



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-147-151>

Перспективы нейроретинопротекторной терапии глаукомы

А.Е. Апрелев, Е.О. Сукманюк✉

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

Результаты современных исследований патогенеза глаукомы как нейродегенеративного заболевания не оставляют сомнений в необходимости ее нейропротекторной терапии. Доказано, что достижение целевого внутриглазного давления с помощью гипотензивных средств не всегда приводит к стабилизации глаукомного процесса, о чем говорит дальнейшее снижение зрительных функций и гибель ганглионарных клеток сетчатки. В настоящее время исследования сосредоточены на поиске новых препаратов, способных замедлить повреждение нервных волокон зрительного нерва и предотвратить апоптотическую гибель нейронов. В данном обзоре представлены результаты последних экспериментальных и клинических разработок наиболее перспективных нейропротекторных препаратов.

Ключевые слова: глаукома; нейропротекция; глаукомная оптиконеуропатия

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Апрелев А.Е., Сукманюк Е.О. Перспективы нейроретинопротекторной терапии глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 147-51. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-147-151>

Prospects for neuroretinoprotective therapy of glaucoma

Alexander E. Aprelev, Ekaterina O. Sukmanyuk✉

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia
katerinas.k@mail.ru

The results of present-day research into the pathogenesis of glaucoma as a neurodegenerative disease, leave no doubt that neuroprotective therapy of the condition is needed. It has been proven that achieving the target intraocular pressure does not always lead to the stabilization of the glaucoma process, as evidenced by a further decrease in visual functions and the death of retinal ganglion cells. Currently, research is focused on finding new drugs that can slow down the damage to the nerve fibers of the optic nerve and prevent apoptotic neuronal death. This literature review presents the results of recent experimental and clinical studies of the most promising neuroprotective drugs.

Keywords: glaucoma; neuroprotection; glaucomatous optic neuropathy

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no authors have financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Aprelev A.E., Sukmanyuk E.O. Prospects for neuroretinoprotective therapy of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 147-51 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-147-151>

Глаукома — одна из ведущих причин необратимой потери зрения во всем мире, она занимает 2-е место среди патологий органа зрения, приводящих к полной слепоте [1]. В настоящее время глаукома считается нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется повреждением зрительного нерва и медленной прогрессирующей гибелью ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) [2, 3]. Согласно European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma 2017, глаукома — это «хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, которая объединяет группу заболеваний с характерными морфологическими изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и слоя нервных волокон сетчатки при отсутствии другой офтальмопатологии». Согласно этому определению, гипотензивная терапия, хотя и является необходимой терапевтической стратегией лечения глаукомы, не должна быть единственной, ведь в прогрессировании глаукомной оптиконейропатии (ГОН) участвуют и другие патогенетические факторы [4]. Это окислительный (оксидативный) стресс (ОС), митохондриальная дисфункция, токсическая активность глутамата, нарушение аксоплазматического тока, реактивный глиоз, местное асептическое воспаление, отложение бета-амилоида и, как следствие, физиологически запрограммированная гибель клеток, т. е. апоптоз [3, 5, 6]. Именно на эти каскадные механизмы направлен поиск новых эффективных и безопасных нейропротекторных препаратов.

ЦЕЛЬЮ данного обзора является анализ современных данных отечественной и зарубежной литературы по теме нейропротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

В обзоре представлены отечественные и зарубежные публикации по вопросам нейропротекторного лечения глаукомы за последние 5 лет. Поиск проведен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru по ключевым словам, соответствующим данной теме.

