

УДК 617.7–007.681:577.19–07–092.9

Возможность медикаментозной коррекции нейротропными препаратами нарушений в метаболическом цикле нейротоксического трансммитера — глутамата в сетчатке при экспериментальной глаукоме

В. Н. Сердюк

Днепропетровская
областная клиническая
офтальмологическая больница;
Днепропетровск (Украина)

E-mail: kzdokol@ukr.net

Ключевые слова: глаукома, глутамат, глутамин, глутаминсинтетаза, глутаматоксидаза, глутаминаза, мемантин, цитиколин

Ключові слова: глаукома, глутамат, глутамін, глутамінсинтетаза, глутаматоксидаза, глутаміназа, мемантін, цитиколін

Мета цієї роботи полягала у вивченні можливості медикаментозної корекції порушень в метаболічному циклі глутамінової кислоти при експериментальній глаукомі в сітківці 53 кроликів за допомогою методів ензиматичного аналізу.

Матеріал і методи. Експериментальні тварини були розділені на три групи: інтактні (контрольні) тварини, піддослідні з експериментальною глаукомою, піддослідні з експериментальною глаукомою і застосуванням нейропротекторів. Спостереження проводилися в терміни 3 тижні, 5–6 тижнів і 10 тижнів. Ми застосовували мема 5 мг / кг ваги в день, нейродар 100 мг / кг ваги в день щодня протягом усього терміну експерименту.

Результати. В 1 термін розвитку глаукоматозного процесу вміст глутамату в сітківці тварин був підвищений до (14,90±0,75) мкмоль/г — 120,0 % порівняно з нормою (12,42±0,60) мкмоль/г, у наступні періоди (2 і 3 терміни) концентрація глутамату склала (19,87±0,80) мкмоль/г (160,0 %) і (21,76±0,70) мкмоль/г (175,2 %) відповідно.

При застосуванні нейротропних препаратів вміст глутамату в сітківці в 1 термін склав (14,28±0,62) мкмоль/г (115,0 %), у 2 термін (16,17±0,74) мкмоль/г (130,2 %), в 3 термін (16,77±0,56) мкмоль/г (135,0 %).

Також у статті зазначається позитивний ефект проведеної терапії на активність ферментів глутамінсинтетази, глутаміноксидази, глутамінази.

Ability of medication correction by means neurotropic drugs for disorders in metabolic cycle of neurotoxic transmitter — glutamat in retina during experimental glaucoma

V. Serduk

Municipal Dnipropetrovsk regional
ophthalmology clinic; Dnipropetrovsk
(Ukraine)

Key words: glaucoma, glutamate, glutamine, glutamine synthetase, glutamate oxidase, glutaminase, memantine, citicoline.

The aim of this scientific work is to study the abilities of medical correction of violations in metabolic cycle of glutamine acid in the retina of 53 rabbits with experimental glaucoma using enzymatic analysis.

Experimental animals were divided on 3 groups: intact (control group), research group with glaucoma, research group with glaucoma treated by neuroprotectors. Supervision was made at 3 weeks 1st term, 5–6 weeks 2nd term, 10 weeks 3rd term. We used Mema in dose 5 mg/kg per day, Neurodar 100 mg/kg per day everyday through all term of experiment.

Results. The concentration of glutamate in the retina of animals was increased to 14.90±0.75 mkmol/g (120.0 % of normal level 12.42±0.60 mkmol/g) at 1st term of glaucoma process development, 19.87±0.80 mkmol/g (160.0 %) and 21.76±0.70 mkmol/g (175.2 %) at 2nd and 3rd terms.

Concentration of glutamate with usage of neuroprotectors was 14.28±0.62 mkmol/g (115.0 %) at 1st term, 16.17±0.74 mkmol/g (130.2 %) at 2nd term, 16.77±0.56 mkmol/g (135.0 %) at 3rd term.

The positive effect of neuroprotective therapy was also admitted on activity of glutamine synthetase, glutamate oxidase and glutaminase enzymes.

