

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ГЛАУКОМЕ

Чупров А.Д.¹, Апрелев А.Е.², Горбунов А.А.¹, Пидодний Е.А.¹

¹Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Оренбург, e-mail: nauka@ofmntk.ru;

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, e-mail: aprelev@mail.ru

Глаукома – многофакторное заболевание, характеризующееся изменениями диска зрительного нерва (экскавация) и потерей ганглиозных клеток сетчатки. Долгое время основной стратегией лечения считалась гипотензивная терапия. В ряде исследований доказано, что уменьшение внутриглазного давления при глаукоме не является гарантией стабилизации глаукомы. В связи с чем особое место в комплексном лечении глаукомы заняла нейропротекторная терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений, улучшение микроциркуляции и трофики тканей. Существуют нейропротекторные препараты прямого и непрямого механизма действия. Различают первичные и вторичные нейропротекторы прямого механизма действия. Первичные нейропротекторы действуют за счёт прерывания наиболее ранних механизмов ишемического каскада (перекисное окисление липидов, накопление ионов кальция и свободных радикалов). Действие вторичных нейропротекторов направлено на отсроченные механизмы гибели нейронов. Наиболее значимыми и доказавшими эффективность в ряде клинических исследований являются вторичные нейропротекторы прямого действия (антиоксиданты, пептидные биорегуляторы, нейропептиды). В настоящее время в лечении глаукомы консервативными методами необходимо сочетать снижение внутриглазного давления и стимулирующую терапию. Большинство авторов считают эффективным использование гипотензивных препаратов с нейропротекторным эффектом. К ним относятся: аналоги простагландинов (латанопрост, биматопрост, травопрост), бримонидин, бетаксолол. В качестве нейропротекции также рассматривается терапия стволовыми клетками и использование иммуномодуляторов. Нейропротекторы с непрямым механизмом действия оказывают влияние на изменения на уровне патофизиологии (уменьшают ангиоспазм, снижают перфузионное давление, купируют атеросклеротические изменения, восстанавливают изменение реологических свойств крови), оказывая тем самым защитное действие на ганглиозные клетки сетчатки.

Ключевые слова: глаукомная оптическая нейропатия, нейропротекторы.

NEUROPROTECTION AT GLAUCOMA

Chuprov A.D.¹, Aprelev A.E.², Gorbunov A.A.¹, Pidodniy E.A.¹

¹Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg, e-mail: nauka@ofmntk.ru;

²Orenburg State Medical University, Ministry of health of Russia, Orenburg, e-mail: aprelev@mail.ru

Glaucoma is a multifactorial disease characterized by changes in the optic disc (excavation) and loss of retinal ganglion cells. For a long time, antihypertensive therapy was considered the main treatment strategy. Lots of research have proven that decrease in intraocular pressure in glaucoma does not serve as the guarantee of stabilization in the glaucoma process. In this connection, neuroprotective therapy, aimed at correcting metabolic disorders, improving microcirculation and tissue trophism, has taken a special place in the complex treatment of glaucoma. There are neuroprotective agents with direct and indirect mechanisms of action. Neuroprotective agents of direct mechanism of action are divided into primary and secondary neuroprotectors. Primary neuroprotectors act by interrupting the earliest mechanisms of the ischemic cascade (lipid peroxidation, accumulation of calcium ions and free radicals). The action of secondary neuroprotectors is aimed at the delayed neuronal death mechanisms. The most significant and proven effective in a number of clinical studies are secondary neuroprotective agents of direct action (antioxidants, peptide bioregulators, neuropeptides). Currently in glaucoma drug treatment it is necessary to combine local hypotensive (reduce intraocular pressure to required values) and neuroprotective therapy. Most authors consider effective to use antihypertensive drugs with neuroprotective effect. Among such medicines are prostaglandins analogues (latanoprost, bimatoprost, travoprost), brimonidine, betaxolol. Stem cell therapy and the use of immunomodulators are also considered as neuroprotection. Neuroprotective agents with an indirect mechanism of action affect changes at the level of pathophysiology (reduce angiospasm, reduce perfusion pressure, stop atherosclerotic changes, restore changes in the rheological properties of blood), thereby exerting a protective effect on retinal ganglion cells.

