

Современные возможности и перспективы нейропротекторной терапии при глаукоме. Обзор литературы. Часть 2

Н.И. Курышева^{1,2}А.В. Корнеева^{1,2}С.И. Пономарева²Х.М. Плиева^{1,2}В.Е. Ким^{1,2}, И.Д. Ким^{1,2}, М.В. Чеботарева¹

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования
ФБГУ «Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Живописная, 46/8, Москва, 123098, Российская Федерация

² Центр офтальмологии Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2025;22(2):251–264

Данный литературный обзор посвящен одной из наиболее сложных проблем офтальмологии — нейропротекторному и нейро-регенераторному лечению глаукомы и состоит из двух частей. Во второй части обзора рассматриваются вопросы, касающиеся роли глии, воспаления и аутоиммунизации в патогенезе нейроретинальной дегенерации при глаукомной оптической нейропатии (ГОН), новых стратегий лечения исходя из современных достижений генной и иммунотерапии. Отдельное внимание уделяется перспективным терапевтическим подходам, основанным на применении искусственного интеллекта, использовании пептидных биорегуляторов, иммуномодуляторов и препаратов смешанного действия, а также обсуждаются альтернативные методы аксональной регенерации, в том числе посредством воздействия на гены и применения стволовых клеток.

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. Часть 2. *Офтальмология*. 2025;22(2):251–264. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-2-251-264>

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 2

N.I. Kuryshva^{1,2}, A.V. Korneeva^{1,2}, S.I. Ponomareva², H.M. Plieva^{1,2}, V.E. Kim^{1,2}, I.D. Kim^{1,2}, M.V. Chebotareva¹

¹ 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

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2025;22(2):251–264

This literature review is devoted to one of the most challenging problems of ophthalmology — neuroprotective and neuroregenerative treatment of glaucoma and consists of two parts. The second part of the review deals with the role of glia, inflammation and autoimmunization in the pathogenesis of neuroretinal degeneration in glaucoma optic neuropathy (GON), new treatment strategies based on modern achievements of gene and immunotherapy. Special attention is paid to promising therapeutic approaches based on artificial intelligence application, usage of peptide bioregulators, immunomodulators and mixed-action drugs. Alternative methods of axonal regeneration, including gene therapy and stem cell therapy, are discussed.

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 2. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(2):251–264. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-2-251-264>

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

There is no conflict of interests.

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 приводят к клеточной смерти, и основных аспектов терапевтического контроля, имеющих отношение к данным механизмам.

РОЛЬ ГЛИИ, ВОСПАЛЕНИЯ И АУТОИММУНИЗАЦИИ В РАЗВИТИИ ГОН И НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Активация глии и ГОН

В 2009 г. во Флориде в рамках конгресса ARVO состоялся крупный форум, посвященный данной проблеме. В течение двух дней видные ученые-офтальмологи, неврологи и иммунологи из США и Европы обсуждали проблемы, касающиеся роли глии, митохондриальной дисфункции, аутоиммунизации в развитии глаукомы, а также перспектив лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

Поражение ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при глаукоме относится к вторичной дегенерации, которая следует за повреждением волокон зрительного нерва (аксонов), однако это происходит при условии изменений, возникающих в окружающих ГКС структурах, прежде всего в нейроглии (мюллеровых клетках, астроцитах и микроглии). Мюллеровы клетки распределены

между нервными элементами по всей глубине сетчатки; их окончания, соединенные тесными контактами, образуют наружную и внутреннюю пограничные мембраны. Астроциты выстилают пространство между аксонами и другими структурами. Микроглия представляет собой иммунокомпетентные фагоцитирующие клетки.

В норме нейроглия выполняет функцию поддерживающей ткани, а также играет большую роль в питании нервных волокон, являясь передатчиком веществ из сосудов, идущих главным образом в соединительнотканых перегородках к нервным волокнам, которые обвиты отростками глиальных клеток. В патологических условиях действие глии является двунаправленным — защитным и повреждающим. Например, глия вырабатывает такой провоспалительный цитокин, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Астроциты непосредственно около диска зрительного нерва (ДЗН) продуцируют синтазу оксида азота (NOS). В то же время мюллеровы клетки синтезируют белки теплового стресса (HSPs), а микроглия — интерлейкин И-6. Это можно отнести к защитным свойствам глии.

Однако в ответ на стресс в виде повышенного ВГД или дефицита кровотока происходит активация глии, и она приобретает патогенные (по отношению к ГКС и ДЗН) свойства. Это, в частности, проявляется нарушением ремоделирования внеклеточного матрикса, когда изменяются свойства коллагена решетчатой мембраны

склеры и образуется экскавация ДЗН [1]. При активации глии происходит нарушение абсорбции глутамата, а ФНО- α и NOS вырабатываются в повышенном количестве. Ослабление контактов эндотелиоцитов между собой (дисфункция сосудистого эндотелия) также является следствием активации глии. Таким образом, создается непосредственный контакт системного кровотока с нервными структурами (ДЗН и сетчаткой). Клиническими проявлениями этого феномена являются повышенная проницаемость сосудов сетчатки и геморрагии по краю ДЗН, что нередко встречается при глаукоме.

Изменения в нейроглии накапливаются с возрастом и усиливаются при любой нейродегенеративной патологии. При глаукоме активация нейроглии аналогична той, что имеет место при нейродегенеративном процессе, в частности болезни Альцгеймера и хронической ишемии головного мозга, что позволяет рассматривать этот процесс как потенциальную мишень для фармакотерапии [2]. Кроме того, опубликованы данные исследований, показывающих, что нейродегенерация при глаукоме распространяется за пределы глаза на области, которые обрабатывают зрительную информацию в мозге, и сопровождается атрофическими изменениями не только зрительного нерва, но и нейронов латерального колленчатого тела, а также уменьшением толщины кортикальной ткани под шпорной бороздой [3]. В соответствии с этим неслучайно многие препараты, успешно применяемые в неврологии, все чаще рассматриваются как потенциальные нейропротекторы при лечении ГОН.

Воспаление и ГОН

Развитие ГОН ассоциируется с вялотекущим воспалением. Это было продемонстрировано в ряде исследований *in vivo*. Однако роль воспалительного процесса в патогенезе различных форм глаукомы пока не совсем понятна. Неизвестно, например, что именно запускает воспалительный каскад. Кандидатами на пусковые факторы называют ишемию и, как следствие, окислительный стресс. Причиной ишемии, в частности, может быть сосудистая дисрегуляция и нарушение ауторегуляции кровообращения в сетчатке и зрительном нерве. Это приводит к повышенному синтезу эндотелина-1 и/или NO. Другим важным фактором является снижение способности мюллеровых клеток абсорбировать избытки глутамата и, как следствие, перевозбуждение NMDA-рецепторов (эксайтотоксический феномен). Последнее обстоятельство лежит в основе избыточного синтеза ФНО- α .

На поверхности ГКС имеются рецепторы, чувствительные к ФНО- α . Их стимуляция приводит к гибели ГКС. Таким образом, в данном случае воспаление лежит в основе взаимодействия ГКС и глии и является неизменным спутником ГОН. Полагают, что во взаимоотношениях глия — митохондрии ключевую роль играет окислительный стресс, который непосредственно связан с дисфункцией митохондрий. Данный аспект является важным и позволяет рассматривать новые стратегии

в лечении ГОН. Воздействие на нейроглию — перспективное направление в лечении ГОН, которое носит комплексный характер: нейтрализация эндотелина-1, ФНО- α и ROS, а также уменьшение продукции синтазы оксида азота.

В 2008 г. G. Tezel и M. Wax показали, что при глаукоме происходит активация иммунорегулирующих глиальных клеток, повышается продукция аутоантител к сетчатке, усиливается токсичность Т-клеток, активируется система комплемента, а в сетчатке наблюдается отложение депозитов иммуноглобулинов [4]. Т-клетки приобретают цитотоксические свойства, вызывая апоптоз ГКС, главным образом через поражение сигнальных рецепторов. Это было установлено в эксперименте, в котором поражение ГКС на грызунах вызывали путем иммунизации HSPs [4]. Было обнаружено, что активация глии и приобретение токсических свойств Т-лимфоцитами происходят под действием ROS при участии ФНО- α в ответ на ишемию и реперфузию. Активированные Т-клетки усиливают прогрессирование нейродегенерации.

При изучении нейродегенеративных заболеваний было замечено, что активированные Т-клетки могут мигрировать через барьер «кровь — мозг» непосредственно в мозговую ткань и вызывать поражение нейронов. В настоящее время неизвестны органоспецифические антигены при ГОН. Не доказано также, что Т-клетки проникают непосредственно в сетчатку и зрительный нерв. Однако гипотеза нейровоспаления при глаукоме активно изучается [5]. Полагают, что в норме и нейроны, и глия вырабатывают некие иммуносупрессивные вещества, но с возрастом их роль уменьшается, что имеет особое значение при хронических нейродегенеративных заболеваниях.

