

# Современные возможности и перспективы нейропротекторной терапии при глаукоме. Обзор литературы. Часть 1

Н.И. Курышева<sup>1,2</sup>А.В. Корнеева<sup>1,2</sup>, С.И. Пономарева<sup>2</sup>, Х.М. Плиева<sup>1,2</sup>, В.Е. Ким<sup>1,2</sup>, И.Д. Ким<sup>1,2</sup>, М.В. Чеботарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования  
ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»  
Федерального медико-биологического агентства  
Живописная ул., 4Б, стр. 8, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр офтальмологии, ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр  
имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2025;22(1):5–15**

Данный литературный обзор посвящен одной из наиболее сложных проблем офтальмологии — нейропротекторному и нейрорегенераторному лечению глаукомы и состоит из двух частей. В первой части рассматриваются основные механизмы нейродегенерации и важнейшие аспекты терапевтического контроля, имеющие отношение к данным механизмам (эксайтотоксичность, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс). Основной задачей проведенного анализа литературы является предоставление всестороннего обзора как имеющихся нейропротекторных стратегий, так и перспективных направлений терапии на основе нейропротекторных препаратов в потенциальном лечении глаукомы. Многогранность подходов к нейропротекции демонстрирует большой потенциал разработки и внедрения в клиническую практику эффективного лечения нейродегенерации с целью сохранения зрительных функций у пациентов с глаукомой.

**Ключевые слова:** глаукома, нейропротекция, нейродегенерация, апоптоз, глаукомная оптическая нейропатия, ганглиозные клетки сетчатки

**Для цитирования:** Курышева Н.И., Корнеева А.В., Пономарева С.И., Плиева Х.М., Ким В.Е., Ким И.Д., Чеботарева М.В. Современные возможности и перспективы нейропротекторной терапии при глаукоме. Обзор литературы. Ч. 1. *Офтальмология*. 2025;22(1):5–15. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-5-15>

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

**Конфликт интересов отсутствует.**



# Current Opportunities and Future Prospects of Neuroprotective Therapy in Glaucoma. Literature Review. Part 1

N.I. Kuryshva<sup>1,2</sup>, A.V. Korneeva<sup>1,2</sup>, S.I. Ponomareva<sup>2</sup>, H.M. Plieva<sup>1,2</sup>, V.E. Kim<sup>1,2</sup>, I.D. Kim<sup>1,2</sup>, M.V. Chebotareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Biological University of Innovations and Continuing Education, Burnazyan Federal Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency  
Zhivopisnaya str., 46-8, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup> Ophthalmological Center, Burnazyan Federal Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2025;22(1):5–15

This literature review is devoted to one of the most complex ophthalmology problems — neuroprotective and neuroregenerative treatment of glaucoma and consists of two parts. The first part considers the main mechanisms of neurodegeneration and the main aspects of therapeutic control related to these mechanisms (excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress). The main aim of the conducted literature analysis is to provide a comprehensive overview of both existing neuroprotective strategies and promising areas of therapy based on neuroprotective agents in the potential treatment of glaucoma. A wide range of approaches to neuroprotection demonstrates the great potential for effective treatment of neurodegeneration in order to preserve visual functions in patients with glaucoma.

**Keywords:** glaucoma, neuroprotection, neurodegeneration, apoptosis, glaucomatous optic neuropathy, retinal ganglion cells

**For citation:** Kuryshva N.I., Korneeva A.V., Ponomareva S.I., Plieva H.M., Kim V.E., Kim I.D., Chebotareva M.V. Current Opportunities and Future Prospects of Neuroprotective Therapy in Glaucoma. Literature Review. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(1):5–15. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-5-15>

**Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

Согласно данным многоцентровых исследований даже при нормализации офтальмотонуса не всегда удается добиться стабилизации глаукомного процесса [1]. В связи с этим предметом исследований и обсуждений являются альтернативные стратегии лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН), наиболее перспективной из которых является нейропротекция, которая призвана обеспечить защиту нейронов сетчатки и нервных волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов [2–4]. Согласно одобренным Минздравом России клиническим рекомендациям назначением нейропротективной терапии является стабилизация глаукомного процесса и замедление разрушения зрительных функций [5, 6].

Термин «нейропротекция» пришел из неврологии, в которой под нейропротекторной терапией понимают мероприятия, направленные на предотвращение каскада реакций, приводящих к поражению нейронов и вызванных, главным образом, ишемией. При этом целью нейропротекции является сохранение не только структуры, но и функции нейронов, то есть она направлена на сохранение не только самого нейрона, но и его связи с другими нейронами. Более того, должны быть сохранены биохимические и биофизические процессы передачи нервного импульса. При глаукоме под нейропротекцией понимают защиту нейронов сетчатки и нервных волокон

зрительного нерва (иными словами, ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов) от повреждающего действия различных факторов, а также нормализацию нейронально-глиального взаимодействия и стимуляцию клеток макроглии для защиты нейронов (ГКС) от токсических проявлений глутамата и прочих патологических агентов. При этом нейропротекторное лечение должно осуществляться в рамках так называемого «терапевтического окна», когда поражение нервной ткани еще не стало необратимым. Итак, условиями, необходимыми для достижения нейропротекторной эффективности препарата, являются анатомическая и функциональная сохранность нейрона, его аксонов и дендритов, а также биохимических и биофизических процессов, обеспечивающих передачу нервного импульса.

Таким образом, нейропротекция представляет собой сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов с целью повышения адаптации нейрона к новым функциональным условиям. В связи с этим важным является понимание патофизиологических механизмов, которые вызывают клеточную смерть, и основных аспектов терапевтического контроля, имеющих отношение к данным механизмам.

Глаукомное поражение (или ГОН) включает в себя потерю ГКС и их аксонов, ремоделирование тканей, приводящее к формированию глаукомной экскавации головки

зрительного нерва, истончение сетчатки и зрительного нерва за счет потери слоя ГКС, их аксонов и дендритов, а также потерю клеток в наружных колленчатых телах. Все перечисленные признаки глаукомного поражения, по всей вероятности, являются следствием неких триггерных механизмов, приводящих к усилению окислительного стресса и повышению уровня таких свободных радикалов, как супероксид анион ( $O_2^-$ ), особенно в митохондриях аксонов ГКС, снижая тем самым накопление энергии в клетках. Примечательно, что наиболее ранние патологические механизмы при глаукоме развиваются именно в митохондриях аксонов и заключаются в развитии окислительного стресса, структурном повреждении митохондрий, активации их ферментов и апоптозе клеток. Полагают, что именно митохондрии аксонов ГКС являются точкой приложения раннего нейропротекторного лечения.