Keywords: glaucoma optic neuropathy, neuroprotectors.

Глаукома является одной из наиболее актуальных и трудно решаемых проблем в офтальмологии. При этом в России она занимает одно из первых мест среди причин критического снижения зрения и слепоты. По данным ВОЗ, в мире число страдающих глаукомой составляет более 105 млн человек, чуть больше 5,2 млн из них имеют низкое зрение обоих глаз, что составляет около 13,5% от всех случаев очень низкого зрения в мире. По данным многих авторов, глаукому часто определяют как нейродегенерацию с множеством факторов, которая характеризуется быстрой, необратимо прогрессирующей оптиконеуропатией, значительной потерей полей зрения и быстрой гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [1; 2]. Во многих крупных многоцентровых исследованиях было показано, что снижение внутриглазного давления (ВГД) часто не предотвращает глаукомную оптиконеуропатию, что свидетельствует о необходимости исследования и разработки новых препаратов, оказывающих нейропротекторное действие на перипапиллярные нервные волокна и ГКС [3; 4].

У пациентов с глаукомой различают 4 разные степени изменения аксонов: 1) погибшие окончательно (безвозвратно); 2) с острой фазой разрушения; 3) с начальными дистрофическими изменениями, которые являются обратимыми при устранении причины; 4) неизмененные аксоны. Препараты, оказывающие нейропротективное действие, как правило, уменьшают дистрофические изменения в третьей группе аксонов, защищают их структуру, улучшают трофику и микроциркуляцию тканей, а также стабилизируют реологию крови [5].

Среди нейропротекторов выделяют препараты как прямого, так и непрямого механизма действия.

Нейропротекторы прямого механизма действия

Данная группа препаратов оказывает протективное действие на ганглиозные клетки и перипапиллярные волокна, а также существенно снижает активность факторов, оказывающих влияние на ишемический каскад, снижает риски развития губительной ишемии и спровоцированное ею увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Различают первичные и вторичные нейропротекторы прямого механизма действия.

Первичные нейропротекторы

Первичные нейропротекторы влияют на прерывание ишемического каскада на первой стадии. К ним относятся вещества, блокирующие NMDA-рецепторы и антагонисты потенциалзависимых каналов кальция (нифедипин, дилтиазем, цереброкаст) [1; 5-7]. Главным пусковым моментом некротической гибели нейронов при глаукоме является глутаматная эксайтотоксичность. Возникает она при превышении количества внеклеточного глутамата, который влияет на клеточные рецепторы и NMDA-рецепторы. Значительная часть

исследований посвящена изучению применения антагонистов NMDA-рецепторов в качестве лекарств с механизмом прямой нейропротекции.

Ярким представителем этой группы антагонистов является мемантин, блокирующий кальциевые каналы и улучшающий передачу нервного импульса, замедляющий глутаматергическую нейротрансмиссию и значительное прогрессирование нейродегенеративных процессов. В процессе клинического исследования мемантина была доказана его эффективность, выражавшаяся в снижении прогрессирования данных периметрии, но до определенного уровня. Дальнейшее увеличение дозировки данного препарата не привело к ожидаемым авторами результатам и не имело статистически значимых данных в сравнении с группой пациентов, принимавших плацебо [8]. Таким образом, можно предположить, что применение нейропротекторов с разными механизмами воздействия, вероятно, дадут более высокие результаты, чем те, которые были получены при применении только мемантина.

Также к антагонистам NMDA-рецепторов относится бис-(7)-такрин. При экспериментальном исследовании бис-(7)-такрина на животных было выявлено его протекторное действие на глутамат-индуцированные изменения ганглиозных клеток сетчатки в эксперименте, возможно, через эффекты препарата за счёт анти-NMDA рецепторов. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения бис-(7)-такрина для лечения различных ишемических, травматических ретинопатий, включая глаукомный процесс [9]. Флупиртин, рилузол, декстрометорфан, лубелузол, амантадин, элипродил также относятся к данной группе нейропротекторов, однако исследований об эффективности их применения при глаукоме не было опубликовано до настоящего времени [1].

