

Нейропротекция в комплексной терапии первичной глаукомы

АВETISOV C.Э., академик РАН, профессор, научный руководитель института¹, заведующий кафедрой глазных болезней²; <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

ВОЛЖАНИН А.В., к.м.н., младший научный сотрудник отдела глаукомы¹; <https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

КОЗЛОВА И.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹. <https://orcid.org/0000-0003-3885-9649>

¹ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б;

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Финансирование: авторы не получили финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Аветисов С.Э., Волжанин А.В., Козлова И.В. Нейропротекция в комплексной терапии первичной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2023; 22(2):55-61.

Резюме

Нейропротекция является направлением в терапии, предотвращающим гибель нервных клеток от внешних факторов. При глаукоме патогенетически оправдано применение как прямой, так и не прямой нейропротекции, оказывающей, соответственно, как непосредственный защитный эффект на ганглиозные клетки сетчатки, так и влияющий на различные факторы риска развития нейропатии. В настоящее время в офтальмологии с нейропротекторной целью используется ретиналамин — препарат полипептидных фракций сетчатки

скота. Хотя клиническая эффективность и безопасность ретиналамина хорошо описаны, до сих пор неясен точный механизм его действия. С этой целью были проведены исследования цитотоксичности и эффективности ретиналамина *in vitro*, а также сравнение эффективности препарата при различных способах его введения и ретроспективный анализ его применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, нейропротекция, ретиналамин, пептиды.

ORIGINAL ARTICLE

Neuroprotection in the complex treatment of primary glaucoma

AVETISOV S.E., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Scientific Director¹, Head of the Academic Department of Eye Diseases²; <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

VOLZHANIN A.V., Cand. Sci. (Med.), junior researcher at the Department of Glaucoma¹; <https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

KOZLOVA I.V., Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the Department of Glaucoma¹. <https://orcid.org/0000-0003-3885-9649>

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

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

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Avetisov S.E., Volzhanin A.V., Kozlova I.V. Neuroprotection in the complex treatment of primary glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(2):55-61.

Для контактов:

Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru

Abstract

Neuroprotection is a direction in therapy that prevents the loss of neurons due to external factors. In glaucoma, the use of both direct and indirect neuroprotection is pathogenetically justified, which, respectively, can have a direct protective effect on retinal ganglion cells, or affect various risk factors for the development of neuropathy. At present, Retinalamin — a complex of peptides isolated from cattle retinas — is used in ophthalmology for neuropro-

tective purposes. Although the clinical efficacy and safety of Retinalamin is well established, its exact mechanism of action remains unclear. To amend this, in vitro studies of its cytotoxicity and efficacy were carried out, as well as a comparison of its effectiveness in various ways of administration, and a retrospective analysis of its use.

KEYWORDS: glaucoma, neuroprotection, Retinalamin, peptides.

Глаукома — это хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, которая объединяет группу заболеваний с характерными морфологическими изменениями диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки. Глаукома остается одной из ведущих причин слепоты и слеповидения в мире: так, ожидаемое число больных глаукомой в 2040 году составляет 111,8 млн человек. Ведущим фактором риска развития глаукомы считается повышение внутриглазного давления (ВГД). Однако снижение ВГД до безопасного уровня не всегда может служить гарантией стабилизации глаукомы. Так, согласно крупным многоцентровым исследованиям (Advanced Glaucoma Intervention Study, Collaborative Normal Tension Glaucoma Study, Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, Early Manifest Glaucoma Trial), прогрессирование глаукомы возможно в 20–25% случаев даже при нормализованном ВГД.

В основе патологического процесса при оптической нейропатии лежат ишемия, ассоциированная с гипоксией ганглиозных клеток и ослаблением антиоксидантной активности. Этим изменениям могут предшествовать нарушение кровообращения, компрессия нервных волокон зрительного нерва, блокада аксонального транспорта, интоксикация, активация перекисных процессов и нейротоксических реакций. Исходя из этого, одним из направлений в лечении оптической нейропатии является т.н. нейропротекторная терапия. Нейропротекция направлена на коррекцию метаболических нарушений, возникающих при глаукоме в диске зрительного нерва, предотвращение действия повреждающих факторов и улучшение местной микроциркуляции.