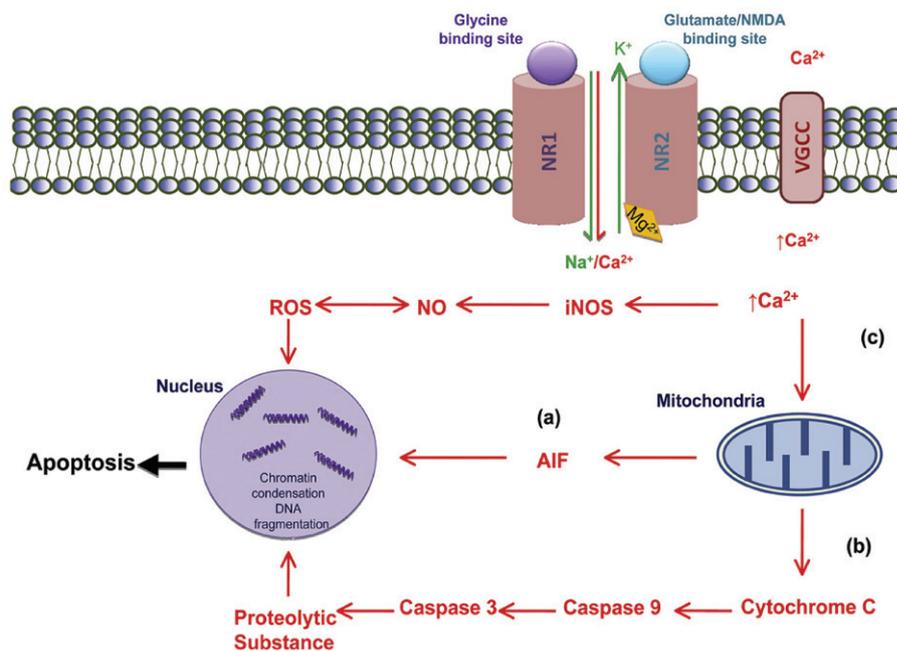
В период окислительного стресса значительно возрастает концентрация межклеточного нейротрансмиттера глутамата, потому что свободные радикалы кислорода нарушают процесс абсорбции глутамата астроцитами. В свою очередь, подобное увеличение концентрации глутамата может вносить вклад в гибель ГКС, взаимодействуя с расположенными на их поверхности NMDA-рецепторами (NMDA — N-methyl-D-L-aspartate), что вызывает «перевозбуждение» нейронов (феномен эксайтотоксичности: от англ. excite — возбуждать) и воспринимается ГКС как ошибочная информация. Чрезмерная активация этих рецепторов приводит к тому, что происходит избыточное поступление ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) в нейроны через открывающиеся каналы, активируется синтез оксида азота, еще более возрастает образование свободных радикалов кислорода, стимулируется выработка ряда протеинкиназ. Все эти процессы приводят к запрограммированной гибели ганглиозных клеток — апоптозу (рис. 1).

Названные патологические явления усугубляются изменениями, накапливающимися в окружающих тканях, что вызвано активацией глиальных клеток, прежде всего астроцитов и мюллеровых клеток. Последние начинают вырабатывать разнообразные патологические субстанции, например эндотелин, суживающий сосуды, а также матриксные металлопротеиназы (ферменты,

расщепляющие экстраклеточный матрикс), что приводит к исчезновению последнего и замещению его другим субстратом. Это явление получило название ремоделирования тканей, именно оно лежит в основе изменений решетчатой мембраны склеры при глаукоме, а также в основе самой сути глаукомного поражения — формирования глаукомной экскавации диска зрительного нерва (ДЗН).

Активированные астроциты продуцируют также синтазу оксида азота (NOS-2) и тем самым секретируют оксид азота (NO), который легко диффундирует в окружающие ткани, включая аксоны. При одновременном усилении образования  $O_2^-$  в аксонах создаются условия для синтеза весьма агрессивной молекулы — пероксинитрита, который диффундирует вдоль аксонов вглубь сетчатки, также вызывая апоптоз ганглиозных клеток, а распространение пероксинитрита по направлению к мозгу приводит к потере клеток в наружных колленчатых телах.

Одной из наиболее частых причин описанных явлений принято считать повышение внутриглазного давления (ВГД). Было показано, что следствием механической



**Рис. 1.** Схематическое изображение последовательных реакций, приводящих к апоптозу ГКС в результате эксайтотоксического повреждения

Примечание. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов приводит к избыточному накоплению внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , что способствует высвобождению из митохондрий апоптоз-индуцирующего фактора (AIF), инициирующего конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК ядер нейронов (путь апоптоза, не связанный с активацией каспаз). Высвобождение цитохрома С из митохондрий, напротив, активирует каспазы (-3, -9). Каспаза -3 также стимулирует фрагментацию ДНК. Высокий уровень  $Ca^{2+}$  стимулирует образование свободных радикалов, таких как оксид азота (NO). Цит. по А. Baltmr et al., 2010.

**Fig. 1.** Schematic representation of the sequential reactions leading to ganglion cells apoptosis as a result of excitotoxic damage

Note. Excessive activation of NMDA receptors leads to excessive accumulation of intracellular  $Ca^{2+}$ , which leads to the release of apoptosis-inducing factor (AIF) from mitochondria, initiating chromatin condensation and DNA fragmentation in neuronal nuclei (an apoptotic pathway not associated with caspase activation). In contrast, the release of cytochrome C from mitochondria activates caspases (-3, -9). Caspase -3 also stimulates DNA fragmentation. High levels of  $Ca^{2+}$  stimulate the formation of free radicals such as nitric oxide (NO). Cited by A. Baltmr et al., 2010.

травмы аксонов в результате офтальмогипертензии является повреждение аксонов дистальнее решетчатой мембраны склеры, в то время как проксимально (ближе к ДЗН) нервные волокна способны к выживанию. На сегодня разработаны методы генной терапии, направленные на сохранение аксонов при механической травме зрительного нерва, в частности, в результате повышения ВГД [7]. Сдавление аксонов влечет за собой нарушение аксоплазматического тока, а следовательно, и поступление нейротрофических факторов к нейронам.

Примечательно, однако, что механический фактор — не единственный кандидат на инициирующий глаукомную оптиконеуропатию механизм. Более того, точно не известно, что именно запускает каскад описанных выше событий. Роль таких факторов, как ишемия и реперфузия, снижение уровня нейротрофинов или уменьшение рецепторов, чувствительных к ним, а также нарушение поступления сигнальной информации к нейронам от других отделов зрительного анализатора — столь же вероятные пусковые механизмы апоптоза ГКС, как механический фактор.

Важно подчеркнуть, что как механическое сдавление аксонов при глаукоме с высоким давлением, так и ишемия при глаукоме с нормальным давлением могут приводить к активации нейроглии. Механизмы реперфузии и связанного с ней повреждения включаются как при флуктуации повышенного ВГД, когда происходит сбой ауторегуляции кровообращения глаза (при глаукоме с высоким давлением), так и при колебаниях офтальмотонуса, пусть даже невысокого, при нормотонзивной глаукоме, когда также имеет место сосудистая дисрегуляция.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

### Эксайтотоксичность и нейропротекторное лечение

Апоптоз нейронов сетчатки происходит вследствие каскада реакций, изображенных на рисунке 1. Важную роль в апоптозе ГКС играет феномен эксайтотоксического повреждения нейронов. Глутамат (вещество, передающее нервный импульс в ЦНС в нормальном состоянии и являющееся нейротоксичным при избыточном накоплении) выделяется из ГКС при их апоптозе и вызывает поражение окружающих нейронов. Это явление получило название аутодеструкции. Соединяясь в больших концентрациях с NMDA-рецепторами, глутамат вызывает перевозбуждение нейрона, поэтому стратегия нейтрализации действия глутамата путем блокады указанных рецепторов представляется достаточно заманчивой. В этом плане на экспериментальных моделях глаукомы тестировались различные препараты. Наиболее обнадеживающие результаты дали антагонисты NMDA-рецепторов МК801 и мемантин. МК801 — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов был

исследован при офтальмогипертензии L. Guo в 2006 г. и R. Russo в 2008 г. [8, 9]. Однако в клинической практике его применение сведено к минимуму по многочисленным причинам, включая высокую аффинность, длительный период полураспада и нарушения обмена глутамата [10–12].