Еще одним препаратом с первичным механизмом нейропротекции является глицин. Данный препарат обладает выраженным антиоксидантным и антитоксическим эффектом за счет связывания токсических продуктов, образующихся в процессе ишемии, регулирует деятельность NMDA-рецепторов. Научные и клинические исследования глицина выявили его высокую эффективность, надежность и абсолютную безопасность. Седативный эффект, как незначительный побочный эффект, выявлен нечасто. Глицин в дозировке 300 мг в сутки оказывает антитоксический и неплохой ноотропный эффекты. Препарат в суточной дозировке 600 мг в день активно применяется в терапии ишемических поражений и может использоваться при лечении глаукомных изменений [5].

Вторичные нейропротекторы

Не только активизация глутамат-кальциевой токсичности приводит к образованию свободных радикалов, но и оксидативная активность, особенно работа сетчатки, где есть высокий уровень метаболизма. При нарушении антиоксидантных механизмов происходит

необратимое токсическое поражение сетчатки, что выражается в повреждении молекул белка и нуклеиновых кислот. Эффект вторичных нейропротекторов направлен на прерывание поздних механизмов гибели нейронов.

К вторичным нейропротекторам относятся антиоксиданты (токоферол, эмоксипин, рексод, гистохром, танакан, мексидол), антиглаукомные препараты с нейропротекторным действием (бетаксалол, латанопрост, бриминодин), пептидные биорегуляторы (ретиналамин, кортексин) и нейропептиды (семакс) [10; 11].

К антиоксидантам с нейропротекторными свойствами относится Рексод, который является ферментом антиоксидантного комплекса супероксиддисмутазы. Данный препарат предотвращает истончение нервных волокон и гибель ганглиозных клеток, а также нормализует метаболические и гидродинамические процессы [12].

Егоров Е.А. с соавторами (2011) комплексно исследовали эффективность мексидола в терапии глаукомы. По результатам клинических исследований были выявлены значительные положительные терапевтические эффекты мексидола. Применение мексидола привело к повышению максимально скорректированной остроты зрения, электрофизиологических и периметрических показателей у пациентов со всеми стадиями глаукомы. Препарат обладает мембранопротекторным, антигипоксическим, ноотропным и антиоксидантным эффектами и может применяться в комплексной терапии глаукомной оптической нейропатии [13].

Применение гистохрома, как этапа синусотрабекулэктомии при первичной открытоугольной глаукоме и в послеоперационном периоде совместно с магнитотерапией, приводит к значительному повышению эффективности комплексного лечения, с достоверным улучшением зрения и стабилизацией патологического процесса [6; 10; 11]. Гистохром и эмоксипин [14; 15] также оказывают положительное влияние на зрительные функции у пациентов с глаукомной оптической нейропатией за счет значительной антиоксидантной активности.

В состав препарата Танакан входит экстракт сырья растительного гинкго билоба. Танакан – это 24% флавоноидных соединений, а также 6% терпеновых лактонов (гинкголиды А, В, С, J), билобалида. В ходе исследования показано, что нейропротекторное действие препарата оказывает на ганглиозные клетки сетчатки после воссоздания гипоксии *in vitro* и *in vivo* [16]. Несколько авторов доказали, что применение экстракта гинкго билоба, как нейропротекторной терапии, очень важно, особенно при открытоугольной глаукоме [17; 18].

Большие перспективы в терапии оптической нейропатии, вызванной глаукомой, получили пептидные биорегуляторы. В качестве нейропротекторной терапии в офтальмологии широко используют Ретиналамин и Кортексин. В ходе клинических исследований пациентов с глаукомой авторы установили, что применение ретиналамина

улучшает объективную остроту центрального зрения, уменьшает количество и глубину скотом, активизирует работу мюллеровских клеток, увеличивает среднюю толщину нервных волокон сетчатки [19-22]. Применение препарата «Кортексин» приводит к улучшению остроты зрения и периметрических показателей у больных ПОУГ. В литературе описана комплексная методика лечения глаукомы на ранних стадиях с использованием данного препарата в сочетании с транскраниальной магнитотерапией, дающая значительный положительный эффект [22].

