

УДК 617.7-007.681-085

ИНГИБИТОРЫ RHO-КИНАЗЫ — НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ МЕСТНОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., старший научный сотрудник отдела глаукомы;

САФОНОВА Д.М., врач-офтальмолог, аспирант.

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

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

Резюме

В литературном обзоре описывается новый класс гипотензивных препаратов, снижающих офтальмотонус путем прямого действия на трабекулярный отток — ингибиторов Rho-киназы. Упоминается важная роль актин-миозиновой системы и сократительной способности тканей дренажной системы в резистентности оттоку внутриглазной жидкости, а также влияние на него расслабления трабекулярной сети вследствие напрямую действующих на актин-миозиновую систему селективных ингибиторов Rho-киназы. Перечисляются представители ингибиторов Rho-киназы, находящиеся на стадии клинических исследований: Rhopressa™ (фаза III, «Aerie Pharmaceuticals», США), Roclatan™, AR-12286 (фаза II, «Aerie Pharmaceuticals», США), K-115 (фаза III, «Kowa

Pharmaceutical», Япония), AMA0076 (фаза II, «Amakem Therapeutics», Бельгия). Представлены механизмы действия ингибиторов Rho-киназы, такие как расслабляющее действие на трабекулярную сеть, понижение эписклерального венозного давления, а также опосредованное ингибирование синтеза внутриглазной жидкости. Также в обзоре приводится описание преходящих умеренных побочных эффектов приведенных препаратов в виде конъюнктивальной гиперемии. Дан краткий обзор клинических исследований, проведенных на лабораторных животных и пациентах, в том числе сравнения эффективности с аналогами простагландинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, гипотензивная терапия, ингибиторы Rho-киназы, Rhopressa.

ENGLISH

RHO-KINASE INHIBITORS — NEW TOPICAL HYPOTENSIVE DRUGS IN THE GLAUCOMA TREATMENT

PETROV S.YU., Ph.D, Senior Research Associate of the Glaucoma Department¹;

SAFONOVA D.M., M.D., post-graduate student¹.

¹The Scientific Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119435.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

This review presents ROCK inhibitors — a new family of hypotensive drugs that lower intraocular pressure by enhancing trabecular outflow. It mentions a crucial role of the actin-myosin contractile system in resisting the aqueous humor outflow, and describes the effect that selective Rho-kinase inhibitors have on trabecular system contraction, laxation and, consequently, on the outflow volume. The article also enumerates several Rho-kinase inhibitors that are currently in the pipeline, such as Rhopressa™ (Phase III, “Aerie Pharmaceuticals”, USA), Roclatan™, AR-12286 (Phase II, “Aerie Pharmaceuticals”,

USA), K-115 (Phase III, “Kowa Pharmaceutical”, Japan), AMA0076 (Phase II, “Amakem Therapeutics”, Belgium). The review provides a short description of their mechanisms of action, such as the relaxation of trabecular meshwork that leads to increased outflow, mediated decrease in fluid production and lowering of episcleral venous pressure. It also describes the transient moderate adverse reactions, and gives a brief recount of conducted clinical trials of the new drugs.

KEYWORDS: glaucoma, hypotensive therapy, ROCK inhibitors, Rhopressa.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

Лаукома — группа заболеваний глаза, при которых ведущим симптомом является повышение внутриглазного давления (ВГД), преимущественно вызванное нарушением оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). Таким образом, основной задачей терапии глаукомы является снижение офтальмотонуса. Современные гипотензивные лекарственные средства можно разделить на две группы: препараты, уменьшающие продукцию водянистой влаги и улучшающие ее отток. Угнетение продукции ВГЖ, с одной стороны, способствует нормализации ВГД, а с другой, снижает циркуляцию питательных веществ, потенцируя дистрофические процессы [1-2]. Возможно, именно поэтому большую популярность завоевали препараты, стимулирующие отток жидкости — аналоги простагландинов. До настоящего времени именно они в максимальной степени отвечали большинству требований, предъявляемых к гипотензивным средствам: длительная и стойкая эффективность, хорошая переносимость, низкий уровень побочных эффектов, удобство применения. Однако их мишенью является увеосклеральный тракт, отвечающий за 5-15% оттока ВГЖ. В то время как одним из ведущих путей оттока жидкости является трабекулярный, служащий, по данным А.В. Золотарева, посредником и для увеосклерального тока [3].

В последнее время в литературе обсуждается появление нового класса гипотензивных препаратов, снижающих офтальмотонус путем повышения трабекулярного оттока — ингибиторов Rho-киназы (ROCK) [4-7].

Структура и функционирование дренажной системы глаза

Согласно ряду гистологических исследований, трабекулярный аппарат глаза содержит элементы, сходные с гладкомышечной тканью [5, 8-12]. В клетках трабекулярной сети и шлеммова канала обнаружена высокоорганизованная актин-миозиновая система, отвечающая за сократительные процессы в гладкомышечной ткани. Динамика актин-миозиновой системы играет важную роль в изменениях формы клеток, их объема и связей с соседними клетками и внеклеточным матриксом [13-14].