За последние 10 лет в крови больных глаукомой неоднократно обнаруживали антитела к сетчатке и зрительному нерву, при этом было замечено, что они усиливают апоптоз нейронов [6]. Предполагается, что антитела могут попадать в сетчатку через нарушенный гематофтальмический барьер (ГОб). Более 10 лет назад при исследовании водянистой влаги больных глаукомой (в качестве сравнения изучали водянистую влагу больных возрастной катарактой) Н.И. Курышева и соавт. показали значительное повышение проницаемости ГОб [7]. Немаловажное значение имеют также перипапиллярная атрофия хориоидеи и геморрагии на ДЗН, через которые аутоантитела попадают в сетчатку. Не исключено, что в этот процесс вовлечен и пигментный эпителий.

Какое это может иметь практическое значение и что нового в лечении глаукомы можно ожидать с учетом роли иммунной системы? Цель такого лечения — налаживание взаимодействия и синхронизация ответа между Т-клетками, глией и макрофагами. Это имеет важное значение, особенно с точки зрения имплантации стволовых клеток (см. ниже). Однако следует признать, что на сегодня точно не известны антигены, вызывающие

аутоиммунизацию при глаукоме, недостаточно изучены нейродеструктивные медиаторы. Следовательно, лечение ГОН с позиций аутоиммунного воспаления еще не разработано.

G. Tezel (2001) показала роль провоспалительного цитокина ФНО- α в гибели нейронов сетчатки при глаукоме [8]. Наиболее перспективным препаратом в подавлении активности данного цитокина является Кополимер-1 (Cop-1), известный также как глатирамер ацетат, обладающий нейропротекторной активностью, нейтрализуя токсическое действие Т-клеток. Препарат подавляет миелинспецифические аутоиммунные реакции, обуславливающие разрушение миелиновой оболочки нервных волокон (демиелинизация) при рассеянном склерозе. Глатирамер ацетат применяется в лечении данного заболевания. Было продемонстрировано его нейропротекторное действие в отношении ГКС при экспериментальной глаукоме [9].

Дефицит нейротрофических факторов в патогенезе ГОН и нейропротекторная терапия

Очень важный механизм апоптоза ГКС — дефицит нейротрофических факторов — биологических регуляторов, необходимых при повреждении клеток с целью их дифференцировки и роста, а также организации основных физиологических процессов. Нейротрофические факторы ретроградно поступают к телам клеток и их аксонам. Основные нейротрофические факторы: фактор роста нерва (nerve growth factor, или NGF), фактор, выделенный из головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, или BDNF) и нейротрофины: neuritin-3 (NT-3), neuritin-4/5 (NT-4/5).

Известно, что при повышении ВГД аксоплазматический ток прекращается и нейротрофические факторы перестают поступать к ГКС. В эксперименте было замечено снижение нейротрофинов при офтальмогипертензии [10], что приводило к ускорению апоптоза ГКС.

На поверхности нейронов существуют особые Trk-рецепторы (tropomyosin-related kinase), чувствительные к нейротрофинам. Было замечено, что их количество возрастает при травме (повреждении) зрительного нерва, но ненадолго. В дальнейшем количество Trk-рецепторов резко сокращается. Аналогичное явление было отмечено при экспериментальной глаукоме [11].

В 2009 г. A. Lambiasi предложил глазные капли, содержащие нейротрофин NGF, понижающий скорость гибели ГКС при экспериментальной глаукоме у крыс [12]. Эта работа вызвала большой резонанс в офтальмологической общественности, поскольку впервые было показано, что использование капель может привести к повышению выживаемости ГКС. Авторы выполняли гистологические срезы и подсчитывали количество выживших ГКС. Было проведено также клиническое испытание: пациентов лечили 3 месяца при ежедневных 4-кратных закапываниях, выполняли электрофизиологические исследования (регистрацию

ПЭРГ и ЗВП) и получили доказательства улучшения зрительных функций. Однако данное исследование было подвергнуто критике, поскольку в гистологических срезах имелись не только ГКС, но и амакриновые клетки, а количество пациентов и сроки наблюдения не позволяли сделать достоверных выводов об эффективности данной терапии. К тому же в указанном исследовании не было группы контроля.

В 2010 г. V. Colafrancesco и соавт. заметили, что если при экспериментальной офтальмогипертензии к ГКС добавлять нейротрофины извне, что представляется очень заманчивым, то количество Trk-рецепторов сокращается [13]. Чтобы это преодолеть, было предложено применить комбинированное лечение, включающее использование нейротрофических факторов и генную терапию, направленную на повышение количества рецепторов, чувствительных к нейротрофинам. Примером генной терапии при глаукоме является назначение перспективного препарата BIRC4 (ингибитора проапоптотических каспаз-3 и -8). Было показано, что это ингибирование происходит опосредованно через повышение выработки нейротрофических факторов мюллеровыми клетками. На сегодня известно, что действие повышенного ВГД на указанные рецепторы и выработку нейротрофинов носит комплексный характер, который до конца не известен и требует дальнейшего изучения.

В данном контексте интерес представляет исследование M. Kobayashi-Otsugu и соавт. (2024), в котором обсуждается роль GDNF (глиальный нейротрофический фактор) в регенерации нервов и защите ГКС от гибели и подтверждается нейропротекторный эффект FK962 (N-[1-ацетилпиперидин-4-ил]-4-фторбензамида), который предположительно осуществляется посредством сигнального пути GDNF [14].

Возвращаясь к факторам роста: заслуживает внимания разработанный компанией Neurotech интравитреальный имплант, который содержит цилиарный фактор роста и чувствительные к нему рецепторы, благодаря этому нейротрофический фактор высвобождается только при поступлении сигнала об апоптозе ГКС (ECT — Encapsulated Cell Therapy). В октябре 2024 г. на конференции Американской академии офтальмологии были представлены результаты II фазы исследований безопасности имплантации пациентам с глаукомой инкапсулированной клеточной терапии NT-501 с целью нейропротекции. Терапия показала многообещающий потенциал как в поддержании уровня внутриглазного давления (ВГД), так и в улучшении состояния ГКС, что имеет решающее значение при глаукоме. У пациентов спустя 2 года после имплантации отмечалось значительное увеличение толщины слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток при отличном профиле безопасности импланта. Для более точной оценки функциональной эффективности в испытании исследование продолжается с увеличением размеров когорты [15].

Генная терапия в комбинации с другими методами

Генетические исследования при глаукоме дают возможность генетически выявлять группу риска по возникновению ПОУГ и ювенильной глаукомы (ген *MYOC*) [16], генетически определять, у каких пациентов офтальмогипертензия перейдет в глаукому (ген *TVCO1*) [17], генетически выявлять пациентов, склонных к прогрессированию ГОН (*TGFB3-CD27*) [18]. Особенно перспективным является использование методов генетического анализа для определения индивидуальной чувствительности к препаратам (*ADRB2*, *PTGFR*) [19].

В настоящее время зарегистрировано несколько десятков генов, задействованных в патогенезе ГНД, причем каждый из них отвечает за разные звенья патогенеза. Генная терапия включает в себя введение, удаление или модификацию генетического материала внутри клеток для восстановления или компенсации потери функции гена. Генная терапия описывает процесс или технологию, которые позволяют генетической модификации клеток производить терапевтический эффект [20], что предполагает новый подход к направлениям терапии глаукомной оптиконеуропатии с высокой степенью персонализации за счет улучшения стратегий доставки генов, определения мишени для воздействия лекарственных препаратов и более глубокого понимания механизмов заболевания.

Рассматриваются различные варианты генной терапии, а именно, воздействие на трабекулярную ткань и цилиарное тело для лучшего контроля ВГД, на сетчатку для защиты ГКС от повышенного ВГД и других патофизиологических факторов, вызывающих нейродегенерацию. Нейропротекторная терапия глаукомы может быть проведена путем введения нейротрофических факторов в виде рекомбинантных белков, инкапсулированных генетически модифицированных клеток в качестве источников экспрессии нейротрофических факторов (клеточная терапия) и генов, кодирующих нейротрофические факторы. Как вирусные, так и невирусные системы доставки генной терапии становятся многообещающими альтернативами или дополнительными к традиционным методам лечения для улучшения контроля ВГД и обеспечения нейропротекции. В настоящее время активно разрабатываются как вирусные, так и невирусные системы для адресной доставки генов, причем невирусная генная терапия представляется наиболее безопасной и эффективной. В исследовании Fischer и соавт. ингибирование Rho-киназа в сочетании с применением СЗ рибозил трансферазы позволило повысить регенерацию аксонов в два раза [21]. Другой пример — воздействие на киназу, вовлеченную в процесс регенерации (*Mst-3b*). Усиление экспрессии указанной *Mst-3b* повышает чувствительность рецепторов ГКС к трофическим факторам.

Внедрение и применение технологии редактирования генов, в частности *CRISPR* (короткие палиндромные

повторы, регулярно расположенные группами) в 2019 году, стало важной вехой в генной терапии *in vivo*. Эта прорывная технология была удостоена Нобелевской премии по химии в 2020 году [22].

