

УДК 617.7–092–084:[616.1+616.43]612.08

Веселовская З. Ф.^{1,2}, Веселовская Н. Н.^{1,2}, Гарник Т. П.¹

¹Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев, Украина

²Киевский городской офтальмологический центр Киевской городской клинической больницы № 1, г. Киев, Украина

К вопросу о нейропротекции в лечении глаукомы

Резюме. В работе представлен анализ современной литературы по вопросам патогенеза и современной тактики лечения глаукомы с учетом последних данных фундаментальных исследований в области нейрофизиологии. На основе глубокого анализа экспериментальных работ, а также по результатам собственных исследований представлено определение прямой и непрямой нейроретинопротекции и получено подтверждение возможности регуляции кальций-зависимого выброса глутамата на уровне терминали аксона для обеспечения прямой защиты нейронов сетчатки. Представлено патогенетическое обоснование необходимости и целесообразности включения фармакологических препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов (бетаксолола, амлодипина и других) и блокаторов NMDA-рецепторов в комплексную терапию глаукомных изменений сетчатки и зрительного нерва нейродегенеративного характера.

Ключевые слова: нейродегенерация, глаукома, ганглиозные клетки, зрительный нерв, нейроретинопротекция, глутамат, кальциевые каналы.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире глаукома прочно заняла место лидера среди причин слепоты и инвалидности по зрению. В значительной степени это связано с поздним выявлением заболевания: более 30 % всех случаев глаукомы, как показывает клинический опыт, выявляют далеко не на начальных стадиях заболевания. Несмотря на усилия медицинских и общественных организаций в рамках известных и ставших регулярными мероприятий по борьбе со слепотой от глаукомы в мире, более 10 % населения с офтальмогипертензией и более 5 % с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) остаются вне внимания офтальмологов, о чем свидетельствуют результаты инициативного скринингового обследования лиц старше 40 лет [6].

В настоящее время доказано, что глаукомный процесс является специфической дерегуляцией внутриглазного давления (ВГД) на фоне хронического ишемического синдрома с характерными необратимыми глаукомными изменениями диска зрительного нерва (ДЗН) и поля зрения. То есть на фоне ишемии системного и/или локального уровня в развитии глаукомной оптиконеуропатии как нейродегенера-

тивного процесса в системе зрительного анализатора большую роль играет ВГД [3, 7, 14]. Определенное значение в развитии характерных для глаукомы патологических изменений и симптоматики имеют индивидуальная толерантность к компрессии и повышению ВГД, системная артериальная гипер- или гипотония, особенности биохимических свойств оболочек глаза и решетчатой пластины ДЗН [6, 8, 9, 14]. Результаты экспериментальных исследований в области нейронаук внесли кардинальные изменения в понимание основных механизмов функционирования и ишемического повреждения нейронов, доказав что в этих процессах кальций играет ведущую роль [3, 7, 8, 17].

Знаковые открытия в области электрофизиологии по физико-химическим свойствам живых тканей, механизмам их электрического раздражения, созданию экспериментальной и математической модели генерации потенциалов действия в нейронах, выявлению решающей роли клеточной мембраны в проведении возбуждения, а также разработке и внедрению микроэлектродной техники позволили получить новые знания о структурно-функциональной организации нервных клеток, а также о роли кальциевого гомеостаза в процессах жизнедеятельности, нейротоксичности, нейродегенерации и нейропротекции [2, 3, 12].

Доказано, что функция нервных клеток, которая заключается в передаче ранее полученной и ими же обработанной информации, реализуется в терминали аксона с помощью бесперебойно протекающих процессов кальций-зависимого выброса нейромедиатора глутамата и транспорта свободных ионов Ca^{2+} . Так, в ответ на поступивший нервный импульс и дозированный вход свободных ионов Ca^{2+} определенное количество нейромедиатора глутамата выбрасывается в пресинаптическую щель, связывается с хемоправляемыми, чувствительными к глутамату NMDA-рецепторами, обеспечивая физиологическое открытие кальциевых каналов постсинаптической мембраны. Через них в ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) поступает необходимое количество свободных ионов Ca^{2+} (так называемая кальциевая проводимость).