Как известно, одним из ведущих факторов прогрессирования ГОН является эксайтотоксичность глутамата. В качестве одного из препаратов, блокирующих NMDA-рецепторы, долгое время изучался мемантин. Однако, несмотря на положительные результаты многих экспериментальных исследований, клиническая эффективность мемантина оказалась недостаточной [7]. В настоящее время в качестве перспективного ингибитора NMDA-рецепторов рассматривается таурин. В эксперименте было доказано, что таурин участвует в поддержании структурной целостности мембран нейронов, регулирует кальциевый обмен, выступает в роли центрального нейромедиатора опосредованно с гамма-аминомасляной кислотой, регулирует выработку нейротрофических факторов роста (НТФ) [8]. Подавление эксайтотоксичности таурином может реализоваться за счет усиления потребления митохондриями ионов кальция, увеличения экспрессии транспортеров глутамата в глиальные клетки, блокады NMDA-рецепторов путем воздействия на GluN1-/GluN2B-рецепторы, а также подавления активности эндотелина-1 [8, 9]. Экспериментально подтвержден его антиоксидантный (снижение митохондриальной дисфункции, модуляция уровня глутатиона, активных форм кислорода (АФК) и азота) и антиапоптотический (блокада каспаз-1, -3, кальпаинов) эффекты [10, 11]. Таким образом, таурин — нейропротекторный препарат с множеством точек приложения, который может применяться в терапии пациентов с ГОН как пищевая добавка, что особенно важно для людей, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты [9]. Однако для подтверждения его клинической эффективности и безопасности необходимы дальнейшие исследования.

Среди молекул, обладающих нейропротекторным действием, значительное внимание уделяется цитиколину, известному как цитидин 5'-дифосфоколин. Ранее цитиколин активно использовался в дополнительной терапии нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции) [12]. В последние годы все больше исследований нацелено на клиническую оценку применения препаратов цитиколина у пациентов с ПОУГ. В Европейском союзе и США цитиколин официально разрешен в качестве пищевой добавки (2014/423/ЕС), а в Италии одобрен министерством здравоохранения в качестве биологически активной добавки к пище непосредственно у пациентов с глаукомой [13]. В исследовании L. Rossetti и соавт. [14] пациенты получали 2 % раствор цитиколина в каплях ОМК1 (Omikron Italia) в течение 3 лет. Результаты показали, что потеря слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) оказалась значительно меньшей (1,86 мкм за 3 года), чем в группе плацебо (2,99 мкм за 3 года), что может говорить именно о структурном эффекте цитиколина как нейропротектора [14]. Результаты 2-летнего клинического исследования перорального приема 500 мг цитиколина продемонстрировали положительную динамику у пациентов основной группы по данным периметрии (через 18 мес, $p < 0,039$ и 24 мес, $p < 0,006$) и ОКТ (увеличение толщины СНВС через 12 и 24 мес). Авторы подчеркнули, что пероральный прием цитиколина эффективен на любой стадии ПОУГ и должен рассматриваться врачами как препарат длительного применения [15]. Для оценки функциональных показателей сетчатки на фоне лечения цитиколином в Италии проводилось исследование препарата ОМК-1 (Omikron Italia). В течение 4 мес пациенты получали ОМК-1 по 1 капле 3 раза в сутки. Результаты выявили усиление биоэлектрических реакций сетчатки (увеличение амплитуды паттерн-электроретинограммы) с последующим улучшением биоэлектрической активности зрительной коры [16]. В настоящее время ведутся разработки новых и более эффективных комбинаций цитиколина и других нейропротекторных средств. Так, в исследовании P. Magino и соавт. [17] пероральный прием цитиколина, гомоаурина и витамина Е на фоне гипотензивной терапии бримонидином/бринзоламидом показал улучшение полей зрения и отсутствие отрицательной динамики по данным ОКТ за 2 года мониторинга. Кроме того, уже через 4 мес приема данной фиксированной комбинации отмечилось улучшение качества жизни пациентов, что немаловажно для получения желаемого результата терапии глаукомы.

ОС выступает как причина и как следствие проапоптотических механизмов гибели ГКС [18]. Известно, что витамины являются важными компонентами антиоксидантной системы организма человека. В работах И.А. Лоскутова и А.В. Корнеевой рассматривается функция ниацина и его производных как активных соединений в борьбе с ОС, дисрегуляцией сосудистого эндотелия, а также в восстановлении аксонального транспорта путем улучшения синаптической пластичности и роста аксонов [19, 20]. Недавние исследования на мышах продемонстрировали положительный эффект никотинамида на сетчатку. Так, в работе P. Williams и соавт. [21, 22] у 70 % мышей не обнаруживалось прогрессирования нейродегенерации после введения минимальной дозы никотинамида. Авторы приходят к выводу, что данный препарат может стать хорошим кандидатом для профилактики глаукомы в группах риска. Hui Flora и соавт. [23] оценили состояние сетчатки у пациентов с глаукомой на фоне терапии никотинамидом (6 нед — 1,5 г/день, затем 6 нед — 3,0 г/день). По данным электроретинографии и периметрии

