Нейропротекторы в лечении ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы

Е.А. Егоров

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Резюме

Глаукома – заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптической нейропатией, патологическими изменениями полей зрения и гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Снижение уровня внутриглазного давления (ВГД) не может служить гарантией стабилизации глаукомного процесса. В статье обсуждаются перспективы нейропротекции как одного из основных направлений лечения глаукомы. Особое значение уделено данным об эффективности назначения нейропротектора Ретиналамина.

Ключевые слова: глаукома, нейропротекция, Ретиналамин, фармакотерапия.

Для цитирования: Егоров Е.А., Нейропротекторы в лечении ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015. № 3. С. 1–1.

Abstract

Neuroprotection in early stages of glaucoma

Egorov E.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Glaucoma is a neurodegenerative disease characterized by progressive optic neuropathy, pathological changes of visual field and loss of retinal ganglion cells. Lowering of an intraocular pressure cannot guarantee a stabilization of glaucoma progress. Neuroprotection as the milestone of glaucoma treatment is discussed in the article. Particular attention is given to efficacy of Retinalamine in patients with POAG.

Key words: glaucoma, neuroprotection, pharmacotherapy.

For citation: Egorov E.A. Neuroprotection in early stages of glaucoma. // RMJ. Clinical ophthalomology. 2015. № 2. P. 1–1.

Глаукома – заболевание, для которого характерны прогрессирующая оптическая нейропатия, патологические изменения полей зрения и гибель ГКС. Согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства, глаукома остается ведущей причиной слепоты в европейских странах, причем значительное количество пациентов с глаукомой теряют зрение или имеют существенные нарушения состояния полей зрения на обоих глазах [1–4].

Снижение ВГД не приводит к стабилизации глаукомного процесса. Заболевание может продолжать развиваться, несмотря на тот факт, что уровень ВГД поддерживается в пределах нормальных значений. Контроль за состоянием пациента не должен ограничиваться тонометрическими показателями [5, 6].

Основным механизмом, лежащим в основе прогрессирования глаукомного процесса даже при стабилизации уровня ВГД, считается апоптоз. Апоптоз – гибель клеток в результате активации заложенного в них механизма аутолиза или генетически обусловленная программа физиологической гибели клеток. Этот процесс направлен на сохранение целостности организма и реализуется при помощи поддержания определенного соотношения численности клеток различных тканей и удаления генетически измененных клеток. Апоптоз обычно не сопровождается развитием воспаления, т. к. целостность клеточной мембраны не нарушается.

Такие физиологических процессы, как запрограммированное разрушение клеток во время эмбриогенеза, удаление некоторых клеток при избыточной пролиферации и т. д., также имеют в своей основе механизм апоптоза.

Гибель клетки при апоптозе включает следующие этапы:

– «запуск программы» апоптоза;
– активация проапоптотических белков;
– запуск ферментного каскада каспаз;
– разрушение структуры или перестройка внутриклеточных органелл;
– распад клетки с формированием апоптотических телец;
–подготовка фрагментов клетки к фагоцитозу.

Что особенно важно, до определенной стадии апоптоз представляет собой обратимый процесс, что существенно отличает его от гибели клеток путем некроза [10].

Пусковые и регуляторные механизмы начальной фазы апоптоза очень сложны [11]. Эксайтоаминокислоты, вирусные белки или ионы Ca2+ могут выступать в качестве стимуляторов апоптоза. На начальной стадии еще возможна остановка или замедление апоптотического процесса. Если же количество «проапоптозных» сигналов превышает «антиапоптозные», то клетка переходит в стадию деградации (терминальную). Процессы изменения клетки на данной стадии уже является необратимыми [12–14].

Центральная роль в процессах апоптоза нервной клетки отводится митохондриям. Изменение проницаемости митохондриальных мембран при окислительном стрессе и других состояниях приводит к выбросу из митохондрий ионов кальция и активаторов апоптоза, что и определяет необратимость процесса гибели нейроцита.

