

Теоретическое обоснование нейропротекторной терапии при глаукоме как инволюционно зависимой патологии

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;
Панюшкина Л.А., к.м.н., младший научный сотрудник отдела глаукомы.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

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

Для цитирования: Еричев В.П., Панюшкина Л.А. Теоретическое обоснование нейропротекторной терапии при глаукоме как инволюционно зависимой патологии. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(3):86-96.

Резюме

Несмотря на эффективную гипотензивную терапию, глаукомная оптическая нейропатия нередко прогрессирует. Возможный патогенетический механизм этой прогрессии — нейродегенерация, объединяющая многие инволюционные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие. Несмотря на разную этиологию и клиническую картину, всех их объединяет несколько общих признаков, характерных для инволюционных заболеваний: увеличение заболеваемости с возрастом, практически бессимптомное начало и прогрессирующее ухудшение функций, генетическая предрасположенность. Гибель нейронов при всех нейродегенеративных заболеваниях (в том числе и глаукоме) осуществляется по механизму апоптоза, в основе кото-

рого лежат следующие патологические процессы: депривация нейротрофических факторов, повышение концентрации возбуждающих аминокислот, окислительный стресс и нейровоспаление. В данном обзоре представлены современные данные об аксональной и транссинаптической нейродегенерации, об оксидативном стрессе и глутаматной эксайтотоксичности при глаукоме как ведущих звеньях в распространении патологического процесса и основных мишенях для нейропротекторной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нейродегенерация, нейропротекция, апоптоз, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, диффузионно-тензорная МРТ, митохондриальная дисфункция.

ENGLISH

Theoretical substantiation of neuroprotective therapy in glaucoma as an involution-dependent pathology

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department;
PANYUSHKINA L.A., Ph.D., Junior Research Associate of Glaucoma Department.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Eriчев V.P., Panyushkina L.A. Theoretical substantiation of neuroprotective therapy in glaucoma as an involution-dependent pathology. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):86-96.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: erichev@reic.ru

Abstract

Glaucomatous optic neuropathy in some cases is known to progress despite effective hypotensive therapy. It might be explained by an underlying pathogenic mechanism of neurodegeneration that unites multiple involution-related diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's and others. Despite differing etiology and clinical picture, they are all united by several common features characteristic of involution-related diseases: age-related morbidity increase, general lack of symptoms at the onset, progressive function deterioration and genetic predisposition.

Neuron death in all degenerative diseases including glaucoma follows a common apoptosis mechanism, cha-

racterized by the following underlying mechanisms: neurotrophic factor deprivation, excitatory amino acids level increase, oxidative stress and neuroinflammation. This review presents current data on axonal and transsynaptic neurodegeneration, oxidative stress and glutamate excitotoxicity as leading components of the pathological glaucoma process and main targets of neuroprotective therapy.

KEYWORDS: glaucoma, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegeneration, neuroprotection, apoptosis, oxidative stress, excitotoxicity, diffusion-tensor MRI, mitochondrial dysfunction.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия с характерными изменениями головки зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки. Основными признаками заболевания являются гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и изменения полей зрения. Глаукома продолжает оставаться второй ведущей причиной снижения зрения и слепоты в мире [1].

На настоящий момент единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы является внутриглазное давление (ВГД). Однако стратегия его снижения не всегда позволяет добиться стабилизации зрительных функций у пациентов с глаукомой [2, 3]. Поэтому всё больше внимания исследователей уделяется поиску механизмов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН), не связанных с ВГД. Результаты многочисленных исследований показывают, что индуцированное ВГД поражение не ограничивается ганглиозными клетками сетчатки и их аксонами, а распространяется дальше на структуры центральной нервной системы (ЦНС). Эти исследования послужили началом развития нейродегенеративной теории прогрессирования ГОН и на настоящий момент являются теоретическим обоснованием для поиска и изучения новых стратегий лечения глаукомы, в частности нейропротекторной терапии.

Среди наиболее известных нейродегенеративных заболеваний чаще всего глаукому сравнивают с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Хаттингтона. Несмотря на разную этиологию и клиническую картину, все их объединяет несколько общих признаков, характерных для инволюционных заболеваний: увеличение заболеваемости с возрастом, практически бессимптомное начало и прогрессирующее ухудшение функций, генетическая предрасположенность.

Всё это мы видим и при глаукоме.

1. Возраст — один из главных факторов риска развития всех нейродегенеративных заболеваний. Это справедливо и для глаукомы: вероятность обнаружить её у пациентов старше 55 лет возрастает в 7 раз [4, 5].

2. Отложение патологического бета-амилоида (маркера нейродегенерации) в ЦНС при болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона происходит задолго до манифестации заболевания [6, 7]. Течение глаукомы с её коварным молчаливым началом и прогрессирующим ухудшением зрительных функций, лишь частично сдерживаемым на фоне гипотензивного лечения, подтверждает её общность с другими нейродегенеративными заболеваниями.

3. Большинство нейродегенеративных заболеваний, в том числе и глаукома, имеют два варианта течения. Более редкий вариант с ранним началом обычно ассоциирован с генетическим дефектом (всего 10% среди пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, врождённая или ювенильная глаукома). Более распространён другой вариант развития болезни с поздним началом и меньшей привязкой к генетике (в этом случае говорится о генетической предрасположенности к заболеванию) [8].

4. Помимо типичной для инволюционного заболевания клинической картины, глаукому с болезнями Альцгеймера, Паркинсона, Хаттингтона и др. объединяют: селективная потеря определённых популяций нейронов (при глаукоме — это ГКС), распространение патологического процесса путём аксональной и транссинаптической нейродегенерации и общие механизмы клеточной гибели — оксидативный стресс и глутаматная токсичность. На этих моментах остановимся подробнее в следующих главах.

Изменения в ЦНС при глаукоме

В основе развития ГОН лежит гибель ГКС и их аксонов, формирующих зрительный нерв, в результате запрограммированной клеточной гибели — апоптоза. Путём ретроградной аксональной и транссинаптической нейродегенерации патологический процесс распространяется далее к структурам ЦНС: латеральным колленчатым телам и зрительной коре. Таким образом, весь зрительный путь при глаукоме оказывается вовлечённым в инволюционный процесс.

Одним из первых доказательств этой теории послужила работа Weber et al. В экспериментальной модели глаукомы на приматах было продемонстрировано уменьшение количества и объёма нейронов в латеральном колленчатом теле, сообщающемся с поражённым глазом [9]. Позже Yucel et al. в эксперименте с помощью иммуногистохимического анализа подтвердил распространение нейродегенеративных изменений на латеральное колленчатое тело и зрительную кору при глаукоме [10].

