

Обоснование нейропротекции при глаукоме

Аветисов С.Э., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель¹;

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы¹;

Яременко Т.В., аспирант кафедры глазных болезней².

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Для цитирования: Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):85-94.

Резюме

Глаукома — это хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, характеризующаяся изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и вследствие этого дефектами полей зрения. Известно, что у некоторых пациентов с глаукомой гибель ГКС продолжается несмотря на нормальные показатели внутриглазного давления (ВГД). Нейропротекция является одним из наиболее перспективных направлений лечения глаукомы. Направлена на предотвращение гибели ганглиозных клеток сетчатки при нормотензивной глаукоме. В зависимости от характера повреждающих факторов и механизмов противодействия им нейропротекция бывает прямая и непрямая, или опосредованная. К непрямой нейропротекции относят снижение ВГД и улучшение гемодинамики. При этом нейропротекторы прямого действия подразделяются на первичные и вторичные. Препараты прямого нейропротекторного действия, такие как антагонисты NMDA-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, обладают защитными свойствами для сетчатки, а именно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва, блокируя основные факторы повреждения клеток,

являющиеся следствием развития ишемии и связанные с ней, увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, ионов кальция. Вторичные нейропротекторы направлены на более отсроченные механизмы гибели нейронов. К этой группе относятся такие препараты, как: экстракт гинкго билоба, антиоксиданты, антиглаукомные препараты с нейротрофическими свойствами (бримонидин, бетаксолол, ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов), пептидные биорегуляторы. Снижение ВГД по-прежнему является основным средством лечения глаукомы. Вопрос об альтернативных методах, снижающих ВГД и направленных на предотвращение дальнейшего прогрессирования, остается важным. Большие надежды возлагаются на нейропротекцию, которая демонстрирует результативность в предотвращении гибели ГКС, независимо от ВГД. В данной статье представлен широкий выбор препаратов, обладающих нейропротекторным действием и применяемых при глаукоме в комплексе с целевым лечением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, нейропротекция, ганглиозные клетки сетчатки, внутриглазное давление.

ENGLISH

Rationale for neuroprotection in glaucoma

AVETISOV S.E., Academician of RAN, Scientific Director¹;

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department¹;

YAREMENKO T.V., Postgraduate student².

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Avetisov S.E., Eriчев V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):85-94.

Для контактов:

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

Поступила в печать: 21.11.2018

Received for publication: November 21, 2018

Abstract

Glaucoma is a chronic progressive optic neuropathy, characterized by changes in the optic nerve head (cup) and ganglion cell complex (GCC) loss that lead to field of vision defects. In some patients GCC loss progresses despite intraocular pressure (IOP) level normalization. Today neuroprotection is one of the most promising trends in glaucoma treatment. It is directed at GCC loss prevention in patients with normal-tension glaucoma. Neuroprotection can be direct or indirect, depending on the nature of damaging factors and counteraction mechanisms. Indirect neuroprotection includes IOP level decrease and hemodynamics improvement. Direct neuroprotection can be primary and secondary. Such pharmaceutical groups as NMDA-receptor antagonists and calcium-channel blockers have a direct neuroprotective action. They protect retinal neurons and optic nerve head fibers by blocking the main ischemic cell damage factors and moderate ischemia-associated

increase of lipid peroxidation products, free radicals and calcium ions concentration. Secondary neuroprotection drugs influence the delayed neuronal death mechanisms. They include Ginkgo biloba, antioxidants, neurotrophic drugs (Brimonodone, Betaxolol, carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues) and peptide bioregulators. IOP level decrease still remains the main means of glaucoma treatment. One of the questions of considerable substance in IOP lowering achievement is the elaboration of alternative methods aimed at further progression prevention. Based on the latest research, neuroprotective medicine shows promise in GCC loss prevention despite the actual IOP level. This article presents information on a wide range of neuroprotective drugs used in complex glaucoma treatment.

KEYWORDS: glaucoma, neuroprotection, ganglion cell complex, intraocular treatment.

1.1 Современные представления о патогенезе глаукомного поражения

Глаукома — одна из основных причин необратимой слепоты во всем мире [1, 2]. Распространённость заболевания, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), неуклонно растёт. По прогнозам экспертов, к 2020 г. число больных глаукомой может возрасти до 79,6 млн человек [3].

Глаукома является мультифакторным заболеванием с неясной этиологией и до конца не изученным патогенезом. По версии Европейского глаукомного общества, глаукома — это хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, которая объединяет группу заболеваний с характерными изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и слоя нервных волокон сетчатки при отсутствии другой офтальмопатологии [4].

Этиологически выделяют следующие клинические разновидности глаукомы: врожденную, первичную и вторичную. Врожденная глаукома генетически детерминирована или обусловлена заболеваниями в период эмбрионального развития или родов. Она проявляется в первые три года жизни. Первичная глаукома имеет мультифакториальные причины развития. Вторичная глаукома является следствием болезней глаза или общих заболеваний, имеющих офтальмологические проявления.

Классификационная форма глаукомы определяется анатомическим строением угла передней камеры (открытоугольная или закрытоугольная). Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) может протекать как с высоким, так и с низким внутриглазным давлением (ВГД). По разным данным, до 60% пациентов страдают так называемой нормотензивной глаукомой [5].