Введение. Среди заболеваний глаза, приводящих к необратимому снижению зрительных функций, одно из ведущих мест принадлежит глаукоме. В мире насчитывается более 70 млн. больных глаукомой. В большинстве стран она занимает третье место среди причин необратимой слепоты и инвалидности по зрению, а в Украине в настоящее время — второе после травм органа зрения [4, 12, 21, 22].

Известен ряд факторов, которые способствуют развитию глаукоматозной нейропатии, к ним можно отнести повышение внутриглазного давления, а также факторы, влияющие на перфузию головки зрительного нерва: нарушение кровотока, системная гипотензия, нарушение свертываемости и некоторые другие. Особое внимание уделяется состоянию кровотока в сосудах, питающих зрительный нерв [2, 3, 14, 18].

В современных исследованиях значительная роль в развитии глаукоматозной оптической нейропатии придается апоптозу — запрограммированной гибели ганглиозных клеток сетчатки вследствие метаболических нарушений. При этом в особенности поражаются аксоны, образующие зрительный нерв [1, 6, 16].

Неясность патогенеза первичной открытоугольной глаукомы объясняет отсутствие до настоящего времени рациональных методов лечения. Использование традиционных медикаментов не всегда приводит к излечению больного, не предотвращает появления рецидивов. Таким образом до сегодняшнего дня ведутся поиски препаратов, являющихся наиболее перспективными в лечении данной патологии [13, 20].

В ряде исследований показано значительное увеличение уровня глутаминовой кислоты в стекловидном теле глаз у больных первичной открытоугольной глаукомой.

Необходимо отметить, что глутамат является одним из нейромедиаторов нервной ткани, при этом локальное повышение концентрации глутамата приводит к блокаде межнейронной передачи электрических импульсов и сопровождается апоптозом ганглиозных клеток сетчатки вследствие его нейротоксического действия [9].

Дегенерация ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме может быть обусловлена сочетанием нейротоксического повреждения волокон зрительного нерва глутаминовой кислотой и повышенного внутриглазного давления. В этой связи в последнее время ведутся исследования, посвященные разработке нейропротекторов — препаратов, защищающих ганглиозные клетки сетчатки от нейротоксического действия избытка глутамата [7, 15].

Глутамат является нейротрансмиттером и участвует в передаче нервных импульсов путем акти-

вации NMDA (N-метил D-аспартат) рецепторов. Эти рецепторы особенно выражены в ганглиозных и амакринных клетках сетчатки. При повышенной концентрации экстрацеллюлярного глутамата происходит перевозбуждение NMDA-рецепторов, неконтролируемый вход ионов кальция в клетку и ее гибель. Как мы уже отмечали, глутамат является основным нейромедиатором ЦНС и сетчатки. В то же время повышение концентрации глутамата сверх физиологического уровня вызывает в сетчатке блокаду межнейрональной передачи нервных импульсов и сочетается с селективным апоптозом ганглиозных клеток сетчатки из-за нейротоксического действия глутамата [10, 19].

Нейротоксическое действие глутамата на нервную ткань, в частности на ганглиозные клетки сетчатки, установлено в ряде исследований. Известно, что большое значение придается высоким концентрациям данного трансмиттера в развитии такой патологии, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, деменция. Повышенное содержание глутамата в стекловидном теле у больных глаукомой, гибель ганглиозных клеток сетчатки под его воздействием в опытах на крысах позволили предположить, что данный механизм их гибели имеет место и при ПОУГ. Однако механизмы внутриклеточного выхода глутамата не полностью ясны. Возможно, высокое внутриглазное давление приводит к выходу глутамата во внутриклеточные пространства, вызывая гибель клеток, т. к. он токсичен для ганглиозных клеток. Второй вероятной причиной гибели клеток является сбой в ферментных системах, ответственных за обмен данного нейромедиатора после выхода его из синапсов. Трудность однозначного подтверждения этих положений заключается в том, что практически невозможно проверить данные факты в условиях клиники, однако несомненно, что высокие концентрации глутамата токсичны для нервной ткани [11, 24].

Особый интерес в этом аспекте представляют мема и нейродар.