В качестве нейропептида в офтальмологии применяется препарат «Семакс». Семакс – аналог фрагмента адренкортикотропного гормона – АКТГ47 (метионил-глутамил-гистидил-фениланин-пропил-глицил-пролил), полностью лишенный гормональной активности. Активность препарата обусловлена снижением Са-глутаматной эксайтотоксичности и антиоксидантным действием [23]. В клиническом исследовании «Семакса» авторами отмечались положительные изменения в структуре нервных волокон роговицы и уменьшение уровня клеток Лангерганса от исходного в 2 раза, что подтверждает высокую нейротрофическую активность данного препарата [24].

Нейропротекторы непрямого механизма действия

Нейропротекторы непрямого действия влияют на патофизиологические механизмы, оказывая защитное действие за счет устранения ангиоспазма, снижения перфузионного давления, уменьшения атеросклероза сосудов, нормализации артериального давления.

Н.И. Курышева с соавторами (2014) в своей работе, исследуя индуцированный окислительным процессом гемолиз эритроцитов, установили антиоксидантную эффективность аналогов простагландинов. Латанопрост, травопрост и биматопрост ингибировали гемолиз эритроцитов, степень которого оценивалась по концентрации гемоглобина в среде инкубации. Наиболее высокую антиоксидантную активность показал травопрост (17%) [25].

Турецкие ученые установили влияние ксантинооксидазы на появление активных перекисных кислородных соединений, которые приводят к гипоксии клеток сетчатки. Авторами доказано, что в ходе исследования препараты группы простагландинов, такие как латанопрост и травопрост, быстро уменьшали работу ксантинооксидазы в эксперименте в сравнении с контрольной группой, где выраженная безвозвратная гибель клеток во всех слоях сетчатки проявлялась значительно больше [26]. При исследовании стимуляции лимфооттока было доказано, что латанопрост (аналог простагландина PGF_{2α}) более чем в 4 раза увеличивает лимфоотток от глаза. По результатам данного эксперимента авторы пришли к выводу, что простагландины значительно влияют на лимфодренажные функции и должны активно применяться при лечении пациентов с глаукомой для снижения ВГД [27].

Много представленных исследований посвящено изучению нейропротекторного эффекта бримонидина на патологическое состояние глазного яблока. Бримонидин – это селективный агонист $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, однако сейчас он чаще используется для пациентов с глаукомой с целью эффективного снижения ВГД. Бримонидин качественно ингибирует аденилатциклазу, что эффективно снижает уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активизирует отток через трабекулярную сеть, за счет выраженного расслабления всех мышц ресничного пояса, в результате снижается образование водянистой влаги. Благодаря повышенной тропности к меланину бримонидин способствует накоплению его в хориоретинальном комплексе, радужной оболочке и цилиарном теле в клинически значимых концентрациях [28]. В условиях значительной ишемии активация $\alpha 2$ -адренорецепторов и ГКС стимулирует выработку главного фактора роста фибробластов, а также регуляторов безвозвратной гибели таких белков, как Bcl-2 и Bcl-xL, что приводит к активации сигнальных путей (PI3K/AKT и ERK), которые участвуют в пролиферации и её регуляции, а также активном росте и эффективном выживании клеток. При применении бримонидина возникает блокада кальциевых и эффективная активация каналов калия, что способствует уменьшению клинически значимого выброса глутамата и функциональному изменению NMDA-рецепторов. Таким образом, бримонидин – это избирательный агонист $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, он качественно повышает метаболизм в клетках сетчатки и стимулирует рост нейронов, а также предотвращает безвозвратную гибель ГКС и повышает их выживаемость, что приводит к снижению уровня глутамата [29; 30]. В крупном клиническом исследовании состояния пациентов с нормотензивной глаукомой за 4 года было выявлено, что данный препарат эффективно препятствует уменьшению полей зрения на периферии, в большей степени при сравнении его эффекта с тимололом [30].

А. Martinez с соавторами (2011) установили, что ингибиторы карбоангидразы при местном применении усиливают кровоток в глазничной артерии [30].

Избирательный бета-блокатор бетаксоллол при его местном применении вызывает нейропротекторное действие, что, в свою очередь, обеспечивает защиту ГКС и нейронов от глутаматной эксайтотоксичности и ишемического повреждения. Клинический эффект достигается за счёт блокировки потенциал-зависимых каналов натрия и кальция, при этом уменьшая приток ионов в сетчатку [31].