Выделяют два вида нейропротекции — прямого и косвенного действия. Непрямое нейропротекторное действие предполагает воздействие на различные факторы риска повреждения клеток и повышение устойчивости к снижению перфузионного давления кислорода. Таким эффектом обладают препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, снижающие уровень холестерина в крови, ноотропные средства, местная гипотензивная терапия. Прямые нейропротекторы непосредственно «защищают» нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва. Такими свойствами обладают природные витамины и флавоноиды —

аскорбиновая кислота, α -токоферол, витамин А, γ -аминомасляная кислота (ГАМК); ферменты антиоксидантной системы организма — супероксиддисмутаза (СОД); неферментные антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов, антигипоксанты, нейропептиды.

Несмотря на очевидную необходимость нейропротекции при глаукоме, результаты клинического применения этого терапевтического подхода на сегодняшний день достаточно разноречивы. Перспективные изучения нейропротекции связаны не только с детальным анализом клинических результатов, но и с дальнейшим изучением терапевтического механизма влияния различных препаратов, одним из критериев эффективности которых является наличие специфических точек приложения в сетчатке, обеспечивающих терапевтическую активность.

Одной из лекарственных форм нейропептидов, используемых в офтальмологии, является ретиналамин (Герофарм, РФ) — комплекс водорастворимых полипептидных фракций сетчатки глаз скота. Ретиналамин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой до 10000 Да, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота. Ряд клинических исследований продемонстрировал выраженную в различной степени положительную динамику показателей периметрии и увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки в различные сроки после терапии ретиналамином. Однако необходимость дальнейшего исследования механизма потенциального влияния ретиналамина на состояние нервных волокон сетчатки и зрительного нерва остается актуальной. Таргетность данного препарата обусловлена источником получения материала — ретиналамин является продуктом экстракции и последующего процесса тканей сетчатки крупного рогатого скота, что в конечном счете обеспечивает органотропность препарата.

Первые патологические изменения при глаукоме развиваются в митохондриях аксонов ганглиозных клеток сетчатки. Именно они должны быть точкой приложения раннего нейропротекторного лечения. В ходе окислительного стресса значительно возрастает концентрация межклеточного нейротрансмиттера глутамата. Увеличение его концентрации и взаимодействие с NMDA-рецепторами

приводит к глутаматной эксайтотоксичности и апоптозу ганглиозных клеток сетчатки. Это усугубляется изменениями, происходящими в окружающих тканях и обусловленными активацией глии, прежде всего, астроцитов. Подобного рода процессы участвуют в ремоделировании тканей и, возможно, лежат в основе изменений решетчатой мембраны и формировании глаукомной экскавации диска зрительного нерва.

Активированные астроциты также участвуют в образовании оксида азота, который легко проникает посредством диффузии в окружающие ткани, включая аксоны. При этом в аксонах создаются условия для синтеза токсичной молекулы — пероксинитрита. Диффундируя вдоль аксонов, он участвует в апоптозе ганглиозных клеток, а проникновение пероксинитрита в зону коры головного мозга приводит к потере клеток в наружных колочных телах. Активация астроцитов происходит в результате механического сдавления аксонов как вследствие роста ВГД, так и в результате ишемии, особенно при глаукоме с нормальным давлением. Помимо этого, при флюктуации ВГД включаются реперфузионные механизмы, а также связанные с ними механизмы повреждения. Чем ниже уровень ВГД, при котором происходит патологическое глаукомное поражение или его прогрессирование, тем более значительна роль сосудистой дисрегуляции в патогенезе ГОН и тем более обоснованным можно считать применение нейропротекторной терапии.

Тематические исследования НИИГБ им. М.М. Краснова

В ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» были выполнены ретроспективный анализ применения ретиналамина при глаукоме и проспективное исследование, посвященное оценке различных способов введения препарата, а также исследования цитотоксичности и нейропротекторного эффекта ретиналамина *in vitro*.