Установлено, что мема (действующее вещество — мемантин) является нейротропным препаратом, применяется при неврологических заболеваниях, блокирует NMDA-рецепторы, уменьшает поступление ионизированного кальция в нейроны [17, 23].

Нейродар — ноотропный препарат, действующим веществом которого является цитиколин. Цитиколин обладает широким спектром действия: в частности он ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя образованию свободных радикальных форм ненасыщенных жирных кислот, уменьшает гибель клеток, действуя на механизм апоптоза.

Цель настоящей работы заключалась в изучении возможности медикаментозной коррекции нару-

шений в метаболическом цикле глутаминовой кислоты при экспериментальной глаукоме.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводился на 53 кроликах (массой 2–3,2 кг). Экспериментальные животные были разделены на три группы: 1 группа — интактные (контрольные) животные, 2 группа — опытная (с экспериментальной глаукомой), 3 группа — опытная (с экспериментальной глаукомой и применением препаратов). Наблюдения проводились в три срока: первый — 3 недели, второй — 5–6 недель, третий — 10 недель.

Препараты применялись из расчета: мема — 5 мг/кг веса в день, нейродар — 100 мг/кг веса в день ежедневно на протяжении всего срока эксперимента.

При проведении эксперимента соблюдались все рекомендации относительно экспериментальных исследований на животных, принятые международным сообществом.

Все животные исследовались посредством биомикроскопии на щелевой лампе — как для отбора экспериментальных животных, так и для наблюдений в процессе эксперимента.

Животные подвергались общей анестезии путем введения кетамина 50 мг/кг, местно применялись глазные капли 0,5 % раствор прокаина гидрохлорида, инстиллируемые в конъюнктивальный мешок за 1 мин. до инъекции.

Все животные перед экспериментом и в ходе эксперимента подвергались измерению внутриглазного давления (тонометр Маклакова).

В переднюю камеру глаза все животные получали инъекции раствора гепарин сульфата, перед этим иглой в районе лимба отбиралось 0,15 мл камерной влаги, которая использовалась для биохимических исследований (результаты будут опубликованы позднее). Инъекции производили в правый глаз, в левый глаз, служивший контролем, вводили эквивалентное количество растворителя (сбалансированный солевой раствор), на котором готовился раствор гиалуроната. Немедленно после инъекций кролики проверялись путем биомикроскопии для оценки травмы, возможной в процессе инъекции. Тонметрия производилась через каждые несколько часов.

В конце эксперимента все кролики были забиты с помощью летальной дозы пентабарбитала натрия (100 мг на кг, вводимого в маргинальную ушную вену).

В сетчатке с помощью методов энзиматического анализа определялся уровень глутаминовой кислоты и глутаминна, активность глутаминсинтетазы, глутаматоксидазы и глутаминазы [8].

Методика определения глутамата. Глутаминовую кислоту определяли энзиматическим методом с использованием глутаматдегидрогеназы по реакции окисления глутамата с образованием восстановленной формы кофермента и определением прироста экстинкции на спектрофотометре при длине волны 340 нм. Количество глутамата эквивалентно количеству восстановленного никотинамидного кофермента.

Методика определения глутаминсинтетазы. Принцип метода. Активность глутаминсинтетазы оценивали по скорости образования продукта реакции γ -глутамилгидроксиамата, образующего при взаимодействии с хлоридом железа (III) окрашенный комплекс, оптическая плотность которого регистрируется спектрофотометрически при длине волны 546 нм.

Ход определения. В пробирку наливали 0,7 мл 0,8 М трис-буфера (рН 7,7), содержащего 100 мМ хлорида гидросиламмония, 10 мМ гидроарсената динатриевой соли, 0,5 мМ сульфата марганца и 5 мМ глутаминна. Затем добавляли пробу объемом 0,1 мл, перемешивали и оставляли в водяной бане при 37°C. Точно через 30 мин добавляли 2 мл раствора для остановки реакции и развития окраски (в 300 мл дистиллированной воды содержится 5 г хлорида железа (III), 10 г трихлоруксусной кислоты и 25 мл концентрированной соляной кислоты). Перемешивали, центрифугировали при 3 тыс. об/мин в течение 10 мин и измеряли оптическую плотность надосадочной жидкости на спектрофотометре «Specol-210» при длине волны 546 нм.