Также у пациентов с глаукомой во внутриглазной жидкости было выявлено по сравнению с нормальной повышение уровня эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста ТФР-β2, влияющих на сокращение тканей, что позволяет предположить важную роль сократительной способности тканей дренажной системы и обновления внеклеточного матрикса в регуляции резистентности оттоку ВГЖ [15-20].

Согласно исследованиям, препараты, влияющие на форму клеток, их сократимость, межклеточные контакты, адгезию клеток и структуру внекле-

точного матрикса, также влияют и на отток ВГЖ [21-22]. Сокращение и расслабление трабекулярной сети (ТС), согласно последним данным, является одним из основных факторов, обеспечивающих регуляцию оттока ВГЖ по шлеммову каналу. Сокращение трабекулы ведет к понижению внутриглазного оттока, и наоборот, её расслабление увеличивает отток ВГЖ. Расслабление трабекулярной сети вследствие напрямую действующих на актин-миозиновую систему препаратов дополняется их действием на актиновый цитоскелет, при котором, предположительно, расширяются не только пространства между клетками внутренней стенки шлеммова канала и остальными отделами трабекулы, но и сами межклеточные пространства (рис. 1) [23-27].

Ингибиторы Rho-киназы в снижении внутриглазного давления

Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) принадлежит к серин-треониновым протеинкиназам и является эффектором гуанозин трифосфата Rho-семейства, играющим важную роль в вышеперечисленных процессах посредством влияния на актиновый цитоскелет клетки [28-31]. Селективные ингибиторы Rho-киназы оказывают расслабляющее действие на трабекулярную сеть, которое может сопровождаться улучшением основной части оттока ВГЖ [32-34]. Задачей разработки новых лекарств стало синтезирование селективно действующего вещества, не влияющего на другие виды протеинкиназ, сходных с ROCK по строению, но радикально отличающихся по действию [35-37].

На сегодняшний день разработкой нового класса лекарств занимаются несколько крупных фармакологических компаний. Некоторые из ингибиторов ROCK находятся на стадии успешных клинических исследований:

- Rhopressa™ (фаза III, «Aerie Pharmaceuticals», США); Roclatan™, AR-12286 (фаза II, «Aerie Pharmaceuticals», США);
- K-115 (фаза III, «Kowa Pharmaceutical», Япония);
- AMA0076 (фаза II, «Amakem Therapeutics», Бельгия).

Другие ингибиторы ROCK: Y-39983/SNJ-1656/RKI-983 (фаза II, «Senju», Япония, и «Novartis Pharmaceuticals», Швейцария), а также INS-117548 (фаза I, «Inspire Pharmaceuticals», США) еще далеки от клинического применения из-за недостаточной эффективности и переносимости препаратов [38-39].

Исследование вещества DE-104 (фаза I/II, «Santen Pharmaceuticals» и «Ube Industries», Япония) было прекращено в 2010 г., поскольку не принесло желаемых клинических результатов [40].