Основной триадой признаков глаукомы являются: (1) периодически или постоянно повышенное внутриглазное давление (ВГД); вследствие данного

признака происходит (2) атрофия зрительного нерва (экскавация), гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС); (3) характерные изменения поля зрения. Известно, что патогенетическими этапами глаукомного процесса являются [6, 7]:

- нарушение оттока водянистой влаги из передней камеры вследствие ретенции;
- повышение ВГД выше индивидуального уровня;
- нарушение органной и тканевой гемодинамики, развитие ишемии тканей диска зрительного нерва вследствие гипоксии и реперфузии;
- механическое воздействие на волокна зрительного нерва в деформируемой решетчатой пластинке;
- апоптоз ганглиозных клеток сетчатки, в том числе из-за нарушения аксоплазматического тока в нервных волокнах;
- развитие глаукомной оптической нейропатии с характерным повреждением зрительного нерва и сетчатки, снижение/распад зрительных функций.

Вследствие прогрессирования апоптического процесса при глаукоме происходит поражение ядер латеральных колленчатых тел и зрительной коры. Считается доказанным участие в патогенезе ПОУГ многочисленных факторов, но повышенный уровень офтальмотонуса по-прежнему рассматривается основным. Повышенное ВГД способствует появлению необратимых признаков структурного повреждения головки зрительного нерва, таких как истончение нейроретинального пояса, экскавация ДЗН и секторальное истончение слоя нервных волокон сетчатки [8]. Рассматривая другие факторы, можно предположить (и на то есть основания), что развитие окислительного стресса из-за повышенного уровня таких свободных радикалов и цитотоксических агентов, как синглетный кислород, гидроперекиси, продукты перекисного окисления липидов, супероксид-анион (O_2^-), в первую очередь влияет на структуры, участвующие в образовании

зрительного нерва. Известно, что наиболее ранние патологические изменения при глаукоме развиваются в митохондриях аксонов ГКС. И как следствие этого — структурное повреждение и апоптоз клеток. Многими исследованиями было показано, что именно митохондрии аксонов ГКС должны быть точкой приложения раннего нейропротекторного лечения. В процессе окислительного стресса значительно возрастает концентрация межклеточного нейротрансмиттера глутамата. Увеличение его концентрации и взаимодействие с NMDA-рецепторами приводит к глутаматной эксайтотоксичности и апоптозу ГКС. Данные патологические явления усугубляются изменениями, происходящими в окружающих тканях, вызванными активацией глиальных клеток, прежде всего астроцитов. Подобного рода процессы участвуют в «ремоделировании тканей». Многие исследования показали, что именно ремоделирование лежит в основе изменений решетчатой мембраны и формировании глаукомной экскавации диска зрительного нерва (ДЗН).

Активированные астроциты также участвуют в образовании оксида азота (NO), который легко проникает посредством диффузии в окружающие ткани, включая аксоны. В условиях одновременно усиления образования O_2^- в аксонах создаются условия для синтеза токсичной молекулы — пероксинитрита (OONO⁻). Пероксинитрит диффундирует вдоль аксонов вглубь сетчатки, тем самым также участвуя в апоптозе ганглиозных клеток, а проникновение пероксинитрита в зону коры головного мозга приводит к потере клеток в наружных колоччатых телах. Важно заметить, что активация астроцитов происходит в результате механического сдавления аксонов как высоким давлением, так и в результате ишемии, особенно при глаукоме с нормальным давлением. Реперфузионные механизмы, а также связанные с ними механизмы повреждения включаются как при флюктуации повышенного ВГД, когда происходит сбой ауторегуляции кровообращения в тканях глаза (выражено при глаукоме с высоким давлением), так и при небольшом колебании ВГД в случае нормотензивной глаукомы, при которой, кроме этого, имеет место сосудистая дисрегуляция. Данное явление может объяснять, почему отсутствует строгая грань между нормотензивной глаукомой и глаукомой с высоким давлением. В связи с данной концепцией патологических механизмов можно понять схожесть формирования глаукомного поражения с исходом в глаукомную оптическую нейропатию (ГОН). Чем ниже уровень ВГД, при котором происходит патологическое глаукомное поражение или его прогрессирование, тем более значительна патогенетическая роль сосудистой дисрегуляции в патогенезе ГОН и тем более значительной становится роль нейропротекторной терапии.

1.2 Нейропротекция при ГОН

Термин «нейропротекция» заимствован из неврологии. Под нейропротекторной терапией понимают мероприятия, направленные на предотвращение каскада реакций, приводящих к поражению нейронов. Применительно к глаукоме — это защита нейронов сетчатки и нервных волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов.

Современные исследования механизмов развития ГОН обнаруживают много общего с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) дегенеративного характера, например, с болезнью Альцгеймера, а также с хронической ишемией головного мозга [9]. С этим связано также и то, что многие препараты, успешно применяемые в неврологии, все чаще находят свое применение при ГОН.

В зависимости от характера повреждающих факторов и механизмов противодействия им нейропротекция бывает прямой и непрямой. К непрямой нейропротекции относят снижение ВГД и улучшение гемодинамики [10]. Нейропротекторы прямого действия подразделяются на первичные и вторичные.