Генная терапия с целью нейропротекции в первую очередь сосредоточена на вирусной векторной доставке нейротрофинов, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его рецептор, оба они истощаются при ГОН. Кроме того, разрабатываются методы воздействия на гены с целью повышения устойчивости ГКС к апоптозу и снижения выраженности митохондриальной дисфункции, а также методы ремоделирования тканей, прежде всего решетчатой мембраны склеры [20]. В эксперименте Donahue и соавт. (2021) генная терапия позволила значительно снизить аксональную дегенерацию в зрительном нерве спустя один год [23].

Особое внимание к системам доставки невирусных генов демонстрирует дальнейший прогресс в улучшении безопасности генной терапии и реализации нейропротекции путем воздействия на определенные ткани глаза, в особенности, на клетки сетчатки.

Альтернативные методы аксональной регенерации

Стволовые клетки

Стволовые клетки (Stem cells, или SCs) — это недифференцированные (незрелые) клетки, имеющие во всех многоклеточных организмах и обладающие свойствами самообновления и дифференцировки. Было предпринято немало попыток имплантации стволовых клеток с целью регенерации зрительного нерва. Неудовлетворительные результаты этих экспериментов связаны в основном с трудностями формирования нейрональных синапсов. Наиболее обнадеживающие данные были получены при пересадке мюллеровых клеток в сетчатку грызунов. Было показано, что эти клетки мигрировали по направлению к ГКС и поддерживали их активность [24]. Однако в целом проблема лечения стволовыми клетками поражений зрительного нерва еще очень далека от решения. Немаловажный аспект этой проблемы — чрезвычайно высокая стоимость такого лечения.

В современной литературе обсуждаются вопросы повышения биодоступности нейропротекторной терапии посредством интравитреального введения экзосом, полученных из мезенхимальных стромальных клеток (МСК) [25]. В ходе проведенных исследований было выявлено, что экзосомы, выделенные из МСК, полученных из костного мозга, успешно доставляли фармакологический агент во внутренние слои сетчатки и способствовали повышению выживаемости ГКС, глиальной активации и регенерации их аксонов. Более того, было обнаружено, что эффект нейропротекции может быть связан с прямым воздействием на ГКС через микроРНК-зависимые механизмы [26].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Перспективы антиапоптогического лечения ГОН

Апоптоз — это физиологический процесс гибели клеток, регулируемый генами, который играет решающую роль в поддержании гомеостаза тканей, обеспечивая естественное развитие и иммунную защиту организма. Вместе с тем ускоренный апоптоз — это ключевой механизм гибели нейронов при нейродегенерации. Ингибирование апоптоза путем активации фосфатидилинозитол-3-киназы — протеинкиназы В или с помощью других лекарственных препаратов активно обсуждается в литературе, поскольку это может предотвратить патологические изменения при глаукоме. Из-за сложной взаимосвязи путей апоптоза его патофизиологический механизм при глаукоме нуждается в дальнейших исследованиях [27]. В настоящее время особенно просматриваются перспективы применения ингибиторов каспаз, вызывающих апоптоз ГКС, в частности Fas-L-ингибитора [28].

Коррекция аутоиммунных нарушений

К настоящему моменту накоплено много данных, подтверждающих роль аутоиммунных нарушений в патогенезе глаукомы, включая ГНД. Эти нарушения сводятся главным образом к патологической роли белков теплового стресса (HSP) и Т-лимфоцитов, столь необходимых в норме для функционирования центральной нервной системы [29]. Иммунная система поддерживает центральную нервную систему во время стрессовых ситуаций, обеспечивая восстановление тканей и ограничивая нейродегенерацию. Однако в случае если работа иммунной системы не сбалансирована, ее защитные эффекты потенциально могут трансформироваться в аутоиммунные повреждения, что приводит к нейродегенерации. Примечательно, что эпидемиологические исследования показали: 30 % пациентов с глаукомой имеют сопутствующие заболевания, связанные с нарушением иммунитета [30].

Была продемонстрирована аномальная активность иммунной системы у пациентов с различными типами глаукомы, и особое внимание было уделено аутоиммунному ответу, опосредованному Т-клетками. Сообщается, что у пациентов с ГНД повышен уровень аутоантител, и важную роль в патогенезе заболевания играет гуморальный иммунитет [31]. Кроме того, у этих пациентов обнаружено увеличение количества антител к родопсину, однако их роль в патогенезе ГОН остается неясной.

У пациентов с ГНД также значительно повышен уровень фосфатидилсеринных антител, которые специфически связываются с молекулами фосфатидилсерина и индуцируют путь Fas/Fas-L, что приводит к апоптозу клеток [32]. Более того, в срезах сетчатки было обнаружено отложение иммуноглобулинов именно в слое ГКС.

Серологическое обследование пациентов с глаукомой выявило аномальное повышение уровня и других аутоантител, например моноклональных антител,

неорганоспецифических антител к ДНК и РНК, а также ядерных белков [33]. Кроме того, уровень аутоантител к HSP, сетчатке и зрительному нерву в сыворотке крови пациентов с глаукомой значительно отличается от нормы [34]. HSP могут выступать в качестве эндогенного защитного фактора для нейронов сетчатки при глаукомном стрессе и одновременно способны активировать иммунную систему благодаря своей высокой антигенности. Следовательно, повышенный уровень аутоантител к HSP может приводить к прогрессированию ГОН.

Более того, сообщалось, что уровень антител к глутатиону IgM в крови пациента с ГНД повышен, что важно, поскольку указанные иммуноглобулины считаются одним из основных факторов развития аутоиммунных заболеваний. В некоторых исследованиях сообщалось, что у пациентов с глаукомой имеются антинервоспецифические и антикардиолипидные антитела, антигенымишени которых являются неотъемлемыми компонентами ДЗН [35].

Таким образом, иммунные факторы непосредственно повреждают зрительный нерв и способствуют развитию и прогрессированию глаукомы. Кроме того, при глаукоме обнаружено повреждение врожденного иммунного ответа. Клинические наблюдения подтвердили, что аутоиммунные реакции, индуцируемые Т-клетками, способствуют возникновению и развитию глаукомы, что даст возможность в дальнейшем проводить более эффективное лечение [36]. Ожидается, что иммунологические исследования позволят получить новые знания, а иммунные препараты станут важными терапевтическими средствами для защиты зрительного нерва от глаукомы.

ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ

У многих лекарств, позиционируемых в настоящее время в качестве нейропротекторов, прослеживается несколько механизмов действия. При этом наибольшего внимания заслуживают бримонидин и эстрогены.

Нейропротективный эффект при местном и парентеральном применении бримонидина, способствовавший повышению выживаемости ГКС в экспериментах на мышах, был описан в исследовании R. Maciulaitiene и соавт. (2024) [37]. Способность бримонидина увеличивать вероятность ГКС выживать в неблагоприятных условиях за счет снижения токсического влияния глутамата и повышения выработки BDNF описывается в рецензируемой научной литературе в более двух десятках публикаций [38].

Нейропротекторное действие эстрогенов

В сетчатке содержится большое количество рецепторов, чувствительных к эстрогенам, таких как ER- α и ER- β . Нейропротекторное действие эстрогенов при нейродегенеративных заболеваниях было показано на примере болезни Альцгеймера [39] и при некоторых других

нейродегенеративных заболеваниях. Оно носит комплексный характер: от активации антиапоптотических генов (Bcl-2, Bcl-xl) до ингибирования окислительного стресса на уровне митохондрий [40] и подавления токсического действия в отношении нейронов амилоида β . В экспериментах на животных было продемонстрировано, что эстрогены (17 β эстрадиол) подавляют выработку каспаз (проапоптотических ферментов). Эти влияния эстрогенов в отношении ГКС были показаны *in vitro* в работах D. Kumar в 2005 г. и *in vivo* — в работах T. Nakazawa в 2006 г. и X. Zhou в 2007 г. [41–43].

Кроме того, эстрогены способны существенно улучшить гемоперфузию глаза и головного мозга. Было показано, что глазная перфузия у женщин в 40–50 лет выше, чем у мужчин в этом же возрасте и у женщин в менопаузе. Уровень эстрадиола у женщин 40–50 лет, страдающих глаукомой, соответствовал таковому у здоровых женщин в возрасте 60 лет. Снижение уровня эстрогенов в крови повышает напряженность сосудистой стенки, что также приводит к дефициту кровотока. Аналогичное действие оказывает дефицит эстрогенов на состояние решетчатой мембраны склеры, повышая ее ригидность [44]. Таким образом, эстроген-заместительная терапия рассматривается как перспективное направление, особенно при глаукоме нормального давления.

В нашей стране в качестве нейропротекторов широко применяются такие препараты, как пептидные биорегуляторы. Следует помнить, что рандомизированные плацебо-контролируемые исследования указанных препаратов не проводились, поэтому их использование в расчете на улучшение динамики ГОН должно выполняться с определенной оговоркой и обязательным информированным согласием пациентов.