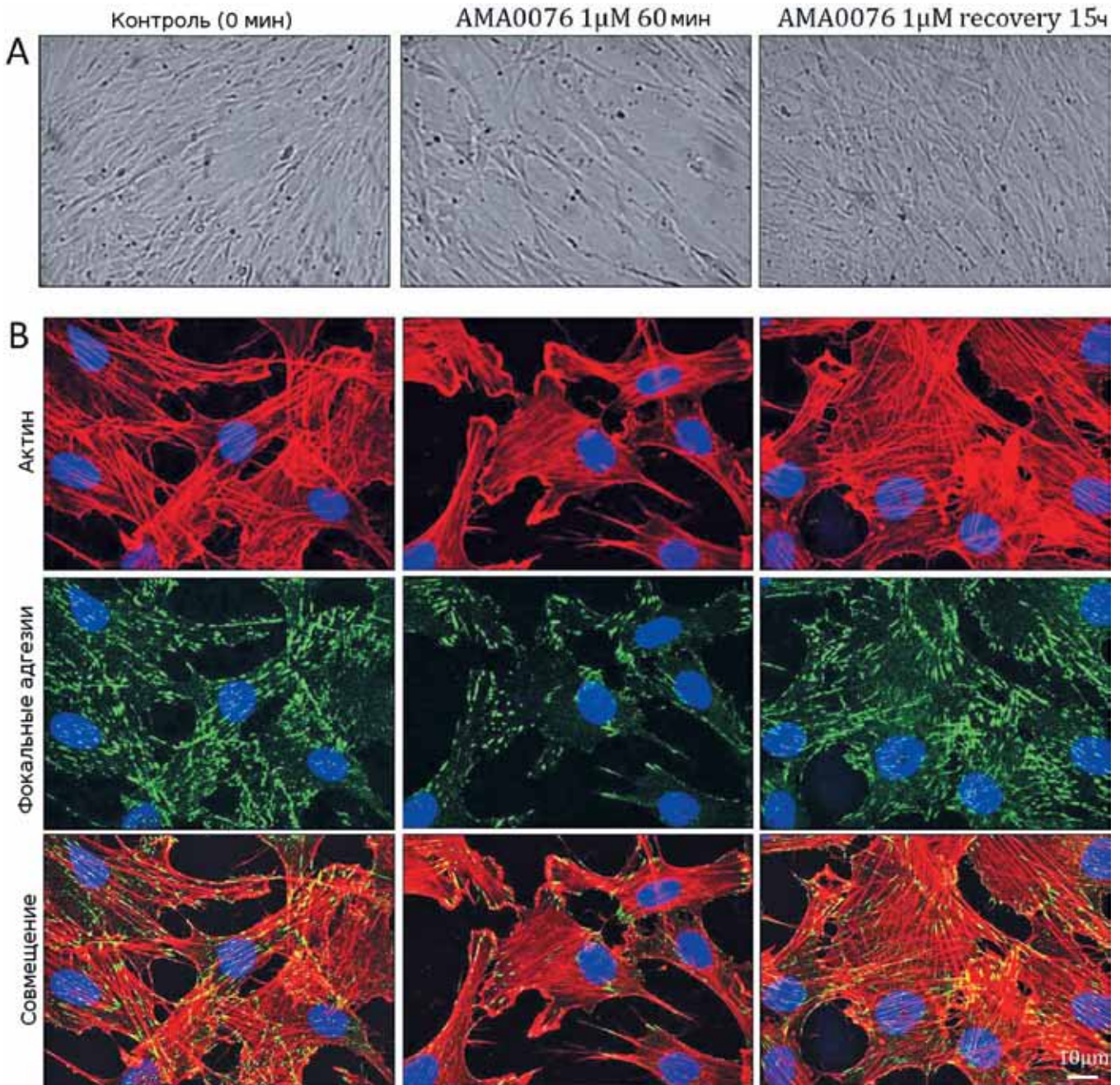


Рис. 1. А — влияние ингибитора Rho-киназы AMA0076 на морфологию клеток трабекулы. Обработка клеток трабекулярной сети раствором AMA0076 в течение 60 мин. привела к их сокращению и истончению. Возвращение к стандартным морфологическим характеристикам наблюдалось через 15 ч после отмены ингибитора Rho-киназы. В — изменения в структуре актиновых волокон и фокальных адгезий в клетках после обработки клеток AMA0076. В норме (1В, левая колонка) актиновые филаменты собираются в пучки, упорядоченно прикрепленные к местам, где клеточная мембрана тесно контактирует с компонентами межклеточного матрикса (местам фокальной адгезии). После обработки клеток AMA0076 наблюдалось рассредоточение актиновых пучков и передислокация их прикрепления с мест фокальной адгезии на периферию клеток (1В, средняя колонка). Все изменения структуры и цитоскелета являлись обратимыми и возвращались в норму через 15 ч после прекращения обработки клеток AMA0076 (1В, правая колонка) (S. Van de Velde et al. [54])

Тройное действие Rhopressa™

Механизмы действия:

1. Ингибирование ROCK увеличивает отток через трабекулярную сеть.
2. Ингибирование переносчика норэпинефрина (NET) снижает продукцию внутриглазной жидкости.
3. Ингибирование ROCK снижает эписклеральное венозное давление



Рис. 2. Действие препарата Rhopressa™. Переведено из источника с сайта <http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1337553/000119312514136220/d707759dex991.htm>

Одним из немногих веществ, перешедших на III стадию клинических испытаний, является препарат так называемого тройного действия Rhopressa™ (ранее известный как AR-13324, «Aerie Pharmaceuticals», США), предлагаемый к применению 1 раз в день. В гипотензивном действии Rhopressa™ выделяют три различных механизма действия (рис. 2):

- 1) ингибирование ROCK, увеличивающее отток напрямую через трабекулярную сеть;
- 2) ингибирование переносчика норэпинефрина (NET), снижающее продукцию ВГЖ;
- 3) снижение эписклерального венозного давления, являющегося важной составляющей конечного ВГД (подробно механизм действия не изучен).

Согласно II фазе клинических исследований, проведенных «Aerie Pharmaceuticals», Rhopressa™ может представлять конкуренцию как аналогам простагландинов, так и иным гипотензивным препаратам, благодаря хорошему гипотензивному эффекту, отсутствию системных эффектов и низкому

уровню местных побочных реакций. Во время IIb фазы клинических исследований применение Rhopressa™ 1 раз в сутки снижало ВГД на 14 и 28 сутки в среднем на 6,2 и 5,7 мм рт.ст. соответственно. Предположительно, эффект Rhopressa™ при высоком офтальмотонусе сравним или может превышать эффект гипотензивных средств, не относящихся к аналогам простагландинов. В то же время эффект Rhopressa™ у пациентов с незначительным или средним уровнем ВГД сравним или даже превышает эффект аналогов простагландина за счет влияния на эписклеральное венозное давление.