В норме эти процессы уравновешены, и перегрузки кальцием клеток не происходит. Однако в условиях ишемии в ответ на нервное перевозбуждение и избыточный электрический импульс происходит чрезмерное открытие кальциевых каналов, и внутрь клетки поступает избыточное количество свободных ионов кальция, что, в свою очередь, инициирует активный выброс избыточного количества глутамата в пресинаптическую щель. Такой процесс получил название эксайтотоксичности. Далее в ответ на его избыточное связывание с NMDA-рецепторами происходит чрезмерное открытие кальциевых каналов и, соответственно, чрезмерное поступление избыточного количества свободных ионов кальция в цитоплазму ГКС. Возникающая в результате нарушения кальциевого гомеостаза нейротоксичность приводит к серьезному сбою всех внутриклеточных жизненно важных процессов [3, 16]. По последним данным, подобные механизмы лежат в основе многих нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Современные представления о природе глаукомной нейрооптикопатии как о необратимом, нейродегенеративном процессе изменили и подходы к патогенетичес-

ки ориентированной терапии глаукомы. Большое внимание стали уделять поиску методов прямой защиты ГКС (прямой нейропротекции), которая предусматривает комплекс механизмов, направленных против повреждающего действия глутамат-кальциевого каскада на уровне терминали аксона путем стабилизации кальций-зависимого выброса и связывания глутамата.

Результаты нейрофизиологических исследований последних лет показали, что прямыми нейропротекторными свойствами обладают препараты группы блокаторов кальциевых каналов (БКК) и группы блокаторов NMDA-рецепторов. Например, фармакологическое действие на уровне нейронов и гладкомышечных клеток обеспечило им вазоселективный и нейропротекторный эффекты, а соответственно и широкое применение в терапии сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [1, 2, 14, 16, 17, 22].

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

Результаты использования микроэлектродной техники на ГКС методом PatchClamp, проведенных в конфигурации «целая клетка» (изолированные, в целостной сетчатке, в культуре), позволили установить наличие в сетчатке нескольких типов ганглиозных клеток, характеризующихся различной электрической проводимостью, а в соматической мембране ГКС – высокопороговых быстрых и медленных кальциевых каналов, которые в разной степени и обеспечивают формирование потенциала действия [5, 6, 11, 12].

Экспериментальное моделирование различных патологических состояний, в том числе и прямые аппликации фармакологических веществ на клеточные структуры, позволило получить качественно новые знания как об свойствах, так и о механизмах повреждения и восстановления функции ГКС. В частности, нами было доказано, что фармакологические препараты из группы БКК обладают нейроретинопротекторными свойствами, реализация которых и происходит на уровне терминали аксона путем блокады высокопороговых L-чувствительных кальциевых каналов соматической мембраны ГКС, что и регулирует поток свободных ионов Ca^{2+} и тем самым обеспечивает стабилизацию внутриклеточного кальциевого гомеостаза [19, 20]. В настоящее время накоплен достаточный клинический опыт системного и местного применения БКК в лечении ПОУГ, который свидетельствует об их терапевтической эффективности и целесообразности применения в комплексной терапии этого заболевания [1, 4, 19, 20]. Следует отметить, что БКК (бетаксолол) в комбинации с b1-адреноблокатором, известный как Бетоптик S, обладает и гипотензивными (в отношении ВГД), и вазоселективными (улучшение кровообращения) свойствами, с чем связана его эффективность в лечении ПОУГ не только с нормальным, но и с повышенным ВГД.

БЛОКАТОРЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

В настоящее время о нейроретинопротекторных свойствах препаратов на основе бримонидина как селективного блокатора $\alpha 2$ -адренорецепторов свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований. На примере экс-

периментальной модели глаукомы были изучены невральные механизмы, лежащие в основе защиты ГКС бримонидином [17]. Так, было показано, что положительный нейропротекторный эффект бримонидина в отношении ГКС объясняется тем, что, обеспечивая внутриклеточную активацию $\alpha 2$ -адренорецепторов, которые в определенной степени контролируют активность NMDA-рецепторов, этот препарат не столько регулирует выброс в синаптическую щель глутамата, сколько подавляет активность NMDA-рецепторов, препятствуя избыточному связыванию этого нейромедиатора и последующему бесконтрольному открытию кальциевых каналов постсинаптической мембраны. В свою очередь, это и ограничивает поток свободных ионов Ca^{2+} внутрь ГКС [17, 18, 22]. Такие свойства бримонидина были хорошо изучены на модели биполярных и ганглиозных клеток сетчатки [17, 28, 22]. Было также показано, что в этих условиях под влиянием бримонидина может происходить и активация K^{+} -каналов, что опосредовано может положительно влиять и на кальциевую проводимость [11]. Определенный интерес представляет и тот факт, что в стекловидном теле больных глаукомой повышается уровень содержания глутамата, а под воздействием бримонидина происходит его достоверное снижение [18].