1.3 Препараты прямого нейропротекторного действия

Препараты прямого нейропротекторного действия обладают защитными свойствами сетчатки, а именно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва, блокируя основные факторы повреждения клеток, являющиеся следствием развития ишемии и связанные с ней увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), свободных радикалов, ионов кальция.

Первичные нейропротекторы

Антагонисты NMDA-рецепторов

Индукированная глутаматом токсичность имеет общий патогенетический механизм в широком разнообразии нейродегенеративных заболеваний [11–13]. Нейротоксическое действие глутамата на ГКС было показано во многих исследованиях сетчатки как *in vitro* [14], так и *in vivo* [15]. Это влияние глутамата на ганглиозные клетки сетчатки происходит через взаимодействие с глутаматными рецепторами при его повышенной внеклеточной концентрации и при состоянии возбужденных рецепторов ГКС [16]. Однако исследования показали, что при нормальных условиях гомеостатические механизмы предотвращают сверхэкспрессию рецепторов [17]. Эксцитотоксичность, вызванная глутаматом, развивается тогда, когда уровень внеклеточного глутамата возрастает [18]. Накопление избыточного глутамата приводит к чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов, что в свою очередь вызывает внутриклеточный приток кальция, приводящий

к активации каскадного комплекса, который «атакует» компоненты клетки, вызывая ее гибель с образованием свободных радикалов [19]. Вследствие этого происходит усиление апоптоза [20–22]. В эксперименте было показано, что после резкого повышения ВГД наблюдается увеличение уровня внутриглазного глутамата [23]. Кроме того, при анализе состава стекловидной жидкости у собак с глаукомой, а также экспериментальных моделей глаукомы у обезьян и в глаукомных глазах человека были выявлены высокие уровни глутамата [24, 25]. Однако есть исследования [26], указывающие на нормальный уровень глутамата в стекловидном теле обезьян с экспериментальной глаукомой. Эти наблюдения основаны на ингибировании глутаматной активности, модуляции NMDA-рецепторов как важной стратегии нейропротекции [26]. В связи с этим потенциально перспективными с точки зрения нейропротекторного действия рассматривают ингибиторы NMDA-рецепторов.

Одним из представителей данной группы является мемантин, который является избирательным, неконкурентным блокатором NMDA-рецепторов [27]. В исследованиях на крысах для оценки влияния глутамата и его ингибитора (мемантина) на ганглиозные клетки сетчатки было выявлено, что одновременное введение мемантина с низкой дозой глутамата приводило к частичному защитному эффекту против токсичности последнего. А введение одного мемантина свидетельствовало о большей выживаемости ганглиозных клеток [28]. И хотя первые доклинические исследования оказались многообещающими [20, 29, 30], III фаза рандомизированного двойного маскированного, плацебо-контролируемого клинического исследования, проведенного для проверки эффективности мемантина как нейропротективного агента при глаукоме, не обнаружила значительного эффекта в сохранении зрительной функции при глаукоме [25]. Эти и другие наблюдения подтвердили ограниченную эффективность применения мемантина с нейропротекторной целью при глаукоме [24].

Рассматриваются и другие блокаторы NMDA-рецепторов, требующие дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

Блокаторы кальциевых каналов

Нейротоксический эффект взаимодействия глутамата с NMDA-рецепторами опосредуется чрезмерным притоком ионов кальция в нервные клетки, приводящим к их гибели [31]. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов (БКК) представляются рациональной практикой нейропротекции при глаукоме. БКК теоретически предотвращают гибель клеток, которая вызвана притоком Ca^{++} , и, благодаря улучшению местного кровотока в ишемических тканях, приводят к индуцированию вазодилатации [32].

Различные блокаторы кальциевых каналов, такие как иганидипин, нимодипин, ломеризин, коринфар, по данным различных исследований, проведенных в эксперименте и клинике, показали их способность значительно увеличивать жизнеспособность ГКС при гипоксии [33].

Клинические наблюдения по применению других препаратов этой группы также свидетельствуют об их эффективности. При этом подтверждается их минимальное влияние на системное кровяное давление [87]. В рандомизированном клиническом исследовании было показано, что они улучшают периметрические показатели и глазное кровообращение у пациентов с нормотензивной глаукомой (НТГ) а также замедляют ухудшение контрастной чувствительности [34–36].

Но есть и отрицательная сторона применения БКК при глаукоме. Существуют опасения, что БКК могут увеличить кровоток в глазу, но при этом могут повлиять на ауторегуляцию в системе кровообращения ДЗН, особенно во время острого повышения ВГД [37–40]. Следует иметь в виду, что пероральный прием БКК при системной гипертензии, снижая артериальное давление, может повлечь снижение кровотока ДЗН, снизить перфузионное давление, что следует рассматривать как фактор риска прогрессирования глаукомы [39].

Вторичные нейропротекторы

Антиоксиданты

Многими исследованиями подтверждена роль окислительного стресса в патогенезе глаукомы [41]. Получены убедительные данные о низком уровне антиоксидантов [42] в тканях и биологических жидкостях (камерная влага). Свидетельством этому являются работы по исследованию трабекулярной ткани, внутриглазной жидкости и плазмы крови пациентов с глаукомой, показавшие снижение роли прооксидантной системы, повышение биологически активных цитотоксических агентов (активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов и т. п.) (Бунин А.Я., Trepatti и др.) С учетом этих обстоятельств роль антиоксидантов в защите тканей глаза от повреждающего действия цитотоксических агентов значительна.