Для проведения ретроспективного анализа были отобраны амбулаторные карты пациентов с двухсторонней первичной открытоугольной глаукомой, наблюдавшихся в отделе глаукомы ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» в период с 2015 по 2019 гг. Основным критерием включения являлось достижение компенсированного уровня ВГД для каждой стадии глаукомы согласно рекомендациям «Национального руководства по глаукоме». В исследование не включали больных с глаукомой IV стадии и больных с сопутствующими глазными заболеваниями. В результате в группу анализа были включены 90 пациентов (180 глаз) в возрасте $65 \pm 7,2$ лет.

В этой части исследования раствор ретиналамина вводили внутримышечно по 5 мг 1 раз в сутки, курс лечения составлял 10 дней. Аналогичный повторный курс проводили спустя 6 месяцев.

В процессе ретроспективного анализа результаты лечения анализировали в сроки 12–14 месяцев после начала лечения на основании динамики данных офтальмологического обследования, представленных в отобранных амбулаторных картах.

Проспективное исследование с целью оценки эффективности различных вариантов введения ретиналамина было проведено на 39 пациентах (78 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой, которые в зависимости от способа введения (внутримышечно, парабульбарно, сочетание внутримышечных и парабульбарных инъекций) были разделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту и общесоматическому статусу. В каждую группу было включено примерно равное количество глаз с начальной, развитой и далеко зашедшей стадией заболевания.

В экспериментальном разделе работы оценивали нейропротекторную активность ретиналамина и моделировали эксайтотоксическое повреждение ганглиозных клеток сетчатки при его применении. В первом случае для цитотоксического теста использовали культуру фибробластов кожи здорового донора третьего пассажа. Во втором — получали клеточную культуру из сетчатки новорожденных мышей линии Balb/c. Клетки подвергали дезагрегации, переводя в форму суспензии. Обогащение популяции ганглиозных клеток сетчатки были произведены с помощью иммуомагнитной сепарации, суть которой заключалась в связывании целевых клеток с магнитными микросферами с последующим разделением популяций в магнитном поле сепаратора. Такая методика была выбрана как обеспечивающая максимально высокую выживаемость клеток. Конечная цель исследования заключалась в изучении терапевтической чувствительности культуры клеток сетчатки мышей к ретинамину в условиях глутаматного эксайтотоксического повреждения.

Результаты ретроспективного анализа нейропротекции с помощью ретиналамина при первичной открытоугольной глаукоме

Средняя величина остроты зрения перед лечением составляла $0,79 \pm 0,19$; после лечения — $0,81 \pm 0,22$. Эта разница была недостоверной ($p=0,3411$), а выявленные изменения (учитывая субъективно отмечаемое пациентами улучшение зрения) можно оценить лишь как положительную тенденцию. С другой стороны, отсутствие снижения остроты зрения свидетельствует о стабилизации глаукомной оптической нейропатии.

При анализе изменений величины ВГД отмечены статистически недостоверные колебания в пределах достигнутого в результате лечения уровня с тенденцией к снижению. До лечения среднее ВГД составило $19,4 \pm 2,8$ мм рт.ст., после лечения — $19,1 \pm 2,6$ мм рт.ст. ($p=0,4122$).

Средний уровень определяемого при пороговом тестировании периметрического индекса среднего отклонения (MD) до начала лечения составлял $-5,29 \pm 1,96$ дБ. Положительный эффект лечения ассоциировался со увеличением этого показателя: через 12–14 месяцев после лечения в среднем он был равен $-4,89 \pm 2,01$. Выявленное увеличение индекса среднего отклонения было статистически значимым ($p=0,0299$).

Аналогичная тенденция имела место и при изменении другого периметрического показателя — индекса стандартного отклонения паттерна (PSD). В результате лечения отмечено статистически достоверное снижение этого показателя с $4,52 \pm 1,33$ до $4,14 \pm 1,41$ ($p=0,0193$).

Данные электрофизиологического исследования косвенно свидетельствовали о стабилизации глаукомного процесса в отобранной для ретроспективного анализа группе пациентов. Так, компонент P50, определяемый при оценке паттерн-ЭРГ, за проанализированный период времени практически не изменился. До лечения амплитуда и латентность этого показателя в среднем составляли $6,23 \pm 1,87$ мкВ и $48,76 \pm 3,65$ мс, а в сроки 12–14 месяцев после его завершения — $6,25 \pm 1,96$ мкВ и $48,52 \pm 3,57$ мс, соответственно.