Результаты экспериментальных работ согласуются с данными, полученными при изучении аутопсийного материала головного мозга пациентов с глаукомой. В 1993 г. N. Chaturvedi опубликовал результаты такого исследования. Морфологический анализ латеральных колленчатых тел (аутопсийный материал) 5 пациентов с глаукомой в сравнении с контрольной группой показал снижение плотности нейронов магноцеллюлярных слоёв [11]. В 2006 г. настоящей сенсацией стала публикация N. Gupta, демонстрирующая атрофические изменения в интракраниальной части зрительного нерва, латеральном колленчатом теле (ЛКТ) и зрительной коре у пациента с глаукомой низкого давления по данным клинического обследования, МРТ и результатам аутопсии [12]. Примечательно, что данные, полученные в ходе морфологического исследования, коррелировали с клиникой, картиной глазного дна и результатами исследования полей зрения, проведёнными при жизни пациента.

Вовлечённость центральных отделов зрительного анализатора в нейродегенеративный процесс при глаукоме была продемонстрирована и российскими учёными. Астроглиоз и отложение патологического белка — бета-амилоида — в зрительном нерве и зрительной коре у пациента с глаукомой (аутопсийный материал) были описаны в работах В.Н. Алексеева и И.Р. Газизовой [13]. Экспериментальное исследование на 20 кроликах, проведенное теми же авторами, подтвердило вовлечённость в патологический процесс зрительного пути на всем его протяжении при глаукоме: выраженная гибель ГКС и атрофия их аксонов на уровне зрительного нерва сочеталась с выраженными дистрофическими изменениями наружных колленчатых тел (НКТ) и зрительной коры.

В 2014 г. В.П. Еричев с соавт. представили результаты морфологического исследования аутопсийного материала головного мозга 1 пациента с глаукомой, 2 пациентов с болезнью Альцгеймера и 4 пациентов группы контроля [14]. Авторами была описана атрофия нервной ткани в НКТ и зрительной коре, более выраженная у пациентов с глаукомой и чуть менее выраженная у пациентов с болезнью Альцгеймера: сморщивание и гибель нейронов, перичеселлюлярный отек, эктопия ядра и ядрышка, хроматолиз. Иммуногистохимический анализ латеральных колленчатых тел позволил

выявить маркеры нейродегенерации при данных заболеваниях: β -амилоид и тау-белок.

Распространение патологического процесса на центральные отделы зрительного анализатора при прогрессировании ГОН подтверждается также результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В экспериментальном исследовании Chan на крысах методом протонной магнитно-резонансной томографии было показано снижение уровня холина и увеличение концентрации глутамата в зрительной коре на стороне, противоположной поражённому глаукомой глазу [15]. В других работах, опирающихся на данные МРТ головного мозга, сообщается об атрофических изменениях интракраниальной части зрительного нерва, НКТ, уменьшении плотности серого вещества в затылочной области у пациентов с глаукомой, коррелирующих со стадией глаукомы и результатами статической периметрии [16-20].

Дальнейшее развитие и усовершенствование методик нейровизуализации привело к созданию метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ). Метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. Помимо создания трёхмерной реконструкции проводящих путей головного мозга, ДТ-МРТ позволяет провести количественную оценку их состояния путём определения параметров средней диффузионной способности (англ. mean diffusivity, MD), фракционной анизотропии (англ. fractional anisotropy, FA), аксиальной (англ. axial diffusivity, AD) и радиальной диффузионности (англ. radial diffusivity, RD).

Исследуя зрительный нерв методом ДТ-МРТ в эксперименте на крысах, Nui в 2007 г. показал уменьшение FA и увеличение MD в случае с глаукомой [21]. Гистологический анализ аксонов ГКС в зрительном нерве подтвердил их уменьшение в препаратах поражённого глаза.

В работе Garaci был проведён корреляционный анализ параметров MD и FA, измеряемых на уровне интракраниальной части зрительного нерва и зрительной лучистости, с результатами статической периметрии [22]. Данные ДТ-МРТ тесно коррелировали со стадией глаукомы: по мере прогрессирования ГОН увеличивались значения MD и уменьшались значения FA. Дальнейшее изучение возможностей ДТ-МРТ у пациентов с глаукомой позволило выявить высокую корреляцию её параметров MD и FA, измеренных в области зрительного нерва, наружного колленчатого тела, зрительной лучистости, с результатами статической периметрии, оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва, гейдельбергской ретино-томографии (HRT) [23-28]. Таким образом, снижение FA и увеличение MD можно рассматривать как прижизненные маркеры аксональной нейродегенерации у пациентов с глаукомой. Их исследование

с помощью ДТ-МРТ может оказаться информативным методом в ранней диагностике глаукомы и оценке эффективности лечения ГОН.

Результаты морфологических, экспериментальных исследований, данные МРТ в сочетании с наблюдениями за прогрессированием зрительных функций у пациентов с глаукомой на фоне гипотензивной терапии побуждают искать новые стратегии лечения ГОН. Одной из таких стратегий может быть нейропротекторная терапия.

Нейропротекция в лечении ГОН

Под нейропротекцией следует понимать лечение, направленное на предотвращение гибели нейрона. Нейропротекторная терапия глаукомы — это лечение, направленное на защиту зрительного нерва или предотвращение гибели ГКС. Само по себе снижение ВГД тоже нейропротекция, но опосредованная. В данном контексте мы будем обсуждать терапию, точкой приложения которой являются молекулярные механизмы, потенцирующие гибель ГКС, и независимо от ВГД повышающие выживаемость этих нейронов.

Все инволюционные заболевания объединяет единый механизм гибели клетки — апоптоз. Его роль в патогенезе болезни Альцгеймера, Паркинсона [29], Хаттингтона [30] и других неоднократно подтверждалась данными экспериментальных и морфологических исследований. При глаукоме гибель ГКС также происходит по механизму апоптоза [31]. На фоне повышенного ВГД и компрессии аксонов ГКС происходит нарушение аксоплазматического тока и ретроградного аксонального транспорта, в результате чего запускается целый каскад реакций, инициирующих апоптоз нейронов сетчатки.

Общими для всех нейродегенеративных заболеваний являются следующие механизмы гибели клеток (они же — основные мишени для нейропротекторной терапии):

- депривация нейротрофических факторов;
- повышение концентрации возбуждающих аминокислот;
- окислительный стресс;
- нейровоспаление.

В экспериментальных моделях глаукомы у обезьян и человека было продемонстрировано нарушение аксонального транспорта при ГОН и, как следствие, нарушение доставки важных для выживания ГКС трофических факторов [32, 33]. Наиболее изученные из них — нейротрофический фактор мозга BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor) и цилиарный нейротрофический фактор CNTF (англ. ciliary neurotrophic factor). Интравитреальное введение этих нейротрофинов повышает выживаемость ГКС в экспериментальных моделях с аксонотомией зрительного нерва [34-38]. В экспериментальной модели глаукомы у крыс Pease et al.