Антиоксиданты, входящие в комплексное лечение глаукомы, относятся к прямым вторичным нейропротекторам, прерывающим отсроченные механизмы патологического процесса. Чаще всего в офтальмологической практике с целью антиоксидантной терапии применяют Гистохром, Эмоксипин, Эрисод, Токофелол, Визомитин, природные антиоксиданты.

Гистохром — является одним из наиболее высокоактивных антиоксидантов, антигипоксантов, а также антигеморрагическим препаратом. Международное непатентованное название (МНН) —

пентагидроксиэтилнафтохинон. Обладает способностью связывать (хелатирует) ионы переменновалентных металлов (железа, меди), являющихся катализаторами окислительных процессов в различных биосистемах. Таким образом, выполняя роль «перехватчика» свободных радикалов, скапливающихся в зоне ишемического повреждения ткани, как показали многоцентровые исследования, гистохром способен нейтрализовать основные катализаторы неферментного процесса перекисного окисления мембранных липидов. Обладая синергетическим эффектом в присутствии фосфолипидов, увеличивает свои антиоксидантные свойства. Способствует предотвращению слипания эритроцитов и тромбоцитов, оказывая этим антиагрегантное действие [43].

Эмоксипин — средство, наряду с гистохромом обладающее антиоксидантной активностью, способствует положительной динамике или стабилизации зрительных функций при ГОН. Он ингибирует процесс перекисного окисления липидов, используется для лечения различных офтальмологических заболеваний. Препарат характеризуется ретинопротекторным и дополнительным фибринолитическим эффектом. Эмоксипин, обладающий антиагрегантным, антигипоксантным, ангиопротекторным корректирующим микроциркуляции действием, рекомендуется для лечения различных глазных заболеваний, в том числе и глаукомы.

Эрисод — антиоксидантное средство, оказывает антигипоксическое, противовоспалительное и антицитолитическое действие. Является эндогенным акцептором свободных кислородных радикалов, избыточное накопление которых в клетке приводит к развитию кислородзависимых патологических процессов (гипоксия, воспаление, интоксикация). Нормализует протекающие с участием свободных радикалов кислорода окислительные процессы и предупреждает разрушение биомембран клеток, связанное с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Токоферол — витамин Е, является мощным природным антиоксидантом, его наиболее распространенной и биологически активной формой является альфа-токоферол. Были выявлены специфические регуляторные эффекты витамина Е. В разных моделях показано, что сосудистая дисфункция сетчатки, вызванная гипергликемией, может быть предотвращена альфа-токоферолом через путь диахилглицерол-протеинкиназы С. Антиоксидантные свойства токоферолов представляют большой практический интерес [44]. Во многих исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано антипролиферативное действие витамина Е [45, 46]. Токоферол ингибирует не только образование свободных радикалов, но и активность тирозинкиназы в индуцированных тканевым плазминогенным активатором первичных человеческих фибробластах или клетках HL-60.

Визомитин — антиоксидант, в основе которого является мощный природный суперантиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид.

Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) является производным пластохинона, который через линкерную цепь (СЮ) связан с остатком трифенилфосфина. ПДТФ в низких (наномолярных) концентрациях проявляет высокую антиоксидантную активность. Также оказывает стимулирующее действие на процесс слезопродукции, эпителизации, способствует повышению стабильности слезной пленки.

В структуре SkQ1 к Скулачев-иону с помощью линкера (цепочки из 10 атомов углерода) присоединен растительный антиоксидант пластохинон. Физика функционирования мембран митохондрий и необычные свойства «ионов Скулачева» направляют SkQ1 точно во внутренний полумембранный слой внутренней мембраны митохондрий.

Расположение SkQ1 в мембране митохондрий принципиально важно. Именно там должны быть перехвачены активные формы кислорода, образующиеся при дыхании, именно там после взаимодействия с АФК анион-радикал SkQ может быть снова восстановлен комплексами электрон-транспортной цепи.

По существу, встраивание SkQ в мембрану митохондрий обеспечивает направленное изменение свойств этой природной структуры, принципиально повышая ее устойчивость к активным формам кислорода.

По данным исследований было выявлено, что концентрация SkQ1 внутри митохондрий превышает наличие концентрации в его внеклеточной среде в 2×10^8 раз, что дает нам возможность с большой эффективностью предотвратить процессы свободно-радикального окисления и достичь желаемого терапевтического эффекта при минимальных дозах [47].

Экстракт *ginkgo biloba* является природным антиоксидантом. Используют экстракт гинкго билобы 761 (EGb761). Были показаны его полезные свойства при когнитивных нарушениях и деменции у пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями [31], а так как глаукому можно отнести к этой категории заболеваний, были сформулированы показания для приема этого антиоксиданта и при глаукоме.

В результате проведенных исследований была рекомендована эффективная и безопасная дозировка применения экстракта гинкго билобы [48] у пациентов с глаукомой нормального давления и/или у пациентов с глаукомой высокого давления, но с нормализованным офтальмотонусом и прогрессированием глаукомного процесса [49].

Нейротрофические факторы

Известно нарушение аксонального транспорта и в экспериментальных моделях глаукомы у обезьян, и при глаукоме у человека [6, 50, 51].