Таким образом, результаты функциональных исследований в отношении остроты зрения, уровня ВГД и электрофизиологических показателей сетчатки свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики глаукомного процесса и могут быть рассмотрены в качестве подтверждения стабилизирующего эффекта нейропротекции с помощью ретиналамина. В то же время, улучшение периметрических показателей говорит о потенциальном положительном воздействии нейропротекции на состояние сетчатки.

Несмотря на положительные результаты применения ретиналамина с целью нейропротекции, полученные в отдельных исследованиях, необходимость широкого клинического применения метода до сих пор остается дискуссионной, что требует решения целого ряда вопросов, в том числе связанных с оптимальным способом введения препарата и механизмами лечебного взаимодействия препарата с клеточными элементами сетчатки. Эти вопросы обосновали необходимость следующей части нашего исследования.

Сравнение различных способов введения ретиналамина

Неоднозначность результатов применения нейропротекции при глаукоме связана с рядом причин: отсутствие четких рекомендаций по срокам назначения препаратов и длительности курсов, необходимость индивидуального подхода, неопределенность доз препаратов и оптимального способа введения.

Задача этой части исследования заключалась в сравнительной оценке нейропротекторной эффективности ретиналамина при различных способах введения у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой.

В качестве критериев оценки результатов использовали данные визометрии, тонометрии и статической периметрии до начала и через 3 и 6 месяцев после завершения лечения.

Эффективными в плане влияния на периферическое поле зрения оказались все апробированные способы введения ретиналамина: комбинация внутримышечных и парабульбарных инъекций, внутримышечные и парабульбарные инъекции по отдельности.

При сочетании внутримышечных и парабульбарных инъекций ретиналамина через 3 месяца показатели суммарной пороговой чувствительности сетчатки достоверно превысили исходные данные в среднем на 122 дБ при начальной стадии, на 166 дБ при развитой и на 124 дБ при далеко зашедшей стадии глаукомы, при этом некоторое улучшение этого показателя при начальной и развитой стадии было отмечено и к 6 месяцу после лечения.

Средние данные суммарной пороговой чувствительности сетчатки при парабульбарном введении ретиналамина возросли через 3 месяца на 123 дБ при начальной стадии и на 110 дБ при развитой стадии ПОУГ. Показатели оставались стабильны в течение 6 месяцев после лечения с сохранением незначительной тенденции к нарастанию.

При внутримышечном введении ретиналамина следует отметить тенденцию к улучшению суммарной пороговой чувствительности сетчатки при всех стадиях глаукомы через 3 месяца после лечения: при начальной стадии ПОУГ в среднем на 142 дБ, при развитой — на 274 дБ, при далекозашедшей — на 148 дБ. Через 6 месяцев после проведения лечения был отмечен некоторый регресс показателя суммарной чувствительности сетчатки независимо от стадии глаукомы.

Таким образом, по данным динамического исследования суммарной пороговой чувствительности сетчатки доказана эффективность различных вариантов введения ретиналамина: комбинации внутримышечных и парабульбарных инъекций, внутримышечных и парабульбарных инъекций по отдельности.

С точки зрения доступности, безопасности и экономической целесообразности предпочтительным следует считать внутримышечный путь введения препарата. Исходя из этого, дополнительно для оценки состояния функциональной активности колбочкового аппарата сетчатки на основе психофизического теста были проанализированы изменения время сенсомоторной реакции в зонах 1, 5 и 10° от точки фиксации после лечения ретиналамином.

Исследование носило избирательный характер: показатели оценивали до и через месяц только после внутримышечного введения ретиналамина при начальной и развитой стадиях глаукомы (количество наблюдений — 7 и 6, соответственно).

После внутримышечного введения ретиналамина при начальной стадии глаукомы было выявлено достоверное снижение времени сенсомоторной реакции на ахроматические стимулы светлее и темнее фона по сравнению с исходными показателями во всех исследуемых зонах центрального поля зрения, что в целом свидетельствует об улучшении функциональной активности каналов колбочковой системы сетчатки.