Наличие у бримонидина нейропротекторных свойств подтверждает экспериментальные данные, свидетельствующие об уменьшении объема потери ГКС у крыс с экспериментальной глаукомой при его применении. Так, повышение ВГД до 30 мм рт. ст. в течение 3 недель (исход фотокоагуляции эписклеральных и паралимбальных вен) приводило к уменьшению плотности слоя ГКС в пределах 30 %, тогда как под влиянием бримонидина потеря плотности слоя ганглиозных клеток у животных с экспериментальной глаукомой уменьшилась в 4 раза (с 30 до 7,5 %) [7, 22]. Подобные данные приводят и другие авторы, наблюдая увеличение устойчивости ГКС к повышенному ВГД, инициированному эндовитреальным введением NMDA, при инстилляциях глазных капель на основе бримонидина. Об этом свидетельствовало значительное уменьшение объема потери ГКС с 40 % в контрольной группе до 10 % в опытной, где животные получали инстилляции бримонидина [16, 17, 22]. Следует отметить, что бримонидин обладает не только нейропротекторной, но и гипотензивной (уменьшение секреции внутриглазной жидкости) [16, 22], трофической (стимуляция выработки основного фактора роста фибробластов, bcl-2, bcl-x1, активации фосфоинозитид-3-киназы / протеинкиназы B (Akt) и внеклеточной сигнал-регулирующей киназы) активностью [13], что, в свою очередь, также оказывает положительное влияние на функциональную активность нервных клеток.

Таким образом, представленные данные демонстрируют тот факт, что воздействие на Ca^{2+} -каналы и NMDA-рецепторы является ключевым механизмом, который дает возможность реализовать прямую защиту ГКС на уровне терминали аксона [2, 11, 5, 8]. Кроме того, следует учитывать и тот факт, что и бримонидин, и бетаксолл способны оказывать не только прямое, но и не прямое нейропротекторное действие за счет снижения ВГД (бетаксолл и бримонидин), улучшения кровообращения (бетаксолл) и выработки нейротрофического фактора (бримонидин) [1, 4, 5, 7, 16, 17].

Обеспечение нейрозащиты при глаукоме в условиях достижения целевого давления в максимально ранние сроки согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества становятся ключевыми звеньями в профилактике слепоты при глаукоме [19]. Наряду с этим регулярные курсы терапии с использованием препаратов сосудистого, ангиопротекторного, ноотропного и метаболического действия дополнительно оказывают положительное влияние на условия функционирования нейронов сетчатки и зрительного нерва, обеспечивая нейропротекцию так называемого непрямого вида [19].

Таким образом, современная стратегия терапии глаукомы основана на методах, позволяющих предотвратить и/или замедлить ухудшение поля зрения на максимально длительный срок путем:

- снижения ВГД на 15–20 % с минимальными суточными колебаниями и максимальной безопасностью препарата;
- прямой нейроретинопротекции;
- непрямой нейроретинопротекции (улучшение внутриглазного кровообращения, коррекция системных нарушений).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши клинично-экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности ниже приведенной схемы терапии ПОУГ: системное назначение БКК (амлодипин и другие по согласованию с кардиологом в дозе 2,5–5,0 мг внутрь в течение 1–3 месяцев 2 раза в год), глазные капли бримонидина или бетаксолола при глаукоме нормального давления, а при ПОУГ – эти препараты в комбинированной коррекции ВГД до получения давления «цели» на фоне терапии, проводимой 2 раза в год с использованием фармакологических (вазоселективные, ноотропные метаболические препараты, витамины), биологически активных и гомеопатических препаратов. Для исключения феномена привыкания мы рекомендуем 1 раз в квартал производить замену глазных капель на основе бетаксолола на глазные капли на основе бримонидина и наоборот. Особое внимание следует уделять и оценке переносимости препарата пациентами как по срокам достижения целевого ВГД и по оценке состояния передней поверхности глаза, так и по субъективным ощущениям пациента с глаукомой [22].