положительная динамика в большей степени отмечалась у участников, получавших никотинамид, чем в группе плацебо. В настоящее время зарегистрирован комбинированный препарат Цитофлавин, в состав которого входят янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин и инозин. В исследовании М.А. Карпиловой и А.Д. Полуяновой [4] особое внимание уделяется оценке показателей антиоксидантной защиты (по эритроцитарной активности супероксиддисмутазы). Результаты показали значительную активацию антиоксидантной системы и достоверное подавление перекисного окисления липидов уже к концу 3-го месяца приема препарата.

Коэнзим Q10 (CoQ10) — митохондриальный антиоксидант, играющий важную роль в функционировании цепи переноса электронов. Основная функция CoQ10 заключается в стабилизации мембранного потенциала митохондрий, АФК и эксайтотоксичности [24]. В исследовании глазной гипертензии на мышинной модели экспериментальным путем доказан нейропротекторный эффект совместного применения CoQ10 с витамином E. Авторы полагают, что данная комбинация может оказаться особенно эффективной у пациентов с резкими всплесками внутриглазного давления (ВГД) [25]. В настоящее время в Италии проводится крупное клиническое исследование нейропротекторных свойств препарата CoQun (100 мг CoQ10, 500 мг витамина E), у пациентов с ПОУГ. Цель заключается в определении времени от первого визита пациента до начала прогрессирования ПОУГ при местном применении препарата CoQun [26]. Еще одно исследование глазных капель CoQun проводилось у пациентов с псевдоэкзофалиативной глаукомой после операции факоэмульсификации катаракты. Результаты показали более низкий уровень супероксиддисмутазы в водянистой влаге передней камеры пациентов, получающих препарат, по сравнению с группой контроля, что подтверждает антиоксидантный эффект комбинации CoQ10 и витамина E [27]. Проведенные исследования показали многообещающие результаты применения CoQ10 в сочетании с витамином E у пациентов с глаукомой.

Особое внимание в лечении глаукомы необходимо уделять гипотензивным препаратам с нейропротекторными свойствами. Доказано, что аналоги простагландинов (АПГ) обладают прямым защитным эффектом, не связанным со снижением ВГД [28]. Латанопрост — препарат первого выбора при назначении гипотензивной терапии. Нейропротекторные свойства латанопроста связаны со способностью снижать активность циклооксигеназы-2, синтазы оксида азота, уменьшать накопление лактата в сетчатке [29]. Известен антиапоптотический эффект АПГ за счет блокады кальциевых каналов и ингибирования каспазы-3. Предполагают, что АПГ косвенно снижают токсичность глутамата за счет активации белка Klotho, который играет ключевую роль в предотвращении нейродегенеративных процессов головного мозга [30]. Развивающимся направлением терапии глаукомы является применение ингибиторов Rho-киназы (ROCK-1, ROCK-2). Препарат Нетарсудил одобрен в США в 2017 г. в качестве антиглаукомного препарата [31]. Особое внимание привлекает фиксированная комбинация нетарсудил/латанопрост. Отмечено усиление гипотензивного эффекта препаратов (снижение ВГД более 30 % от исходного при однократном закапывании) по сравнению с отдельным применением [32]. В области нейропротекции данная комбинация интересна тем, что, во-первых, латанопрост обладает доказанным защитным действием на ГКС, во-вторых, предполагается наличие дополнительного нейропротекторного эффекта ингибиторов Rho-киназы, обусловленного улучшением перфузии сетчатки и зрительного

нерва, стимулированием аксональной регенерации и роста аксонов, ингибированием эксайтотоксичности [33, 34]. Для подтверждения терапевтической эффективности нетарсудил/латанопроста требуется проведение дальнейших как лабораторных, так и клинических испытаний.