Данные обрабатывались с помощью соответствующих методов статистического анализа [5].

Результаты и их обсуждение

Данные о влиянии нейротропных препаратов на содержание глутамата и глутаминна в сетчатке и зрительном нерве при развитии экспериментальной глаукомы представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, в 1 срок развития глаукоматозного процесса содержание глутамата было повышено до $(14,90 \pm 0,75)$ мкмоль/г (120,0 %) по сравнению с нормой $(12,42 \pm 0,60)$ мкмоль/г; в последующие периоды (2 и 3 сроки) концентрация глутамата повышалась еще более значительно и составила — $(19,87 \pm 0,80)$ мкмоль/г (160,0 %) и $(21,76 \pm 0,70)$ мкмоль/г (175,2 %) соответственно.

При применении нейротропных препаратов содержание глутамата в сетчатке и зрительном нерве в 1 срок составило — $(14,28 \pm 0,62)$ мкмоль/г (115,0 %), во 2 срок — $(16,17 \pm 0,74)$ мкмоль/г (130,2 %), в 3 срок — $(16,77 \pm 0,56)$ мкмоль/г (135,0 %) по сравнению с нормой $(12,42 \pm 0,60)$ мкмоль/г.

При сравнении показателей содержания глутамата у этой группы с группой без препаратов, необходимо отметить, что во все сроки развития экспериментальной глаукомы их величины были значительно ниже и составляли в 1 срок — 95,8 %, во 2 срок — 81,4 %, в 3 срок — 77,1 %.

Относительно содержания глутаминна в сетчатке и зрительном нерве при развитии глаукоматозного процесса можно отметить, что уровень его снижался и составил в 1 срок — $(8,08 \pm 0,50)$ мкмоль/г (95,1 %), во 2 срок — $(6,80 \pm 0,42)$ мкмоль/г (80,0 %), в 3 срок — $(6,39 \pm 0,45)$ мкмоль/г (75,2 %) по сравнению с нормой $(8,50 \pm 0,52)$ мкмоль/г.

При применении нейротропных препаратов содержание глутаминна было близко к норме $(8,50 \pm 0,62)$ мкмоль/г, так в 1 срок оно составило $(8,25 \pm 0,5)$ мкмоль/г (97,1 %), во 2 срок — $(8,33 \pm 0,40)$ мкмоль/г (98,0 %), в 3 срок — $(7,67 \pm 0,36)$ мкмоль/г (90,2 %).

Показатели содержания глутаминна после применения препаратов составили в 1 срок — 102,1 %, во 2 срок — 122,5 %, в 3 срок — 120,0 %.

Таблица 1. Влияние нейротропных препаратов на содержание глутамата и глутамина в сетчатке и зрительном нерве при развитии экспериментальной глаукомы

Исследуемый показатель	Статистический показатель	Норма	Условия эксперимента		
			1 срок	2 срок	3 срок
Глутамат (мкмоль/г ткани)	Без препарата				
	n	9	8	6	7
	M	12,42	14,90	19,87	21,76
	m	0,60	0,75	0,80	0,70
	p	–	<0,05	<0,001	<0,001
	%	100,0	120,0	160,0	175,2
	p1	–	–	–	–
	%1	–	100,0	100,0	100,0
	Нейротропные препараты				
	n	9	8	7	8
	M	12,42	14,28	16,17	16,77
	m	0,60	0,62	0,74	0,56
	p	–	<0,05	<0,01	<0,001
	%	100,0	115,0	130,2	135,0
p1	–	>0,05	<0,01	<0,001	
%1	–	95,8	81,4	77,1	
Глутамин (мкмоль/г ткани)	Без препарата				
	n	9	8	6	7
	M	8,50	8,08	6,80	6,39
	m	0,52	0,50	0,42	0,45
	p	–	>0,05	<0,05	<0,01
	%	100,0	95,1	80,0	75,2
	p1	–	–	–	–
	%1	–	100,0	100,0	100,0
	Нейротропные препараты				
	n	9	8	7	8
	M	8,50	8,25	8,33	7,67
	m	0,62	0,54	0,40	0,36
	p	–	>0,05	>0,05	>0,05
	%	100,0	97,1	98,0	90,2
p1	–	>0,05	<0,05	<0,05	
%1	–	102,1	122,5	120,0	