Эти результаты показывают, что прерывание ретроградной подачи трофического фактора к ганглиозным клеткам сетчатки может играть роль в их гибели, наблюдаемой при глаукомной оптической нейропатии [52, 53]. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что применение этих факторов может увеличить выживаемость поврежденных ганглиозных клеток сетчатки [54, 55].

Наиболее обсуждаемым является нейротрофический фактор мозга (англ. BDNF), имеющий особое значение для функции ганглиозных клеток сетчатки и их выживаемости [56]. Было показано, что BDNF был эффективен в предотвращении индуцированных поражений аксонов зрительного нерва крысы. При этом подчеркивается, что BDNF оказывает избирательное влияние на механизмы, ответственные за выживание аксонов зрительного нерва [57].

Многие считают нарушение поставок BDNF к ганглиозным клеткам сетчатки фактором, способствующим прогрессированию глаукомного процесса [52]. Экспериментальные исследования на модели глаукомы у крыс показали защитный эффект интравитреальной инъекции BDNF [57]. Quigley et al. предложили оптимальную дозу интравитреальной инъекции BDNF, которая составляет 0,01 мг на миллилитр объема стекловидного тела и обнаружили, что более повышенное количество интравитреальной дозы уменьшает защитный эффект BDNF на ГКС в эксперименте [52].

Другой трофический фактор, исследованный на экспериментальных моделях, — это цилиарный нейротрофический фактор человека (ЦНТФ), который также показал нейротрофический эффект по отношению к ганглиозным клеткам сетчатки. Одна инъекция белка ЦНТФ в стекловидное тело [58] способствовала выживанию ГКС. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований нейротрофических факторов, клинические исследования, подтверждающие эффективность препаратов данной группы, до настоящего времени еще не проводились.

Антиглаукомные препараты с нейропротективными свойствами

Антиглаукомные препараты гипотензивного действия рассматриваются прежде всего как прямые нейропротекторы. Они выполняют эту роль тогда, когда обеспечивают достижение индивидуального уровня ВГД, минимизируют его суточные колебания и способствуют повышению комплаентности. Кроме этого, более детальное изучение механизма действия антиглаукомных препаратов позволило сделать заключение о прямом нейропротекторном действии ряда из них.

Альфа-2 агонисты (бримонидин)

Было высказано предположение, что бримонидин может предотвратить гибель ГКС путем прямого взаимодействия с альфа2-адренергическими

рецепторами, что приводит к уменьшению накопления внеклеточного глутамата и блокаде NMDA-рецепторов. Считается, что этот защитный эффект не зависит от уровня ВГД [59-61]. Но следует признать это утверждение спорным. Хотя есть единичные работы, свидетельствующие о значительной выживаемости ГКС при подкожной инъекции бримонидина в условиях высокого ВГД [62]. Авторы этого исследования приводят морфологические подтверждения научных результатов. Факт участия гемодинамических расстройств в патогенезе глаукомы неоспорим. И в этой связи тем более интересны результаты исследования в рамках протокола “Low tension Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS)”. В течение более 4-х лет у 190 пациентов с нормотензивной глаукомой оценивали нейропротекторный эффект бримонидина в сравнении с тимололом [63]. Это исследование показало, что бримонидин улучшил зрительные функции (по данным периметрии) в 55% случаев против 29% в группе пациентов, получавших тимолол [64].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы — наиболее часто назначаемые препараты для снижения ВГД. Среди них бетаксолол (единственный селективный бета-блокатор) обладает нейропротекторным действием. Но проведенные экспериментальные исследования выявили очевидное прямое нейропротекторное действие бетаксолола, снижающее действие ишемического фактора глутаматной эксайтотоксичности. Это объясняется тем, что бетаксолол выступает как блокатор кальциевых каналов и прямо воздействует на глутамат. Но до настоящего времени еще не проводилось крупных клинических исследований, посвященных сравнительной нейропротективной роли бета-блокаторов. На основании имеющихся данных можно предположить большее нейропротекторное действие бетаксолола в сравнении с тимололом [29].

Ингибиторы карбоангидразы

Во многих экспериментальных, а затем и клинических исследованиях было показано, что глазные формы ингибиторов карбоангидразы (ИКА) обладают комбинированным действием: снижают ВГД и оказывают нейропротекторный эффект [17]. При местном использовании ИКА было отмечено их влияние на улучшение глазного кровообращения [19]. Снижение офтальмотонуса и улучшение гемодинамики под действием бринзоламида и дорзоламида приводило к сохранению и повышению зрительных функций по сравнению с тимололом [65].

Аналоги простагландинов

Хорошо известно, что в настоящее время глазные формы аналогов простагландинов относятся к наиболее эффективным гипотензивным средствам, применяемым для местного гипотензивного лечения глаукомы.

Такие препараты, как латанопрост, травопрост, тафлупрост, биматопрост, усиливают увеосклеральный отток, тем самым уменьшая ВГД. Латанопрост оказывает, кроме этого, нейропротекторное действие, препятствуя возникновению индуцированной различными факторами гипоксии и развитию апоптоза. Этот желаемый эффект должен быть подкреплен рядом крупных клинических исследований, посвященных нейропротективному эффекту простагландинов [66-69].