оценивали вирусно-опосредованную экспрессию CNTF и BDNF [33]. Гибель аксонов ГКС была на 15% ниже в группе с введённым CNTF по сравнению с контролем. При этом дополнительное введение нейротрофического фактора мозга BDNF не влияло на выживаемость ГКС. Нейропротекторный эффект был также предложен для других трофических факторов: интерлейкина, эритропоэтина, основного фактора роста фибробластов, нейротрофического фактора глиальных клеток [39-42]. Несмотря на некоторые успехи экспериментальных работ по применению нейротрофинов при ГОН, их клиническое применение представляется пока очень сомнительным. Исследователям ещё предстоит решить задачу, как добиться эффективной и адресной их доставки к сетчатке, определить безопасные дозировки.

Глутамат-индуцированная эксайтотоксичность — пусковой механизм нейрональной смерти при многих нейродегенеративных заболеваниях. Глутамат — это аминокислота, один из главных нейротрансмиттеров в ЦНС человека. Её действие опосредуется NMDA-рецепторами. Избыточное накопление глутамата приводит к повышенному поступлению ионов кальция внутрь клетки и запускает апоптотический каскад путём увеличения продукции свободных радикалов и активации каспаз [43]. Токсические эффекты глутамата описаны при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [44]. В экспериментальных моделях глаукомы было продемонстрировано повышение концентрации глутамата на фоне офтальмогипертензии [45, 46]. По некоторым данным и у пациентов, страдающих глаукомой, обнаружено повышение концентрации глутамата в стекловидном теле [47].

Эти наблюдения стали основополагающими для исследования блокаторов NMDA-рецепторов как одной из возможных направлений нейропротекции при глаукоме. Самый известный из этой группы — препарат мемантин, широко применяемый для лечения болезни Альцгеймера. Несмотря на успешные доклинические испытания и убедительный нейропротекторный эффект в моделях глаукомы у животных, третья фаза клинических испытаний мемантина не выявила его защитного действия на зрительные функции у пациентов с ГОН [48-50]. Действие других нейропротекторов, опосредующих своё влияние через NMDA-рецепторы (амантадин, бис(7)-такрин, некоторые каннабиоды), ещё предстоит изучить подробнее [51-53].

Гибель нейронов и аксональная дегенерация ассоциированы с избыточным накоплением внутри клеток кальция [54, 55]. Ингибирование кальций-индуцированного апоптоза с помощью блокаторов кальциевых каналов может рассматриваться как ещё одно направление нейропротекторной терапии [56]. В экспериментальных работах выявлено защитное действие нимодипина, ломефизина,

иганидипина на выживаемость ГКС в условиях гипоксии [57]. Блокаторы кальциевых каналов восстанавливают нарушенный кровоток в ишемизированных тканях путём вазодилатации и ингибируют опосредованный кальцием апоптоз [58]. Однако вазодилатация способствует нейропротекции. Системная гипотензия как один из возможных эффектов таких средств может неблагоприятно сказаться на течении ГОН ввиду уменьшения перфузионного давления. Именно поэтому более убедительные результаты в сохранении зрительных функций у пациентов с глаукомой нормального давления были получены при использовании блокаторов кальциевых каналов с минимальным системным действием — бровинкамина и нильвадипина [59-61]. Однако в другом исследовании тот же нильвадипин нарушал ауторегуляцию кровотока в зрительном нерве при высоком подъёме ВГД [62]. Это ограничивает применение блокаторов кальциевых каналов в качестве нейропротекторов при глаукоме. Следует иметь в виду, что их назначение в комплексной терапии артериальной гипертензии может оказать неблагоприятное действие на течение ГОН вследствие снижения кровотока в зрительном нерве на фоне системной гипотензии.

Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс — ещё одно важное звено в клеточной гибели путём апоптоза. Митохондриальная дисфункция приводит к активации активных форм кислорода и нарушению антиоксидантной защиты клетки, что в итоге вызывает окислительный стресс. Этот механизм описан при всех нейродегенеративных заболеваниях, в том числе и при глаукоме [63-65]. Большинство исследований демонстрировали пониженное содержание антиоксидантов, повышение концентрации маркёров окислительного стресса в водянистой влаге у пациентов с глаукомой [66].

Ингибирование активных форм кислорода и активация клеточных механизмов защиты против окислительного стресса (супероксиддисмутаза, глутатиона и др.) — одно из возможных направлений нейропротекции. Среди антиоксидантов наибольшее количество исследований посвящено коэнзиму Q10 (CoQ10). Это важный компонент митохондриальной дыхательной цепи, переносчик электронов, без которого невозможен синтез АТФ. По данным исследований, его уровень в сетчатке с возрастом снижается примерно на 40%, что может объяснять возрастные потери ГКС [67]. Примечательно, что добавление CoQ10 к терапии пациентов с церебральной ишемией, болезнью Паркинсона, Геттингтона замедляло прогрессирование заболевания [68]. В работе Nakajima был показан нейропротекторный эффект CoQ10 *in vitro* и *in vivo* в условиях

окислительного стресса и индуцированной глутаматом эксайтотоксичности [69]. По результатам экспериментальных исследований CoQ10 предотвращает повреждение ГКС вследствие ишемии, вызванной офтальмогипертензией [70, 71]. В работе Guo был продемонстрирован дозозависимый нейропротекторный эффект CoQ10 [72]. Авторы показали, что при введении CoQ10 в концентрации 0,1% апоптоз ГКС выражен в значительно меньшей степени, чем при использовании 0,05% концентрации CoQ10. Апоптоз в этой работе идентифицировали *in vivo* с помощью уникальной методики DARC (от англ. detection of apoptosing retinal cells), в основе которой лежит свечение флуоресцентного маркёра при его слиянии с ГКС, находящимися в стадии апоптоза. В работе Parisi был продемонстрировано положительное влияние дополнительной (к гипотензивному лечению) антиоксидантной терапии, включающей CoQ10 и витамин Е, на функциональную сохранность сетчатки у пациентов с ГОН (исследовали ретинальные и корковые потенциалы после 6 и 12 месяцев местного применения антиоксидантов) [73].

Цитидин-5-дифосфохолин, или цитиколин — ещё одно из перспективных направлений нейропротекторной терапии ГОН. Это мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пироглутамата и холина, который является промежуточным соединением в синтезе эндогенных мембранных фосфолипидов [74]. Цитиколин участвует в поддержании постоянства состава внутренней митохондриальной мембраны, блокирует обратный захват дофамина, увеличивая его концентрацию, а также повышает уровень других нейротрансмиттеров — норадреналина, серотонина и ацетилхолина [75].

Протективное действие цитиколина описано при ишемических поражениях головного мозга, отёке головного мозга [76]. Есть работы, демонстрирующие положительное действие цитиколина на проявления деменции и электрическую активность головного мозга при болезни Альцгеймера [77], на ригидность и тремор при болезни Паркинсона [78].

В экспериментальных работах доказаны антиапоптотическое действие цитиколина на ГКС при глаукоме и его вспомогательная роль в регенерации аксона [79, 80]. Клинический эффект стабилизации полей зрения у пациентов с глаукомой, получающих цитиколин в виде внутримышечных инъекций или перорально, был продемонстрирован в работах J. Pecori-Giraldi, M. Virno и L. Ottobelli [81-83]. В работах Parisi также сообщалось о положительном влиянии цитиколина на ретинальные и корковые потенциалы у пациентов с ГОН, в том числе при местном его применении в виде глазных капель [84-86].