Более перспективным оказался *мемантин*, представляющий собой аналог амантадина, обладающего противовирусными свойствами. Препарат является блокатором глутамат-регулируемых каналов NMDA-рецепторов и обладает нейропротекторными свойствами при патологическом эксайтотоксическом возбуждении глутаматергических рецепторов, при одновременном сохранении или даже восстановлении их физиологической возбудимости. Клиническая безопасность и эффективность мемантина была показана в ряде плацебо-контролируемых клинических исследований, проводимых в неврологии. Впервые мемантин как нейропротектор ГКС при экспериментальной глаукоме был исследован J. Pellegrini и соавт. в 1993 г. [13], а позднее его нейропротекторное действие подтвердили другие авторы [14]. Проведя исследования на приматах, Y. Yucel и N. Gupta в 2006 г. показали, что мемантин сохраняет как ГКС, так и нейроны в наружных колленчатых телах, блокируя NMDA-рецепторы и снижая выделение цитохрома C [15, 16].

Мемантин разрешен к применению при болезни Альцгеймера и является единственным нейропротектором, который прошел III фазу клинических испытаний при глаукоме. Исследование проводилось в 89 клиниках и потребовало \$80 млн. 1100 больных наблюдались с 1999 по 2008 г. Критериями оценки эффективности лечения явились результаты периметрии, полученные в ходе стандартной автоматизированной периметрии (САП) и периметрии с удвоенной частотой (FDT). Оказалось, что прогрессирование ГОН у больных, получавших большие дозы мемантина, было менее выраженным, чем у пациентов, лечившихся меньшими его дозами, но достоверных отличий с группой пациентов, получавших плацебо, не было получено. Основная причина, по которой не удалось доказать нейропротекторное действие мемантина у больных глаукомой, оказалась в неверно составленном дизайне исследования, когда были неправильно выбраны критерии оценки эффективности нейропротекции (end points) с недооценкой многофакторности гибели ГКС. В 2018 г. впервые были опубликованы результаты данного исследования. Авторы сделали вывод, что ежедневный прием указанного препарата в течение 48 месяцев не оказал влияния на прогрессирование глаукомы [17].

В России исследования мемантина носили единичный характер [18, 19] и не являлись плацебо-контролируемыми. Наблюдая за пациентами в течение года, мы отметили улучшение показателя MD в 75 % случаев, у пятой части больных констатировали стабилизацию

ГОН. Следует подчеркнуть, что после отмены препарата во всех случаях мы замечали прогрессирование ГОН, у ряда больных это происходило быстрее, чем до начала лечения мемантином, из этого мы заключили, что лечение указанным препаратом должно быть непрерывным [19].

N. Osborn опубликовал статью о том, что крайне разочаровывающие результаты применения мемантина в лечении глаукомы не должны остановить исследования по этому вопросу. Автор подчеркнул, что мемантин эффективен только в среде с избыточной концентрацией глутамата, поскольку в физиологических концентрациях глутамат является нейротрансмиттером, воздействующим на NMDA-рецепторы, открывая их. Мемантин неконкурентно и с крайне быстрой кинетикой их закрывает, препятствуя проникновению внутрь клетки ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Следовательно, мемантин — наиболее показанное средство для лечения патологии, вызванной избыточным воздействием глутамата на нейроны. Кроме того, эксайтотоксическое повреждение потенциально угрожает только нейронам, на поверхности которых много NMDA рецепторов. Если их мало, то мемантин не сможет проявить свои нейропротекторные свойства, тогда все будет определяться тем, рецепторы к каким субстанциям присутствуют на ГКС (например, к каким факторам роста). Главная идея, сформулированная автором, состояла в том, что нейропротекторное лечение необходимо и поиски нейропротекторов не должны останавливаться, а также не должны ограничиваться одним мемантином [20].

Позже мемантин в виде наночастиц диаметром менее 200 нм в составе глазных капель был исследован в эксперименте на грызунах. Закапывание препарата в течение 3 недель приводило к достоверному повышению выживаемости ГКС [21].

Нейропротекторными свойствами обладает магний, который играет чрезвычайно важную роль в метаболизме кальция, натрия, фосфора, цинка, обеспечивает внутриклеточный гомеостаз. Он непосредственно регулирует состояние клеточных мембран и трансмембранный перенос ионов кальция и натрия, в частности, он снижает внутриклеточный уровень ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и повышает уровень ионов  $\text{K}^+$  в клетке. Это обеспечивает регуляцию синтеза и распада нейромедиаторов и оптимизирует осмолярные процессы в нервной ткани. Препараты магния выступают в роли антагонистов кальциевых каналов, одновременно стабилизируют NMDA-рецепторы [22]. В литературе также есть сведения об эффективности использования магнезии у больных глаукомой нормального давления [22, 23]. Применение магнезии в небольших дозах позволяет избежать побочных действий препарата, связанных, главным образом, с желудочно-кишечными расстройствами.

Было установлено, что уровень внутриклеточного магния увеличивается под влиянием пиридоксина (витамин  $\text{B}_6$ ), что делает обоснованным их сочетанное

применение, в частности, в составе препарата «Магне В6». Не стоит забывать, что магний в большом количестве содержится в свежих овощах, фруктах и зелени (петрушка, укроп, зеленый лук), а также орехах.

Другой путь воздействия на явления эксайтотоксичности — применение препаратов, действие которых направлено на ацетилхолинэстеразу — фермент, возбуждающий ацетилхолиновые рецепторы. Галантамин — ингибитор ацетилхолинэстеразы — успешно применяется в лечении болезни Альцгеймера. Перспективы лечения указанным препаратом существуют и при глаукоме [24].

Важную роль в эксайтотоксическом повреждении играет избыточное поступление ионов кальция в нейроны через открывающиеся каналы, что активирует проапоптотические ферменты протеинкиназы (рис. 1). В связи с этим применение блокаторов кальциевых каналов давно привлекало внимание исследователей для нейропротекторного лечения глаукомы. Следует отметить, что средства, блокирующие кальциевые каналы, одновременно расслабляют сосудистую стенку, способствуя тем самым улучшению гемоперфузии. История исследования данной группы препаратов при глаукоме как нельзя лучше демонстрирует противоречия и трудности, с которыми приходится сталкиваться в научном поиске. Так, результаты первых работ по применению нифедипина при глаукоме давали обнадеживающие результаты [25]. Последующие исследования, выполненные главным образом при глаукоме нормального давления (ГНД), также продемонстрировали улучшение показателей гемодинамики глаза, на основании этого антагонисты кальциевых каналов были рекомендованы с целью нейропротекторного лечения ГОН [26]. В то же время другие авторы не отмечали улучшения зрительных функций на фоне лечения препаратами данной группы, а в исследованиях последних лет авторами, наоборот, анализируется связь между длительным приемом антагонистов кальция и развитием глаукомы [27–29].

#### **Митохондриальная дисфункция и нейропротекция**

Митохондрии — это основной клеточный элемент в поддержании жизнеспособности клетки, который обеспечивает ее энергией через оксидативное фосфорилирование, а также регулирует такие ключевые механизмы, как апоптоз, синтез свободных радикалов, кальциевый гомеостаз и рост клеток. ДНК митохондрий наименее защищены от окислительного стресса, а потому митохондрии наиболее подвержены действию свободных радикалов. С возрастом эти процессы нарушаются, ДНК митохондрий подвергается мутациям, а сами митохондрии становятся источником свободных радикалов кислорода. Происходит снижение фосфорилирования, уменьшается масса митохондрий и наступает энергетический дефицит. Благодаря тому что ГКС — наиболее энергетически затратные структуры сетчатки, именно

эти нейроны становятся особенно незащищенными в патологических условиях. В аксонах, не покрытых миелином, содержится особенно большое количество митохондрий. Именно они наиболее подвержены мутациям. Роль митохондриальной дисфункции в развитии ГОН в результате мутаций была показана в ряде работ [30, 31].