В развитой стадии глаукомы также отмечено снижение сенсомоторной реакции на ахроматические стимулы светлее и темнее фона в 1° и 5° от точки фиксации, достоверных изменений в зоне 10° от точки фиксации выявлено не было.

Вероятно, формирующиеся на ранних стадиях развития глаукомного процесса изменения контрастной чувствительности сетчатки в центральных зонах обратимы только частично. Видимо, в определенных условиях на фоне медикаментозной нейротекторной терапии возможна частичная регенерация нервных волокон с элементами функционального восстановления, выражающегося в улучшении контрастной чувствительности сетчатки.

В настоящем исследовании изменения сетчатки в парацентральной зоне, соответствующей 10° от точки фиксации, при развитой стадии ПОУГ оказались необратимыми по сравнению с изменениями в начальной стадии болезни. При этом положительная динамика контрастной чувствительности сетчатки в зонах, соответствующих 1° и 5° от точки фиксации, свидетельствует о частичном восстановлении функционального состояния сетчатки в ответ на воздействие препарата.

Экспериментальное исследование

Цель данного фрагмента исследования — изучение терапевтической чувствительности культуры клеток сетчатки мышей к ретиналамину в условиях смоделированного глутаматного эксайтотоксического повреждения.

Глутамат, являясь нейротрансмиттером, присутствует в элементах центральной нервной системы в норме и взаимодействует с расположенными на поверхности клетки NMDA-рецепторами. Однако увеличение его концентрации выше пороговых значений может вызывать гибель клеток вследствие массивного поступления ионов кальция внутрь клетки с образованием избытка продуктов перекисного окисления липидов, активных форм кислорода и оксида азота, ведущих к апоптозу. Это состояние называют глутаматной эксайтотоксичностью.

Моделируя это состояние в культуре клеток сетчатки, можно изучать чувствительность ганглиозных клеток сетчатки к повреждающему воздействию с одной стороны и оценить терапевтическую эффективность предполагаемого нейротектора — с другой.

Для оценки потенциальной токсичности ретиналамина использовали методику цитотоксического теста. Для этого на культуре фибробластов кожи здорового донора третьего пассажа проводили тест с последовательными разведениями ретиналамина. Предварительно клетки рассевали в 96-луночном планшете в концентрации 5000 на лунку. Спустя сутки проводили экспозицию с препаратом на протяжении 24 ч. Ретиналамин был исследован в широком диапазоне концентраций — от 5 до 0,009 мг/мл.

Материалом для получения клеточной культуры служили новорожденные мыши линии Balb/c. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с руководством Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Мышей выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Глаза энуклеировали и помещали в охлажденный фосфатно-солевой буфер с гентамицином (40 мкг/мл). Изолированные с помощью бинокулярного микроскопа сетчатки помещали в ростовую среду Neuro Cult (StemCell Technologies, Канада) с добавлением антибиотиков (пенициллин 100 ед/мл, стрептомицин 100 мкг/мл). После этого переходили непосредственно к выделению клеток.

На первом этапе при помощи набора «Neural Tissue Dissociation Kit – Postnatal Neurons» («Miltenyi Biotec», Германия) клеточные пласты сетчатки дезагрегированы и переводили в форму суспензии. После центрифугирования и удаления супернатанта с диссоциирующими агентами переходили к следующему шагу — конъюгации с иммуномагнитными метками.

Для удаления нецелевых популяций (микроглии сосудистого эндотелия) к клеточной суспензии добавляли биотинилированные антитела для деплеции клеток, несущих маркер CD48, к которым затем вносили связывающиеся с ними магнитные антибиотиновые микросферы MACSiBeads Particles диаметром 3,3 мкм. Для селекции ганглиозных клеток применяли их мечение магнитными микросферами CD90.1 MicroBeads диаметром 50 нм. Иммуномагнитную сепарацию клеточных популяций производили путем их двухстадийного обогащения.

Первый шаг заключался в негативной селекции нецелевых клеточных популяций: из суспензии удаляли эндотелиальные клетки и микроглию, связанные с магнитными сферами MACSiBeads. После помещения в магнитное поле сепаратора MACSiMAG™ Separator они локализовались у стенки пробирки, в то время как другие популяции оставались в осадке. Отбирая клеточный осадок, деплетировали «ненужные» клетки, оставляя обогащенную фракцию ганглиозных клеток сетчатки.