Примечание: p — уровень значимости различий данных по отношению к норме, рассчитанный с помощью t — теста для независимых выборок; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «без препарата», рассчитанный с помощью t — теста для независимых выборок.

Результаты изучения влияния нейротропных препаратов на активность глутаминсинтетазы и глутаматоксидазы в сетчатке и зрительном нерве при развитии глаукоматозного процесса отражены в таблице 2.

Активность глутаминсинтетазы сетчатки у контрольных животных составляла (84,20±4,63) мккат/г, тогда как у животных с экспериментальной глаукомой ее показатели были достоверно снижены в 1 срок до (67,36±5,26) нкат/г (80,0 %), а в последующие сроки до (50,60±4,24) нкат/г (60,1 %) и до (38,06±3,30) нкат/г (45,2 %), соответственно.

Применение нейротропных препаратов повышало активность глутаминсинтетазы в сетчатке и зрительном нерве во все сроки развития глаукоматозного процесса. Так в 1 срок активность фермента

Таблица 2. Влияние нейротропных препаратов на активность глутаминсинтетазы и глутаматоксидазы в сетчатке и зрительном нерве при развитии экспериментальной глаукомы

Исследуемый показатель	Статистический показатель	Норма	Условия эксперимента		
			1 срок	2 срок	3 срок
Глутаминсинтетаза (нкат/г ткани)	Без препарата				
	n	9	8	6	7
	M	84,20	67,36	50,60	38,06
	m	4,63	5,26	4,24	3,30
	p	–	<0,05	<0,001	<0,001
	%	100,0	80,0	60,1	45,2
	p1	–	–	–	–
	%1	–	100,0	100,0	100,0
	Нейротропные препараты				
	n	9	8	7	8
	M	84,20	77,46	67,53	60,87
	m	4,63	4,05	3,20	3,02
	p	–	>0,05	<0,05	<0,001
	%	100,0	92,0	80,2	72,3
p1	–	>0,05	<0,01	<0,001	
%1	–	115,0	133,5	159,9	
Глутаматоксидаза (нкат/г ткани)	Без препарата				
	n	9	8	6	7
	M	112,65	107,02	90,23	78,85
	m	5,30	6,40	5,67	4,32
	p	–	>0,05	<0,05	<0,001
	%	100,0	88,0	80,1	70,0
	p1	–	–	–	–
	%1	–	100,0	100,0	100,0
	Нейротропные препараты				
	n	9	8	7	8
	M	112,65	108,36	101,62	99,13
	m	5,30	5,46	6,20	4,72
	p	–	>0,05	>0,05	>0,05
	%	100,0	96,2	90,2	88,0
p1	–	>0,05	<0,05	<0,01	
%1	–	101,3	112,6	125,7	

Примечание: p — уровень значимости различий данных по отношению к норме, рассчитанный с помощью t — теста для независимых выборок; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «без препарата», рассчитанный с помощью t — теста для независимых выборок.

составила — 77,46±4,05 нкат/г (92,0 %), во 2 срок — 67,53±3,20 нкат/г (80,2 %), в 3 срок — 60,87±3,02 нкат/г (72,3 %) по сравнению с нормой.

Показатели активности глутаминсинтетазы в этой группе в сравнении с группой без применения препаратов, во все сроки эксперимента были повышены и составили: в 1 срок — 115,0 %, во 2 срок — 133,5 %, в 3 срок — 159,9 %.

Активность глутаматоксидазы в сетчатке и зрительном нерве в 1 срок глаукоматозного процесса снизилась до (107,02±6,40) нкат/г (88,0 %), во 2 срок — до (90,23±5,67) нкат/г (80,1 %), в 3 срок — до (78,85±4,32) нкат/г (70,0 %) по сравнению с нормой (112,65±5,30) нкат/г.

