* 1994; 112(1):37-44.
2. Weinreb R.N., Levin L.A. Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? *Arch Ophthalmol* 1999; 117(11):1540-1544.

3. Levin L.A., Crowe M.E., Quigley H.A., Lasker/IRRF initiative on astrocytes and glaucomatous neurodegeneration participants. Neuroprotection for glaucoma: requirements for clinical translation. *Exp Eye Res* 2016; pii: S0014-4835(16)30530-9. doi: 10.1016/j.exer.2016.12.005. [Epub ahead of print].
4. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2):CD006539.
5. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD006539.
6. Levin L.A. Neurobiologic rationale for neuroprotection. Chapter 1. In: Glaucoma Neuroprotection Monograph. Weinreb R.W., ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2006.
7. Muir K.W., Grosset D.G. Neuroprotection for acute stroke: making clinical trials work. *Stroke* 1999; 30(1):180-182.
8. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31:702-719.
9. Brady S., Morfini G.A. Perspective on neuronal cell death signaling and neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 2010; 42:25. doi:10.1007/s12035-010-8128-2.
10. Belkin M. Neuroprotection: a great promise yet to be fulfilled. *Glaucoma Today* 2007; 5. www.glaucomatoday.com/pages/current/04.html. Accessed May 11, 2007.
11. Levin L.A. Neuroprotection and regeneration in glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18:585-596.
12. Levin L.A., Peeples P. History of Neuroprotection and Rationale as a Therapy for Glaucoma. *Am J Manag Care* 2008; 14:S11-S14.
13. Doozandeh A., Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11(2):209-220.
14. Sushil K.V., Gupta V., Crowston J.G. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59(Suppl 1):S102-S113.
15. Barkana Y., Belkin M. Neuroprotection in ophthalmology: a review. *Brain Res Bull* 2004; 62:447-453.
16. Howell G.R., Libby R.T., Jakobs T.C., Smith R.S., Phalan F.C., Barter J.W., Barbay J.M., Marchant J.K., Mahesh N., Porciatti V., Whitmore A.V., Masland R.H., John S.W. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol* 2007; 179(7):1523-1537.
17. Liu M., Guo L., Salt T.E., Cordeiro M.F. Dendritic changes in rat visual pathway associated with experimental ocular hypertension. *Curr Eye Res* 2014; 39(9):953-963. doi: 10.3109/02713683.2014.884594. Epub 2014 Apr 22.
18. Rosen A.M., Stevens B. The role of the classical complement cascade in synapse loss during development and glaucoma. *Adv Exp Med Biol* 2010; 703:75-93.
19. Goni F.J. Glaucoma Progression Spanish Study Group. Estudio multicentrico Espanol Progress II sobre ritmos de progresion del campo visual en el glaucoma: resultados preliminares de la fase retrospectiva. Oral presentation at the 7th Spanish Glaucoma Society meeting, Alicante. Spain. 2012.
20. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-440.
21. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(4):498-505.
22. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-1279.
23. Janz N.K., Wren P.A., Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., Guire K.E., Mills R.P. CIGTS Study Group. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108(11):1954-1965.
24. Miglior S., Pfeiffer N., Torri V., Zeyen T., Cunha-Vaz J., Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007; 114(1):3-9.
25. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C., Lascaratos G., Amalfitano F., Anand N., Azuara-Blanco A., Bourne R.R., Broadway D.C., Cunliffe I.A., Diamond J.P., Fraser S.G., Ho T.A., Martin K.R., McNaught A.I., Negi A., Patel K., Russell R.A., Spry P.G., Suzuki K., White E.T., Wormald R.P., Xing W., Zeyen T.G. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9975):1295-1304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5. Epub 2014 Dec 19.
26. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114:1965-1972.
27. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:714-720. discussion 829-830.
28. Ernest P., Viechtbauer W., Schouten J. et al. The influence of the assessment method on the incidence of visual field progression in glaucoma: a network metaanalysis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:10-19.
29. Cordeiro M.F., Guo L., Luong V., Harding G., Wang W., Jones H.E., Moss S.E., Sillito A.M., Fitzke F.W. Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2004; 101(36):13352-13356.
30. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.
31. Mc Kean-Cowdin R., Wang Y., Wu J., Azen S.P., Varma R. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115(6):941-948.e1.
32. Mozaffarieh M., Flammer J. Ocular blood flow and glaucomatous optic neuropathy. Springer Science & Business Media Publ., 2009, 105 p.