Применение пептидных биорегуляторов в лечении ГОН

В качестве нейропротекторов в отечественной неврологии давно применяются цитомедины, или пептидные биорегуляторы. Термин «цитомедины» был предложен В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном в 1983 году и образован от греческого слова “citos” и латинского слова “mediator”. Цитомедины, полученные из различных тканей с помощью метода кислотной экстракции, обладают способностью индуцировать дифференцировку в популяции клеток, являющихся исходным материалом для их получения. Иными словами, после экзогенного введения данных полипептидов происходит выброс эндогенных пептидов, для которых введенный пептид был индуктором. Цитомедины влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, перекисное окисление липидов (ПОЛ), повышают защитные реакции организма независимо от того, из каких органов и тканей они были получены. Биорегулирующую терапию от других современных методов лечения отличает патогенетическая обоснованность и тканеспецифическое действие — нормализация функции того органа, из которого выделены

пептиды [45]. Эти вещества являются щелочными полипептидами пара- и аутокринной природы, имеющие молекулярную массу от 1000 до 10 000 кДа. Такая молекулярная масса позволяет пептидам проникать через гематоэнцефалический и гематоретинальный барьеры. Применение лекарственных средств пептидной структуры способствует восстановлению и сохранению регуляторных механизмов межклеточного взаимодействия. Цитомедины, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани. В настоящее время в отечественной офтальмологии широкое распространение нашли такие цитомедины, как ретиналамин и кортексин.

Кортексин представляет собой комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Препарат обладает тропным действием в отношении коры головного мозга и регулирует процессы метаболизма в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки. Его эффект обусловлен трехвекторным механизмом действия: нейропротекция за счет влияния на каскадную регуляцию апоптоза, нейропластичность путем восстановления баланса нейромедиаторов и межнейрональных взаимодействий и нейрорепарация вследствие регуляции роста и дифференцировки нейронов.

Ретиналамин выделен из сетчатки крупного рогатого скота и является стимулятором репаративных процессов, уменьшает деструктивные процессы в пигментном эпителии сетчатки за счет нормализации функции клеточных мембран, повышения внутриклеточного синтеза белка, регуляции процесса перекисного окисления липидов, усиления активности мюллеровских клеток и инактивации глутамата, улучшает функциональное взаимодействие пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов.

Ретиналамин® обладает тканеспецифическим действием на сетчатку, улучшает функциональную активность клеточных элементов ретинальной ткани, стимулирует репаративные процессы в сетчатке, а также нормализует проницаемость сосудов глазного яблока. Ретиналамин® уменьшает деструктивные изменения в пигментном эпителии сетчатки при различных формах дегенерации, регулирует внутриклеточный белковый синтез в клетках сетчатки и пигментного эпителия, модулирует активность клеточных элементов сетчатки, улучшает эффективность функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при развитии патологических процессов. Препарат регулирует процессы метаболизма, предотвращает окислительный стресс и эксайтотоксичность, в итоге предупреждая гибель клетки (апоптоз) [46].

Кроме того, Ретиналамин® стимулирует фибринолитическую активность крови и оказывает иммуномодулирующее действие, увеличивая экспрессию рецепторов

на Т- и В-лимфоцитах и повышая фагоцитарную активность нейтрофилов [47].

К особенностям механизма действия Ретиналамина® следует отнести опосредованный дозозависимый эффект (модулирующее действие), отсроченное действие за счет запуска пептидных каскадов, совместимость с препаратами всех фармакологических групп.

Доклинические исследования В.Н. Алексеева и Н.Ю. Чурилина на экспериментальной модели глаукомы у животных с помощью морфометрического анализа ганглиозных клеток сетчатки и нейронов зрительного нерва доказали нейропротекторное действие регуляторных пептидов [46]. Сохранение толщины слоя аксонов (на 36–43 %), увеличение активности мюллеровских клеток за счет повышения экспрессии глутамин синтетазы и индугибельной синтазы оксида азота при применении пептидов отражают влияние глии на коррекцию метаболизма и, как следствие, ее положительную роль в отношении нейропротекции в глазу. Т.В. Ставицкой и Е.А. Егоровым было выполнено сравнительное исследование эффективности нейропротекторов у экспериментальных животных в условиях пролонгированной ишемии. Авторы доказали, что на фоне лечения Ретиналамином® улучшались электрофизиологические параметры функциональной активности ГКС и аксонов зрительного нерва даже в сроки, превышающие среднее время удержания препарата в сетчатке, что, возможно, обусловлено активацией собственных защитных механизмов под действием регуляторного пептида [47]. С.Э. Аветисов, В.П. Еричев и соавт. изучали терапевтическую чувствительность культуры клеток сетчатки к Ретиналамину® при моделировании глаукомной оптиконейропатии [48]. В результате исследования было выяснено, что Ретиналамин® не обладает значимой токсичностью ни в одной из использованных концентраций. При совместном внесении глутамата и Ретиналамина® в конечной концентрации 1,25 мг/мл количество выживших клеток возросло до 51,6 %.

Для безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов в клинической практике важно знать особенности взаимодействия компонентов препарата с рецепторами организма и характер распределения препарата при различных режимах введения в пределах рекомендованных к применению доз. С этой целью Н.А. Верлов и соавт. изучали лиганд-рецепторное взаимодействие Ретиналамина® с широкой панелью рецепторных мишеней *in vitro* и биораспределение данного лекарственного препарата в органах лабораторных животных при различных режимах введения [49]. В результате исследования выявлен значимый эффект взаимодействия полипептидного препарата с глутаматными рецепторами разных подтипов: AMPA, NMDA и mGluR1, ассоциированными с потерей ГКС, что свидетельствует о его высокой нейропротекторной активности. Было доказано, что изучаемый препарат обладает достаточно высокой биодоступностью к тканям головного мозга

и глаза, а наиболее выраженное накопление препарата в глазном яблоке определяется при внутримышечном введении дозы 1,7 мг/кг.

Результаты клинического исследования применения Ретиналамина® у пациентов с ПОУГ В.В. Нероева и соавт. (2006) продемонстрировали отсутствие местных и общих побочных реакций при различных способах введения препарата, положительную динамику периферического зрения по показателям пороговой чувствительности сетчатки у большинства пациентов, субъективное улучшение зрения после курса лечения у ряда пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы, достоверное улучшение центрального зрения по данным электрофизиологических методов диагностики [50].

Согласно данным Ю.С. Астахова и соавт., у пациентов с I–II стадиями глаукомы после лазерного и хирургического лечения, получавших курс эндоназального электрофореза с введением Ретиналамина®, отмечалось достоверное повышение остроты зрения с 0,74 до 0,84, снижение процента абсолютных и относительных скотом с 7,7 до 7,1 %, увеличение толщины слоя нервных волокон, а также повышение толерантности зрительного нерва к нагрузкам по результатам электрофизиологических исследований [47].

Е.А. Егоров и соавт. выявили положительную динамику по ряду показателей (острота зрения, поля зрения) через 3 месяца после 10-дневного курса внутримышечного введения препарата в дозировке 5 мг [51]. В.Н. Алексеев и соавт. при анализе сканирующей конфокальной ретинограммы при применении Ретиналамина® получили достоверное увеличение средней толщины ретинальных нервных волокон у пациентов основной группы [52]. Авторы отметили, что применение Ретиналамина® эффективно на всех стадиях ПОУГ, и рекомендуют начинать лечение сразу после выявления заболевания с кратностью курсов терапии 2 раза в год.

В 2019 году было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности Ретиналамина® на базе трех клинических центров: отделения глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней», кафедры глазных болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, целью которого было проанализировать эффективность и безопасность применения препарата для ретинопротекции у пациентов с ПОУГ при внутримышечном введении [53]. На фоне применения Ретиналамина® (2 курса внутримышечно по 5 мг в течение 20 дней с интервалом 6 месяцев) удалось стабилизировать как функциональное, так и структурное состояние зрительного анализатора, что проявлялось в достоверной положительной динамике показателей функционального состояния нервосенсорного аппарата — периметрических индексов: индекса среднего отклонения (MD), PSD к 12-му месяцу наблюдения после 2-го курса терапии Ретиналамином®

и электрофизиологических показателей (амплитуды и латентности компонентов P50 и N95) паттерн — ЭРГ.

Некоторые авторы отмечают стабилизацию глаукомного процесса на фоне регулярного лечения Ретиналамином® [54, 55] и улучшение регионарной гемодинамики, а также ретинальной микроциркуляции у больных глаукомой [56].

Сотрудниками отдела глаукомы МНИИ ГБ им. Гельмгольца в 2005 г. было проведено сравнительное изучение эффективности пептидных биорегуляторов в лечении больных ПОУГ [55]. Следует отметить, что улучшение показателей светочувствительности сетчатки и контрастной чувствительности наблюдалось, как правило, не сразу, порой лишь через три месяца после окончания курса лечения, и в основном у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы.