Пептидные биорегуляторы

В конце XVIII века физиологом Броун-Секаром впервые была предпринята попытка использовать эндогенные физиологически активные вещества для лечения различных заболеваний. Он использовал экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. В дальнейшем для лечения различных заболеваний начали применять вещества полипептидной природы, полученные из различных органов и тканей (головного и костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, легких, печени, вилочковой железы, сетчатки и др.). Эти вещества получили название пептидных биорегуляторов. Независимо от того, из каких органов и тканей они были получены, пептидные биорегуляторы влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, состояние системы гомеостаза, перекисное окисление липидов и другие защитные и физиологические реакции организма. Это действие выражено в разной степени и зависит от различных факторов. Препараты, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани.

Изучение возможности применения нейропептидов в офтальмологии началось в 1987 г. В настоящее время в офтальмологической практике используют Ретиналамин, производства ООО «Герофарм», Россия.

Препарат Ретиналамин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с молекулярной массой не более 10 000 Да. Согласно

инструкции по медицинскому применению, препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов. Препарат показан при ряде патологий сетчатки, а также при первичной открытоугольной глаукоме с нормализованным ВГД.

Ряд клинических исследований Ретиналамина показал положительную динамику данных периметрии по числу скотом и суммарной границы поля зрения, увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки в различные сроки после терапии [65, 70-77].

Заключение

Имеющиеся знания все более очевидно свидетельствуют о том, что глаукома представляет собой сложное многофакторное заболевание, которое вызывает необратимую атрофию зрительного нерва как результат объединенного действия многих патогенетических механизмов, включающих не только ВГД, но и нарушение ауторегуляции, ишемию, дефицит нейротрофического фактора, эксайтотоксичность, окислительный стресс, опосредованные действием глутамата, и многие другие факторы. Снижение ВГД по-прежнему будет основным подходом к лечению глаукомы. Вопрос об альтернативных методах, снижающих ВГД, направленных на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания, остается важным. Основываясь на новых исследованиях, большие надежды возлагаются на нейропротекцию, задачей которой является предотвращение гибели ГКС в условиях нормализованного ВГД.

Литература

1. 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.
2. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 887–888.
3. Resnikoff S. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 844–851.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Part 1 Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(4): 1–72.
5. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med.* 2003; 49(1): 90–95.

References

1. 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.
2. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 887–888.
3. Resnikoff S. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 844–851.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Part 1 Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(4): 1–72.
5. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med.* 2003; 49(1): 90–95.

6. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2014; 15(4): 188-193.
7. The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care. Ed. Schacknow P.N., Samples J.R. New York: Springer-Verlag; 2010.
8. Dielemans I. et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994; 101(11):1851-1855.
9. Haefliger I.O., Fleischhauer J.C., Flammer J. In glaucoma, should enthusiasm about neuroprotection be tempered by the experience obtained in other neurodegenerative disorders? *Eye Lond Engl*. 2000; 14(Pt 3B): 464-472.
10. Levin L.A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1):98-101.
11. Osborne N.N. et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1): 102-128.
12. Salt T., Cordeiro M. Glutamate excitotoxicity in glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2006; 20(6):730-732.
13. Miguel-Hidalgo J.J. et al. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). *Brain Res*. 2002; 958(1): 210-221.
14. Levy D.I., Lipton S.A. Comparison of delayed administration of competitive and uncompetitive antagonists in preventing NMDA receptor-mediated neuronal death. *Neurology*. 1990; 40(5): 852-852.
15. Sisk D.R., Kuwabara T. Histologic changes in the inner retina of albino rats following intravitreal injection of monosodium L-glutamate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985; 223(5):250-258.
16. Osborne N.N. et al. Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(8):980-986.
17. Garcia-Campos J. et al. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. *Histol Histopathol*. 2007; 22(12): 1399-1411.
18. Naskar R., Dreyer E.B. New horizons in neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):250-255; discussion S273-276.
19. Sucher N.J., Lipton S.A., Dreyer E.B. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*. 1997; 37(24):3483-3493.
20. Fang J.H. et al. Neuroprotective effects of bis(7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci*. 2010; 11:31.
21. Kapin M.A. et al. Neuroprotective effects of eliprodil in retinal excitotoxicity and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(6): 1177-1182.
22. Brooks D.E. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res*. 1997; 58(8):864-867.
23. Dreyer E.B. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol Chic*. 1960. 1996; 114(3):299-305.
24. Carter-Dawson L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(8):2633-2637.
25. Lipton S.A. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48 (Suppl 1):38-46.
26. Guo L. et al. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):626-633.
27. Lipton S.A. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci*. 1993; 16(12):527-532.
28. Vorwerk C.K. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(8):1618-1624.
29. Lagrèze W.A. et al. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39(6):1063-1066.
30. Hare W.A. 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.
6. Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Y.G. Effect of Retinalamin usage in patients with compensated primary open-angle glaucoma. *RMJ. Journal of Clinical Ophthalmology*. 2014; 15(4): 188-193. (In Russ.).
7. The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care. Ed. Schacknow P.N., Samples J.R. New York: Springer-Verlag; 2010.
8. Dielemans I. et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994; 101(11):1851-1855.
9. Haefliger I.O., Fleischhauer J.C., Flammer J. In glaucoma, should enthusiasm about neuroprotection be tempered by the experience obtained in other neurodegenerative disorders? *Eye Lond Engl*. 2000; 14(Pt 3B): 464-472.
10. Levin L.A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1):98-101.
11. Osborne N.N. et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1): 102-128.
12. Salt T., Cordeiro M. Glutamate excitotoxicity in glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2006; 20(6):730-732.
13. Miguel-Hidalgo J.J. et al. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). *Brain Res*. 2002; 958(1): 210-221.
14. Levy D.I., Lipton S.A. Comparison of delayed administration of competitive and uncompetitive antagonists in preventing NMDA receptor-mediated neuronal death. *Neurology*. 1990; 40(5): 852-852.
15. Sisk D.R., Kuwabara T. Histologic changes in the inner retina of albino rats following intravitreal injection of monosodium L-glutamate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985; 223(5):250-258.
16. Osborne N.N. et al. Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(8):980-986.
17. Garcia-Campos J. et al. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. *Histol Histopathol*. 2007; 22(12): 1399-1411.
18. Naskar R., Dreyer E.B. New horizons in neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):250-255; discussion S273-276.
19. Sucher N.J., Lipton S.A., Dreyer E.B. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*. 1997; 37(24):3483-3493.
20. Fang J.H. et al. Neuroprotective effects of bis(7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci*. 2010; 11:31.
21. Kapin M.A. et al. Neuroprotective effects of eliprodil in retinal excitotoxicity and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(6): 1177-1182.
22. Brooks D.E. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res*. 1997; 58(8):864-867.
23. Dreyer E.B. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol Chic*. 1960. 1996; 114(3):299-305.
24. Carter-Dawson L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(8):2633-2637.
25. Lipton S.A. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48 (Suppl 1):38-46.
26. Guo L. et al. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):626-633.
27. Lipton S.A. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci*. 1993; 16(12):527-532.
28. Vorwerk C.K. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(8):1618-1624.
29. Lagrèze W.A. et al. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39(6):1063-1066.
30. Hare W.A. 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.