Известно, что уровень офтальмотонуса формируется в зависимости от двух компонентов: перфузионного давления, отражающего сопротивление трабекулярного и увеосклерального путей оттока, и эписклерального венозного давления (ЭВД), отражающего сопротивление эписклеральных вен оттоку ВГЖ. Поскольку ЭВД носит относительно неизменный характер и равняется ≈10 мм рт.ст., у пациентов с незначительной или умеренной

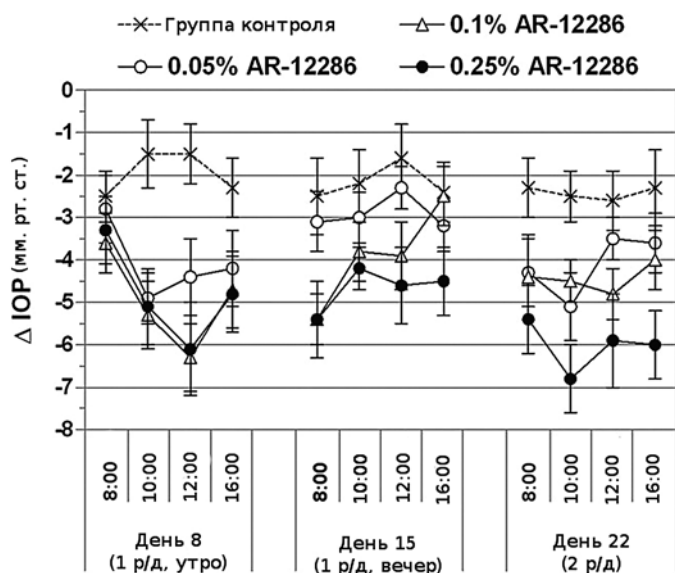


Рис. 3. Суточные колебания у пациентов с офтальмогипертензией после инстилляций различных концентраций раствора ингибитора Rho-киназы AR-12286 (мм рт.ст.) (Williams R.D. et al. [49])

офтальмогипертензией ЭВД в гораздо большей степени влияет на уровень ВГД [41-43]. Таким образом, лекарственные средства, направленные исключительно на снижение перфузионного давления, такие как аналоги простагландинов, будут наиболее эффективны у пациентов со значительной офтальмогипертензией и менее эффективны при незначительном или умеренном повышении ВГД.

Во время IIb фазы клинических испытаний Rhoressa™, благодаря влиянию на ЭВД, продемонстрировала способность эффективно снижать офтальмотонус при различном уровне офтальмогипертензии.

Также в ходе клинических исследований Rhoressa™ показала отсутствие системных побочных эффектов (фаза I), в том числе со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, присущих β-адреноблокаторам. В рамках фазы IIab было проведено исследование переносимости препарата на 209 пациентах. Единственным местным побочным эффектом была легкая или умеренная гиперемия глаза, сопровождающая применение практически всех ингибиторов ROCK [44-47].

«Aerie Pharmaceuticals» также собирается представить препарат Roclatan™ — фиксированную комбинацию Rhoressa™ и латанопроста. Если Roclatan™ успешно пройдет оставшиеся клинические исследования и будет одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США), он станет первым гипотензивным препаратом, комбинирующим все известные на сегодняшний день механизмы понижения ВГД, в том числе совмещающим

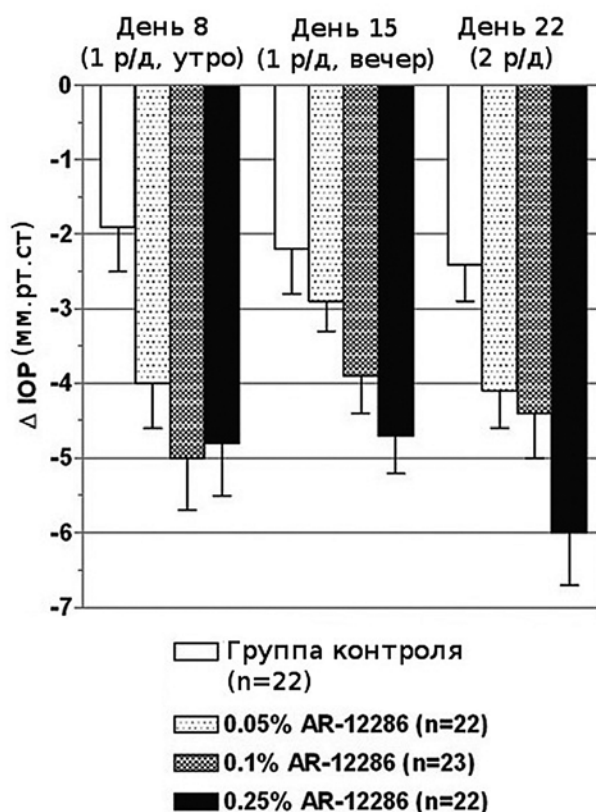


Рис. 4. Общее снижение ВГД у пациентов с офтальмогипертензией после инстилляций различных концентраций раствора ингибитора Rho-киназы AR-12286 (мм рт.ст.) (Williams R.D. et al. [49])

действие на трабекулярный и увеосклеральный пути оттока. В рамках фазы IIb клинических исследований Roclatan™ при применении 1 раз в день достиг гипотензивного эффекта, превышающего эффекты его компонентов по отдельности. В исследовании участвовали 297 пациентов с ВГД, находящемся в диапазоне 22-36 мм рт.ст. На 29 сутки исследования среднее ВГД у пациентов снизилось с 25,1 до 16,5 мм рт.ст. (на 34%), что на 2 мм рт.ст. превышало максимальное действие латанопроста. Применение Roclatan™, как и его компонентов по отдельности, не вызывало нежелательных системных реакций, а местные побочные эффекты сводились к легкой гиперемии [44].