Ещё одним возможным направлением нейропротекции могут стать агонисты альфа-адренергических рецепторов. Эти рецепторы, как было подтверждено в экспериментальных исследованиях на крысах путем проведения иммуногистохимического анализа, в большом количестве содержатся в ГКС и внутреннем ядерном слое сетчатки [87, 88]. Опосредованное ими увеличение ретинального метаболизма может способствовать росту нейронов в культуре клеток сетчатки [89]. Селективный агонист альфа2-адренергических рецепторов бримонидин, помимо своего гипотензивного действия при глаукоме и независимо от него, был исследован как нейропротекторный препарат у пациентов с ГОН. В доклинической стадии исследования бримонидина он показал улучшение выживаемости ГКС, подвергшихся воздействию повышенного ВГД [90]. В работе Tsai было показано уменьшение потерь перипапиллярных нервных волокон сетчатки на фоне лечения бримонидина в сравнении с лечением тимололом. В ходе рандомизированного клинического исследования в Сингапуре было проведено сравнение влияния бримонидина и тимолола на состояние полей зрения и скорость их ухудшения после острого повышения ВГД [91]. К сожалению, анализ результатов не подтвердил защитного действия бримонидина на течение ГОН. Нейропротекторное действие бримонидина исследовалось при глаукоме низкого давления (исследование LoGTS) у 99 пациентов в течение 4 лет [92]. Группой сравнения были пациенты, получающие тимолол в качестве гипотензивного средства (79 человек). Это исследование показало, что бримонидин может затормозить ухудшение поля зрения в большей степени, чем тимолол. Однако и эта работа впоследствии была подвергнута критике, так как авторы не учли при интерпретации результатов, что 55% пациентов, использующих бримонидин, и 29%, использующих тимолол, выбыли из исследования.

Еще одно возможное направление нейропротекции — ингибирование синтеза оксида азота. Оксид азота (NO) — свободный радикал, участвующий в нейродегенеративном поражении при болезни Альцгеймера, глаукоме, рассеянном склерозе и синтезируемый специальным ферментом — NO-синтазой. Существуют три изоформы этого фермента. NO-синтаза-1 и NO-синтаза-3 являются вазодилататорами и медиаторами в нормальной ткани сетчатки. Экспрессия NO-синтазы-2 ассоциирована с нейродегенерацией в ответ на повышение ВГД. В экспериментальных моделях глаукомы у крыс и у человека была выявлена повышенная продукция этого фермента [93-96]. Продуцируемый им NO участвует в апоптозе ГКС при глаукоме, поддерживая ишемию, воспаление, эксайтотоксичность. В некоторых экспериментальных работах было

показано нейропротекторное действие ингибиторов NO-синтазы-2 [97], в то же время эти выводы были опровергнуты в ряде других работ [98, 99]. Таким образом, на данный момент нет убедительных доклинических данных об эффективности ингибиторов NO-синтазы в терапии ГОН, что делает невозможным их использование как нейропротекторных агентов.

С момента появления концепции нейропротекции многие вещества были протестированы в лабораторных условиях. К сожалению, их клиническая эффективность или конкурентные преимущества перед гипотензивным лечением не подтвердились. Таким образом, несмотря на теоретическое обоснование использования нейропротекторной терапии при глаукоме и повышенный интерес к этой теме со стороны исследователей во всем мире, на сегодняшний день клинические испытания прошли только 2 препарата — мемантин и бримонидин. В систематическом обзоре Cochrane от 2017 г. только исследование LoGTS выполнило критерии отбора, но и его результаты имеют низкую достоверность.

Основные моменты, которые затрудняют перевод доклинических результатов в клиническую практику, предстоит решить будущим исследователям [100]. Это и концептуальные, и методологические проблемы: отсутствие экспериментальной модели глаукомы, полностью имитирующей болезнь человека, неоднородность и коморбидность патологии, особенно у пожилых, невозможность контролировать множество физиологических факторов. Еще одним различием между исследованиями у животных и человека является время вмешательства. Если в экспериментальных работах нейропротектор чаще назначается в момент повреждения или даже до него, то в клинических испытаниях участвуют пациенты с уже установленным диагнозом глаукомы и обычно серьёзными повреждениями ГКС и зрительного нерва. Пока мало известно о биодоступности нейропротекторных препаратов к сетчатке человека, что затрудняет оценку эффективной и безопасной дозировки при лечении ГОН.

И хотя на сегодняшний день мы не можем говорить о нейропротекции как о методе лечения ГОН с доказанной эффективностью и безопасностью, дальнейшее развитие этого направления необходимо. Новые методы визуализации (DARC, ДТ-МРТ), тщательный мониторинг пациентов с помощью статической периметрии, оптической когерентной томографии и электрофизиологических исследований, а также планирование и разработка методологии исследований, междисциплинарный подход могут стать необходимым импульсом для исследований нейропротекции, поиска новых точек её приложения и внедрения в клиническую практику.

Литература

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156:724-730. doi: 10.1111/aos.12203.
- Malihi M., Moura Filho E.R., Hodge D.O., Sit A.J. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2014; 121:134-141. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003.
- Broman A.T., Quigley H.A., West S.K., Katz J. et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(1):66-76. doi: 10.1167/iov.07-0866.
- Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R., Niziol L.M. et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009; 116(2):200-207. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051.
- Kingwell K. Alzheimer disease: Alzheimer disease biomarkers in healthy individuals can predict cognitive decline several years later. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(6):300. doi: 10.1038/nrneurol.2013.81.
- Shapira A.H.V., Olanow C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA.* 2004; 291(3):358-364. doi: 10.1001/jama.291.3.358.
- Khan A.O. Genetics of primary open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(5):347-355. doi: 10.1097/icu.0b013e32834922d2.
- Weber A.J., Chen H., Hubbard W.C., Kaufman P.L. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(6):1370-1379.
- Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L. et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(4):465-481. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00026-0.
- Chaturvedi N., Hedley-Whyte E.T., Dreyer E.B. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(2):182-188. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71283-8.
- Gupta N. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(6):674-678. doi: 10.1136/bjo.2005.086769.
- Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н., Тубаджи Е., Ринджибал А.М., Фарзад З. Первичная открытоугольная глаукома и дегенеративные изменения в центральных отделах зрительного анализатора. *Офтальмологические ведомости.* 2012; 5(3):23-28.
- Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А., Федоров А.А. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера. *Национальный журнал глаукома.* 2014; 13(3):5-13.
- Chan K.C., So K.F., Wu E.X. Proton magnetic spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88(1):65-70. doi: 10.1016/j.exer.2008.10.002.
- Boucard C.C., Hernowo A.T., Maguire R.P., Jansonius N.M. et al. Corneal changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain.* 2009; 132(7):1898-1906. doi: 10.1093/brain/awp119.
- Gupta N., Greenberg G., Noël de Tilly L., Gray B. et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(1):56-60. doi: 10.1136/bjo.2008.138172.
- Kashiwagi K., Okubo T., Tsukahara S. Association of magnetic resonance imaging of anterior optic pathway with glaucomatous visual field damage and optic disc cupping. *J Glaucoma.* 2004; 13(3):189-95. doi: 10.1097/00061198-200406000-00003.
- Lagreze W.A., Gaggli M., Weigel M., Schulte-Mönting J. et al. Retrobulbar optic nerve diameter measured by high-speed magnetic resonance imaging as a biomarker for axonal loss in glaucomatous optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4223-4228. doi: 10.1167/iov.08-2683.
- Dai H., Mu K.T., Qi J.P., Wang C.Y. et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *Am J Neuroradiol.* 2011; 32(7):1347-1353. doi: 10.3174/ajnr.a2486.