Патологическое действие мутированных митохондрий проявляется через активацию процессов свободно-радикального окисления. Активные формы кислорода, или ROS (Reactive Oxygen Species), непосредственно атакуют ГКС или активируют глию. Возможно также их действие через эксайтотоксический процесс. Митохондриопатия «убивает» ГКС не только из-за повышения количества ROS, но и вследствие уменьшения энергетических запасов ГКС. Последние становятся более восприимчивыми к повреждающим факторам, при этом внутри самих митохондрий повышается концентрация ионов  $Ca^{2+}$ , происходит деполяризация мембран, они также становятся источником ROS. Следствием является повышенный синтез проапоптотических белков, таких как цитохром C и активатор каспазы 3. Было предложено несколько веществ, уменьшающих деполяризацию митохондрий, основное из них — убихинон (CoQ10), который незаменим в работе дыхательной цепи, усиливая продукцию АТФ. Его защитное действие в отношении ГКС носит, по-видимому, многообразный характер: от антиоксидантного до регулирующего экспрессию антиапоптотических генов [32].

Митохондрии — главный источник энергии клеток и в то же время — свободных радикалов. Снижение мембранного потенциала митохондрий и повышение проницаемости их мембран, пусковыми механизмами которых являются гипоксия и окислительный стресс, считают главной причиной апоптоза ГКС при глаукоме [30–33].

Какие вещества могут предотвратить этот процесс?

Коэнзим Q10, который также известен как убихинон, поскольку относится к семейству коферментов, широко распространенных у животных и большинства бактерий, являясь переносчиком электронов от комплексов I и II к комплексу III, играет фундаментальную роль в производстве аденозинтрифосфата (АТФ), а также является важным антиоксидантом, защищающим липиды, белки и ДНК от окислительного стресса. В экспериментах *in vitro* CoQ10 предотвращал активацию астроцитов зрительного нерва, вызванную перекисью водорода. Это значительно снизило два хорошо известных процесса, которые активируются во время окислительного стресса: экспрессия белка супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и гемоксигеназы-1 (HO-1). Следовательно, CoQ10 был способен предотвращать повреждение митохондрий и способствует снижению выработки АТФ [34, 35].

Было также показано, что пероральное введение CoQ10 значительно увеличивает выживаемость ГКС, снижает экспрессию белков SOD-2 и HO-1 и инактивирует астроглиальные и микроглиальные клетки на модели

глаукомы у мышей [36]. Данные об эффективности были получены не только у животных. У людей местное применение 2-х капель в день препаратов CoQ10 и витамина E в дополнение к монотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами значительно улучшало реакцию на зрительный вызванный потенциал (VEP) у пациентов с глаукомой после 6–12 месяцев лечения по сравнению с данными тех, кто получал только препараты, снижающие ВГД [37].

Биодоступность коэнзима Q10 чрезвычайно изменчива и может зависеть от дозы или способа введения. Достижение оптимальной концентрации коэнзима Q10 имеет основополагающее значение для достижения клинического эффекта. Для восполнения содержания коэнзима Q10 в питательных веществах требуется более высокий уровень, чем в большинстве продуктов питания. Липидный профиль плазмы является важным фактором для усвоения CoQ10. Был предложен препарат на основе Miniactives® с замедленным высвобождением CoQ10, который эффективно и безопасно повышает концентрацию CoQ10 в плазме крови во время лечения [38, 39].

Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин) является эндогенным соединением-посредником в синтезе фосфолипидных мембран, таких как фосфатидилхолин. Благодаря многофакторному механизму действия цитиколин участвует в нескольких метаболических путях, включая гомеостаз фосфолипидов, динамику митохондрий, а также холинергическую и дофаминергическую передачу, в сложном механизме зрительной передачи [40]. Доказательства его способности снижать эксайтотоксичность, опосредованную глутаматом, и окислительный стресс за счет повышения уровня нейротрофинов и поддержания активности митохондрий подтверждают возможность использования цитиколина при нейродегенеративных заболеваниях. Сообщалось, что пероральный прием цитиколина увеличивает высвобождение дофамина и норадреналина, а его эффективность была доказана при нескольких нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, а также при ишемической и черепно-мозговой травме. Повышением уровня дофамина можно объяснить улучшение полей зрения и результатов электрофизиологических тестов, полученных у пациентов с глаукомой [41, 42].

Цитиколин, принимаемый внутрь, обычно хорошо всасывается и после превращения в стенках кишечника и печени в холин и цитидин проникает через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая синтез нуклеиновых кислот, белков, фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина и ацетилхолина, основного нейромедиатора холинергической системы, который модулирует зрительные процессы. Помимо этого, цитиколин действует как средство восстановления компонентов клеточных мембран.

В литературе имеются данные о том, что цитиколин может снижать проапоптотические эффекты и потерю синаптических связей в нервных тканях. Возможность

цитиколина способствовать надлежащему метаболизму ацетилхолина и уровню сфингомиелина делают его хорошим кандидатом для поддержания аксональной функции ганглиозных клеток и, следовательно, повышения их выживаемости [43]. Кроме того, этот антиапоптотический эффект препарата реализуется также через повышение митохондриальной активности. Цитиколин предотвращает вызванное ишемией увеличение содержания свободных жирных кислот в тканях и уменьшает объем инфаркта и отек головного мозга.

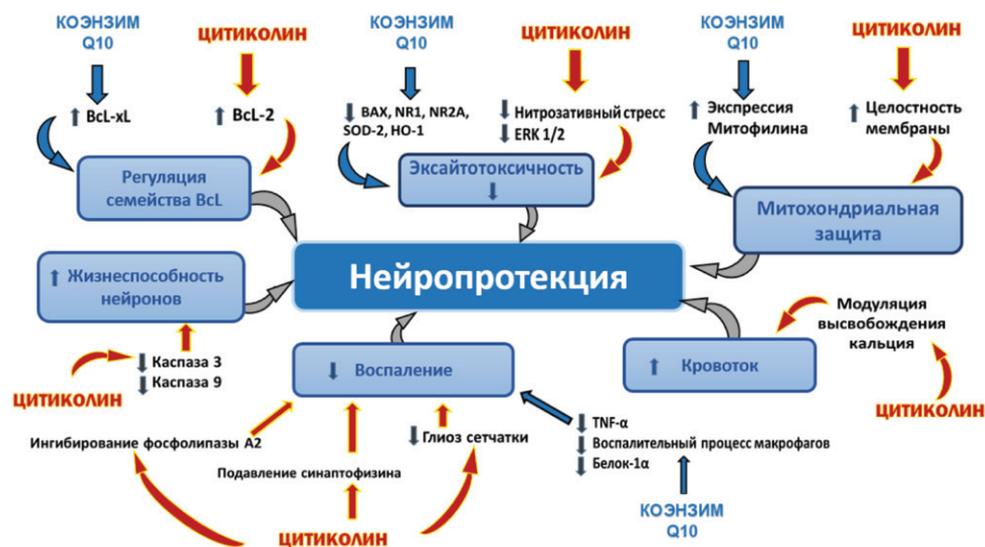
Исследования с использованием оптической когерентной томографии показали, что цитиколин предотвращает потерю слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с глаукомой [41]. Таким образом, цитиколин может оказывать значительное влияние на замедление прогрессирования глаукомы, что указывает на потенциальный нейропротекторный эффект [41, 43].

Исходя из многообразных свойств цитиколина и коэнзима Q 10, можно рекомендовать их сочетанное применение (рис. 2).