Веселовська З. Ф.^{1,2}, Веселовська Н. М.^{1,2}, Гарник Т. П.¹

¹Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна

²Київський міський офтальмологічний центр Київської міської клінічної лікарні № 1, м. Київ, Україна

До питання про нейропротекцію в лікуванні глаукоми

Резюме. У роботі представлено аналіз сучасної літератури з питань патогенезу та сучасної тактики лікування глаукоми з урахуванням новітніх даних фундамен-

тальних досліджень у галузі нейрофізіології. На основі детального аналізу, а також за результатами власних досліджень представлено визначення прямої та непрямой нейроретинопротекції, а також подано експериментальне підтвердження можливості регуляції кальцій-залежного викиду глутамату на рівні терміналі аксона для забезпечення прямого захисту нейронів сітківки. У роботі представлено обґрунтування необхідності та доцільності включення фармакологічних препаратів із груп блокаторів кальцієвих каналів (бетаксоллол, амлодипін та інші) і блокаторів NMDA-рецепторів (бримонідин) у комплексну терапію глаукомних змін сітківки та зорового нерва нейродегенеративного характеру.

Ключові слова: нейродегенерація, глаукома, гангліозні клітини, зоровий нерв, нейроретинопротекція, глутамат, кальцієві канали.

Veselovska Z. F.^{1,2}, Veselovska N. M.^{1,2}, Harnyk T. P.¹

¹Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Ophthalmologic Center, Kyiv City Clinical Hospital no. 1, Kyiv, Ukraine

On the question of neuroprotection in glaucoma treatment

Summary. The paper presents the analysis of the current literature on the pathogenesis and treatment of glaucoma modern tactics based on recent basic research in neurophysiology. Due to the deep analysis of the modern literature, as well as on the results of own researches, it was presented definition of direct and indirect neuroretinoprotection and given experimental confirmation of the possibility of the regulation of the calcium-dependent release of glutamate in terminals of the axon to provide direct protection of retinal neurons. The paper presents the rationale for and the feasibility of the including of pharmacological drugs from the calcium channel blockers group (betaxolol, amlodipine and others) and from the group of NMDA-receptors blockers in the complex therapy of glaucoma retinal and optic nerve changes.

Keywords: neurodegeneration, glaucoma, ganglion cells, the optic nerve, neuroretinoprotection, glutamate, calcium channels.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Веселовская З. Ф. Первичная нейроретинопротекция при глаукоме / З. Ф. Веселовская, Н. Н. Веселовская // Новости глаукомы. Журнал Российского глаукомного общества. – 2011. – № 1 (21). – С. 33–43.
2. Веселовская З. Ф. Фундаментальные исследования в офтальмологии – новые возможности в решении проблемных вопросов глаукомы / З. Ф. Веселовская, Н. Н. Веселовская, Н. С. Веселовский // Новости глаукомы. Журнал Российского глаукомного общества. – 2012. – № 12 (21). – С. 84–87.
3. Веселовский Н. С. Биофизика одиночного синапса / Н. С. Веселовский, С. А. Федулова, П. Г. Костюк. – Київ : Наукова думка, 2004. – 118 с.
4. Веселовская З. Ф. Роль прямой и непрямой нейропротекции в профилактике слепоты у больных глаукомой на фоне сахарного диабета / З. Ф. Веселовская, Н. Н. Веселовская // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – № 4 (56). – С. 194–196.