References

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156:724-730. doi: 10.1111/aos.12203.
- Malihi M., Moura Filho E.R., Hodge D.O., Sit A.J. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2014; 121:134-141. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003.
- Broman A.T., Quigley H.A., West S.K., Katz J. et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(1):66-76. doi: 10.1167/iov.07-0866.
- Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R., Niziol L.M. et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009; 116(2):200-207. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051.
- Kingwell K. Alzheimer disease: Alzheimer disease biomarkers in healthy individuals can predict cognitive decline several years later. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(6):300. doi: 10.1038/nrneurol.2013.81.
- Shapira A.H.V., Olanow C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA.* 2004; 291(3):358-364. doi: 10.1001/jama.291.3.358.
- Khan A.O. Genetics of primary open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(5):347-355. doi: 10.1097/icu.0b013e32834922d2.
- Weber A.J., Chen H., Hubbard W.C., Kaufman P.L. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(6):1370-1379.
- Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L. et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(4):465-481. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00026-0.
- Chaturvedi N., Hedley-Whyte E.T., Dreyer E.B. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(2):182-188. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71283-8.
- Gupta N. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(6):674-678. doi: 10.1136/bjo.2005.086769.
- Alekseyev V.N., Gazizova I.R., Nikitin D.N., Tsubadzhii Y. et al. Primary open-angle glaucoma and degenerative changes in the central area of the visual analyzer. *Oftalmologičeskie vedomosti.* 2012; 5(3):23-28. (In Russ.).
- Erichiev V.P., Tumanov V.P., Panyushkina L.A., Fedorov A.A. Comparative analysis of morphological changes in the optic centers in patients with glaucoma and Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2014; 13(3):5-13. (In Russ.).
- Chan K.C., So K.F., Wu E.X. Proton magnetic spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88(1):65-70. doi: 10.1016/j.exer.2008.10.002.
- Boucard C.C., Hernowo A.T., Maguire R.P., Jansonius N.M. et al. Corneal changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain.* 2009; 132(7):1898-1906. doi: 10.1093/brain/awp119.
- Gupta N., Greenberg G., Noël de Tilly L., Gray B. et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(1):56-60. doi: 10.1136/bjo.2008.138172.
- Kashiwagi K., Okubo T., Tsukahara S. Association of magnetic resonance imaging of anterior optic pathway with glaucomatous visual field damage and optic disc cupping. *J Glaucoma.* 2004; 13(3):189-95. doi: 10.1097/00061198-200406000-00003.
- Lagreze W.A., Gaggli M., Weigel M., Schulte-Mönting J. et al. Retrobulbar optic nerve diameter measured by high-speed magnetic resonance imaging as a biomarker for axonal loss in glaucomatous optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4223-4228. doi: 10.1167/iov.08-2683.
- Dai H., Mu K.T., Qi J.P., Wang C.Y. et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *Am J Neuroradiol.* 2011; 32(7):1347-1353. doi: 10.3174/ajnr.a2486.