### Окислительный стресс и глаукома

Под окислительным стрессом понимают избыточное образование активных форм кислорода (ROS) и снижение продукции эндогенных антиоксидантов. В норме ROS образуются во время аэробного обмена веществ в очень небольших концентрациях и играют важную роль как сигнальные частицы, передающие информацию между молекулами, участвующими в метаболизме. Считают, что пусковым звеном к избыточному образованию ROS при глаукоме является реперфузия в результате сосудистой дисрегуляции [44]. В итоге снижается образование АТФ, усиливается митохондриальная дисфункция и активация каспаз, приводящая к апоптозу ГКС [45]. Следствием являются также перекисное окисление липидов (ПОЛ) и белков, а также активация мюллеровых клеток, которые сами, в свою очередь, запускают процесс образования ROS [46]. Усиление процессов ПОЛ трабекулярной ткани при глаукоме впервые было показано А.Я. Буниным в 1984 г. Позднее было обнаружено снижение антиоксидантной защиты водянистой влаги [47].

Высвобождение оксида азота и образование пероксинитрита может быть ингибировано блокаторами синтазы оксида азота (NOS). Применение селективного блокатора нейрональной NO-синтазы имидазола подтвердило



**Рис. 2.** Молекулярные механизмы нейропротекторного лечения при сочетанном применении цитиколина и коэнзима Q10 (модифицировано из Martucci A. и соавт., 2022) [38]

**Fig 2.** Molecular mechanisms of neuroprotective treatment with combined administration of citicoline and coenzyme Q10 (Modified from Martucci A. et al., 2022) [38]

эффективность данного препарата в клинике ишемических поражений мозга. Относительно селективная (избирательная) блокада индуцибельной NO-синтазы (iNOS) аминоксидинами также оказывает выраженное нейропротекторное действие. Данный препарат рассматривается в качестве нейропротектора в лечении ГОН [48]. С позиций признаваемой в настоящее время важной роли NO в патогенезе ГОН указанное направление нейропротекторного лечения глаукомы представляется перспективным, однако изучено недостаточно.

Полагают, что источником ROS в сетчатке являются также полиморфонуклеарные лейкоциты. Приток этих клеток происходит в ранние стадии реперфузии. Блокада указанных нейтрофилов может защитить сетчатку от последствий ишемии [49].

Однако более эффективным способом нейтрализации последствий окислительного стресса считается применение антиоксидантов. Причем особый интерес представляют многофункциональные антиоксиданты. Одним из них является мелатонин, который относится к природным антиоксидантам, перехватчикам свободных радикалов, влияющих положительно на циркуляцию водянистой влаги. Мелатонин позиционируется как один из ведущих антиоксидантов при глаукоме с многоплановым действием [50]. Было показано, что мелатонин препятствует разрыву молекул ДНК, стабилизирует поры митохондрий и снижает высвобождение цитохрома C, а следовательно, и апоптоз ГКС [51]. Неоднократно было продемонстрировано его защитное действие в отношении ГКС *in vitro* [51] и *in vivo* [52].

Гинкго билоба (EGb 761) на протяжении веков является обязательным препаратом в китайской и японской медицине. Препарат уже давно применяется в лечении

болезни Альцгеймера [53], при ВМД [54] и ГНД [55]. Это эффективный антиоксидант, подавляющий индуцированный апоптоз и активирующий гемодинамику путем повышения пластичности эритроцитов и снижения вазоспазма [56, 57]. Было показано, что препарат увеличивает глазной кровоток при глаукоме [57]. Более того, он ингибирует NO, тромбоцитарный фактор, повышая тем самым церебральный кровоток [58]. Эффект EGB 761 на ГКС при хронической глаукоме у экспериментальных животных был продемонстрирован K. Hirooka [59]. Точный нейропротекторный механизм EGB 761 неизвестен. По-видимому, он является комплексным, включая способность препарата воздействовать на амилоид  $\beta$  [60].

Для коррекции метаболизма используют и другие антиоксиданты (эмоксипин, мексидол, аскорбиновую кислоту, витамин E, рутин, кверцетин). Данные препараты обладают антиагрегационными и ангиопротекторными свойствами, помимо антигипоксического, а также снижают проницаемость сосудистой стенки, вязкость и свертываемость крови, усиливают процесс фибринолиза, улучшают микроциркуляцию, защищают сетчатку от повреждающего действия света, способствуют рассасыванию внутриглазных кровоизлияний.

Корректорами метаболизма, которые обладают антиоксидантными свойствами, являются таурин, адрозен цинко, миртилен форте, рибоксин, аевит и гистохром. Последний способен нейтрализовать катионы железа, накапливающиеся в зоне ишемии. Кроме того, гистохром может также непосредственно перехватывать свободные радикалы и улучшать энергетический обмен в тканях в зоне ишемии. Важным также является то, что гистохром способен улучшать реологические свойства крови в зоне ишемии. Исследования, проведенные Г.С. Полуниным и соавт. [61], подтвердили высокую эффективность препарата у больных с ишемическим поражением глаз.

Наиболее распространенным антиоксидантом, применяемым в офтальмологии, является эмоксипин. Многочисленные наблюдения показали, что эмоксипин обладает целым комплексом свойств, способствующих защите сетчатки и зрительного нерва от гипоксии: ингибирование свободно радикального окисления, нормализация биоэнергетических процессов, стабилизация мембран эритроцитов, ингибирование агрегации тромбоцитов.

Отечественный антиоксидант мексидол — соль эмоксипина и янтарной кислоты — тормозит ПОЛ и свободнорадикальные процессы, снижает патологически повышенный уровень оксида азота, а также повышает активность антиоксидантных ферментов, то есть направлен на различные звенья нейродегенеративного процесса. Препарат увеличивает концентрацию восстановленного глутатиона, активирует эндогенную антиоксидантную систему супероксиддисмутазы

и церулоплазмин. Препарат стимулирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке. Мексидол оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов за счет повышения содержания полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита), способствует уменьшению вязкости мембран и увеличению их текучести, повышает соотношение липид/белок. Показано, что мексидол является антигипоксантом прямого энергизующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, активацией их энергосинтезирующей функции. Действие мексидола обусловлено усилением компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат. Это позволяет восстановить нарушенный в условиях кислородной недостаточности процесс окислительного фосфорилирования, связанного с ограничением NADH-оксидазного пути окисления.

Таким образом, мексидол, помимо высокой антиоксидантной эффективности, способствует уменьшению митохондриальной дисфункции и стабилизации ГОН. По данным А.С. Власовой и соавт. (2024), у пациентов на фоне последовательной терапии препаратом мексидол было выявлено значимое увеличение активности митохондриальных ферментов, что сопровождалось положительной динамикой структурно-функциональных показателей сетчатки по данным статической периметрии, оптической когерентной томографии и комплексу электрофизиологических исследований [62].

Учитывая изложенное, мексидол оказывает нейропротекторное, ноотропное, противогипоксическое, противоишемическое, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное, вегетотропное, кардиопротекторное, антиатерогенное, геропротекторное и другие действия. Под влиянием мексидола наблюдается улучшение мозгового кровообращения и микроциркуляции [63]. Клинические исследования показали, что препарат в дозе 300 мг в сутки способен улучшить функциональные показатели у больных глаукомой [64].

Природным компонентом антиоксидантной защиты организма является супероксиддисмутаза (СОД), фермент, который катализирует захват супероксидного анион-радикала. В свое время нами было обнаружено снижение активности СОД в водянистой влаге по мере прогрессирования глаукомы [47]. В работах Е.Б. Мартыновой (1995) было показано, что СОД (препарат «Эрисод»), благодаря выраженному антиоксидантному действию тормозит развитие процессов дегенерации трабекулярной ткани и волокон зрительного нерва у животных с адреналин-индуцированной глаукомой. Была подтверждена эффективность СОД в лечении больных глаукомой [65].