Еще один проходящий испытания препарат AR-12286 («Aerie Pharmaceuticals», США), согласно заявлениям компании, обладает высокой специфической активностью против ROCK, в 5 раз превышающей по специфичности своего конкурента Y-39983/SNJ-1656/RKI-983 («Senju» и «Novartis»). Местное применение 0,6% раствора AR-12286 снижало ВГД у приматов с нормальным уровнем ВГД, увеличивая трабекулярный отток. В рамках исследования эффективности и безопасности нового препарата компания исследовала местное

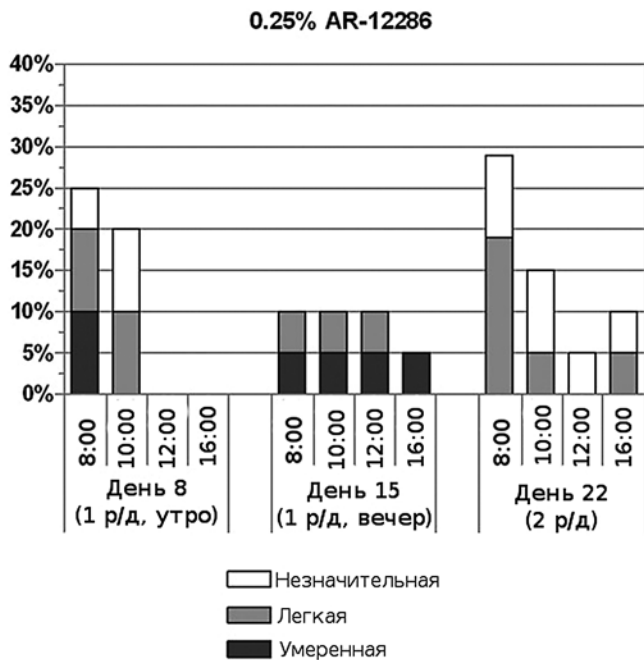


Рис. 5. Выраженность гиперемии у пациентов с офтальмогипертензией после инстилляций оптимальной концентрации (0,25%) раствора AR-12286 по данным биомикроскопии (Williams R.D. et al. [49])

применение у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией 0,05, 0,1 и 0,25% растворов AR-12286, применяемых 1 и 2 раза в день в течение 3 недель. AR-12286 снижал ВГД на 4,4-6,8 мм рт.ст. (на 28%) при инстилляциях 0,25% раствора препарата 2 раза в день (рис. 3 и 4).

Единственным побочным эффектом, как и в случае с другими ингибиторами ROCK, была локальная гиперемия от незначительной до умеренной степени, длящаяся до 4 ч (рис. 5). Несмотря на сопоставимую с латанопростом эффективность и достаточно высокую селективность AR-12286, долгосрочная переносимость и отдаленные эффекты его применения пока неизвестны [48-49].

Следующий представитель группы ингибиторов ROCK, K-115, разрабатываемый японской компанией «Kowa», во II фазе клинических испытаний не достиг эффективности аналогов простагландина [50]. В рамках рандомизированных исследований оптимальной дозировки K-115 210 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией получали одну из трех дозировок (0,1, 0,2 и 0,4%) 2 раза в день в течение 8 недель. Признанная оптимальной дозировка 0,4% снижала ВГД на 3,1 мм рт.ст. спустя 8 ч. после инстилляций. Для сравнения, аналоги простагландина снижают ВГД на 6-8 мм рт.ст. Конъюнктивальная гиперемия, самый распространенный побочный эффект ингибиторов ROCK, наблюдалась у 32 (65,3%) из 49 пациентов, принимавших K-115 в дозировке 0,4%.

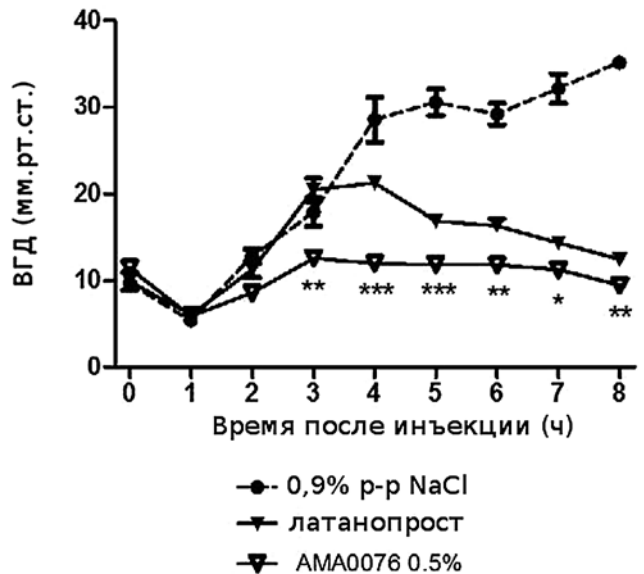


Рис. 6. Сравнение эффективности AMA0076 и латанопроста у кроликов с офтальмогипертензией. Инстилляцию AMA0076 совершалась сразу после, через 3 и 6 ч после создания гипертензивной модели посредством внутриглазного введения вискоэластика. Инстилляцию латанопроста производилась накануне вечером (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$, в сравнении с латанопростом соответственно). Дополнительно представлена линия колебаний ВГД у пациентов группы контроля (0,9% раствор NaCl) (Van de Velde S. et al. [54])

Гиперемия развивалась вскоре после инстилляций и существенно снижалась через 1½ ч [51]. В настоящее время клинические исследования перешли в III фазу. Компания «Kowa» рассчитывает, что лекарство будет доступно как для монотерапии, так для комбинированной терапии с аналогами простагландинов или β -блокаторами [52].