21. Hui E.S., Fu Q.L., So K.F., Wu E.X. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007; 4312-4315. doi: 10.1109/iembs.2007.4353290.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A., Melis M. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology.* 2009; 252(2):496-501. doi: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Engelhorn T., Michelson G., Waerntges S., Otto M. et al. Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *Sci World Journal.* 2012; 849632. doi: 10.1100/2012/849632.
24. Nucci C., Mancino R., Martucci A., Bolacchi F. et al. 3-T Diffusion tensor imaging of the optic nerve in subjects with glaucoma: correlation with GDx-VCC, HRT-III and Stratus optical coherence tomography findings. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(7):976-980. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301280.
25. El-Rafei A., Engelhorn T., Warntges S., Dorfner A. et al. A framework for voxel-based morphometric analysis of the optic radiation using diffusion tensor imaging in glaucoma. *Magn Reson Imaging.* 2011; 29(8):1076-1087. doi: 10.1016/j.mri.2011.02.034.
26. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S., El Rafei A. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 251(1):243-253. doi: 10.1007/s00417-011-1887-2.
27. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M., Dai J. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology.* 2013; 55(4):493-498. doi: 10.1007/s00234-013-1133-1.
28. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Новиков И.А. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике нейродегенеративных изменений зрительного пути при глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131(2):59-63. doi: 10.17116/oftalma2015131259-63.
29. Venderova K., Park D.S. Programmed cell death in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012; 2(8):a009365. doi: 10.1101/cshperspect.a009365.
30. Hickey M., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):255-265. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00021-6.
31. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18(1):39-57. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00014-7.
32. Quigley H.A., McKinnon S.J., Zack D.J., Pease M.E. et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(11):3460-3466.
33. Pease M.E., McKinnon S.J., Quigley H.A., Kerrigan-Baumrind L.A. et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(3):764-774.
34. Spalding K.L., Rush R.A., Harvey A.R. Target-derived and locally derived neurotrophins support retinal ganglion cell survival in the neonatal rat retina. *J Neurobiol.* 2004; 60(3):319-327. doi: 10.1002/neu.20028.
35. Arango-González B., Cellerino A., Kohler K. Exogenous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reverts phenotypic changes in the retinas of transgenic mice lacking the BDNF gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(3):1416-1422. doi: 10.1167/iovs.08-2244.
36. Mey J., Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. *Brain Res.* 1993; 602(2):304-317. doi: 10.1016/0006-8993(93)90695-j.
37. Meyer-Franke A., Kaplan M.R., Pfrieger F.W., Barres B.A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. *Neuron.* 1995; 15(4):805-819. doi: 10.1016/0896-6273(95)90172-8.
38. Weibel D., Kreutzberg G.W., Schwab M.E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents lesion-induced axonal die-back in young rat optic nerve. *Brain Res.* 1995; 679(2):249-254. doi: 10.1016/0006-8993(95)00238-1.
39. Omodaka K., Kurimoto T., Nakamura O., Sato K. et al. Artemin augments survival and axon regeneration in axotomized retinal ganglion cells. *J Neurosci Res.* 2014; 92(12):1637-1646. doi: 10.1002/jnr.23449.
40. Perigolo-Vicente R., Ritt K., Gonçalves-de-Albuquerque C.F., Castro-Faria-Neto H.C. et al. IL-6, A1 and A2aR: A crosstalk that modulates BDNF and induces neuroprotection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 449(4):477-482. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.036.
21. Hui E.S., Fu Q.L., So K.F., Wu E.X. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007; 4312-4315. doi: 10.1109/iembs.2007.4353290.
22. Garaci F.G., Bolacchi F., Cerulli A., Melis M. et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology.* 2009; 252(2):496-501. doi: 10.1148/radiol.2522081240.
23. Engelhorn T., Michelson G., Waerntges S., Otto M. et al. Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *Sci World Journal.* 2012; 849632. doi: 10.1100/2012/849632.
24. Nucci C., Mancino R., Martucci A., Bolacchi F. et al. 3-T Diffusion tensor imaging of the optic nerve in subjects with glaucoma: correlation with GDx-VCC, HRT-III and Stratus optical coherence tomography findings. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(7):976-980. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301280.
25. El-Rafei A., Engelhorn T., Warntges S., Dorfner A. et al. A framework for voxel-based morphometric analysis of the optic radiation using diffusion tensor imaging in glaucoma. *Magn Reson Imaging.* 2011; 29(8):1076-1087. doi: 10.1016/j.mri.2011.02.034.
26. Michelson G., Engelhorn T., Warntges S., El Rafei A. et al. DTI parameters of axonal integrity and demyelination of the optic radiation correlate with glaucoma indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 251(1):243-253. doi: 10.1007/s00417-011-1887-2.
27. Wang M.Y., Wu K., Xu J.M., Dai J. et al. Quantitative 3-T diffusion tensor imaging in detecting optic nerve degeneration in patients with glaucoma: association with retinal nerve fiber layer thickness and clinical severity. *Neuroradiology.* 2013; 55(4):493-498. doi: 10.1007/s00234-013-1133-1.
28. Eriчев V.P., Paniushkina L.A., Novikov I.A. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of visual pathway neurodegeneration in glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2015; 131(2):59-63. doi: 10.17116/oftalma2015131259-63. (In Russ.).
29. Venderova K., Park D.S. Programmed cell death in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012; 2(8):a009365. doi: 10.1101/cshperspect.a009365.
30. Hickey M., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):255-265. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00021-6.
31. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18(1):39-57. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00014-7.
32. Quigley H.A., McKinnon S.J., Zack D.J., Pease M.E. et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(11):3460-3466.
33. Pease M.E., McKinnon S.J., Quigley H.A., Kerrigan-Baumrind L.A. et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(3):764-774.
34. Spalding K.L., Rush R.A., Harvey A.R. Target-derived and locally derived neurotrophins support retinal ganglion cell survival in the neonatal rat retina. *J Neurobiol.* 2004; 60(3):319-327. doi: 10.1002/neu.20028.
35. Arango-González B., Cellerino A., Kohler K. Exogenous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reverts phenotypic changes in the retinas of transgenic mice lacking the BDNF gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(3):1416-1422. doi: 10.1167/iovs.08-2244.
36. Mey J., Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. *Brain Res.* 1993; 602(2):304-317. doi: 10.1016/0006-8993(93)90695-j.
37. Meyer-Franke A., Kaplan M.R., Pfrieger F.W., Barres B.A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. *Neuron.* 1995; 15(4):805-819. doi: 10.1016/0896-6273(95)90172-8.
38. Weibel D., Kreutzberg G.W., Schwab M.E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents lesion-induced axonal die-back in young rat optic nerve. *Brain Res.* 1995; 679(2):249-254. doi: 10.1016/0006-8993(95)00238-1.
39. Omodaka K., Kurimoto T., Nakamura O., Sato K. et al. Artemin augments survival and axon regeneration in axotomized retinal ganglion cells. *J Neurosci Res.* 2014; 92(12):1637-1646. doi: 10.1002/jnr.23449.
40. Perigolo-Vicente R., Ritt K., Gonçalves-de-Albuquerque C.F., Castro-Faria-Neto H.C. et al. IL-6, A1 and A2aR: A crosstalk that modulates BDNF and induces neuroprotection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 449(4):477-482. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.036.