На втором этапе осуществляли позитивную селекцию клеток, меченых магнитными микросферами. Клеточную суспензию пропускали через эволюционную колонку MS Columns, что обеспечивало возможность фиксации целевой клеточной популяции, несущей маркер CD90.1 внутри колонки при помещении ее в магнитное поле.

Полученные клетки высевали на чашки Петри, покрытые комплексом внеклеточных белков Matrigel («Corning Inc.», США) и культивировали в ростовой среде NeuroCult («StemCell Technologies», Канада) во влажной атмосфере при температуре 37°C и с 5% содержанием CO₂.

Для выяснения природы клеток по экспрессии специфических для них маркеров проводили иммуноцитохимический анализ. Для этого клетки фиксировали в 10% забуференном растворе формалина (10 мин, 4°C).

Для моделирования эксайтотоксического повреждения после фракционирования популяций на магнитной колонке выделенные клетки сетчатки были рассеяны в равной плотности в лунки 96-луночного планшета. На 2-е сутки культивирования в 1-ю группу лунок вносили раствор глутамата натрия до конечной концентрации 20 мМ, во 2-ю — пептидный биорегулятор ретиналамин в концентрации 1,25 мг/мл, в 3-ю — совместно оба вещества. Контролем служили интактные лунки. В каждой группе было по 3 повторяющихся лунки. Время экспозиции клеток с тестируемыми субстанциями составляло 24 ч.

Жизнеспособность клеток после экспозиции оценивали колориметрическим методом. После инкубации с препаратами культуральную среду заменяли на свежую и в каждую лунку добавляли 20 мкл MTS-реагента. Бланкирование производили по лункам, заполненным только ростовой средой. Контролем служили лунки, в которые не вносили исследуемые растворы.

Результаты экспериментальных исследований

Ретиналамин не обладает значимой токсичностью для тестовой культуры ни в одной из исследованных концентраций. Для дальнейшего тестирования препарата на культуре клеток сетчатки была

выбрана концентрация 1,25 мг/мл, обеспечившая максимальную выживаемость клеток в первой серии экспериментов.

Полученная в результате описанной выше иммуномагнитной сепарации культура является смешанной и представлена двумя клеточными популяциями — ганглиозными и глиальными клетками.

После моделирования эксайтотоксического повреждения путем добавления избыточной концентрации глутамата количество жизнеспособных клеток в культуре снизилось до 9% от аналогичного показателя в контроле.

При совместном же внесении глутамата и ретиналамина в его конечной концентрации 1,25 мг/мл количество выживших клеток существенно возросло и составило 51,6%. Различия между показателями групп статистически значимы при сравнении с использованием критерия Стьюдента ($p=0,0322$).

Заключение

После проведения курса внутримышечных инъекций ретиналамина при ПОУГ на фоне стабилизации данных визометрии и тонометрии отмечено статистически достоверное улучшение периметрических показателей: увеличение MD и снижение PSD. Вкупе с электрофизиологическими результатами это говорит об улучшении функциональной активности колбочкового аппарата сетчатки. В плане доступности, безопасности и экономической целесообразности предпочтительным следует считать внутримышечный путь введения препарата (10 инъекций на курс).

В результате экспериментального исследования на полученной культуре было смоделировано эксайтотоксическое повреждение путем создания избыточной концентрации глутамата. При совместном внесении глутамата и ретиналамина токсическое действие первого на выделенные клетки достоверно снижается, что может свидетельствовать о его высокой терапевтической (нейропротекторной) активности. Полученные в настоящем исследовании результаты представляют особый интерес в связи с тем, что являют собой попытку экспериментально смоделировать ситуацию, происходящую в сетчатке глаукомного глаза, и, тем самым, объясняют терапевтическую эффективность ретиналамина, который может быть использован в лечении глаукомной оптической нейропатии.

References

- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health* 2021; 9(2):144-160.
- 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.
- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health* 2021; 9(2):144-160.
- 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.