31. Stout A.K. et al. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci.* 1998; 1(5):366–373.
32. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1–11.
33. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
34. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
35. Koseki N. 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.
36. Koseki N. 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.
37. Langham M.E. Ocular blood flow and vision in healthy and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38:161–S168.
38. Prunte C., Orgül S., Flammer J. Abnormalities of microcirculation in glaucoma: facts and hints. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998; 9(2):50–55.
39. Tielsch J.M. et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(2):216–221.
40. Takayama J. 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.
41. Izzotti A., Bagnis A., Saccà S.C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006; 612(2):105–114.
42. Ferreira S.M. et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(1):62–69.
43. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П. Препарат гистохром для офтальмологии. Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2004; 3.
44. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog Lipid Res.* 2000; 39(3):231–255.
45. Tran K., Chan A.C. R-alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim Biophys Acta.* 1990; 1043(2):189–197.
46. Chatelain E. et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity by tocopherols and tocotrienols. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1176(1–2):83–89.
47. Антоненко Ю.Н. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения 1. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. *Биохимия.* 2008; 73(12):1589–1606.
48. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007(2):. CD003120.
49. Ghiso J.A. et al. Alzheimer's disease and glaucoma: mechanistic similarities and differences. *J Glaucoma.* 2013; 22(5):36–38.
50. Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2):221–235.
51. Saccà S.C. et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol. Chic. Ill* 1960. 2005; 123(4):458–463.
52. Eckert A. et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGB 761. *Ann N Y Acad. Sci.* 2005; 1056:474–485.
53. Quaranta L. et al. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2003; 110(2):359–362; discussion 362–364.
54. Guo X. et al. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1):110–116.
55. Le Bars P.L., Kastelan J. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba extract. *Public Health Nutr.* 2000; 3(4):495–499.
56. Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor supports the survival of cultured rat retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1986; 6(10):3031–3038.
57. Sawai H. et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 stimulate growth of axonal branches from regenerating retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1996; 16(12):3887–3894.
31. Stout A.K. et al. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci.* 1998; 1(5):366–373.
32. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1–11.
33. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
34. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
35. Koseki N. 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.
36. Koseki N. 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.
37. Langham M.E. Ocular blood flow and vision in healthy and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38:161–S168.
38. Prunte C., Orgül S., Flammer J. Abnormalities of microcirculation in glaucoma: facts and hints. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998; 9(2):50–55.
39. Tielsch J.M. et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(2):216–221.
40. Takayama J. 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.
41. Izzotti A., Bagnis A., Saccà S.C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006; 612(2):105–114.
42. Ferreira S.M. et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(1):62–69.
43. Mischenko N.P., Fedoreyev S.A., Dogadova L.P. The drug histochrome for ophthalmology. *Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences.* 2004; 3. (In Russ.).
44. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog Lipid Res.* 2000; 39(3):231–255.
45. Tran K., Chan A.C. R-alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim Biophys Acta.* 1990; 1043(2):189–197.
46. Chatelain E. et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity by tocopherols and tocotrienols. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1176(1–2):83–89.
47. Antonenko Y.N. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and in vitro studies. *Biochemistry.* 2008; 73(12):1589–1606. (In Russ.).
48. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007(2):. CD003120.
49. Ghiso J.A. et al. Alzheimer's disease and glaucoma: mechanistic similarities and differences. *J Glaucoma.* 2013; 22(5):36–38.
50. Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2):221–235.
51. Saccà S.C. et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol. Chic. Ill* 1960. 2005; 123(4):458–463.
52. Eckert A. et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGB 761. *Ann N Y Acad. Sci.* 2005; 1056:474–485.
53. Quaranta L. et al. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2003; 110(2):359–362; discussion 362–364.
54. Guo X. et al. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1):110–116.
55. Le Bars P.L., Kastelan J. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba extract. *Public Health Nutr.* 2000; 3(4):495–499.
56. Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor supports the survival of cultured rat retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1986; 6(10):3031–3038.
57. Sawai H. et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 stimulate growth of axonal branches from regenerating retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1996; 16(12):3887–3894.