Применение нейротропных препаратов при развитии экспериментальной глаукомы тормозит

снижение степени активности глутаматоксидазы. Так в 1 срок активность изучаемого фермента составила — (108,36±5,46) нкат/г (96,2 %), во 2 срок — (101,62±6,20) нкат/г (90,2 %), в 3 срок — (99,13±4,72) нкат/г (88,0 %) по сравнению с нормой (112,65±5,30) нкат/г.

Активность глутаматоксидазы в данной группе составила в 1 срок — 101,3 %, во 2 срок — 112,6 %, в 3 срок — 125,7 %.

Данные о влиянии нейротропных препаратов на активность глутаминазы в сетчатке и зрительном нерве при развитии экспериментальной глаукомы представлены в таблице 3.

Активность глутаминазы в сетчатке и зрительном нерве повышалась во все сроки развития экспериментальной глаукомы. В 1 срок активность фермента составила — (105,34±34) нкат/г (140,0 %), во 2 срок — (150,54±7,64) нкат/г (200,1 %), в 3

срок — (179,83±9,30) нкат/г (239,0 %) по сравнению с нормой (75,24±3,05) нкат/г.

При применении нейротропных препаратов в условиях моделирования глаукомы активность глутаминазы повышается по сравнению с нормой в гораздо меньшей степени и составляет в 1 срок — (97,96±4,60) нкат/г (130,2 %), во 2 срок — (109,10±6,32) нкат/г (145,0 %), в 3 срок — (120,54±7,36) нкат/г (160,2 %).

Показатели активности фермента данной группы с группы, начиная со второго срока, были существенно ниже, чем группе без применения препаратов и составили 72,6 % (во 2 срок) и 67,0 % (в 3 срок).

Обобщая результаты проведенных экспериментальных исследований о развитии глаукоматозного процесса, необходимо отметить, что применение нейротропных препаратов в условиях моделирования экспериментальной глаукомы в значительной степени предотвращает резкое увеличение уровня глутамата в тканях сетчатки и зрительного нерва.

Полученные нами данные раскрывают механизмы позитивного влияния изучаемых нейропротекторов на глутаматный цикл в нервных элементах органа зрения при моделированной глаукоме.

Выводы

Нейротропные препараты в условиях моделирования экспериментальной глаукомы в значительной степени предотвращают резкий подъем уровня глутамата в тканях сетчатки и зрительного нерва. Во второй и третий период наблюдений его относительный уровень составил — 81,4 % и 77,1 %.

Установлено, что концентрация глутамина — нетоксической формы глутамата — под влиянием нейропротекторов в 1 и 2 сроки не изменяется, а в 3 срок понижается на 9,8 % по сравнению с 25 % снижением в группе с моделированной глаукомой без применения препаратов.

В механизме позитивного влияния изучаемых нейропротекторов на глутаматный цикл в нервных элементах органа зрения при моделированной глаукоме важную роль играет их стимулирующее воздействие на активность глутаминазы.

Таблица 3. Влияние нейротропных препаратов на активность глутаминазы в сетчатке и зрительном нерве при развитии экспериментальной глаукомы

Исследуемый показатель	Статистич. показатель	Норма	Условия эксперимента		
			1 срок	2 срок	3 срок
Без препарата					
	n	9	8	6	7
	M	75,24	105,34	150,54	179,83
	m	3,05	5,20	7,64	9,30
	p	—	<0,001	<0,001	<0,001
	%	100	140,0	200,1	239,0
	p1	—	—	—	—
	%1	—	100	100	100
Нейротропные препараты					
	n	9	8	7	8
	M	75,24	97,96	109,10	120,54
	m	3,05	4,60	6,32	7,36
	p	—	<0,001	<0,001	<0,001
	%	100	130,2	145,0	160,2
	p1	—	>0,05	<0,01	<0,001
	%1	—	93,0	72,6	67,0

Примечание: p — уровень значимости различий данных по отношению к норме, рассчитанный с помощью t — теста для независимых выборок; p1 — уровень значимости различий данных по отношению к группе «без препарата», рассчитанный с помощью t — теста для независимых выборок.