Антиоксидантными свойствами обладает Лютеин-комплекс (Окувайт Лютеин), препарат, обычно

применяемый в лечении макулярной дегенерации сетчатки. Благодаря входящим в его состав флавоноидам, витамину А, бета-каротину, цинку и меди препарат улучшает микроциркуляцию в сетчатке, а также тканевой метаболизм и способствует регенерации поврежденных тканей. Применение Лютеин-комплекса по 1 таблетке 2 раза в день в течение двух месяцев показало его эффективность в лечении ГОН [66].

Следует отдельно остановиться на новом комплексе ВИТРУМ РЕТИНОРМ с усиленной по сравнению с «Витрум Вижн Плюс» формулой, который также может быть рекомендован с нейропротекторной целью пациентам с глаукомой. Препарат разработан с учетом рекомендаций масштабного исследования AREDS-2 (Age Related Eye Disease Study), проводимого в США в течение 2006–2012 гг., в рамках которого исследовались результаты применения у пациентов витаминно-минеральных добавок с целью нормализации обменных процессов в тканях глаза и снижения риска развития возрастных изменений. Входящие в состав ВИТРУМ РЕТИНОРМ лютеин, зеаксантин, витамины С, Е и микроэлементы способствуют снижению оксидативного повреждения сетчатки, а суточная норма входящих в него компонентов максимально приближена к рекомендованным AREDS2 дозировкам.

Основные антиоксиданты, исследованные в качестве нейропротекторов при глаукоме, приведены в таблице 1.

Таким образом, современные исследования показывают, что ранняя нейродегенерация ГКС при глаукоме представляет собой не менее важную терапевтическую цель, чем контроль ВГД, и в одобренных Минздравом России клинических рекомендациях показано назначение нейропротективной терапии с уровнем убедительности рекомендаций С. И хотя до настоящего времени несколько десятков субстанций показали свою нейропротективную эффективность в эксперименте, не зарегистрировано ни одного нейропротектора, официально разрешенного к применению в широкой клинической практике. В следующей части литературного обзора будут рассмотрены роль глии, воспаления и аутоиммунитизации в патогенезе нейродегенерации, а также новые стратегии лечения ГОН исходя из современных

**Таблица 1.** Антиоксиданты, исследованные как потенциальные нейропротекторы при глаукоме

**Table 1.** Antioxidants investigated as potential neuroprotective in glaucoma

Активное вещество / Active ingredient	Модель исследования / Research model	Ссылки на литературные источники / Literary sources
Gingko Biloba	<i>In vitro</i> (Аллоксан, Дексаметазон, Глутамат / Alloxan, Dexamethasone, Glutamate) <i>In vivo</i> (офтальмогипертензия / ophthalmic hypertension)	Hirooka et al., 2004; Thiagarajan et al., 2002
Бразильский зеленый прополис / Brazilian green propolis	<i>In vitro</i> (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <i>In vivo</i> депривация/реоксигенация (NMDA) <i>In vivo</i> deprivation/reoxygenation (NMDA)	Inokuchi et al., 2006; Nakajima et al., 2009a
Каротиноиды / Carotenoids	<i>In vitro</i> (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <i>In vivo</i> (офтальмогипертензия, ишемия / ophthalmic hypertension, ischemia)	Li et al., 2009; Nakajima et al., 2009; Neacsu et al., 2003; Schnebelen et al., 2009; Shimazawa et al., 2009
Мелатонин / Melatonin	<i>In vitro</i> (ишемия / ischemia)	Cazeville et al., 1997; Tang et al., 2006
Токоферол / Tocopherol	<i>In vitro</i> (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <i>In vivo</i> (ишемия / ischemia)	Aydemir et al., 2004; Nakajima et al., 2008
CoQ10	<i>In vitro</i> (глутамат / glutamate)	Nakajima et al., 2008
Куркумин / Curcumin	<i>In vitro</i> (NMDA, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <i>In vivo</i> (ишемия / ischemia)	Abe et al., 1999; Lim et al., 2001; Mandal et al., 2009
Питавастин (Livalo) / Pitavastin (Livalo)	<i>In vivo</i> (NMDA)	Nakazawa et al., 2007; Teiten et al., 2009

достижений геной и иммунотерапии. Кроме того, будут проанализированы перспективные терапевтические подходы, основанные на применении искусственного интеллекта, использовании пептидных биорегуляторов, иммуномодуляторов и препаратов смешанного действия, а также внимание будет уделено альтернативным методам аксональной регенерации, в том числе посредством воздействия на гены и применения стволовых клеток.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курышева Н.И. — изучение источников литературы, концепция обзора, руководство написанием статьи, редактирование, финальная подготовка статьи к публикации;

Корнеева А.В. — изучение источников литературы, написание статьи, редактирование.

Пономарева С.И. — изучение источников литературы, написание статьи, редактирование;

Плиева Х.М., Ким В.Е., Ким И.Д., Чеботарева М.В. — изучение источников литературы, редактирование статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петров СЮ, Ловпаче ДН, Брежнев АЮ. Международные мультицентровые исследования по глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2016;9(2):96–101. doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101. Petrov SYu, Lovpache DN, Brezhnev AYU. International Multicenter Glaucoma Research. Russian Ophthalmological Journal. 2016;9(2):96–101 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101.
- Kolko M. Present and New Treatment Strategies in the Management of Glaucoma. Open Ophthalmol J. 2015;9:89–100. doi: 10.2174/1874364101509010089.
- Qi YX, Zhang J, Su XJ. Can neuroprotection effectively manage primary open-angle glaucoma? a protocol of systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(23):e20380. doi: 10.1097/MD.00000000000020380.
- Shen J, Wang Y, Yao K. Protection of retinal ganglion cells in glaucoma: Current status and future. Exp Eye Res. 2021;205:108506. doi: 10.1016/j.exer.2021.108506.
- Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» (одобрены Минздравом России). Год утверждения 2024. <https://cr.minzdrav.gov.ru> Clinical guidelines “Primary open-angle glaucoma” (approved by the Russian Ministry of Health). Year of approval 2024. <https://cr.minzdrav.gov.ru>
- Клинические рекомендации «Глаукома первичная закрытоугольная» (одобрены Минздравом России). Год утверждения 2024. <https://cr.minzdrav.gov.ru> Clinical guidelines “Primary angle-closure glaucoma” (approved by the Russian Ministry of Health). Year of approval 2024. <https://cr.minzdrav.gov.ru>
- Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, Smith RS, Phalan FC, Barter JW, Barbay JM, Marchant JK. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. Journal of Cell Biology. 2007;179:1523–1537. doi: 10.1083/jcb.200706181.
- Guo L, Salt TE, Maass A. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation in glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2006;47(2):626–633. doi: 10.1167/iovs.05-0754.
- Russo R, Cavaliere F. Modulation of pro-survival and death-associated pathways under retinal ischemia/reperfusion: effects of NMDA receptor blockade. J. of Neurochem. 2008;107(5):1347–1357. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05694.x.
- Rusciano D, Pezzino S, Mutolo MG. Neuroprotection in Glaucoma: Old and New Promising Treatments. Adv Pharmacol Sci. 2017;2017:4320408. doi: 10.1155/2017/4320408.
- Jain KK. Neuroprotective agents. The Handbook of Neuroprotection Humana, New York, 2019. P. 45–173.