Другой гипотензивный препарат — высокоселективный альфа-2-агонист бримонидин. В слое ганглионарных клеток и внутреннем ядерном слое сетчатки обнаружены альфа-адренорецепторы [35]. Бримонидин, как нейропротектор, имеет несколько точек приложения, в том числе он способен тормозить глутаматную эксайтотоксичность и ОС [36]. В экспериментальном исследовании на мышцах с моделированием ситуации «ишемия-реперфузия» доказано, что бримонидин замедляет гибель ГКС, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, ИЛ-10), стимулируя выработку нейрофакторного фактора роста и регулируя активность глии [37]. Доказаны антиапоптотические свойства бримонидина за счет снижения продукции β -амилоида и его белка-предшественника путем стимуляции неамилоидогенного пути [38]. На сегодняшний день бримонидин — единственный антиглаукоматозный препарат с доказанной нейропротекторной эффективностью не только в лабораторных, но и клинических исследованиях [39]. Так, бримонидин достоверно препятствует сужению полей зрения [40], улучшает светочувствительность сетчатки [41], снижает потерю СНВС [42].

Эффективным нейропротектором зарекомендовал себя природный экстракт *Ginkgo biloba* (гинкго билоба). Препарат активно используется в неврологии, психиатрии, в лечении некоторых системных заболеваний. Тесная связь ГОН и дегенеративных заболеваний головного мозга побудила рассмотреть применение *ginkgo biloba* в офтальмологической практике. Нейропротективные свойства препарата связаны со способностью ингибировать апоптоз нейронов, подавлять эксайтотоксичность и нейровоспаление [43, 44]. За счет ингибирования синтазы-NO, эндотелина-1 и снижения продукции ренина экстракт *гинкго билоба* регулирует глазной и мозговой кровотоки [45]. Клинические исследования доказывают усиление глазного кровотока сетчатки и ретробульбарного сосудистого русла, а также морфологические изменения перипапиллярных сосудов и увеличение их плотности по данным ОКТ у пациентов, получавших пищевую добавку экстракта *ginkgo biloba* [46, 47].

В нашей стране большое внимание уделяется изучению пептидных биорегуляторов. К ним относятся такие препараты, как Ретиналамин, Церебролизин, Кортексин, Семакс [48]. Ретиналамин — тканеспецифичный препарат, разработанный непосредственно для нейропротекторного лечения пациентов с ПОУГ. Ряд отечественных и зарубежных исследований подтверждают нейропротекторные свойства ретиналамина с помощью периметрии, электрофизиологических показателей, а также показателей ОКТ [49–52]. В недавних клинических исследованиях пациентам проводилось тМЛК (трофическая модифицированная лазеркоагуляция) с ежедневным введением препарата Ретиналамин. Выявлено достоверное увеличение остроты зрения уже на 8-й день лечения, положительная динамика данных периметрии, а также уменьшение фовеолярной аваскулярной зоны по данным ОКТ-ангио на 16,8 % через 6 мес, что говорит об активации кровотока в спавшихся капиллярах парафовеальной сосудистой сети. При этом контрольная группа не показала положительной динамики ни по одному критерию [53, 54].

В последние годы ведется разработка методов трансплантации стволовых клеток. В качестве источников предлагают использовать эмбриональные стволовые клетки,

индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и мезенхимальные стволовые клетки [55]. К сожалению, до сих пор не решены такие проблемы, как низкая выживаемость клеток, этические вопросы, риск онкогенного эффекта, аутоиммунная реакция организма. В литературе появляется все больше доказательств того, что мезенхимальные стволовые клетки способны оказывать нейропротекторный эффект путем секреции экзосом. Экзосомы — внеклеточные везикулы эндоцитарного происхождения, состоящие из белков, липидов и РНК, окруженные двойным слоем фосфолипидов [56]. Проникая в другие клетки, молекулы РНК встраиваются в мембрану, доставляют свое содержимое к эндоплазматической сети и запускают трансляцию новых белков. По сравнению со стволовыми клетками они обладают рядом преимуществ: могут быть легко изолированы, отсутствуют этические проблемы, простые методы хранения, в связи с малыми размерами могут легко доставляться из стекловидного тела к сетчатке, иммунологически инертны [57]. Так, в эксперименте интравитреальные инъекции везикул, полученных из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на двух моделях глаукомы у крыс выявили защитный эффект СНВС [58]. Еще одно исследование продемонстрировало нейропротекторный эффект экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток пуповины, в эксперименте поражения зрительного нерва крыс. Авторы пришли к выводу, что данные экзосомы оказывают именно нейропротекторный эффект, способствуя выживанию ГКС, но не влияют на регенерацию аксонов [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нейропротекторная терапия глаукомы имеет широкие перспективы. Проведено большое количество лабораторных исследований разных групп препаратов *in vivo* и *in vitro*. Однако данных клинических испытаний недостаточно. Именно поэтому для успешного внедрения нейропротекторных препаратов в практическую медицину требуется проведение большего количества преclinical исследований и клинических исследований, оценка их эффективности, безопасности и влияния на качество жизни пациентов с глаукомой.