41. Unoki K., LaVail M.M. Protection of the rat retina from ischemic injury by brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, and basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35:907-915.
42. Bartesaghi S., Marinovich M., Corsini E., Galli C.L. Erythropoietin: A novel neuroprotective cytokine. *Neurotoxicology.* 2005; 26(5): 923-928. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.016.
43. Fang J.H., Wang X.H., Xu Z.R., Jiang F.G. Neuroprotective effects of bis (7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci.* 2010; 11(1):31. doi: 10.1186/1471-2202-11-31.
44. Miguel-Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Cacabelos R., Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40) *Brain Res.* 2002; 958(1):210-221. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03731-9.
45. Brooks D.E., Garcia G.A., Dreyer E.B., Zurakowski D. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res.* 1997; 58(8):864-867.
46. Carter-Dawson L., Crawford M.L., Harwerth R.S., Smith E.L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:2633-2637.
47. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(3):299-305. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130295012.
48. Hare W.A., WoldeMussie E., Lai R.K., Ton H. et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(8):2625-2639. doi: 10.1167/iov.03-0566.
49. Danesh-Meyer H.V., Levin L.A. Neuroprotection: extrapolating from neurologic diseases to the eye. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(2):186-191. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.029.
50. Vorwerk C.K., Lipton S.A., Zurakowski D., Hyman B.T. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37:1618-1624.
51. Wang H., Carlier P.R., Ho W.L., Wu D.C. et al. Effects of bis(7)-tacrine, a novel anti-Alzheimer's agent, on rat brain AChE. *Neuroreport.* 1999; 10(4):789-793. doi: 10.1097/00001756-199903170-00023.
52. Blanpied T.A., Boeckman F.A., Aizenman E., Johnson J.W. Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. *J Neurophysiol.* 1997; 77(1):309-323. doi: 10.1152/jn.1997.77.1.309.
53. El-Remessy A.B., Khalil I.E., Matragoon S., Abou-Mohamed G. et al. Neuroprotective effect of (-) Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol.* 2003; 163(5):1997-2008. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63558-4.
54. Wang H.G., Pathan N., Ethell I.M., Krajewski S. et al. Ca²⁺-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of Bad. *Science.* 1999; 284(5412):339-343. doi: 10.1126/science.284.5412.339.
55. Huang W., Fileta J.B., Dobberfuhr A., Filippopolous T. et al. Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(34):12242-12247. doi: 10.1073/pnas.0505138102.
56. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: Progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.036.
57. Yamada H., Chen Y.N., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75-80. doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.072.
58. Osborne N.N., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. et al. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res. Bull.* 2004; 62(6):525-528. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00070-4.
59. Sawada A., Kitazawa Y., Yamamoto T., Okabe I. et al. Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1996; 103(2):283-288. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30703-3.
60. Koseki N., Araie M., Yamagami J., Shirato S. et al. Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma.* 1999; 8(2):117-123. doi: 10.1097/00061198-199904000-00006.
61. Koseki N., Araie M., Tomidokoro A., Nagahara M. et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):2049-2057.
41. Unoki K., LaVail M.M. Protection of the rat retina from ischemic injury by brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, and basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35:907-915.
42. Bartesaghi S., Marinovich M., Corsini E., Galli C.L. Erythropoietin: A novel neuroprotective cytokine. *Neurotoxicology.* 2005; 26(5): 923-928. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.016.
43. Fang J.H., Wang X.H., Xu Z.R., Jiang F.G. Neuroprotective effects of bis (7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci.* 2010; 11(1):31. doi: 10.1186/1471-2202-11-31.
44. Miguel-Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Cacabelos R., Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40) *Brain Res.* 2002; 958(1):210-221. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03731-9.
45. Brooks D.E., Garcia G.A., Dreyer E.B., Zurakowski D. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res.* 1997; 58(8):864-867.
46. Carter-Dawson L., Crawford M.L., Harwerth R.S., Smith E.L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:2633-2637.
47. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A., Podos S.M. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(3):299-305. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130295012.
48. Hare W.A., WoldeMussie E., Lai R.K., Ton H. et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(8):2625-2639. doi: 10.1167/iov.03-0566.
49. Danesh-Meyer H.V., Levin L.A. Neuroprotection: extrapolating from neurologic diseases to the eye. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(2):186-191. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.029.
50. Vorwerk C.K., Lipton S.A., Zurakowski D., Hyman B.T. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37:1618-1624.
51. Wang H., Carlier P.R., Ho W.L., Wu D.C. et al. Effects of bis(7)-tacrine, a novel anti-Alzheimer's agent, on rat brain AChE. *Neuroreport.* 1999; 10(4):789-793. doi: 10.1097/00001756-199903170-00023.
52. Blanpied T.A., Boeckman F.A., Aizenman E., Johnson J.W. Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. *J Neurophysiol.* 1997; 77(1):309-323. doi: 10.1152/jn.1997.77.1.309.
53. El-Remessy A.B., Khalil I.E., Matragoon S., Abou-Mohamed G. et al. Neuroprotective effect of (-) Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol.* 2003; 163(5):1997-2008. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63558-4.
54. Wang H.G., Pathan N., Ethell I.M., Krajewski S. et al. Ca²⁺-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of Bad. *Science.* 1999; 284(5412):339-343. doi: 10.1126/science.284.5412.339.
55. Huang W., Fileta J.B., Dobberfuhr A., Filippopolous T. et al. Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(34):12242-12247. doi: 10.1073/pnas.0505138102.
56. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: Progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1-11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.036.
57. Yamada H., Chen Y.N., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75-80. doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.072.
58. Osborne N.N., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. et al. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res. Bull.* 2004; 62(6):525-528. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00070-4.
59. Sawada A., Kitazawa Y., Yamamoto T., Okabe I. et al. Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1996; 103(2):283-288. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30703-3.
60. Koseki N., Araie M., Yamagami J., Shirato S. et al. Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma.* 1999; 8(2):117-123. doi: 10.1097/00061198-199904000-00006.
61. Koseki N., Araie M., Tomidokoro A., Nagahara M. et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):2049-2057.

62. Takayama J., Tomidokoro A., Ishii K., Tamaki Y. et al. Time course of the change in optic nerve head circulation after an acute increase in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9):3977–3985. doi: 10.1167/iov.03-0024.
63. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res.* 2006; 25(5):490–513. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
64. Lin M.T., Beal M.F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006; 443(7113):787–795. doi: 10.1038/nature05292.
65. Mizuno Y., Ikebe S.I., Hattori N., Nakagawa-Hattori Y.O. et al. Role of mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1271:265–274. doi: 10.1016/0925-4439(95)00038-6.
66. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2014; 39(8):823–829. doi: 10.3109/02713683.2011.556299.
67. Qu J., Kaufman Y., Washington I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(4):1814–1818. doi: 10.1167/iov.08-2656.
68. Zhang X., Tohari A.M., Marcheggiani F., Zhou X. et al. Therapeutic potential of co-enzyme Q10 in retinal diseases. *Curr Med Chem.* 2017; 24(39):4329–4339. doi: 10.2174/0929867324666170801100516.
69. Nakajima Y., Inokuchi Y., Nishi M., Shimazawa M. et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain Res.* 2008; 1226:226–233. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.026.
70. Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A., Mancino R. et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 82:397–406. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82022-8.
71. Russo R., Cavaliere F., Rombolà L., Gliozzi M. et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res.* 2008; 173:575–582. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01139-4.
72. Guo L., Cordeiro M.F. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. *Prog Brain Res.* 2008; 173:437–450. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01130-8.
73. Parisi V., Centofanti M., Gandolfi S., Marangoni D. et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(6):391–404. doi: 10.1097/IJG.0b013e318279b836.
74. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008; 5(4):167–177.
75. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016; 23;63(S03):S1–S73.
76. Alvarez-Sabin J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013; 3(4):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
77. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18:CD000269. doi: 10.1002/14651858.cd000269.pub2.
78. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology.* 1982; 8(6):289–296. doi: 10.1159/000117914.
79. Oshitari T., Fujimoto N., Adachi-Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport.* 2002; 13(6):2109–2111. doi: 10.1097/00001756-200211150-00023.
80. Schuettauf F., Rejdak R., Thaler S., Bolz S. et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res.* 2006; 83(5):1128–1134. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.021.
81. Pecori-Giraldi J., Virno M., Covelli G., Grechi G. et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol.* 1989; 13(1-2): 109–112. doi: 10.1007/bf02028649.
82. Virno M., Pecori-Giraldi J., Liguori A., de Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow up). *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(S232):56–57. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x.
62. Takayama J., Tomidokoro A., Ishii K., Tamaki Y. et al. Time course of the change in optic nerve head circulation after an acute increase in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9):3977–3985. doi: 10.1167/iov.03-0024.
63. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res.* 2006; 25(5):490–513. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
64. Lin M.T., Beal M.F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006; 443(7113):787–795. doi: 10.1038/nature05292.
65. Mizuno Y., Ikebe S.I., Hattori N., Nakagawa-Hattori Y.O. et al. Role of mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1271:265–274. doi: 10.1016/0925-4439(95)00038-6.
66. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2014; 39(8):823–829. doi: 10.3109/02713683.2011.556299.
67. Qu J., Kaufman Y., Washington I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(4):1814–1818. doi: 10.1167/iov.08-2656.
68. Zhang X., Tohari A.M., Marcheggiani F., Zhou X. et al. Therapeutic potential of co-enzyme Q10 in retinal diseases. *Curr Med Chem.* 2017; 24(39):4329–4339. doi: 10.2174/0929867324666170801100516.
69. Nakajima Y., Inokuchi Y., Nishi M., Shimazawa M. et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain Res.* 2008; 1226:226–233. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.026.
70. Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A., Mancino R. et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 82:397–406. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82022-8.
71. Russo R., Cavaliere F., Rombolà L., Gliozzi M. et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res.* 2008; 173:575–582. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01139-4.
72. Guo L., Cordeiro M.F. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. *Prog Brain Res.* 2008; 173:437–450. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01130-8.
73. Parisi V., Centofanti M., Gandolfi S., Marangoni D. et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(6):391–404. doi: 10.1097/IJG.0b013e318279b836.
74. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008; 5(4):167–177.
75. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016; 23;63(S03):S1–S73.
76. Alvarez-Sabin J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013; 3(4):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
77. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18:CD000269. doi: 10.1002/14651858.cd000269.pub2.
78. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology.* 1982; 8(6):289–296. doi: 10.1159/000117914.
79. Oshitari T., Fujimoto N., Adachi-Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport.* 2002; 13(6):2109–2111. doi: 10.1097/00001756-200211150-00023.
80. Schuettauf F., Rejdak R., Thaler S., Bolz S. et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res.* 2006; 83(5):1128–1134. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.021.
81. Pecori-Giraldi J., Virno M., Covelli G., Grechi G. et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol.* 1989; 13(1-2): 109–112. doi: 10.1007/bf02028649.
82. Virno M., Pecori-Giraldi J., Liguori A., de Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow up). *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(S232):56–57. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x.

83. Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M., Iester M. et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*. 2013; 29(4):219–226. doi: 10.1159/000350496.
84. Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L., Tanga L. et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(8):1327–1340. doi: 10.1007/s00417-015-3044-9.
85. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-51-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2005; 110(1):91–102. doi: 10.1007/s10633-005-7348-7.
86. Parisi V., Manni G., Colacino G., Bucci M.G. Cytidine-51-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(6):1126–1134. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90269-5.
87. Bylund D.B., Chacko D.M. Characterization of alpha2 adrenergic receptor subtypes in human ocular tissue homogenates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40:2299–2306.
88. Wheeler L.A., Gil D.W., WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):S290–S294. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00206-5.
89. Prokosch V., Panagis L., Volk G.F., Dermon C. et al. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:6688–6699. doi: 10.1167/iovs.09-4835.
90. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener*. 2011; 6(1):4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4.
91. Aung T., Oen F.T., Wong H.T., Chan Y.H. et al. Randomised controlled trial comparing the effect of brimonidine and timolol on visual field loss after acute primary angle closure. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(1):88–94. doi: 10.1136/bjo.88.1.88.
92. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R. et al. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: Results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(4):671–681. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
93. Liu B., Neufeld A.H. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia*. 2000; 30(2):178–186. doi: 10.1002/(sici)1098-1136(200004)30:2<178::aid-glia7>3.0.co;2-c.
94. Neufeld A.H., Hernandez M.R., Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(4):497–503. doi: 10.1001/archoph.1997.01100150499009.
95. Nucci C., Morrone L., Rombolà L., Nisticò R. et al. Multifaceted roles of nitric oxide in the lateral geniculate nucleus: From visual signal transduction to neuronal apoptosis. *Toxicol Lett*. 2003; 139(2-3):163–173. doi: 10.1016/s0378-4274(02)00430-7.
96. Hu Z., Du S. Pressure influence on mRNA and protein expression of inducible nitric oxide synthase in purified retinal ganglion cells of rats. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2002; 38:495–498.
97. Marsicano G., Moosmann B., Hermann H., Lutz B. et al. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: Role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002; 80(3):448–456. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00716.x.
98. Libby R.T., Howell G.R., Pang I.H., Savinova O.V. et al. Inducible nitric oxide synthase, Nos2, does not mediate optic neuropathy and retinopathy in the DBA/2J glaucoma model. *BMC Neurosci*. 2007; 8(1):108. doi: 10.1186/1471-2202-8-108.
99. Kasmala L.T., Ransom N.L., Conner J.R., McKinnon S.J. Oral administration of SC-51, a nitric oxide synthase inhibitor, does not protect optic nerve axons in a hypertensive rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45:904.
100. Nucci C., Martucci A., Giannini C., Morrone L.A. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye*. 2018; 32(5):938–945. doi: 10.1038/s41433-018-0050-2.
83. Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M., Iester M. et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*. 2013; 29(4):219–226. doi: 10.1159/000350496.
84. Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L., Tanga L. et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(8):1327–1340. doi: 10.1007/s00417-015-3044-9.
85. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-51-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2005; 110(1):91–102. doi: 10.1007/s10633-005-7348-7.
86. Parisi V., Manni G., Colacino G., Bucci M.G. Cytidine-51-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(6):1126–1134. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90269-5.
87. Bylund D.B., Chacko D.M. Characterization of alpha2 adrenergic receptor subtypes in human ocular tissue homogenates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40:2299–2306.
88. Wheeler L.A., Gil D.W., WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):S290–S294. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00206-5.
89. Prokosch V., Panagis L., Volk G.F., Dermon C. et al. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:6688–6699. doi: 10.1167/iovs.09-4835.
90. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener*. 2011; 6(1):4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4.
91. Aung T., Oen F.T., Wong H.T., Chan Y.H. et al. Randomised controlled trial comparing the effect of brimonidine and timolol on visual field loss after acute primary angle closure. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(1):88–94. doi: 10.1136/bjo.88.1.88.
92. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R. et al. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: Results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(4):671–681. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
93. Liu B., Neufeld A.H. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia*. 2000; 30(2):178–186. doi: 10.1002/(sici)1098-1136(200004)30:2<178::aid-glia7>3.0.co;2-c.
94. Neufeld A.H., Hernandez M.R., Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(4):497–503. doi: 10.1001/archoph.1997.01100150499009.
95. Nucci C., Morrone L., Rombolà L., Nisticò R. et al. Multifaceted roles of nitric oxide in the lateral geniculate nucleus: From visual signal transduction to neuronal apoptosis. *Toxicol Lett*. 2003; 139(2-3):163–173. doi: 10.1016/s0378-4274(02)00430-7.
96. Hu Z., Du S. Pressure influence on mRNA and protein expression of inducible nitric oxide synthase in purified retinal ganglion cells of rats. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2002; 38:495–498.
97. Marsicano G., Moosmann B., Hermann H., Lutz B. et al. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: Role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002; 80(3):448–456. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00716.x.
98. Libby R.T., Howell G.R., Pang I.H., Savinova O.V. et al. Inducible nitric oxide synthase, Nos2, does not mediate optic neuropathy and retinopathy in the DBA/2J glaucoma model. *BMC Neurosci*. 2007; 8(1):108. doi: 10.1186/1471-2202-8-108.
99. Kasmala L.T., Ransom N.L., Conner J.R., McKinnon S.J. Oral administration of SC-51, a nitric oxide synthase inhibitor, does not protect optic nerve axons in a hypertensive rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45:904.
100. Nucci C., Martucci A., Giannini C., Morrone L.A. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye*. 2018; 32(5):938–945. doi: 10.1038/s41433-018-0050-2.

Поступила / Received / 05.05.2018