12. He S, Stankowska DL, Ellis DZ. Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(1–2):85–106. doi: 10.1089/jop.2017.0041.
13. Pellegrini JW, Lipton SA. Delayed administration of memantine prevents N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol.* 1993;33(4):403–407. doi: 10.1002/ana.410330414.
14. Ju WK, Kim KY, Angert M, Duong-Polk KX, Lindsey JD, Ellisman MH, Weinreb RN. Memantine blocks mitochondrial OPA1 and cytochrome c release and subsequent apoptotic cell death in glaucomatous retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(2):707–716. doi: 10.1167/iov.08-2499.
15. Yücel YH, Gupta N, Zhang Q. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(2):217–225. doi: 10.1001/archoph.124.2.217.
16. Gupta N, Ang L, de Tilly LN. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(6):674–678. doi: 10.1136/bjo.2005.086769.
17. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA. Oral Memantine for the Treatment of Glaucoma: Design and Results of 2 Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1874–1885. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.06.017.
18. Астахов ЮС, Бутин ЕВ, Морозова НВ, Соколов ВО. К вопросу о нейропротекторном влиянии акатинол-мемантина и бетаксолола у больных первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома: проблемы и решения. Всероссийская научно-практическая конференция. М., 2004;170–184.
19. Astakhov YuS, Butin EV, Morozova NV, Sokolov VO. On the neuroprotective effect of acatinol-memantine and betaxolol in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma: problems and solutions. All-Russian scientific and practical conference.* 2004;170–184 (In Russ.).
20. Курышева НИ, Иртегова ЕЮ, Ходак НА. Оценка клинической эффективности акатинол мемантина в лечении прогрессирующей глаукомной оптико-нейропатии. Глаукома: реальность и перспективы. М., 2008. P. 233–239.
21. Kurysheva NI, Irtegovaya EYu, Khodak NA. Evaluation of clinical efficacy of akatinol memantine in the treatment of progressive glaucomatous optic neuropathy. *Glaucoma: reality and prospects.* Moscow, 2008. P. 233–239 (In Russ.).
22. Osborne NN. Memantine reduces alterations to the mammalian retina, in situ, induced by ischemia. *Vis Neurosci.* 1999;16(1):45–52. doi: 10.1017/s0952523899161017.
23. Sánchez-López E, Egea MA, Davis BM. Memantine-Loaded PEGylated Biodegradable Nanoparticles for the Treatment of Glaucoma. *Small.* 2018;14(2). doi: 10.1002/smll.201701808.
24. Ekici F, Korkmaz Ş, Karaca EE. The Role of Magnesium in the Pathogenesis and Treatment of Glaucoma. *Int Sch Res Notices.* 2014;2014:745439. doi: 10.1155/2014/745439.
25. Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):43–49. doi: 10.1016/j.coph.2012.10.001.
26. Almasieh M, Zhou Y, Kelly ME, Casanova C, Di Polo A. Structural and functional neuroprotection in glaucoma: role of galantamine-mediated activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Cell Death Dis.* 2010;1(2):e27. doi: 10.1038/cddis.2009.23.
27. Yamamoto T, Niwa Y, Kawakami H. The effect of nifedipine, a calcium-channel blocker, on the hemodynamics of retinobulbar vessels in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 1998;7(5):301–305.
28. Rainer G, Kiss B, Dallinger S. A double masked placebo controlled study on the effect of nifedipine on optic nerve blood flow and visual field function in patients with open angle glaucoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(2):210–212. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01432.x.
29. Ramdas WD, Wolfs RC, Kieft-de Jong JC. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(5):385–393. doi: 10.1007/s10654-012-9672-z.
30. Lehrer S, Rheinwein PH. Amlodipine increases risk of primary open-angle glaucoma. *Clin Hypertens.* 2024;30(1):33. doi: 10.1186/s40885-024-00290-9.
31. Tavakoli K, Sidhu S, Radha Saseendrakumar B, Weinreb RN, Baxter SL. Long-Term Systemic Use of Calcium Channel Blockers and Incidence of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma.* 2024;7(5):491–498. doi: 10.1016/j.ogla.2024.06.003.
32. Vallabh NA, Lane B, Simpson D, Fuchs M, Choudhary A, Criddle D, Cheeseman R, Willoughby C. Massively parallel sequencing of mitochondrial genome in primary open angle glaucoma identifies somatically acquired mitochondrial mutations in ocular tissue. *Sci Rep.* 2024;14(1):26324. doi: 10.1038/s41598-024-72684-6.
33. Henderson J, O'Callaghan J, Campbell M. Gene therapy for glaucoma: Targeting key mechanisms. *Vision Res.* 2024;225:108502. doi: 10.1016/j.visres.2024.108502.
34. Cheung W, Guo L, Cordeiro MF. Neuroprotection in glaucoma: drug-based approaches. *Optom Vis Sci.* 2008;85(6):406–416. doi: 10.1097/OPX.0b013e31817841e5.
35. Chen M, Liu B, Ma J, Ge J, Wang K. Protective effect of mitochondria-targeted peptide MTP-131 against oxidative stress-induced apoptosis in RGC-5 cells. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):2179–2185. doi: 10.3892/mmr.2017.6271.
36. Noh YH, Kim KY, Shim MS. Inhibition of oxidative stress by coenzyme Q10 increases mitochondrial mass and improves bioenergetic function in optic nerve head astrocytes. *Cell Death Dis.* 2013;4(10):e820. doi: 10.1038/cddis.2013.341.
37. Nucci C, Martucci A, Giannini C. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye (Lond).* 2018;32(5):938–945. doi: 10.1038/s41433-018-0050-2.
38. Martucci A, Reurean-Pintilei D, Manole A. Bioavailability and Sustained Plasma Concentrations of CoQ10 in Healthy Volunteers by a Novel Oral Timed-Release Preparation. *Nutrients.* 2019;11(3):527. doi: 10.3390/nu11030527.
39. Parisi V, Centofanti M, Gandolfi S. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2014;23(6):391–404. doi: 10.1097/IJG.0b013e318279b836.
40. Martucci A, Mancino R, Cesario M. Combined use of coenzyme Q10 and citicoline: A new possibility for patients with glaucoma. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1020993. doi: 10.3389/fmed.2022.1020993.
41. Pravst I, Rodríguez Aguilera JC, Cortes Rodríguez AB. Comparative Bioavailability of Different Coenzyme Q10 Formulations in Healthy Elderly Individuals. *Nutrients.* 2020;12(3):784. doi: 10.3390/nu12030784.
42. Oddone F, Rossetti L, Parravano M. Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Diseases: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(3):281. doi: 10.3390/ph14030281.
43. Sahin AK, Kapti HB, Uzun A. Effect of oral citicoline therapy on retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in patients with primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(3):483–488. doi: 10.18240/ijo.2022.03.17.
44. Skopiński P, Radomska-Leśniewska DM, Izdebska J. New perspectives of immunomodulation and neuroprotection in glaucoma. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(1):105–110. doi: 10.5114/cej.2021.104329.
45. Lanza M, Gironi Carnevale UA, Mele L. Morphological and Functional Evaluation of Oral Citicoline Therapy in Chronic Open-Angle Glaucoma Patients: A Pilot Study With a 2-Year Follow-Up. *Front Pharmacol.* 2019;10:1117. doi: 10.3389/fphar.2019.01117.
46. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resnik T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *Journal of Glaucoma.* 1999;8:212–219.
47. Murphy SC, Conner IP, Teng CY, Lawrence JD, Safullah Z, Wang B, Bilnick RA, Kim SG, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Retinal Structures and Visual Cortex Activity are Impaired Prior to Clinical Vision Loss in Glaucoma. *Sci Rep.* 2016;6:31464. doi: 10.1038/srep31464.
48. Tezel G, Chauhan BC, LeBlanc RP, Wax MB. Immunohistochemical assessment of the glial mitogen-activated protein kinase activation in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(7):3025–3033. doi: 10.1167/iov.02-1136.
49. Курышева НИ. Механизмы снижения зрительных функций при первичной открытоугольной глаукоме и пути их предупреждения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 43 с.
50. Kurysheva NI. Mechanisms of visual function reduction in primary open-angle glaucoma and ways of their prevention: abstract of PhD thesis. Moscow, 2001. 43 p. (In Russ.).
51. Husain S, Abdul Y, Singh S, Ahmad A, Husain M. Regulation of nitric oxide production by  $\delta$ -opioid receptors during glaucomatous injury. *PLoS One.* 2014;9(10):e110397. doi: 10.1371/journal.pone.0110397.
52. He S, Liu C, Ren C, Zhao H, Zhang X. Immunological Landscape of Retinal Ischemia-Reperfusion Injury: Insights into Resident and Peripheral Immune Cell Responses. *Aging Dis.* 2024. doi: 10.14336/AD.2024.0129. Epub ahead of print.
53. Rusciano D, Russo C. The Therapeutic Trip of Melatonin Eye Drops: From the Ocular Surface to the Retina. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(4):441. doi: 10.3390/ph17040441.
54. Sun J, Liu Y, Chen Z. Melatonin and retinal cell damage: molecular and biological functions. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2024. doi: 10.1007/s00210-024-03575-w. Epub ahead of print.
55. Hu C, Feng Y, Huang G, Cui K, Fan M, Xiang W, Shi Y, Ye D, Ye H, Bai X, Xu F, Xu Y, Huang J. Melatonin prevents EAAC1 deletion-induced retinal ganglion cell degeneration by inhibiting apoptosis and senescence. *J Pineal Res.* 2024;76(1):e12916. doi: 10.1111/jpi.12916.
56. Morató X, Tartari JP, Pytel V, Boada M. Pharmacodynamic and Clinical Effects of Ginkgo Biloba Extract EGB 761 and Its Phytochemical Components in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2024;101(s1):S285–S298. doi: 10.3233/JAD-231372.
57. Li Y, Zhu X, Wang K, Zhu L, Murray M, Zhou F. Ginkgo biloba extracts (GBE) protect human RPE cells from t-BHP-induced oxidative stress and necrosis by activating the Nrf2-mediated antioxidant defence. *J Pharm Pharmacol.* 2023;75(1):105–116. doi: 10.1093/jpp/rgac069.
58. 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 Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9(3):215–225. doi: 10.1097/APO.0000000000000279.
59. Sim RH, Sirasanagandla SR, Das S, Teoh SL. Treatment of Glaucoma with Natural Products and their Mechanism of Action: An Update. *Nutrients.* 2022;14(3):534. doi: 10.3390/nu14030534.
60. Kang JM, Lin S. Ginkgo biloba and its potential role in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(2):116–120. doi: 10.1097/ICU.0000000000000459.
61. Zhu Q, Liu D. Clinical efficacy and mechanism of Ginkgo biloba extract in the treatment of elderly ischemic cerebrovascular disease. *Pak J Pharm Sci.* 2024;37(3):705–713.
62. Hirooka K, Tokuda M, Miyamoto O, Itano T, Baba T, Shiraga F. The Ginkgo biloba extract (EGB 761) provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Curr Eye Res.* 2004 Mar;28(3):153–157. doi: 10.1076/ceyr.28.3.153.26246.
63. Xia C, Zhou M, Dong X, Zhao Y, Jiang M, Zhu G, Zhang Z. Ginkgo biloba extract inhibits hippocampal neuronal injury caused by mitochondrial oxidative stress in a rat model of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2024;19(8):e0307735. doi: 10.1371/journal.pone.0307735.
64. Полуни ГС, Макаров ИА, Ширшиков ЮК, Макашова НВ. Эффективность антиоксидантного препарата гистохром в лечении гемофтальмов при гипертонической болезни и сахарном диабете. *Вестник офтальмологии.* 2000;2:19–20.
65. Polunin GS, Makarov IA, Shirshikov YuK, Makashova NV. The efficacy of the antioxidant preparation Histochole in the treatment of hemophthalmos in hypertension and diabetes mellitus. *Annals of Ophthalmology* 2000;116(2):19–20 (In Russ.).