Блокаторы каналов кальция (БКК) эффективно повышают устойчивость клеток сетчатки к ишемическому воздействию и расширяют сосуды. При накоплении большого количества внеклеточного глутамата происходит раздражение NMDA-рецепторов, что активирует приток ионов кальция в клетки сетчатки и вызывает их гибель. Препараты данной

группы обычно назначаются пациентам при глаукоме нормального давления, имеющим вазоспазм. Однако перед назначением блокаторов кальциевых каналов требуется консультация кардиолога [5].

Препараты группы БКК очень часто применяются в практике кардиологов и неврологов. Их выраженное нейропротекторное действие (бетоптик С, норваск, амлодипин, верапамил и др.) связано с тем, что они объединяют в себе свойства механизмов прямого и непрямого действия нейропротекции. Нейропротекторы с механизмом прямого действия работают за счёт блокады кальциевых каналов мембраны нервных клеток, что уменьшает вход ионов в терминали аксона и препятствует выбросу нейромедиатора глутамата в синапс. Механизм непрямого нейропротекторного действия происходит за счёт усиления блокады каналов кальция соматической мембраны клеток стенки сосудов. З.Ф. Веселовская с соавторами (2011) в своей работе показали, что БКК обладают хорошими нейропротекторными свойствами за счет управления выбросом ионов Ca^{2+} через ионные высокопороговые каналы соматической мембраны и терминали аксона, при этом они создают барьер для развития нейротоксического повреждения клеток ганглия в условиях ишемии [32].

Среди наиболее перспективных направлений в консервативном нейропротекторном лечении глаукомы также упоминается терапия, направленная на иммуномодуляцию и использование стволовых клеток, как новое современное направление. В эксперименте показано, что введение в полость стекловидного тела мезенхимальных стволовых клеток статистически значимо увеличило выживаемость аксонов ганглионарных клеток сетчатки, кроме того, оказывало влияние на уменьшение объема их безвозвратной потери при моделировании экспериментальной глаукомы [32].

Большинство авторов считают эффективным использование гипотензивных препаратов с нейропротекторным эффектом. Медикаментозная терапия глаукомы должна включать в себя не только местную гипотензивную терапию, но и нейропротекторную терапию (при условии снижения внутриглазного давления до его целевого значения).

Заключение

В настоящее время все больше специалистов придерживаются мнения, что при лечении глаукомы необходим комплексный подход, включающий как гипотензивную, так и нейропротекторную терапию. Не существует универсального препарата и четких рекомендаций по использованию нейропротекторной терапии при различных стадиях и формах глаукомы. По мнению многих авторов, такое лечение должно включать комбинацию препаратов с различным механизмом действия. Исследования в области нейропротекторного лечения при глаукоме остаются актуальной проблемой и продолжают по сей день.

Список литературы

1. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2014. № 2. С. 108.
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J. Ophthalmol. 2016. vol. 90. no.3. P. 262-267.
3. EGS Terminology and Guidelines for Glaucoma (3rd Edition). Italy, DOGMA, 2008. 184 p.
4. Hirooka K., Kelly M., Baldrige W., Barnes S. Suppressive actions of betaxolol on ionic currents in retinal ganglion cells may explain its neuroprotective effects. Exp. Eye. Res. 2000. vol. 70. no. 5. P. 611-621.
5. Усова Л.А., Харченко Л.Н., Ченцова О.Б. Медикаментозное лечение первичной глаукомы: учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2014. 16 с.
6. Бездетко П.А. Нейропротекторное лечение глаукомы // Офтальмология – наука – практика. 2014. № 17. С. 26-27.
7. Сухарева Л.А., Душин Н.В., Назарова В.С. Влияние комплекса нейропептидов на стабилизацию зрительных функций при глаукоматозной оптической нейропатии с компенсированным внутриглазным давлением // Национальный журнал глаукома. 2008. № 1. С. 33-36.
8. Osborne N.N. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. Acta Ophthalmol. 2009. vol. 87. no. 4. P. 175-181.
9. Fang J.H., Wang X.H., Xu Z.R. et al. Neuroprotective effects of bis (7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. BMC Neurosci. 2010. vol. 11. P. 31.
10. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАРМедиа, 2011. 279 с.
11. Курышева Н.И. Вторичная нейропротекция при глаукоме // Медицинский совет. 2008. № 3. С. 4.
12. Алексеев В.Н., Корелина В.Е., Шаша Ч. Нейропротекция новым антиоксидантом Рексод при экспериментальной глаукоме // Клиническая офтальмология. 2008. № 3. С. 82-83.
13. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы // Клиническая офтальмология. 2011. Т. 12. № 3. С. 107-109.
14. Тедеева Н.С., Мельников В.Я., Вершинин А.М., Григорьев Д.В., Филина Н.В. Применение гистохрома в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2014. № 1. С. 21-27.
15. Даутова З.А., Митрофанова Н.В. Применение препарата эмоксипин в комплексном лечении глаукомы // Практическая медицина. 2016. Т. 1. С. 153-159.