Препарат AMA0076 бельгийской компании «Amakem Therapeutics» успешно прошел экспериментальное исследование на кроликах. При сравнении эффективности и выраженности побочных эффектов с латанопростом и другим ингибитором Rho-киназы Y-39983, AMA0076 превзошел по эффективности аналогов простагландина (рис. 6), в то время как выраженность гиперемии при его применении была меньше, чем у Y-39983 (рис. 7). На сегодняшний день препарат проходит II фазу клинических исследований [53-54].

Выводы

В настоящее время ведутся разработки нового класса местных гипотензивных средств для терапии глаукомы, действие которых основано на ингибировании регуляторного фермента Rho-киназы. Различные ингибиторы ROCK способны оказывать расслабляющее действие на трабекулярную сеть,

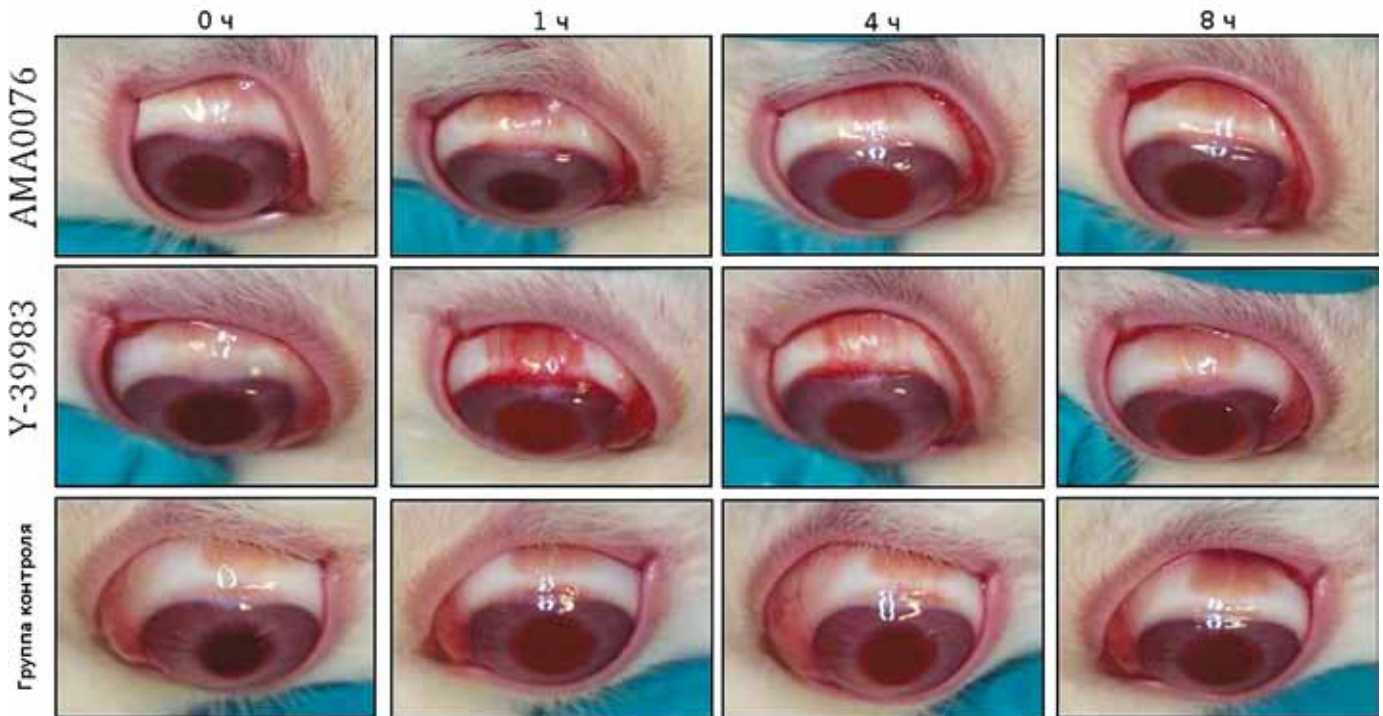


Рис. 7. Гиперемия у новозеландских кроликов до и через 1, 4 и 8 ч после инстиляции ингибиторов Rho-киназы AMA0076, Y-39983 и в группе контроля (Van de Velde S. et al. [54])

улучшая отток внутриглазной жидкости, понижать эписклеральное венозное давление, а также опосредованно ингибировать синтез ВГЖ. Предварительные результаты клинических исследований ингибиторов ROCK и их комбинаций с аналогами простагландинов F2a демонстрируют хорошую гипотензивную эффективность и преходящие умеренные побочные эффекты в виде конъюнктивальной гиперемии.