62. Власова АС, Малишевская ТН, Петров СА, Губин ДГ, Петров СЮ, Филиппова ЮЕ. Значение митохондриальной дисфункции в стабилизации глаукомного процесса. Вестник офтальмологии. 2024;140(4):48–57.  
Vlasova AS, Malishevskaya TN, Petrov SA, Gubin DG, Petrov SYu, Filippova YuE. The role of mitochondrial dysfunction in the stabilization of the glaucomatous process. Russian Annals of Ophthalmology. 2024;140(4):49–58 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202414004149.
63. Федин АИ, Евсеев ВН, Кузнецов ОР. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико–электрофизиологические корреляции. Российский медицинский журнал. 2009;5:332.  
Fedin AI, Evseev VN, Kuznetsov OR. Antioxidant therapy of ischemic stroke. Clinical and electrophysiological correlations. Russian Medical Journal. 2009;5:332 (In Russ.).
64. Егоров ЕА, Давыдова НГ, Романенко ИА. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. Клиническая офтальмология. 2011;12(3):107–109.  
Egorov EA, Davydova NG, Romanenko IA. Mexidol in the complex treatment of glaucoma. Clinical ophthalmology. 2011;12(3):107–109 (In Russ.).
65. Мартынова ЕБ. Экспериментально-клиническое обоснование применения нового антиоксиданта «Эрисод» в терапии открытоугольной глаукомы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1995. 21 с.  
Martynova EB. Experimental and clinical substantiation of the use of the new antioxidant “Erisod” in the treatment of open-angle glaucoma: abstract of a PhD diss. St. Petersburg, 1995. 21 p.
66. Мошетева ЛК, Алексеев ИБ, Ивашина АВ. Результаты использования препарата Лютеин-комплекс для лечения глаукомной оптической нейропатии. Клиническая офтальмология. 2005;6:64–67.  
Moshetova LK, Alekseev IB, Ivashina AV. Results of using the drug Lutein-complex for the treatment of glaucoma optic neuropathy. Clinical ophthalmology. 2005;6:64–67 (In Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курьшева Наталия Ивановна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой,  
руководитель консультативно-диагностического отдела  
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Корнеева Алина Владимировна  
врач-офтальмолог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры  
<https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>

Пономарева Саина Иннокентьевна  
врач-офтальмолог  
<https://orcid.org/0000-0002-4608-0136>

Плиева Хава Магомедовна  
врач-офтальмолог, ассистент кафедры  
<https://orcid.org/0009-0004-9171-1955>

Ким Валерия Енгириевна  
врач-офтальмолог, ассистент кафедры  
<https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

Ким Игорь Дмитриевич  
врач-офтальмолог, ассистент кафедры  
<https://orcid.org/0000-0001-7575-5043>

Чеботарева Мария Владимировна  
врач-ординатор  
<https://orcid.org/0009-0000-8802-1794>

## ABOUT THE AUTHORS

Kuryshcheva Natalia I.  
MD, Professor, head of the Ophthalmology Department,  
head of the Consultative and Diagnostic Department  
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Korneeva Alina V.  
ophthalmologist, PhD, department assistant  
<https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>

Ponomareva Saina I.  
ophthalmologist  
<https://orcid.org/0000-0002-4608-0136>

Plieva Hava M.  
ophthalmologist, department assistant  
<https://orcid.org/0009-0004-9171-1955>

Kim Valeriya E.  
ophthalmologist, department assistant  
<https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

Kim Igor D.  
ophthalmologist, department assistant  
<https://orcid.org/0000-0001-7575-5043>

Chebotareva Maria V.  
resident physician  
<https://orcid.org/0009-0000-8802-1794>