В неврологии большое внимание было уделено изучению свойств нейропептидов, структурно связанных с адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Было показано, что данные пептиды влияют на свойства синаптических мембран, тормозят активацию микроглии, обладают самостоятельным нейротрофическим эффектом. Особого внимания заслуживает синтетический аналог АКТГ — Семакс, разработанный под руководством академика И.П. Ашмарина учеными ИМГ РАН и МГУ в 1997 г. и успешно использованный в офтальмологии для лечения оптических невритов различной этиологии, а также некоторых форм атрофии зрительного нерва [57]. В 2000 г. Н.И. Курышевой и соавт. впервые были предприняты исследования Семакса в качестве нейропротектора в лечении ГОН. Основанием для выбора Семакса в качестве нейропротектора явились данные о том, что указанный нейропептид способен регулировать экспрессию нейротрофинов 3, 4, 5 и BDNF [58].

Использование витаминов в лечении ГОН

Применение витаминов с нейропротекторной целью давно привлекало внимание исследователей. Наиболее положительно зарекомендовал себя витамин Е (α-токоферол), который защищает сетчатку от светового повреждения, а нейроны — от патологического действия реперфузии, причем особенно эффективен препарат в сочетании с витаминами группы В. В результате многолетних исследований была продемонстрирована антиоксидантная, антигипоксанта, радиопротекторная, антиатеросклеротическая, гипOLIпидемическая, противовоспалительная, антиостеопоротическая, нейропротективная, иммуномодулирующая, противоопухолевая активность витамина Е [59].

Положительный эффект витаминов группы В, особенно при обеспечении нейропротекторной и антиоксидантной защиты сетчатки, описывается в ходе многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов. В зарубежной литературе последних лет отмечается возрождение интереса к применению никотинамида (вит. В₃) при глаукоме. Это связано с его активным

влиянием на обменные процессы. В качестве кофактора энзимов он задействован в метаболизме клетки, тканевом дыхании, экспрессии генов, окислительно-восстановительных процессах и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты. Никотинамид предотвращает и замедляет процессы, вызывающие апоптоз, такие как ишемия, окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, эксайтотоксичность, нарушение аксонального транспорта и потеря нейротрофинов, обеспечивая прямую нейропротекцию [60].

Давно известны полезные свойства витамина С, который обладает нейропротекторной активностью, обусловленной его свойствами как кофактора ферментов и его антиоксидантными эффектами. В исследовании S. Li и соавт. было показано, что витамин С способствует нейропротекторному фенотипу и увеличивает экспрессию генов, связанных с нейротропными факторами, фагоцитозом и выработкой митохондриального АТФ. Этот эффект зависит от повышения регуляции секретируемого фосфопротеина 1 (SPP1) в реактивных астроцитах через фактор транскрипции E2F1. Астроциты SPP1+, в свою очередь, способствуют выживанию ганглиозных клеток сетчатки в мышинной модели глаукомы. Кроме того, пероральный прием витамина С снижает ВГД у мышей. Это исследование выявляет дополнительный нейропротекторный путь витамина С и предполагает потенциальную терапевтическую роль витамина С при нейродегенеративных заболеваниях, и при глаукоме в частности [61].

Витамин А является важным соединением для нормального функционирования сетчатки и родопсина и действует как антиоксидант. Результаты его исследования при глаукоме носят противоречивый характер, но в целом показывают, что витамин А может оказывать защитное действие на зрительный нерв. Точный механизм действия витамина А при глаукоме неясен и потенциально может быть связан с его антиоксидантными свойствами [62].

Вместе с тем применение витаминов в комплексном лечении ГОН требует дальнейших исследований.

Применение статинов в лечении ГОН

В литературе обсуждается вопрос о целесообразности назначения препаратов, понижающих содержание липидов (статины: ловастатин, мевакор, ровакор, симва-статин, флувастатин, лескол). Установлено, что эти препараты могут снижать чувствительность нейронов к фокальной ишемии. Экспериментальные исследования показали, что действие статинов при ишемии реализуется через модулирование продукции оксида азота, в частности статины, ингибируют активацию NO-синтазы и продукцию оксида азота в клетках астроцитов и макрофагов. Наряду с этим статины могут тормозить окисление липопротеинов и снижать активность свободно-радикальных процессов в нейронах. Однако результаты исследования S.Y. Pan и соавт. показали, что правастатин

и симвастатин статистически значимо увеличивали риск возникновения глаукомы, в связи с этим они советуют проявлять осторожность при назначении этих конкретных статинов пациентам, подверженных риску развития глаукомы, а использование статинов может быть независимым фактором риска глаукомы [63].

Антисклеротическими свойствами обладают фибраты — препараты, уменьшающие уровень триглицеридов в крови (клофибрат, мисклерон, липомид, безафибрат, фенофибрат). Полагают, что применение этих препаратов может быть эффективным для снижения риска развития глаукомы, особенно у лиц, страдающих атеросклерозом [64].

Применение пищевых добавок в лечении ГОН

Особо обсуждается в литературе вопрос о диете и применении пищевых добавок в лечении глаукомы [62]. Полагают, что диета с повышенным содержанием омега-3 и пониженным содержанием омега-6 может привести к повышению офтальмотонуса в результате блокирования действия простагландинов и снижения увеосклерального оттока внутриглазной жидкости. Использование пищевых добавок в лечении ГОН теоретически может рассматриваться в двух основных направлениях. Во-первых, это влияние на процессы апоптоза коллагена и ремоделирования ткани. В этом плане показаны пищевые добавки, содержащие такой антиоксидант, как глутатион. Во-вторых, это влияние на апоптоз эластина, что особенно актуально в смысле свойств склеры в зоне решетчатой пластинки. В этом аспекте показан антиоксидант витамин Е. Следует признать, что все эти рассуждения носят пока лишь гипотетический характер и нуждаются в серьезном научном подтверждении.

Препараты для восстановления хориоидального кровотока

У пациентов пожилого возраста наблюдается снижение толщины хориоидеи, поэтому одним из перспективных направлений лечения патологии, в основе которой лежит в том числе дефицит хориоидального кровотока, является его восстановление. Хориоидальный кровотока играет важную роль в обеспечении питательными веществами и удалении ненужных остатков из слоев пигментного эпителия и сетчатки. В то же время доказана важная роль перипапиллярного хориоидального кровотока в трофике преламинарной порции зрительного нерва. В настоящее время ведутся исследования препаратов, улучшающих хориоидальный кровоток, главным образом с точки зрения лечения возрастной макулярной дегенерации. В последние годы ведутся активные исследования в отношении «Алпростадил» (UCB Pharma, Berkshire, Великобритания), «МС-1101» и «Моксаверина», в ходе которых было показано улучшение показателей хориоидального кровотока на фоне применения данных препаратов.

Лечение глаукомы, не связанное со снижением ВГД

Исследование 2012 года показало, что почти каждый девятый пациент с глаукомой использовал те или иные альтернативные методы лечения [65]. Наиболее распространенной формой альтернативного лечения является применение препаратов растительного происхождения с последующим изменением диеты и приемом витаминно-минеральных добавок. Несмотря на то что было предложено множество альтернативных методов лечения, исследования большинства его форм либо отсутствуют, либо не дают окончательных результатов, чтобы доказать влияние на исходы течения глаукомы.

Ресвератрол

Ресвератрол — это добавка с высокими антиоксидантными свойствами, которая содержится в кожуре красного винограда, арахисе, некоторых ягодах и красном вине. Считается, что он обладает вазопротекторным действием, подавляя синтез эндотелина-1 [66]. Ресвератрол (RES) играет защитную роль для ГКС при их ишемическом повреждении и гипоксии, а также участвует в экспрессии белка ErbB2 в сетчатке, стимулируя рост клеток, подавляя апоптоз и снижая уровень окислительного стресса в подверженных воздействию H_2O_2 ГКС, таким образом содействуя их выживанию. В исследовании М. Golmohammadi и соавт. (2024) было показано, что интравитреальное введение RES способствовало эффективной защите ГКС от повышенного ВГД и может иметь терапевтический потенциал для лечения глаукомы [67]. RES также известен своими кардиопротекторными, противодиабетическими и противоопухолевыми свойствами. Ресвератрол увеличивает приток крови к сетчатке и головному мозгу и, следовательно, к зрительному нерву.

Роль искусственного интеллекта в разработке нейропротективного лечения

С целью повышения эффективности исследования нейропротекторов активно разрабатываются алгоритмы анализа результатов визуализации с помощью искусственного интеллекта [68]. Ведутся также разработки методов лечения на основе нанотехнологий, призванных повысить эффективность терапии посредством контролируемого высвобождения, адресной доставки, повышенной биодоступности, ограниченной диффузии и биосовместимости. По мнению авторов, технологии будущего позволят в значительной мере повлиять на зрительный прогноз при глаукоме благодаря развитию регенеративной медицины и применению нанотехнологий для создания эффективных тканевых каркасов и нейропротективных методов лечения [69].