5. Веселовская Н. Н. Изменение ганглиозных клеток сетчатки больных глаукомой в условиях действия блокаторов кальциевых каналов / Н. Н. Веселовская // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. – № 3 (59). – С. 34–36.
6. Веселовська З. Ф. Результати незалежного обстеження на глаукому в м. Києві / З. Ф. Веселовська, Н. М. Веселовська, І. Б. Жеребко // Філатовські читання : матеріали наук.-практ. конференції офтальмологів з міжнар. участю, присвяч. 75-річчю заснування ін-ту ім. В. П. Філатова (м. Одеса, 26–27 травня 2011 р.). – Одеса, 2010. – С. 102–103.
7. Донг К.-Д., Хэйр У., Уилер Л. Невральные механизмы, лежащие в основе защиты ганглиозных клеток сетчатки бримонидином, в условиях экспериментальной глаукомы / К.-Д. Донг, У. Хэйр, Л. Уилер ; пер. с англ. Н. Абрамовой. – Киев : [б. и.], 2014. – 23 с.
8. Coleman A. L. Clinical managing glaucoma: The current clinical strategies / A. L. Coleman, G. Kodjebacheva, S. P. Wallace, [et al.] // *Medicine Insights*. – 2003. – Vol. 41. – P. 741–748.
9. Heijl A. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial / A. Heijl, M. C. Leske, B. Bengtsson, [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 120. – No. 10. – P. 1268–1279.
10. Hodgkin A. L. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo* / A. L. Hodgkin, A. F. Huxley // *The Journal of Physiology*. – 1952. – Vol. 116. – No. 4. – P. 449–472.
11. Kolodin Yu. O. Electrical activity of rat retinal ganglion cells / Yu. A. Kolodin, M. S. Veselovskyi, N. M. Veselovska, [et al.] // *Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 39. – No. 4. – P. 382–384.
12. Kolodin Yu. O. Ion conductances correlated to shaping the repetitive firing in rat retinal ganglion cells / Yu. O. Kolodin, N. M. Veselovska, M. S. Veselovskyi, [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2007. – Vol. 191. – Suppl. 658. – P. 1–5.
13. Lai C. Y. A mutation in the ATP2 gene abrogates the age asymmetry between mother and daughter cells of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* / C. Y. Lai, E. Jaruga, C. Borghouts // *Genetics*. – 2002. – Vol. 162. – No. 1. – P. 73–87.
14. Minhas G. Preclinical models to investigate retinal ischemia: advances and drawbacks Neuroscience Research Lab, Department of Neurology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research Chandigarh / G. Minhas, R. Morishita, A. Anand // *Frontiers in Neurology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 75.
15. O'Donovan G. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences / G. O'Donovan, A. J. Blazevich, C. Boreham // *Journal of Sports Sciences*. – 2010. – Vol. 28. – No. 6. – P. 573–591.
16. Sharma A. K. Calcium-induced calpain mediates apoptosis via caspase-3 in a mouse photo-receptor cell line / A. K. Sharma, B. Rohrer // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – No. 34. – P. 35564–35572.
17. Saylor M. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent: an evidence-based review / M. Saylor, K. McLoon, A. R. Harrison // *Archives of Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 127. – P. 402–406.
18. Schallner N. Correction: Carbon monoxide abrogates ischemic insult to neuronal cells via the soluble guanylate cyclase-cGMP pathway / N. Schallner, C. C. Romao, J. Biermann // *Plos One*. – 2013. – Vol. 11. – No. 8.
19. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition / European Glaucoma Society. – 2015. – 196 p.
20. Veselovska N. M. Efficiency of neuroretinoprotection in the low pressure glaucoma patients with arterial hypertension / N. M. Veselovska, Z. F. Veselovska, I. B. Zherebko // *Materials of 10th TGS Congress (Denmark, Copenhagen, June 17–22, 2012)*. – P. 2–40.
21. Veselovska N. M. Prevention of retina changes under influence of chronic ischemia / N. M. Veselovska, Z. F. Veselovska // *Materials of 5th World Glaucoma Congress (Canada, Vancouver, July 17–20, 2013)*. – P. 228.
22. WoldeMussie E. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-

induced chronic ocular hypertension / E. WoldeMussie, G. Ruiz, M. Wijono // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2001. – Vol. 42. – No. 12. – P. 2849–2855.