58. 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.
59. Donello J.E. et al. Alpha2-adrenoreceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296(1):216–223.
60. Kalapesi F.B., Coroneo M.T., Hill M.A. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):758–763.
61. Yoles E., Wheeler L.A., Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(1):65–73.
62. Lambert W.S. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6(1):4.
63. Krupin T. et al. 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.
64. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD006539.
65. Абизгильдина Г.Ш. Опыт комбинированного лечения глаукомной оптической нейропатии. *Медицинский Вестник Башкортостана.* 2014; 9(2).
66. Pease M.E. et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(5): 2194–2200.
67. Liu B., Neufeld A.H. Nitric oxide synthase-2 in human optic nerve head astrocytes induced by elevated pressure in vitro. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(2):240–245.
68. Neufeld A.H., Sawada A., Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96(17):9944–9948.
69. Geyer O. et al. Nitric oxide synthase inhibitors protect rat retina against ischemic injury. *FEBS Lett.* 1995; 374(3):399–402.
70. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2014; 2:108–112.
71. Егоров Е.А. Нейропротекторы в лечении ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2015; 3:154–159.
72. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома.* 2006; 2:43–47.
73. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая Офтальмология.* 2014; 14(4):188–193.
74. Ильина С.Н., Ломаник И.Ф., Логош С.М., Шавловская Т.В. Ретиналамин в нейропротекторной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология Восточная Европа.* 2012; 4:96–101.
75. Мазунин И.Ю. Результаты применения нейроретинапротектора “Ретиналамин” после лазерной трабекулопластики при лечении компенсированной первичной открытоугольной глаукомы. *Медицинский Альманах.* 2014; 1(31):69–73.
76. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Сравнительный анализ эффективности различных методов нейропротекторной терапии больных первичной стабилизированной глаукомой в далекозашедшей стадии. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(2):84–92–92.
77. Рожко Ю.И., Марченко Л.Н., Чилд Н.А. и др. Нейроретинапротекторное действие кортексина и ретиналамина в терапии открытоугольной глаукомы. *Проблемы здоровья и экологии.* 2010; 3(25).
58. 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.
59. Donello J.E. et al. Alpha2-adrenoreceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296(1):216–223.
60. Kalapesi F.B., Coroneo M.T., Hill M.A. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):758–763.
61. Yoles E., Wheeler L.A., Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(1):65–73.
62. Lambert W.S. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6(1):4.
63. Krupin T. et al. 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.
64. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD006539.
65. Abizgildina G. Sh.. Combined treatment of glaucomatous optic neuropathy. *Medical Bulletin Bashkortostan.* 2014; 9 (2). (In Russ.).
66. Pease M.E. et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(5): 2194–2200.
67. Liu B., Neufeld A.H. Nitric oxide synthase-2 in human optic nerve head astrocytes induced by elevated pressure in vitro. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(2):240–245.
68. Neufeld A.H., Sawada A., Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96(17):9944–9948.
69. Geyer O. et al. Nitric oxide synthase inhibitors protect rat retina against ischemic injury. *FEBS Lett.* 1995; 374(3):399–402.
70. Egorov E.A., Brezhnev A.Yu., Egorov A.E. Neuroprotection in glaucoma: current opportunities and future prospects. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2014; 2:108–112. (In Russ.).
71. Egorov E.A. Neuroprotection with POU. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2015; 3:154–159. (In Russ.).
72. Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O. The results of retinalamin in patients with open-angle prime glaucoma. *Glaucoma.* 2006; 2:43–47. (In Russ.).
73. Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Yu.G. Effect of Retinalamin usage in patients with compensated primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2014; 14(4):188–193. (In Russ.).
74. Ilyina S.N., Lomanik I.F., Logosh S.M., Shavlovskaya T.V. Retinalamine of neuroprotection primary therapy patients open-angle glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe.* 2012; 4:96–101. (In Russ.).
75. Mazunin I.Yu. The results of the use of the retinalamin neuroretinaprotector after laser trabeculoplasty in case of formal primary open-angle glaucoma. *J. Medical Almanac.* 2014; 1(31):69–73. (In Russ.).
76. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Comparative analysis of the effectiveness of various methods of neuroprotective therapy in patients with primary stabilized glaucoma in the advanced stage. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2016; 15(2):84–92. (In Russ.).
77. Rozhko Yu.I. Marchenko L.N., Child N.A. et al. Neuroretin-protective effect of cortixin and retinalamin in the treatment of open-angle glaucoma. *Problems of Health and Ecology.* 2010; 3(25). (In Russ.).

Поступила / Received / 21.11.2018