33. Chang E.E., Goldberg J.L. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 2012; 119(5):979-986. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.003. Epub 2012 Feb 18.
34. Guo L., Moss S.E., Alexander R.A., Ali R.R., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(1):175-182.
35. Hattenhauer M.G., Johnson D.H., Ing H.H., Herman D.C., Hodge D.O., Yawn B.P., Butterfield L.C., Gray D.T. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105(11):2099-2104.
36. Gönsson B., Krieglstein G. Primary open-angle glaucoma: differences in international treatment patterns and costs. Oxford: Isis Medical Media Ltd. 1999; 120 p.
37. Blica S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982; 60(6):967-976.
38. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5):971-976.
39. Ehrnrooth P., Lehto I., Puska P., Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(3):267-271.
40. Mwanza J.C., Budenz D.L., Godfrey D.G., Neelakantan A., Sayyad F.E., Chang R.T., Lee R.K. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121(4):849-854.
41. Sakamoto A., Hangai M., Nukada M., Nakanishi H., Mori S., Kotera Y., Inoue R., Yoshimura N. Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(10):5062-5070. doi: 10.1167/iiov.09-4954. Epub 2010 May 12.
42. Sato S., Hirooka K., Baba T., Tenkumo K., Nitta E., Shiraga F. Correlation between the ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with cirrus HD-OCT and macular visual field sensitivity measured with microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4):3046-3051.
43. Cho J.W., Sung K.R., Lee S., Yun S.C., Kang S.Y., Choi J., Na J.H., Lee Y., Kook M.S. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6401-6407. doi: 10.1167/iiov.09-5035. Epub 2010 Jul 14.

44. Vincent A., Shetty R., Devi S.A., Kurian M.K., Balu R., Shetty B. Functional involvement of cone photoreceptors in advanced glaucoma: a multifocal electroretinogram study. *Doc Ophthalmol* 2010; 121(1):21-27. doi: 10.1007/s10633-010-9227-0. Epub 2010 Mar 25.
45. Fan N., Huang N., Lam D.S., Leung C.K. Measurement of photoreceptor layer in glaucoma: a spectral-domain optical coherence tomography study. *J Ophthalmol* 2011; Article ID 264803.
46. Kendell K.R., Quigley H.A., Kerrigan L.A., Pease M.E., Quigley E.N. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 200-205.
47. Guo L., Normando E.M., Nizari S., Lara D., Cordeiro M.F. Tracking longitudinal retinal changes in experimental ocular hypertension using the cSLO and spectral domain-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6504-6513.
48. Fernández-Sánchez L., de Sevilla Müller L.P., Brecha N.C., Cuenca N. Loss of outer retinal neurons and circuitry alterations in the DBA/2J mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(9):6059-6072. doi: 10.1167/iov.14-14421.
49. Vecino E., Rodriguez F.D., Pereiro X., Sharma S.C. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51:1-40.
50. Chen Q., Huang S., Ma Q., Lin H., Pan M., Liu X., Lu F., Shen M. Ultra-high resolution profiles of macular intraretinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open-angle glaucoma. *Sci Rep* 2017; 7:41100.
51. Mori M., Metzger D., Garnier J.-M., Chambon P., Mark M. Site-specific somatic mutagenesis in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1384-1388.
52. Harazny J., Scholz M., Buder T., Lausen B., Kremers J. Electrophysiological deficits in the retina of the DBA/2J mouse. *Doc Ophthalmol* 2009; 119:181-197.
53. Heiduschka P., Julien S., Schuettauf F., Schnichels S. Loss of retinal function in aged DBA/2J mice—new insights into retinal neurodegeneration. *Exp Eye Res* 2010; 91:779-783.
54. Nork T.M., Ver Hoeve J.N., Poulsen G.L., Nickells R.W., Davis M.D., Weber A.J., Vaegan Sarks S.H., Lemley H.L., Millecchia L.L. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(2):235-245.
55. Kanis M.J., Lemij H.G., Berendschot T.T., van de Kraats J., van Norren D. Foveal cone photoreceptor involvement in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(7):999-1006. doi: 10.1007/s00417-010-1331-z. Epub 2010 Mar 7.
56. Potsaid B. et al. Ultrahigh speed spectral/Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second. *Opt Express* 2008; 16: 15149-15169.
57. Wang Y. et al. Quantitative analysis of the intraretinal layers and optic nerve head using ultra-high resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2012; 17, 066013.