Следует отметить, что, несмотря на огромное количество разрабатываемых потенциальных нейропротекторов, ни один из них не прошел финальную фазу клинических испытаний. Так, например, III фаза

клинических испытаний мемантина в качестве нейропротекторного средства при глаукоме представляла собой рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование при участии 2298 пациентов из 128 центров. Исследование стоимостью около 100 миллионов долларов не увенчалось успехом и поставило под сомнение целесообразность дальнейших испытаний нейропротекторов. В этом исследовании эффективность препарата оценивалась по отсутствию прогрессирования ГОН по данным стандартной автоматической периметрии (HFA 24-2), FDT-периметрии и фотографирования ДЗН [70].

Обладает ли такая оценка прогрессирования ГОН высокой чувствительностью и специфичностью? Оправданы ли высокие затраты на большую выборку? Chen и соавт. (2022) предложили использовать методы искусственного интеллекта для выявления пациентов из группы высокого риска прогрессирования ГОН, что позволит не только снизить экономические затраты на клинические испытания, но и избежать ошибки 2-го рода в статистическом анализе (примечание: «отвергнуть верную альтернативную гипотезу») [71]. Использование методов искусственного интеллекта при формировании дизайна исследования набирает большую популярность и в других областях медицины.

Особенно актуальным исследовательским направлением является поиск ранних предикторов прогрессирования ГОН. Normando и соавт. разработали уникальную технологию ранней оценки прогрессирования ГОН посредством распознавания алгоритмом сверточных нейронных сетей апоптических ганглиозных клеток сетчатки (DARC, Detection of Apoptosing Retinal Cells) [72]. Для подсчета апоптических ганглиозных клеток требуется получение изображений сетчатки с помощью конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа (cSLO) после предварительного внутривенного введения флюоресцентного маркера ANX776. Методика успешно прошла II фазу клинических испытаний и позволила на 18 месяцев раньше, чем ОКТ-оценка толщины СНВС, предсказать прогрессирование ГОН. Методика DARC уже апробирована для оценки нейропротективного эффекта коэнзима Q10 [73], авторы также заявляют о перспективных исследованиях в отношении других лекарственных средств.

Влияние образа жизни на течение ГОН

Как известно, уровень ВГД динамически меняется в течение суток, причем пик ВГД у многих пациентов приходится на ночное время, что в основном обусловлено влиянием циркадных ритмов. Однако немаловажным оказывается влияние положения головы во время сна на уровень ВГД. Сон в положении лежа на спине и с наклоном головы под углом 20 градусов может снизить ВГД в течение ночи, а рекомендации пациентам постоянно избегать сна на боку помогут избежать прогрессирования заболевания [74].

Учитывая тот факт, что глаукома является многофакторным заболеванием, связанным с воспалительными процессами, стандартом лечения глаукомы должно быть поощрение пациентов к поддержанию общего состояния здоровья, а также здорового веса и режима питания. Упражнения и умеренная физическая нагрузка приводят к временному снижению ВГД и непродолжительному улучшению глазной перфузии. Более того, в центре внимания оказались нейропротекторный эффект физических упражнений за счет активации нейротрофина и улучшения функции митохондрий, а также положительное влияние на психическое состояние пациента [75].

Не вызывают сомнения работы, посвященные оценке влияния массы тела на риск возникновения глаукомы. Популяционное кросс-секционное исследование, проведенное в Южной Корее в 2020 году, показало, что у женщин с низким ИМТ (менее 18,5) уровень заболеваемости глаукомой был выше. Предполагалось, что это связано с более низким потреблением всех питательных веществ, особенно, с низким потреблением белка и тиамин [76]. Проспективное когортное исследование с участием 287 553 человек показало, что люди с ИМТ более 30 имели высокий риск развития ПОУГ, а при наличии метаболического синдрома (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия) риск еще больше увеличивался (отношение рисков, ОР = 1,574) [77].

Исследования, проведенные в отношении влияния курения на глаукомный процесс, показали наличие тесной связи между интенсивным курением и развитием глаукомы, а также между колебаниями ВГД и курением. В целом риски, связанные с курением, при глаукоме известны: образование свободных радикалов в результате курения повреждает ткани глаза и усиливает воспаление в организме. Таким образом, отказ от курения все еще может быть рекомендован всем пациентам в качестве защитного механизма для общего состояния здоровья и здоровья глаз.

Глаукома часто сопровождается тревогой и депрессией из-за стресса, связанного со страхом необратимой слепоты. Стресс и повышенный уровень кортизола вызывают дисбаланс симпатической нервной системы и дисрегуляцию сосудов, ухудшая трофику зрительного нерва, тем самым замыкая порочный круг. Психотерапевтические методы лечения, такие как снижение стресса на основе осознанности (Mindfulness-based stress reduction) и медитация, направлены на снижение уровня кортизола в сыворотке крови, что положительно сказывается на нормализации ВГД и микроциркуляции в ДЗН и сетчатке [78]. Такие способы психотерапии, как когнитивно-поведенческая терапия (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) и семейная расстановочная терапия, также могут быть рекомендованы при данной патологии.

Следует помнить, что изменение образа жизни может сыграть решающую роль в снижении риска прогрессирования глаукомы. Хотя эти факторы образа жизни

не заменяют медикаментозное и хирургическое лечение, они могут служить дополнительными мерами для улучшения общего состояния здоровья глаз и потенциально-го замедления прогрессирования глаукомы.

Таким образом, нейропротективная терапия представляет собой важнейший этап в комплексном лечении глаукомы, направленный на непосредственную борьбу с нейродегенеративными процессами в ганглиозных клетках сетчатки. Несмотря на то что разработаны перспективные и патогенетически обоснованные методы нейропротекции, необходимы дальнейшие исследования с использованием современных методов научного