Литература/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. *Lancet Glob Health*. 2021; 9 (2): 44–160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
- Chan JW, Chan NCY, Sadun A.A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain*. 2021; 13: 21–8. doi: 10.2147/EB.S293765
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Первичная открытоугольная глаукома: нейрогенерация и нейропротекция. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Gazizova I.R. Primary open-angle glaucoma: neurodegeneration and neuroprotection. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.)].
- Карпилова М.А., Полуянова А.Д. Антиоксидантные нутрицевтики при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (4): 317–23. [Karpilova M.A., Poluianova A.D. Antioxidant nutraceuticals for glaucoma. *Vestnik ofal'mologii*. 2020; 136 (4): 317–23 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136042317
- Svenkel B, Kolk M. Current medical therapy and future trends in the management of glaucoma treatment. *Journal of ophthalmology*. 2020; 6138132. doi:10.1155/2020/6138132
- Vernazza S, Oddone F, Tirendi S, Bassi A.M. Risk factors for retinal ganglion cell distress in glaucoma and neuroprotective potential intervention. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (15): 7994. doi: 10.3390/ijms22157994
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18 (1): 85–94. [Avetisov S.E., Eriчев V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2019; 18 (1): 85–94 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2019.01.10
- Arfuzir NNN, Agarwal R, Iezhitsa I, et al. Taurine protects against retinal and optic nerve damage induced by endothelin-1 in rats via antioxidant effects. *Neural regeneration research*. 2018; 13: 2014. doi: 10.4103/1673-5374.239450
- Iezhitsa I, Agarwal R. New solutions for old challenges in glaucoma treatment: is taurine an option to consider? *Neural regeneration research*. 2021; 16 (5): 967–71. doi: 10.4103/1673-5374.297059
- Lambuk L, Iezhitsa I, Agarwal R, et al. Antiapoptotic effect of taurine against NMDA-induced retinal excitotoxicity in rats. *Neurotoxicology*. 2019; 70: 62–71. doi:10.1016/j.neuro.2018.10.009
- Jafri A, Agarwal R, Iezhitsa I, et al. Protective effect of magnesium acetyltaurate and taurine against NMDA-induced retinal damage involves reduced nitrosative stress. *Molecular vision*. 2018; 24: 495–508. doi:10.1016/j.jtemb.2016.09.005
- Adornetto A, Rombola L, Morrone LA, et al. Natural products: Evidence for neuroprotection to be exploited in glaucoma. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3158. doi: 10.3390/nu12103158
- Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a neuroprotective role in glaucoma. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 793. doi: 10.3390/nu12030793
- Rossetti L, Iester M, Tranchina L, et al. Can Treatment With Citicoline Eye Drops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *Journal of glaucoma*. 2020; 29 (7): 513–20. doi: 10.1097/IJG.0000000000001565
- Lanza M, Gironi Carnevale UA, Mele L, et al. Morphological and functional evaluation of oral Citicoline therapy in chronic open-angle glaucoma patients: A pilot study with a 2-year follow-up. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 1117. doi: 10.3389/fphar.2019.01117
- Parisi V, Oddone F, Roberti G, et al. Enhancement of retinal function and of neural conduction along the visual pathway induced by treatment with Citicoline eye drops in liposomal formulation in open angle glaucoma: A pilot electrofunctional study. *Advances in therapy*. 2019; 36 (4): 987–96. doi: 10.1007/s12325-019-0897-z