58. Chen Q., Huang S., Ma Q., Lin H., Pan M., Liu X., Lu F., Shen M. Ultra-high resolution profiles of macular intraretinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open-angle glaucoma. *Sci Rep* 2017; 7:41100.
59. Cho J.W. et al. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6401-6407.
60. Sato S. et al. Correlation between the ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with cirrus HD-OCT and macular visual field sensitivity measured with microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 3046-3051.
61. Reichenbach A., Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia* 2013; 61(5):651-678.
62. Sanderson J., Dartt D. A., Trinkaus-Randall V. et al. Purines in the eye: recent evidence for the physiological and pathological role of purines in the RPE, retinal neurons, astrocytes, Müller cells, lens, trabecular meshwork, cornea and lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2014; 127:270-279.
63. Labin A.M., Ribak E.N. Retinal glial cells enhance human vision acuity. *Phys Rev Lett* 2010; 104, 158102.
64. Bringmann A., Pannicke T., Grosche J. et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25(4): 397-424.
65. Seitz R., Ohlmann A., Tamm E. R. The role of Müller glia and microglia in glaucoma. *Cell and Tissue Research* 2013; 353(2): 339-345.
66. Francke M., Makarov F., Kacza J. et al. Retinal pigment epithelium melanin granules are phagocytosed by Müller glial cells in experimental retinal detachment. *J Neurocytology* 2001; 30(2):131-136.
67. Kim J.H., Kim J.H., Park J.A., Lee S.W., Kim W.J., Yu Y.S., Kim K.W. Blood-neural barrier: intercellular communication at glio-vascular interface. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39, 339e345.
68. Koehler R.C., Roman R.J., Harder D.R. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends in Neurosciences* 2009; 32(3):160-169.
69. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia* 2001; 36(2):165-179. doi: 10.1002/glia.1106.
70. Ramírez A.I., Salazar J.J., de Hoz R., Rojas B., Gallego B.I., Salinas-Navarro M., Alarcón-Martínez L., Ortín-Martínez A., Avilés-Trigueros M., Vidal-Sanz M., Triviño A., Ramírez J.M. Quantification of the effect of different levels of IOP in the astroglia of the rat retina ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11):5690-5696. doi: 10.1167/iov.10-5248. Epub 2010 Jun 10.
71. Hernandez M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19(3): 297-321.
72. Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B., Bartoli M., Caldwell R.W., Hartnett M.E. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(4):331-371.
73. Peng L., Parpura V., Verkhratsky A. Neuroglia as a central element of neurological diseases: an underappreciated target for therapeutic intervention. *Curr Neuropharmacology* 2014; 12(4):303-307.
74. Bringmann A., Reichenbach A. Role of Müller cells in retinal degenerations. *Frontiers in Bioscience* 2001; 6:E72-E92.
75. Giebel S.J., Menicucci G., McGuire P.G., Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Laboratory Investigation* 2005; 85(5):597-607.
76. Goureau O., Rregnier-Ricard F., Courtois Y. Requirement for nitric oxide in retinal neuronal cell death induced by activated Müller glial cells. *J Neurochemistry* 1999; 72(6):2506-2515.
77. Naskar R., Vorwerk C.K., Dreyer E.B. Concurrent downregulation of a glutamate transporter and receptor in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7):1940-1944.
78. de Hoz R., Rojas B., Ramírez A.I., Salazar J.J., Gallego B.I., Triviño A., Ramírez J.M. Retinal macroglial responses in health and disease. *Biomed Res Int* 2016; 2016:2954721.
79. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T., Wurm A., Hollborn M., Wiedemann P., Osborne N.N., Reichenbach A. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28(6):423-451. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001. Epub 2009 Aug 4.
80. Baltmr A., Duggan J., Nizari S., Salt T.E., Cordeiro M.F. Neuroprotection in glaucoma — Is there a future role? *Exp Eye Res* 2010; 91(5):554-566.
81. Levin L.A. Translational pharmacology in glaucoma neuroprotection. *Handb Exp Pharmacol* 2016. Epub ahead of print.
82. Weinreb R.N., Goldberg I. Recent advances in glaucoma neuroprotection. *International Glaucoma Review CME Supplement* 2007; 9-3:30-31.
83. Panda S., Jonas J.B. Decreased photoreceptor count in human eyes with secondary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2532-2536.
84. Oberheim N.A., Takano T., Han X. et al. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neuroscience* 2009; 29(10): 3276-3287.

Поступила 08.03.2017