Литература/References

1. Нестеров А.П. Глаукома М.: Медицина, 1995. 256. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995. 256 p. (In Russ.)].
2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(3):4–11. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S., Blum E.A., Brezhnev A.Yu., Volkov E.N., Gaponko O.V. et al. Clinical and epidemiological study of risk factors of glaucoma development and progression. *Russian Ophthalmological J* 2013; 6(3):4–11. (In Russ.)].
3. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А. Роль трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока. *Клин. офтальмология* 2006 (2):67–69. [Zolotarev A.V., Karlova E.V., Nikolaeva G.A. The role of trabecular meshwork in the uveoscleral outflow. *Clin Ophthalmol* 2006 (2): 67–69. (In Russ.)].
4. Wang S.K., Chang R.T. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:883–890.
5. Challa P., Arnold J.J. Rho-kinase inhibitors offer a new approach in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Invest Drugs* 2014; 23(1):81–95.
6. Rao V.P., Epstein D.L. Rho GTPase/Rho kinase inhibition as a novel target for the treatment of glaucoma. *Biodrugs* 2007; 21(3):167–177.
7. Wang S.K., Chang R.T. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitor. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:883–890.
8. Zhang M., Maddala R., Rao P.V. Novel molecular insights into RhoA GTPase-induced resistance to aqueous humor outflow through the trabecular meshwork. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(5):C1057–1070.
9. Pattabiraman P.P., Lih F.B., Tomer K.B., Rao P.V. The role of calcium-independent phospholipase A2 γ in modulation of aqueous humor drainage and Ca²⁺ sensitization of trabecular meshwork contraction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302 (7):C979–991.
10. Ramachandran C., Patil R.V., Sharif N.A., Srinivas S.P. Effect of elevated intracellular cAMP levels on actomyosin contraction in bovine trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(3):1474–1485.
11. Inoue T., Pecan P., Maddala R., Skiba N.P. Characterization of cytoskeleton-enriched protein fraction of the trabecular meshwork and ciliary muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(12):6461–6471.
12. Ko M.K., Tan J.C. Contractile markers distinguish structures of the mouse aqueous drainage tract. *Mol Vis* 2013; 19: 2561–2570.
13. Shimizu Y. et al. ROCK-I regulates closure of the eyelids and ventral body wall by inducing assembly of actomyosin bundles. *J Cell Biol* 2005; 168:941–963.
14. Nakajima E., Nakajima T., Minagawa Y., Shearer T.R., Azuma M. Contribution of ROCK in contraction of trabecular

- meshwork: proposed mechanism for regulating aqueous outflow in monkey and human eyes. *J Pharm Sci* 2005; 94(4):701-708.
15. López-Riquelme N., Villalba C., Tormo C., Belmonte A., Fernandez C., Torralba G. et al. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int Ophthalmol* 2014 Jul 31. [Epub ahead of print]
 16. Dismuke W.M., Liang J., Overby D.R., Stamer W.D. Concentration-related effects of nitric oxide and endothelin-1 on human trabecular meshwork cell contractility. *Exp Eye Res* 2014; 120:28-35.
 17. Choritz L., Machert M., Thieme H. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11):7336-7342.
 18. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Х.Г., Охотимская Т.Д., Безнос О.В., Григорьев А.В. Уровень эндотелина-1 в слезной жидкости у пациентов с глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией. *Вестн. офтальмологии* 2013. 129 (4):20-3. [Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Davydova H.G., Okhotsimskaia T.D., Beznos O.V., Grigor'ev A.V. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):20-23. (In Russ.)].
 19. Paulavičiūtė-Baikštienė D., Baršauskaitė R., Janulevičienė I. New insights into pathophysiological mechanisms regulating conventional aqueous humor outflow. *Medicina (Kaunas)* 2013; 49(4):165-169.
 20. Stamer W.D., Braakman S.T., Zhou E.H., Ethier C.R., Fredberg J.J., Overby D.R. et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction. *Prog Retin Eye Res* 2014 Sep 16. pii: S1350-9462(14)00054-8. [Epub ahead of print].
 21. Murphy K.C., Morgan J.T., Wood J.A., Sadeli A., Murphy C.J., Russell P. The formation of cortical actin arrays in human trabecular meshwork cells in response to cytoskeletal disruption. *Exp Cell Res* 2014; 328(1):164-171.
 22. Fukiage C., Mizutani K., Kawamoto Y., Azuma M., Shearer T.R. Involvement of phosphorylation of myosin phosphatase by ROCK in trabecular meshwork and ciliary muscle contraction. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288(2):296-300.
 23. Tamm E.R. Functional morphology of the outflow pathways of aqueous humor and their changes in open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 110 (11):1026-1035.
 24. Ramachandran C., Patil R.V., Combrink K., Sharif N.A., Srinivas S.P. Rho-Rho kinase pathway in the actomyosin contraction and cell-matrix adhesion in immortalized human trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2011; 17:1877-1890.
 25. Koga T., Koga T., Awai M., Tsutsui J., Yue B.Y., Tanihara H. Rho-associated protein kinase inhibitor, Y-27632, induces alterations in adhesion, contraction and motility in cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2006; 82(3):362-370.
 26. Wang J., Liu X., Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review). *Int J Oncol* 2013; 43(5):1357-1367.
 27. Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2007; 6:32-35. [Shmyreva V.F., Ziangirova G.G., Mazurova Yu.V., Petrov S.Yu. Clinical and morphological characteristics of the scleral drainage area in normotensive glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2007; 6:32-35. (In Russ.)].
 28. Boureux A., Vignal E., Faure S., Fort P. Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes. *Mol Biol Evol* 2007; 24(1):203-216.
 29. Bustelo X.R., Sauzeau V., Berenjano I.M. GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo. *Bioessays* 2007; 29(4):356-370.
 30. Leung T., Manser E., Tan L., Lim L. A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *J Biol Chem* 1995; 270(49):29051-29054.
 31. Matsui T., Amano M., Yamamoto T., Chihara K., Nakafuku M., Ito M. et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J* 1996; 15:2208-2216.
 32. Wang J., Liu X., Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review). *Int J Oncol* 2013; 43(5):1357-1367.
 33. Thieme H., Nuskovski M., Nass J.U., Pleyer U., Strauss O., Wiederholt M. Mediation of calcium-independent contraction in trabecular meshwork through protein kinase C and rho-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 (13):4240-4246.
 34. Inoue T., Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res* 2013; 37:1-12.
 35. Honjo M., Tanihara H., Inatani M., Kido N., Sawamura T., Yue B.Y. et al. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(1):137-144.
 36. Amano M., Fukata Y., Kaibuchi K. Regulation and function of Rho-associated kinase. *Exp Cell Res* 2000; 261:44-51.
 37. Riento K., Ridley A. ROCKs: multifunctional kinases in cell behaviour. *Nature Rev Mol Cell Bio* 2003; 4: 446-456.
 38. Tokushige H., Inatani M., Nemoto S. et al. Effects of topical administration of Y-39983, a selective rho-associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(7):3216-3222.
 39. Tanihara H., Inatani M., Honjo M., Tokushige H., Azuma J., Araie M. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(3): 309-315.
 40. Chen J., Runyan S.A., Robinson M.R. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:667-677.
 41. Bain W.E.S. Variations in the episcleral venous pressure in relation to glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1954; 38(3):129-135.
 42. Zamora D.O., Kiel J.W. Episcleral venous pressure responses to topical nitroprusside and N-Nitro-L-arginine methyl ester. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(3):1614-1620.
 43. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А. и др. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:3-10. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A., Savelieva T.A., Shevchik S.S. et al. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system at primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:3-10. (In Russ.)].
 44. Leading Innovation in Glaucoma. The Next Generation. Aerie Pharmaceuticals Company Overview. EX-99.1 2 d707759dex 991.htm EX-99.1
 45. Wang R.-F., Serle J.B., Kocpczynski C. Effect of 0.04% AR-13324 on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. ARVO Meeting Abstracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:E-Abstract 1994, 2012.
 46. Weiss M., Levy B., Kocpczynski C., van Haarlem T., Novack G. AR-13324-CS201 Study Group. Evaluation of AR-13324, a novel dual mechanism agent, in lowering of IOP in glaucoma and ocular hypertension. ARVO Meeting Abstracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:E-Abstract 754, 2013.

47. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Данилов С.С. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом. *PMЖ. Клиническая офтальмология* 2010; 11(4):125–127. [Shmirova V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Danilov S.S. Study of daily IOP fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma as monotherapy with timolol, latanoprost and travoprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2010; 11(4):125–127. (In Russ.)].
48. Kocczynski C., Novack G.D., Swearingen D., van Haarlem T. Ocular hypotensive efficacy, safety and systemic absorption of AR-12286 ophthalmic solution in normal volunteers. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(5):567-572.
49. Williams R.D., Novack G.D., van Haarlem T., Kocczynski C.; AR-12286 Phase 2A Study Group. Ocular hypotensive effect of the Rho kinase inhibitor AR-12286 in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(5):834-841.
50. Isobe T., Mizuno K., Kaneko Y., Ohta M., Koide T., Tanabe S. Effects of K-115, a rho-kinase inhibitor, on aqueous humor dynamics in rabbits. *Curr Eye Res* 2014; 39(8):813-822.
51. Tanihara H., Inoue T., Yamamoto T., Kuwayama Y., Abe H., Araie M. et al. K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(4):731-736.
52. Yamamoto K., Maruyama K., Himori N. et al. The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 Oct 2. [Epub ahead of print].
53. Boland S., Defert O., Alen J., Bourin A., Castermans K., Kindt N. et al. 3-[2-(Aminomethyl)-5-[(pyridin-4-yl)carbamoyl]phenyl] benzoates as soft ROCK inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(23):6442-6446.
54. Van de Velde S., Van Bergen T., Sijnave D., Hollanders K., Castermans K., Defert O. et al. AMA0076, a novel, locally acting Rho kinase inhibitor, potently lowers intraocular pressure in New Zealand white rabbits with minimal hyperemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(2):1006-1016.

Поступила 10.12.2013

Вниманию читателей

В «Национальном журнале глаукома» №3, том 13, 2014 г. в статье «Основные характеристики заболеваемости глаукомой в Иркутской области и их связь с организационно-методическими мероприятиями офтальмологической службы» на стр. 36 была допущена неточность в указании места работы д.м.н., профессора Юрьевой Т.Н.

Следует читать так:

ЮРЬЕВА Т.Н., заместитель директора по научной работе Иркутского филиала ФБГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова², д.м.н., профессор кафедры глазных болезней^{1,3};

С уважением,
Редакция «Национального журнала глаукома»