- Marino PF, Rossi G, Campagna G, Capobianco D, Costagliola C, on behalf of Qualicos Study Group. Effects of Citicoline, Homotaurine, and vitamin E on contrast sensitivity and visual-related quality of life in patients with primary open-angle glaucoma: A preliminary study. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020; 25 (23): 5614. doi: 10.3390/molecules25235614
- Dammak A, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, et al. From oxidative stress to inflammation in the posterior ocular diseases: Diagnosis and treatment. *Pharmaceutics*. 2021; 13 (9): 1376. doi: 10.3390/pharmaceutics13091376
- Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Роль витаминов группы В в предупреждении прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20 (3): 87–101. [Loskoutov I.A., Korneeva A.V. The role of B vitamins in preventing the progression of glaucomatous optic neuropathy. *National journal glaucoma*. 2021; 20 (3): 87–101 (In Russ.)]. doi: 10.25700/2078-4104-2021-20-3-87-101
- Корнеева А.В., Куроедов А.В., Газизова И.Р. и др. Влияние никотинамида на течение глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19 (3): 75–81. [Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Gazizova I.R., et al. Influence of nicotinamide on glaucoma patients. *National journal glaucoma*. 2020; 19 (3): 75–81 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.03.08
- Williams PA, Harder JM, John SWM. Glaucoma as a metabolic optic neuropathy: Making the case for nicotinamide treatment in glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2017; 26 (12): 1161–8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000767
- Williams PA, Harder JM, Cardozo BH, Foxworth NE, John SWM. Nicotinamide treatment robustly protects from inherited mouse glaucoma. *Communicative & integrative biology*. 2018; 11 (1): 1356956. doi: 10.1080/19420889.2017.1356956
- Hui Flora, Tang J, Williams PA, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2020; 48 (7): 903–14. doi: 10.1111/ceo.13818
- Lee D, Shim MS, Kim K Y, et al. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (2): 993–1005. doi: 10.1167/iovs.13-12564
- Davis BM, Tian K, Pahlitzsch M, et al. Topical Coenzyme Q10 demonstrates mitochondrial-mediated neuroprotection in a rodent model of ocular hypertension. *Mitochondrion*. 2017; 36: 114–23. doi: 10.1016/j.mito.2017.05.010
- Quaranta L, Riva I, CoQun Study Group, et al. Evaluating the effects of an ophthalmic solution of Coenzyme Q10 and vitamin E in open-angle glaucoma patients: A study protocol. *Advances in therapy*. 2019; 36 (9): 2506–14. doi: 10.1007/s12325-019-01023-3
- Ozates S, Elgin KU, Yilmaz NS, et al. Evaluation of oxidative stress in pseudoexfoliative glaucoma patients treated with and without topical coenzyme Q10 and vitamin E. *European journal of ophthalmology*. 2019; 29 (2): 196–201. doi: 10.1177/1120672118779486
- Егоров Е.А., Егорова Е.А., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Egorova E.A., Eriчев V.P., eds. National guidelines for glaucoma. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.)].
- Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б. Гипотензивная и нейропротективная терапия глаукомы: реалии и перспективы. *Клиническая офтальмология*. 2019; 19 (3): 128–35. [Egorov A.E., Glazko N.G., Movsisyan A.B. Hypotensive and neuroprotective therapy of glaucoma: realities and prospects. *Clinical ophthalmology*. 2019; 19 (3): 128–35 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-128-135
- Курьюшева Н.И. Долгосрочное применение латанопроста в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (2): 125–32. [Kuryshva N.I. Long-term use of