анализа, таких как искусственный интеллект, для подтверждения эффективности и безопасности нейропротекторов в клинических условиях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курьшева 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. — изучение источников литературы;
Ким В.Е. — изучение источников литературы;
Ким И.Д. — изучение источников литературы;
Чеботарева М.В. — изучение источников литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yang J, Yang P, Tezel G, Patil RV, Hernandez MR, Wax MB. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:365–371.
- 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.
- Guo L, Salt TE, Maass A. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2006;47(2):626–633. doi: 10.1167/iov.05-0754.
- Wax MB, Tezel G, Yang J, Peng G, Patil RV, Agarwal N, Sappington RM, Calkins DJ. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived fas-ligand. *J Neurosci.* 2008;28(46):12085–12096. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3200-08.2008.
- Ekici E, Moghimi S. Advances in understanding glaucoma pathogenesis: A multifaceted molecular approach for clinician scientists. *Mol Aspects Med.* 2023;94:101223. doi: 10.1016/j.mam.2023.101223.
- Reichelt J, Joachim SC, Pfeiffer N, Grus FH. Analysis of autoantibodies against human retinal antigens in sera of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Curr Eye Res.* 2008;33(3):253–261. doi: 10.1080/02713680701871157.
- Курьшева НИ, Еричев ВП, Винецкая МИ. О проницаемости барьера кровь — водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 1998;1:10–13.
Kuryshva NI, Eriчев VP, Vinetskaya MI. On the permeability of the blood-aqueous humor barrier in primary open-angle glaucoma. *Annals of Ophthalmology.* 1998;1:10–13.
- Tezel G, Li LY, Patil RV, Wax MB. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jul;42(8):1787–1794.
- Ben Simon GJ, Bakalash S, Aloni E, Rosner M. A rat model for acute rise in intraocular pressure: immune modulation as a therapeutic strategy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(6):1105–1111. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.073.
- Rudzinski M, Wong TP, Saragovi HU. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension. *J Neurobiol.* 2004;58(3):341–354. doi: 10.1002/neu.10293.
- Nishijima E, Honda S, Kitamura Y, Namekata K, Kimura A, Guo X, Azuchi Y, Harada C, Murakami A, Matsuda A, Nakano T, Parada LF, Harada T. Vision protection and robust axon regeneration in glaucoma models by membrane-associated Trk receptors. *Mol Ther.* 2023;31(3):810–824. doi: 10.1016/j.yjmt.2022.11.018.
- Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, Parisi V, Bao SN, Mantelli F, Colafrancesco V, Manni GL, Bucci MG, Bonini S, Levi-Montalcini R. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(32):13469–13474. doi: 10.1073/pnas.0906678106.
- Colafrancesco V, Parisi V, Sposato V, Rossi S, Russo MA, Coassin M, Lambiase A, Aloe L. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma.* 2011;20(2):100–108. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181d787e5.
- Kobayashi-Otsugu M, Kishimoto Y, Azuma M, Fukiage C. FK962 protects retinal ganglion cell under hypoxia/reoxygenation: Possible involvement of glial cell line-derived neurotrophic factor signaling pathway. *Exp Eye Res.* 2024;248:1110099. doi: 10.1016/j.exer.2024.1110099.
- AAO 2024: Phase II study on the safety of intravitreal NT-501 encapsulated cell therapy implantation for glaucoma treatment. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analyst-comment/ao-2024-phase-ii-study-cntf/?cf-view>
- Sharma R, Grover A. Myocilin-associated Glaucoma: A Historical Perspective and Recent Research Progress. *Mol Vis.* 2021;27:480–493.
- Scheetz TE, Faga B, Ortega L, Roos BR, Gordon MO, Kass MA, Wang K, Fingert JH. Glaucoma Risk Alleles in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2016 Dec;123(12):2527–2536. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.036.
- Tripathi S, Saffari E, Nongpiur M, Baskaran M, Ho H, Li Z, Tan PY, Allen J, Khor CC, Perera SA, Cheng CY, Aung T, Vithana E. A Genetic Variant in TGFBR3-CD7C Is Associated with Visual Field Progression in Primary Open-Angle Glaucoma Pa-
- tients from Singapore. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2416–2422. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.016.
- Zhou L, Zhan W, Wei X. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of prostaglandin analogues in glaucoma. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 12;13:1015338. doi: 10.3389/fphar.2022.1015338.
- Anton N, Geamănu A, Iancu R, Pîrvulescu RA, Popa-Cherecheanu A, Barac RI, Băndol G, Bogdănici CM. A Mini-Review on Gene Therapy in Glaucoma and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11019. doi: 10.3390/ijms252011019.
- Fischer D, Petkova V, Thanos S, Benowitz LL. Switching mature retinal ganglion cells to a robust growth state in vivo: gene expression and synergy with RhoA inactivation. *J Neurosci.* 2004;24(40):8726–8740. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2774-04.2004.
- Wu J, Bell OH, Copland DA, Young A, Pooley JR, Maswood R, Evans RS, Khaw PT, Ali RR, Dick AD, Chu CJ. Gene Therapy for Glaucoma by Ciliary Body Aquaporin 1 Disruption Using CRISPR-Cas9. *Mol Ther.* 2020 Mar 4;28(3):820–829. doi: 10.1016/j.yjmt.2019.12.012.
- Donahue RJ, Fehrman RL, Gustafson JR, Nickells RW. BCLX₁ gene therapy moderates neuropathology in the DBA/2J mouse model of inherited glaucoma. *Cell Death Dis.* 2021;12(8):781. doi: 10.1038/s41419-021-04068-x.
- Wang LH, Huang CH, Lin IC. Advances in Neuroprotection in Glaucoma: Pharmacological Strategies and Emerging Technologies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024 Sep 25;17(10):1261. doi: 10.3390/ph17101261.
- Tian Y, Zhang T, Li J. Advances in development of exosomes for ophthalmic therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023;199:114899. doi: 10.1016/j.addr.2023.114899.
- Mead B, Ahmed Z, Tomarev S. Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Promote Neuroprotection in a Genetic DBA/2J Mouse Model of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5473–5480. doi: 10.1167/iov.18-25310.
- Xia Q, Zhang D. Apoptosis in glaucoma: A new direction for the treatment of glaucoma (Review). *Mol Med Rep.* 2024;29(5):82. doi: 10.3892/mmr.2024.13207.
- Pawar M, Busov B, Chandrasekhar A, Yao J, Zacks DN, Besirli CG. FAS apoptotic inhibitory molecule 2 is a stress-induced intrinsic neuroprotective factor in the retina. *Cell Death Differ.* 2017;24(10):1799–1810. doi: 10.1038/cdd.2017.109.
- Liang S. Role of T cell-induced autoimmune response in the pathogenesis of glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2024;44(1):241. doi: 10.1007/s10792-024-03224-4.
- Kamat SS, Gregory MS, Pasquale LR. The Role of the Immune System in Glaucoma: Bridging the Divide Between Immune Mechanisms in Experimental Glaucoma and the Human Disease. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1-2):147–154. doi: 10.3109/08820538.2015.1114858.
- Suzuki M, Meguro A, Ota M, Nomura E, Kato T. Genotyping HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles in Japanese patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis.* 2010;16:1874–1879.
- Soleimani M, Tavalae M, Aboutorabi R, Adib M, Bahramian H. Evaluation of Fas positive sperm and complement mediated lysis in subfertile individuals. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(8):477–482. doi: 10.1007/s10815-010-9425-4.
- Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Kunst S, Pfeiffer N, Grus FH. Biomarkers for glaucoma: from the lab to the clinic. *Eye (Lond).* 2017;31(2):225–231. doi: 10.1038/eye.2016.300.
- Joachim SC, Pfeiffer N, Grus FH. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(8):817–823. doi: 10.1007/s00417-004-1094-5.
- Maruyama I, Ikeda Y, Nakazawa M, Ohguro H. Clinical roles of serum autoantibody against neuron-specific enolase in glaucoma patients. *Tohoku J Exp Med.* 2002 Jul;197(3):125–132. doi: 10.1620/tjem.197.125.
- Wang LH, Huang CH, Lin IC. Advances in Neuroprotection in Glaucoma: Pharmacological Strategies and Emerging Technologies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024 Sep 25;17(10):1261. doi: 10.3390/ph17101261.
- Maciulaitiene R, Kalesnykas G, Pauza DH. A combination of topical and systemic administration of brimonidine is neuroprotective in the murine optic nerve crush model. *PLoS One.* 2024;19(8):e0308671. doi: 10.1371/journal.pone.0308671.
- Курьшева НИ. Селективные α-2-агонисты в лечении глаукомы: нейропротекторные свойства и влияние на глазной кровоток. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(3):113–120.

Н.И. Курьшева, А.В. Корнеева, С.И. Пономарева, Х.М. Плиева, В.Е. Ким, И.Д. Ким, М.В. Чеботарева