3. 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.
4. Мазунин И.Ю. Результаты применения нейроретинапротектора "Ретиналамин" после лазерной трабекулопластики при лечении компенсированной первичной открытоугольной глаукомы. *Медицинский Альманах* 2014; 1 (31):69-73.
5. 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.
6. Габашвили А.Н., Еричев В.П., Нестерова Т.В., Суббот А.М. Ганглиозные клетки сетчатки: возможности нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2017; 16(2):74-81.
7. Бунин А.Я., Бибиджаев М.А., Супрун А.В. Об участии перекисного окисления липидов в деструкции дренажной системы глаз при открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1984; 2:13-16.
8. Еричев В.П., Шамшинова А.М., Ловпаче Дж.Н., Егорова И.В., Коломойцева Е.М. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2005; 1:18-24.
9. Курешева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.П., Демчук М.Л. Роль свободно-радикальных реакций камерной влаги в развитии первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1996; 4:3-5.
10. Курешева Н.И., Еричев В.П., Винецкая М.И. О проницаемости барьера кровь – водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1998; 1:10-13.
11. Курешева Н.И., Асейчев А.В. Изучение антирадикальной активности современных антиглаукоматозных препаратов в свете их нейропротекторного действия. *Глаукома* 2004; 4:6-10.
12. Курешева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антирадикальная и антиоксидантная активность ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2011; 4(3):55-61.
13. Позняк Н.И., Ковшель И.Л., Григорович И.Л. и др. Блокаторы кальциевых каналов в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1998; 3:5-6.
14. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А. и др. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2011; 12(3):107-109.
15. Алексеев В.Н., Морозова Н.В., Применение Ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2013; 1:49-52.
16. Melena J, Stanton D, Osborne NN. Comparative effects of antiglaucoma drugs on voltage-dependent calcium channels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:522-530.
3. Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O. Results of retinalamin usage in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaukoma* 2006; 2:43-47.
4. Mazunin I.Yu. Results of Retinalamin neuroretinaprotector usage after laser trabeculoplasty in compensated primary open-angle glaucoma treatment. *Meditinskiy Almanakh* 2014; 1 (31):69-73.
5. Malishevskaya T.N., Dolgova J.G. Comparative effectiveness analysis of different methods of neuroprotective therapy in patients with non-progressive advanced primary glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):84-92.
6. Gabashvili A.N., Elichev V.P., Nesterova T.N., Subbot A.M. Retinal ganglion cells: potentiality for neuroprotective glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2017; 16(2):74-81.
7. Bunin A.Ya., Bibidzhaev M.A., Suprun A.V. On the participation of lipid peroxidation in the destruction of the drainage system of the eyes in open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 1984; 2:13-16.
8. Elichev V.P., Shamshinova A.M., Lovpazhe D.N., Egorova I.V., Kolo-moitseva E.M. Comparative evaluation of the neuroprotective effect of peptide bioregulators in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Glaukoma* 2005; 1:18-24.
9. Kuryseva N.I., Vinetskaya M.I., Elichev V.P., Demchuk M.L. The role of free-radical reactions of aqueous humor in the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 1996; 4:3-5.
10. Kuryseva N.I., Elichev V.P., Vinetskaya M.I. On the permeability of blood-aqueous barrier in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 1998; 1:10-13.
11. Kuryseva N.I., Aseychev A.V. Study of antiradical activity of modern glaucoma medications considering their neuroprotective action. *Glaukoma* 2004; 4:6-10.
12. Kuryseva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antiradical and antioxidant activity of carbonic anhydrase inhibitors for topical treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2011; 4(3):55-61.
13. Poznyak N.I., Kovshel I.L., Grigorovich I.L. et al. Blockers of calcium channels in treatment of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 1998; 3:5-6.
14. Egorov E.A., Davydova N.G., Romanenko I.A. et al. Mexidol in a complex treatment of glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2011; 12(3):107-109.
15. Alekseev V.N., Morozova N.V. Retinalamin usage in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaukoma* 2013; 1:49-52.
16. Melena J, Stanton D, Osborne NN. Comparative effects of antiglaucoma drugs on voltage-dependent calcium channels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:522-530.



Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
 по каталогу АО «Почта России»
 подписной индекс **ПП605**
 и через агентство «Урал-Пресс»
 подписной индекс **37353**
 в любом отделении связи.