- latanoprost in the treatment of glaucoma. *Vestnik Oftal'mologii*. 2020; 136 (2): 125–32 (In Russ.]. doi: 10.17116/oftalma2020136021125
31. Erb C, Konieczka K. Rho-Kinase-Hemmer als neue lokale Therapieoption beim primären Offenwinkelglaukom. *Ophthalmologe*. 2021; 118 (5): 449–60 (in German). doi: 10.1007/s00347-020-01303-2
 32. Asrani S, Robin AL, Serle JB, et al. Netarsudil/Latanoprost fixed-dose combination for elevated intraocular pressure: Three-month data from a randomized phase 3 trial. *Am J Ophthalmol*. 2019; 207: 248–57. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.016
 33. Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2018; 125 (11): 1741–56. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.040
 34. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10 (1): 40–52. [Astakhov J.S., Nepochorenko P.A. Prostaglandin analogues: past, present and future. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2017; 10 (1): 40–52 (In Russ.]. doi:https://doi.org/10.17816/OV10140-52
 35. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2016; 11 (2): 209–20. doi: 10.4103/2008-322X.183923
 36. Lee D, Kim KY, Noh YH, et al. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-induced oxidative stress and preserves mitochondrial transcription factor a in ischemic retinal injury. *PLoS One*. 2012; 7 (10): 47098. doi: 10.1371/journal.pone.0047098
 37. Conti F, Romano GL, Eandi CM, et al. Brimonidine is neuroprotective in animal paradigm of retinal ganglion cell damage. *Frontiers in pharmacology*. 2021; 12: 705405. doi: 10.3389/fphar.2021.705405
 38. Nizari S, Guo L, Davis BM, et al. Non-amyloidogenic effects of $\alpha 2$ adrenergic agonists: implications for brimonidine-mediated neuroprotection. *Cell death & disease*. 2016; 7 (12): 2514. doi: 10.1038/cddis.2016.397
 39. Михайлова Т.Н. Нейропротекторные свойства бримонидина. Офтальмохирургия. 2019; 3: 78–91. [Mikhailova T.N. Neuroprotective properties of brimonidine. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019; 3: 78–91 (In Russ.]. doi: https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-78-91
 40. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, 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): 671–81. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026
 41. Evans DW, Hosking SL, Gherghel D, Bartlett JD. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87 (12): 1463–5. doi: 10.1136/bjo.87.12.1463
 42. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2 % and timolol 0.5 % on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 21 (6): 475–82. doi: 10.1089/jop.2005.21.475
 43. Захаров В.В., Бакулин И.С. Билобил интенс — нейропротективный препарат растительного происхождения: спектр применения в неврологии. *Нервные болезни*. 2017; 1: 15–22. [Zakharov V.V., Bakulin I.S. Bilobil intense — a neuroprotective herbal drug: a range of applications in neurology. *Nervous diseases*. 2017; 1: 15–22 (In Russ.].
 44. Nguyen T, Alzahrani T. Ginkgo Biloba. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing: 2021.
 45. Labkovich M, Jacobs EB, Bhargava S, Pasquale LR, Ritch R. Ginkgo Biloba Extract in ophthalmic and systemic disease, with a focus on normal-tension glaucoma. *Asia-Pacific journal of ophthalmology*. 2020; 9 (3): 215–25. doi: 10.1097/APO.0000000000000279
 46. Harris A, Gross J, Moore N, et al. The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma. *Acta ophthalmologica*. 2018; 96 (2): 237–e241. doi: 10.1111/aos.13530
 47. Sabaner MC, Dogan M, Altin SS, et al. Ginkgo Biloba affects microvascular morphology: a prospective optical coherence tomography angiography pilot study. *International ophthalmology*. 2021; 41 (3): 1053–61. doi: 10.1007/s10792-020-01663-3
 48. Миронова Е.С., Линькова Н.С., Попович И.Г., Козина Л.С., Хавинсон В.Х. Нейропротекторные эффекты пептидов. *Успехи геронтологии*. 2020; 33 (2): 299–306. [Mironova E.S., Linkova N.S., Popovich I.G., Kozina L.S., Khavinson V.Kh. Neuroprotective effects of peptides. *Advances in gerontology*. 2020; 33 (2): 299–306 (In Russ.].
 49. Страхов В.В., Ярцев А.В., Алексеев В.В. и др. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (2): 70–82. [Strakhov V.V., Yartsev A.V., Alekseev V.V., et al. Structural and functional changes in the layers of the retina in primary glaucoma and possible ways of retinoprotection. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (2): 70–82 (In Russ.].