- Kuryshva NI. Selective $\alpha 2$ agonists in the treatment of glaucoma: neuroprotective properties and impact on ocular blood flow (in Russian only). *Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;135(3):113–120 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2019135031113.
39. Simpkins JW, Wen Y, Perez E. Role of nonfeminizing estrogens in brain protection from cerebral ischemia: an animal model of Alzheimer's disease neuropathology. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1052:233–242. doi: 10.1196/annals.1347.019.
 40. Razmara A, Duckles SP, Krause DN. Estrogen suppresses brain mitochondrial oxidative stress in female and male rats. *Brain Res*. 2007;1176:71–81. doi: 10.1016/j.brainres.2007.08.036.
 41. Kumar DM, Perez E, Cai ZY. Role of nonfeminizing estrogen analogues in neuroprotection of rat retinal ganglion cells against glutamate-induced cyto-toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005;38:1152–1163. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.007.
 42. Nakazawa T, Takahashi H, Shimura M. Estrogen has a neuroprotective effect on axotomized RGCs through ERK signal transduction pathway. *Brain Res*. 2006;1093(1):141–149. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.084.
 43. Zhou X, Li F, Ge J. Retinal ganglion cell protection by 17-beta-estradiol in a mouse model of inherited glaucoma. *Dev Neurobiol*. 2007;67(5):603–616. doi: 10.1002/dneu.20373.
 44. Geyer O, Silver DM, Mathalon N. Gender and age effects on pulsatile ocular blood flow. *Ophthalmic Res*. 2003;35(5):247–250. doi: 10.1159/000072144.
 45. Максимов ИБ. Ретиналамин в комплексном лечении инволюционных центральных дистрофий. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 136 с. Maximov IB. Retinalamin in complex treatment of involutinal central dystrophies. Moscow: MEDpress-Inform, 2006. 136 p. (In Russ.).
 46. Алексеев ВН, Чурилина НЮ, Павлова ЕА. Морфометрическое обоснование нейропротекторного действия пептидов при первичной открытоугольной глаукоме. Успехи современного естествознания. 2008;2:89–99. Alekseev VN, Churilina NYu, Pavlova EA. Morphometric substantiation of neuroprotective action of peptides in primary open-angle glaucoma. *Uspekhi sovremenogo naukosnaniya*. 2008;2:89–99 (In Russ.).
 47. Ставицкая ТВ, Егоров ЕА. Сравнение нейропротекторных свойств ретиналамина и эмоксипина. Клиническая офтальмология. 2004;3:108–110. Stavitskaya TV, Egorov EA. Comparison of neuroprotective properties of retinalamin and emoxipin. *Clinical Ophthalmology*. 2004;3:108–110 (In Russ.).
 48. Аветисов СЭ, Еричев ВП, Федоров АА, Яременко ТВ, Мураховская ЮК. Оценка терапевтической чувствительности ганглиозных клеток сетчатки в культуре к таргетному пептидному биорегулятору. Вестник офтальмологии. 2019;1:82–87. doi: 10.17116/oftalma201913501182. Avetisov SE, Yerichev VP, Fedorov AA, Yaremenko TV, Murakhovskaya YuK. Evaluation of therapeutic sensitivity of retinal ganglion cells in culture to target peptide bioregulator. *Annals of Ophthalmology*. 2019;1:82–87 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913501182.
 49. Верлов НА, Доротеенко АР, Гулина ЛС, Калатанова АВ, Трашков АП, Бурдаков ВС. Исследование лиганд-рецепторного взаимодействия и биораспределения при различных режимах введения лекарственного средства, содержащего полипептиды сетчатки глаза скота. Вестник офтальмологии. 2021;137(5):88–95. doi: 10.17116/oftalma20211370518. Verlov NA, Dorotenko AR, Gulina LS, Kalatanova AV, Trashkov AP, Burdakov VS. Study of ligand-receptor interaction and biodistribution at different modes of administration of a drug containing polypeptides of cattle retina. *Annals of Ophthalmology*. 2021;137(5):88–95 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma20211370518.
 50. Нероев ВВ, Еричев ВП, Ловпаче Д. Пептиды в нейропротекторной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным тономусом. Ретиналамин в комплексном лечении инволюционных центральных дистрофий. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 136 с. Neroyev VV, Yerichev VP, Lovpache D. Peptides in neuroprotective therapy of patients with primary open-angle glaucoma with normalized tone. Retinalamin in complex treatment of involutinal central dystrophies. Moscow: MEDpress-Inform, 2006. 136 p.
 51. Астахов ЮС, Бутин ЕВ, Морозова НВ, Соколов ВО, Флорентева СС. Опыт применения Ретиналамина в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2013;5(2):45–49. Astakhov YuS, Butin EV, Morozova NV, Sokolov VO, Florentseva SS. Experience of Retinalamin application in the treatment of glaucoma neurooptikopathy and age-related macular degeneration. *Ophthalmologicheskie vedomosti*. 2013;5(2):45–49.
 52. Алексеев ВН, Козлова НВ. Применение ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. ГЛАУКОМА. 2013;1:49–52. Alekseev VN, Kozlova NV. Application of retinalamine in patients with primary open-angle glaucoma. *GLAUCOMA*. 2013;1:49–52.
 53. Страхов ВВ, Егоров ЕА, Еричев ВП, Ярцев АВ, Петров СЮ, Дорофеев ДА. Влияние длительной ретинопротекторной терапии на прогрессирование глаукомы по данным структурно-функциональных исследований. Вестник офтальмологии. 2020;136(5):58–66. doi: 10.17116/oftalma202013605158. Strakhov VV, Egorov EA, Yerichev VP, Yartsev AV, Petrov SYu, Dorofeev DA. Effect of long-term retinoprotective therapy on glaucoma progression according to structural and functional studies. *Annals of Ophthalmology*. 2020;136(5):58–66 (In Russ.).
 54. Strakhov VV, Egorov EA, Erichev VP. The influence of long-term retinal protective therapy on glaucoma progression according to structural and functional tests. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(5):58–66 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013605158.
 55. Еричев ВП, Шамшинова АМ, Ловпаче ДЖН, Егорова ИВ, Коломойцева ЕМ. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Глаукома. 2005;1:18–24. Erichev VP, Shamshinova AM, Lovpache JN, Egorova IV, Kolomoitseva EM. Comparative assessment of the neuroprotective effect of peptide bioregulators in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2005;1:18–24.
 56. Дорофеев ДА., Кирилик ЕВ, Климова АВ, Соловьева ОБ. Влияние ретинопротекторной терапии на показатели оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (пилотное исследование). Вестник офтальмологии. 2021;137(1):60–67. Dorofeev DA, Kirilik EV, Klimova AV. Vliyaniye retinoprotektornoi terapii na pokazateli opticheskoi kogerentnoi tomografii s funktsiei angiografii (pilotnoe issledovanie). *Vestnik oftalmologii*. 2021;137(1):60–67.
 57. Полунин ГС, Нуриева СМ, Баяндин ДЛ. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва. Вестник офтальмологии. 2000;116(1):15–18. Polunin GS, Nurieva SM, Bayandin DL. Evaluation of therapeutic effect of new Russian drug semax in optic nerve disease. *Annals of Ophthalmology*. 2000;116(1):15–18 (In Russ.).
 58. Курышева НИ, Шпак АА, Иойлева ЕЭ. «Семакс» в лечении глаукоматозной оптической нейропатии у больных с нормализованным офтальмотономусом. Вестник офтальмологии. 2001;4:5–8. Kuryshva NI, Shpak AA, Ioyleva EE. "Semaks" in treatment of glaucomatous optic neuropathy in patients with normalized ophthalmotonus. *Annals of Ophthalmology*. 2001;4:5–8 (In Russ.).
 59. Latif F, Zafendi MAI, Mohd Lazaldin MA. The use of vitamin E in ocular health: Bridging omics approaches with Tocopherol and Tocotrienol in the management of glaucoma. *Food Chem (Oxf)*. 2024;9:100224. doi: 10.1016/j.fochms.2024.100224.
 60. Корнеева АВ, Куроедов АВ, Газизова ИР, Брежнев АЮ, Ловпаче ДН, Лоскутов ИА. Влияние никотинамида на течение глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2020;19(3):75–81. doi: 10.25700/NJG.2020.03.08. Korneeva AV, Kuroyedov AV, Gazizova IR, Brezhnev AYU, Lovpache DN, Loskutov IA. Influence of nicotinamide on glaucoma patients. *National Journal Glaucoma*. 2020;19(3):75–81 (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2020.03.08.
 61. Li S, Jakobs TC. Vitamin C protects retinal ganglion cells via SPP1 in glaucoma and after optic nerve damage. *Life Sci Alliance*. 2023;6(8):e202301976. doi: 10.26508/life202301976.
 62. 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.
 63. Pan SY, Chen YY, Hsu MY, Sheen YJ, Weng CH. Associations of different types of statins with the risk of open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 Aug 30. doi: 10.1007/s00417-024-06620-9.
 64. Tsai YE, Chen YH, Sun CA, Chung CH, Chien WC, Chien KH. Relationship between Using Fibrate and Open-Angle Glaucoma in Hyperlipidemic Patients: A Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2415. doi: 10.3390/ijerph19042415.
 65. Wan MJ, Daniel S, Kassam F. Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2012;21(2):79–82. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182027c0c.
 66. Golmohammadi M, Meibodi SA, Al-Hawary SI. Neuroprotective effects of resveratrol on retinal ganglion cells in glaucoma in rodents: A narrative review. *Animal Model Exp Med*. 2024;7(3):195–207. doi: 10.1002/ame2.12438.
 67. Adegate J, Rahmatnejad K, Waisbourd M, Katz LJ. Intraocular pressure-independent management of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(1):101–110. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.08.005.
 68. Kim MJ, Martin CA, Kim J. Computational methods in glaucoma research: Current status and future outlook. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101222. doi: 10.1016/j.mam.2023.101222.
 69. Cetinel S, Montemagno C. Nanotechnology Applications for Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):70–78. doi: 10.1097/APO.0000000000000171.
 70. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, Goldberg I, Brandt JD, Johnson CA, Zangwill LM, Schneider S, Badger H, Bejanian M. 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.
 71. Chen A, Montesano G, Lu R, Lee CS, Crabb DP, Lee AY. Visual Field Endpoints for Neuroprotective Trials: A Case for AI-Driven Patient Enrichment. *Am J Ophthalmol*. 2022;243:118–124. doi: 10.1016/j.ajo.2022.07.013.
 72. Normando EM, Yap TE, Maddison J, Miodragovic S, Bonetti P. A CNN-aided method to predict glaucoma progression using DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells). *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(7):737–748. doi: 10.1080/14737159.2020.1758067.
 73. Davis BM, Tian K, Pahlitzsch M, Brenton J, Ravindran N. Topical Coenzyme Q10 demonstrates mitochondrial-mediated neuroprotection in a rodent model of ocular hypertension. *Mitochondrion*. 2017;36:114–123. doi: 10.1016/j.mito.2017.05.010.
 74. Lazzaro EC, Mallick A, Singh M, Reich I, Elmans S. The effect of positional changes on intraocular pressure during sleep in patients with and without glaucoma. *J Glaucoma*. 2014;23(5):282–287. doi: 10.1097/01.ijg.0000435848.90957.fe.
 75. Zhu MM, Lai JSM, Choy BNK. Physical exercise and glaucoma: a review on the roles of physical exercise on intraocular pressure control, ocular blood flow regulation, neuroprotection and glaucoma-related mental health. *Acta ophthalmologica*. 2018;96(6):e676–e691. doi: 10.1111/aos.13661.

76. Lee JY, Kim JM, Lee KY, Kim B, Lee MY, Park KH. Relationships between Obesity, Nutrient Supply and Primary Open Angle Glaucoma in Koreans. *Nutrients*. 2020;12(3):878. doi: 10.3390/nu12030878.
77. Jung Y, Han K, Park HYL, Lee SH, Park CK. Metabolic Health, Obesity, and the Risk of Developing Open-Angle Glaucoma: Metabolically Healthy Obese Patients

- versus Metabolically Unhealthy but Normal Weight Patients. *Diabetes Metab J*. 2020;44(3):414–425. doi: 10.4093/dmj.2019.0048.
78. Dada T, Mondal S, Midha N, Mahalingam K, Sihota R. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction on Intraocular Pressure in Patients With Ocular Hypertension: A Randomized Control Trial. *Am J Ophthalmol*. 2022;239:66–73. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.017.

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

Kuryshva Natalia I.
PhD, 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>