Литература

1. **Алексеев В. Н.** Роль апоптоза и метаболизма мюллеровских клеток при экспериментальной глаукоме / В. Н. Алексеев., Е. Б. Мартынова., И. А. Самусенко // Клини. Офтальмол. — 2005. — № 5. — С. 52–55.
2. **Алябьева Ж. Ю.** Сосудистые факторы риска в развитии глаукомы с нормальным давлением / Ж. Ю. Алябьева // Клинич. Офтальмол. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 6–8.
3. **Бунин А. Я.** Метаболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы / А. Я. Бунин

// Глаукома: итоги и перспективы на рубеже тысячелетий: Матер. науч. — практич. конф. — М., 1999. — С. 9–12.

4. **Волков В. В.** Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы на основе представлений о ее патогенезе / В. В. Волков // Глаукома. — 2004. — № 1. — С. 57–67.
5. **Наследов А.** SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. / А. Наследов. — Спб.: Питер, 2005. — 416 с.

6. **Agar A.** Retinal ganglion cell line apoptosis induced by hydrostatic pressure / A. Agar, S. Li // *Brain Res.* — 2006. — V. 1086. — P. 191–200.
7. **Benozzi J.** Effect of hyaluronic acid on intraocular pressure in rats / J. Benozzi, L. P. Nahum, J. L. Campanelli // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002. — V.43. — P. 2196–2200.
8. **Bergmeyer H. U.** Methoden der enzymatischen Analyse. / Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. — Berlin. — 1986. — S. 2254–2265.
9. **Carter — Dawson L.** Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. / L. Carter — Dawson, M. L. Crawford, R. S. Harwerth // 2002. — V. 43. — P.2633–2637.
10. **Danbolt N. C.** Glutamate uptake / N. C. Danbolt // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 65. — P.1–105.
11. **Dreyer E. B.** Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma / E. B. Dreyer, D. Surakowski, R. A. Schumer // *Arch. Ophthalmol.* — 1996. — V. 114. — P.299–305.
12. **Flammer J.** Vascular Dysregulation: A principal risk factor for glaucomatous damage? / J. Flammer, I. Haefliger // *J. Glaucoma.* — 1999. — Vol. 8. — P. 212–219.
13. **Gulati V.** Monitoring glaucoma in the developing world / V. Gulati, H. Agarwal, R. Sihota // *Asian J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 4, № 1. — P. 3–8.
14. **Guo L.** Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma related retinal ganglion cell apoptosis in vivo / L. Guo, T. E. Salt, A. Maass // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — V. 47. — P. 626–633.
15. **Harada T.** The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma / T. Harada, C. Harada, K. Nakamura // *J. Clin. Invest.* — 2007. — V. 117. — № 7. — P. 1763–1770.
16. **Heijl A.** Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression / A. Heijl A, C. Leske // *Arch. Ophthalmol.* — 2002. — V. 120. — P. 1268–1279.
17. **Kusari J.** Effect of memantine on neuroretinal function and retinal vascular changes of streptozotocin — induced diabetic rats / J. Kusari, S. Zhou, E. Padillo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48. — P. 5152–5159.
18. **Lagreze W. A.** Neuroprotection in ischemia of the retina an animal model / W. A. Lagreze, T. Otto, T. J. Feuerstein // *Ophthalmologie.* — 1999. — Vol. 96. — № 6. — P. 370–374.
19. **Moreno M. C.** Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity / M. C. Moreno, P. Sande, H. A. Marcos // *FASEB J.* — 2005. — V. 19. — № 9. — P. 1161–2.
20. **Neufeld A.** New conceptual approaches for pharmacological neuroprotection in glaucomatous neuronal degeneration / A. Neufeld // *J. Glaucoma.* — 1998. — Vol. 7, № 6. — P.434–438.
21. **Quigley H. A.** The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H. A. Quigley, A. T. Broman // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 90. — P. 262–267.
22. **Ritch R.** The Glaucomas. / Ritch R., Shields M., Krupin T. — St. Luis: CV Mosby, 1996. — 432 p.
23. **Schroder A.** Einsatz von memantine bei glaucoma fere absolutum / A. Schroder, C. Erb // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 2002. — Vol. 219. — P. 533–536.
24. **Yoles E.** Elevation of intraocular glutamate levels in rats with partial lesion of the optic nerve / E. Yoles, M. Schwartz // *Arch. Ophthalmol.* — 1998. — V. 116. — P. 906–910.