 50. Дорофеев Д.А., Кирилик Е.В., Климова А.В., Соловьева О.Б. Влияние ретинопротекторной терапии на показатели оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (пилотное исследование). *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (1): 60–7. [Dorofeev D.A., Kirilik E.V., Klimova A.V., Solovieva O.B. Effect of retinoprotective therapy on the performance of optical coherence tomography with angiography function (pilot study). *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (1): 60–7 (In Russ.].
 51. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Малеванная О.А., Левко М.А., Нуреддине Ж. Оценка результатов длительного наблюдения за больными первичной глаукомой при комплексном лечении с применением пептидных биорегуляторов. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2017; 17 (4): 201–4. [Alekseev V.N., Martynova E.B., Malevannaya O.A., Levko M.A., Nureddine Zh. Evaluation of the results of long-term follow-up of patients with primary glaucoma in complex treatment using peptide bioregulators. *Clinical ophthalmology*. 2017; 17 (4): 201–4 (In Russ.].
 52. Апрелев А.Е., Барбос Ю.А., Муханько И.Ж. и др. Эффективность нейропротекторной терапии у пациентов с глаукомой. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14 (4): 828–31. [Aprelev A.E., Barbos Yu.A., Mukhanko I.Zh., et al. Efficiency of neuroprotective therapy in patients with glaucoma. *Saratov scientific medical journal*. 2018; 14 (4): 828–31 (In Russ.].
 53. Глазко Н.Г., Егоров А.Е. Мониторинг эффективности нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии по данным ОКТ-ангиографии. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (1): 2–7. [Glazko N.G., Egorov A.E. Monitoring the effectiveness of neuroprotective therapy for glaucomatous optic neuropathy according to OCT angiography. *Clinical ophthalmology*. 2020; 20 (1): 2–7 (In Russ.]. doi: 10.32364/2311-7729-2020-1-2-7
 54. Глазко Н.Г., Егоров А.Е. Анализ состояния микроциркуляторного русла центральной зоны сетчатки у больных глаукомой при проведении нейроретинопротекторной терапии. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21 (1): 3–8. [Glazko N.G., Egorov A.E. Analysis of the state of the microvasculature of the central zone of the retina in patients with glaucoma during neuroretinoprotective therapy. *Clinical ophthalmology*. 2021; 21 (1): 3–8 (In Russ.]. doi: 10.32364/2311-7729-2021-1-1-3-8
 55. Rahić O, Tucak A, Omerović N, et al. Novel drug delivery systems fighting glaucoma: Formulation obstacles and solutions. *Pharmaceutics*. 2020; 13 (1): 28. doi: 10.3390/pharmaceutics13010028
 56. Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-Dependent Mechanisms. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6 (4): 1273–85. doi: 10.1002/sctm.16-0428
 57. Nuzzi R, Marolo P, Nuzzi A. What is new in glaucoma: From treatment to biological perspectives. *J Ophthalmol*. 2021. doi: 10.1155/2021/5013529
 58. Mead B, Amaral J, Tomarev S. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote neuroprotection in rodent models of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59 (2): 702–14. doi: 10.1167/iovs.17-22855
 59. Pan D, Chang X, Xu M, et al. UMSC-derived exosomes promote retinal ganglion cells survival in a rat model of optic nerve crush. *J Chem Neuroanat*. 2019; 96: 134–9. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.01.006

Вклад авторов в работу: А.Е. Апрелев — идея и концепция обзора, анализ научной литературы, редактирование статьи; Е.О. Сукманюк — поиск и анализ литературы, написание и финальная подготовка статьи к публикации.

Author's contribution: A.E. Aprelev — idea and concept of the review, literature data analysis, editing of the article; E.O. Sukmanyuk — data collection and analysis, writing of the article and its final preparation for publication.

Поступила: 27.04.2022. Переработана: 30.04.2022. Принята к печати: 08.05.2022

Originally received: 27.04.2022. Final revision: 30.04.2022. Accepted: 08.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия
Александр Евгеньевич Апрелев — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0001-6661-1099

Екатерина Олеговна Сукманюк — ординатор кафедры офтальмологии

Для контактов: Екатерина Олеговна Сукманюк,
 katerinas.k@mail.ru

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Alexander E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of ophthalmology

Ekaterina O. Sukmanyuk — intern of chair of ophthalmology

For contacts: Ekaterina O. Sukmanyuk,
 katerinas.k@mail.ru