16. Cho H.K., Kim S., Lee E.S., Kee C. Neuroprotective Effect of Ginkgo Biloba Extract Against Hypoxic Retinal Ganglion Cell Degeneration in Vitro and in Vivo. *J. Med. food.* 2019. vol. 22. no.8. P. 771-778.
17. Dumitrica D.M., Stefan C. Ginkgo biloba in glaucoma. *Oftalmologia.* 2007. vol. 51. no.4. P. 30-33.
18. Mozaffarieh M., Flammer J. A novel perspective on natural therapeutic approaches in glaucoma therapy. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2007. vol. 12. no.2. P. 195-198.
19. Алексеев В.Н., Козлова Н.В. Применение ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой // *Глаукома.* 2013. № 1. С. 49-52.
20. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой // *Глаукома.* 2006. № 2. С. 43-47.
21. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой // *РМЖ «Клиническая офтальмология».* 2014. № 4. С. 188.
22. Щербинина И.В., Каменских Т.Г., Колбенин И.О. Эффективность комплексного лечения глаукомной оптической нейропатии препаратом «Кортексин» // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010. Т. 6. № 4. С. 775-777.
23. Алексеев И.Б., Ломакина О.Е., Шиналиева О.Н., Алексеева Г.Н. Эффективность использования препарата семакс 0,1 % в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных // *Глаукома.* 2012. № 1. С. 38-40.
24. Страхов В.В., Попова А.А., Федоров В.Н. Результаты исследования нейропротекторной эффективности препарата «Семакс» // *Офтальмологические ведомости.* 2014. С. 43-46.
25. Курышева Н.И., Азизова О.А., Нирызев А.П. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности аналогов простагландинов для местного лечения глаукомы // *Национальный журнал глаукома.* 2014. № 4. С. 31-39.
26. Emre S., Gul M., Ates B., Esrefoglu M., Koc, B., Erdogan A., Yesilada E. Comparison of the protective effects of prostaglandin analogues in the ischemia and reperfusion model of rabbit eyes. *Exp Anim.* 2009. vol. 58. no. 5. P. 505-513. DOI: 10.1538/expanim.58.505.
27. Tam A.L., Gupta N., Zhang Z., Yucel Y.H. Latanoprost Stimulates Ocular Lymphatic Drainage: An in Vivo Nanotracer Study. *Yucel Transl Vis Sci Technol.* 2013. vol. 2 (5). P. 3. DOI: 10.1167/tvst.2.5.3.
28. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011. vol. 6. no. 1. P. 4. DOI: 10.1186/1750-1326-6-4.

29. Prokosch V., Panagis L., Volk G.F., Dermon C., Thanos S. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. vol. 51. P. 6688-6699. DOI: 10.1167/iovs.09-4835.
30. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R., Gardiner S. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J. Ophthalmol.* 2011. vol. 151. no. 4. P. 671-681. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
31. Веселовская З.Ф, Веселовская Н.Н. Первичная нейропротекция при глаукоме // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2011. № 4. С. 131-132.
32. Johnson T.V., Bull N.D., Hunt D.P., Marina N., Tomarev S.I., Martin K.R. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. vol. 51. no. 4. P. 2051-2059.