Поступила 02.03.2015.

References

1. **Alekseev VN, Martynova EB, Samusenko IA.** The role of apoptosis and metabolism of Muller cells in experimental glaucoma. *Klinich. Oftalmol.* 2005;5: 52–55. In Russian.
2. **Alyabieva ZhYu.** Vascular risk factors in the development of glaucoma with normal pressure. *Klinich. Oftalmol.* 2001;2(2):6–8. In Russian.
3. **Bunin AYá.** Metabolic factors of pathogenesis of primary open — angle glaucoma. *Glaucoma: outcomes and prospects. Proceedings of scient. Pract/ conference. M., 1999.* 9–12. In Russian.
4. **Volkov VV.** Triple classification of open — angle glaucoma based on the concepts of its pathogenesis. *Glaucoma.* 2004;1:57–7. In Russian.
5. **Naslyedov A.** SPSS computer analysis of data in psychology and the social sciences. Spb.:Piter; 2005. 416 p.
6. **Agar A, Li S.** Retinal ganglion cell line apoptosis induced by hydrostatic pressure. *Brain Res.* 2006;1086:191–200.
7. **Benozzi J, Nahum LP, Campanelli JL.** Effect of hyaluronic acid on intraocular pressure in rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43:2196–200.
8. **Bergmeyer HU.** Methoden der enzymatischen Analyse. Berlin. 1986.2254–65.
9. **Carter — Dawson L, Crawford ML, Harwerth RS.** Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. 2002;43:2633–7.
10. **Danbolt NC.** Glutamate uptake. *Prog. Neurobiol.* 2001; 65:1–105.
11. **Dreyer EB, Surakowski D, Schumer RA.** Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114:299–305.
12. **Flammer J, Haefliger I.** Vascular Dysregulation: A principal risk factor for glaucomatous damage? *J. Glaucoma.* 1999;8:212–9.
13. **Gulati V, Agarwal H, Sihota R.** Monitoring glaucoma in the developing world. *Asian J. Ophthalmol.* 2002;4(1); 3–8.
14. **Guo L, Salt TE, Maass A.** Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:626–33.
15. **Harada T, Harada C, Nakamura K.** The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(7):1763–70.
16. **Heijl A, Leske C.** Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. *Arch. Ophthalmol.* 2002;120:1268–79.
17. **Kusari J, Zhou S, Padillo E.** Effect of memantine on neuroretinal function and retinal vascular changes of streptozotocin — induced diabetic rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48:5152–9.

18. **Lagreze WA, Otto T, Feuerstein TJ.** Neuroprotection in ischemia of the retina an animal model. *Ophthalmologe.* 1999;96(6):370–4.
19. **Moreno MC, Sande P, Marcos HA.** Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity. *FASEB J.* 2005;19(9):1161–2.
20. **Neufeld A.** New conceptual approaches for pharmacological neuroprotection in glaucomatous neuronal degeneration. *J. Glaucoma.* 1998;7(6):434–8.
21. **Quigley HA, Broman AT.** The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90:262–7.
22. **Ritch R, Shields M, Krupin T.** *The Glaucomas.* St. Luis: CV Mosby, 1996. 432 p.
23. **Schroder A, Erb C.** Einsatz von memantine bei glaucoma fere absolutum. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2002;219:533–6.
24. **Yoles E, Schwartz M.** Elevation of intraocular glutamate levels in rats with partial lesion of the optic nerve. *Arch. Ophthalmol.* 1998;116:906–10.

Received 02.03.2015.