REFERENCES

1. Veselovska Z. F., Veselovska N. M. Primary neyroretinoprotektion in glaucoma. *Novosti glaukomy. Zhurnal Rossiyskogo glaukonnogo obshchestva* [News of glaucoma. Russian Glaucoma Society Journal]. 2011; 1 (21): 33–43 (in Russian).
2. Veselovska Z. F., Veselovska N. M., Veselovskyi M. S. Fundamental research in ophthalmology – new opportunities in solving problems of glaucoma. *Novosti glaukomy. Zhurnal Rossiyskogo glaukonnogo obshchestva* [News of glaucoma. Russian Glaucoma Society Journal]. 2012; 12 (21): 84–87 (in Russian).
3. Veselovskyi M. S., Fedulova S. A., Kostyuk P. G. Biophysics of the single synapse. Kyiv, *Naukova dumka*, 2004, 118 p. (in Russian).
4. Veselovska Z. F., Veselovska N. M. The role of direct and indirect neuroprotection in the prevention of blindness in glaucoma patients with diabetes mellitus. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* [Tauride biomedical bulletin]. 2011; 4 (56): 194–196 (in Russian).
5. Veselovska N. M. Change of retinal ganglion cells in glaucoma patients under the action of calcium channel blockers. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* [Tauride biomedical bulletin]. 2012; 3 (59): 34–36 (in Russian).
6. Veselovska Z. F., Veselovska N. M., Zherebko I. B. Results of independent testing for glaucoma in Kyiv. Proceedings of the *Filatovski chytannia (Odesa, May 26–27, 2011)*. Odesa, 2010, pp. 102–103 (in Ukrainian).
7. Dong K.-D., Kheyr U., Uiler L. *Neural mechanisms underlying brimonidine protection of retinal ganglion cells in experimental glaucoma*. Kyiv, 2014, 23 p. (in Russian).
8. Coleman A. L., Kodjebacheva G., Wallace S. P., Prelip M., Ortega A. N., Giaconi J., Yu F., Afif A. A. Clinical managing glaucoma: The current clinical strategies. *Medicine Insights*. 2003; (41): 741–748.
9. Heijl A., Leske M. C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120 (10): 1268–1279.
10. Hodgkin A. L., Huxley A. F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *The Journal of Physiology*. 1952; 4 (116): 449–472.
11. Kolodin Yu. O., Veselovskyi M. S., Veselovska N. M., Fedulova S. A. Electrical activity of rat retinal ganglion cells. *Neurophysiology*. 2007; 4 (39): 382–384.
12. Kolodin Yu. O., Veselovska N. M., Veselovskyi M. S., Fedulova S. A. Ion conductances correlated to shaping the repetitive firing in rat retinal ganglion cells. *Acta Physiologica*. 2007; (191): 1–5.
13. Lai C. Y., Jaruga E., Borghouts C., Jazwinski S. M. A mutation in the ATP2 gene abrogates the age asymmetry between mother and daughter cells of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 2002; 162 (1): 73–87.
14. Minhas G., Morishita R., Anand A. Preclinical models to investigate retinal ischemia: advances and drawbacks Neuroscience Research Lab, Department of Neurology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research Chandigarh. *Frontiers in Neurology*. 2012; (3): 75.
15. O'Donovan G., Blazeovich A. J., Boreham C., Cooper A. R., Crank H., Ekelund U., Fox K. R., Gately P., Giles-Corti B., Gill J. M., Hamer M., McDermott I., Murphy M., Mutrie N., Reilly J. J., Saxton J. M., Stamatakis E. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *Journal of Sports Sciences*. 2010; 28 (6): 573–591.
16. Sharma A. K., Rohrer B. Calcium-induced calpain mediates apoptosis via caspase-3 in a mouse photoreceptor cell line. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279 (34): 35564–35572.

17. Saylor M., McLoon K., Harrison A. R., Lee M. S. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent an evidence-based review. *Archives of Ophthalmology*. 2009; (127): 402–406.
18. Schallner N., Romao C. C., Biermann J., Lagreze W. A., Otterbein L. E., Buerkle H., Loop T., Goebel U. Correction: Carbon Monoxide Abrogates Ischemic Insult to Neuronal Cells via the Soluble Guanylate Cyclase-cGMP Pathway. *Plos One*, 2013; 8 (11).
19. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 4th Edition. 2015, 196 p.
20. Veselovska Z. F., Veselovska N. M., Zharebko I. B. Efficiency of neuroretinoprotection in the low pressure glaucoma patients with arterial hypertention. Proceedings of the *10th TGS Congress, (Denmark, Copenhagen, June 17–22, 2012)*. Copenhagen, 2012, pp. 2–40.
21. Veselovska N. M., Veselovska Z. F. Prevention of retina changes under unfluence of chronic ischemia. Proceedings of the *5th World Glaucoma Congress (Canada, Vancouver, July 17–20, 2013)*. Vancouver, 2013, p. 228.
22. WoldeMussie E., Ruiz G., Wijono M., Wheeler L. A. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2001; 42 (12): 2849–2855.

Стаття надійшла в редакцію 11.04.2016 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 22.04.2016 р.