В эксперименте воздействие повышенного давления на культуру клеток аксонов зрительного нерва (ЗН) вследствие гипоксии в течение 3 дней приводило к делению и нарушению структуры митохондрий, что способствовало развитию апоптоза. Есть данные, свидетельствующие, что митохондриальная дисфункция может являться предрасполагающим фактором развития глаукомы [17–19].

При экспериментальном моделировании механического повреждения сетчатки, ишемического поражения в стекловидное тело поступает в избыточном количестве медиатор L-глутамат. Увеличение его концентрации приводит к гиперпродукции NO и O_2, которые в свою очередь

стимулируют процессы интоксикации и гибели клеток [21, 22].

При глаукоме снижается устойчивость нервных клеток к стимуляторам апоптоза — эксайтоаминокислотам, вирусным белкам или ионам Ca^{2+}. В норме в глазу ежегодно погибает до 5 тыс. ганглиозных клеток, при глаукоме это количество может уве личиваться вдвое [12–16].

Наличие связи «повышение ВГД – гибель ГКС» у пациентов с глаукомой не вызывает сомнения, однако вопрос первичности повреждения области головки ЗН или сетчатки и направление развития дистрофических изменений остается вопросом для обсуждения [7, 8]. Согласно данным исследований на экспериментальной модели глаукомы, существует корреляция между уровнем ВГД и степенью выраженности апоптотического процесса, а также получены результаты, свидетельствующие о локализации первичного поражения при глаукоме в клетках сетчатки [7].

Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования позволили утверждать, что при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) имеется дегенеративный процесс, который захватывает не только сетчатку и ЗН, но и весь зрительный путь [20].

В 1998 г. M. Schwatz и E. Yoles, исследовав структуру ЗН при глаукоме, выделили 4 степени изменения аксонов:

– безвозвратно погибшие;

– с признаками, соответствующими острой фазе дегенерации;

– с дистрофическими изменениями, вследствие которых при сохранении условий существования они могли погибнуть;

– аксоны, структура которых была полностью сохранена.

Таким образом, воздействие на звенья апоптотического процесса может позволить существенно замедлить прогрессирование глаукомы и развитие осложнений. Комплекс терапевтических мер, направленных на предотвращение, уменьшение, а в ряде случаев – и обратимость процессов гибели нейрональных клеток, получил название нейропротекции или нейропротекторной терапии.

Нейропротекторная терапия проводится с целью уменьшения явлений дистрофии в ганглиозных клетках и сохранения целостности структуры неизмененных элементов.

С учетом вовлеченности в патологический процесс не только ГКС, но и волокон ЗН нейрональные изменения скорее попадают под определение «глаукомная нейроретинопатия», а терапевтические подходы к лечению следует описывать как нейроретинопротекцию.

Прямые нейропротекторы непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна ЗН от факторов повреждения клеток, обусловленных развитием ишемии и увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), свободных радикалов, ионов кальция.

Препараты нейропротекторного действия должны обладать следующими характеристиками: реализовывать свое действие при условии наличия специфических точек приложения в структурах сетчатки, проявлять нейропротекторную активность в отношении ганглионарных клеток, достигать сетчатки и стекловидного тела в достаточных концентрациях. Данные об эффективности препаратов должны иметь высокий уровень доказательности [23].

Препараты пептидной структуры в группе прямых нейропротекторов обращают на себя внимание выраженностью тканеспецифического действия [8]. Пептиды отличаются отсутствием токсичности, аллергенности, иммуногенности, канцерогенности и тератогенности, проявляют свой эффект как при монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения.

К препаратам пептидной структуры, соответствующим вышеприведенным критериям, относят Ретиналамин. Основные эффекты Ретиналамина – это предотвращение эксайтотоксичности и окислительного стресса за счет коррекции нарушений клеточного метаболизма. Механизм действия препарата определяется его метаболической активностью: он улучшает обмен веществ в тканях глаза, внутриклеточный синтез белка и нормализует функции клеточных мембран, регулирует процессы ПОЛ, способствует оптимизации энергетических процессов. Таким образом, Ретиналамин оказывает мягкое стимулирующие действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. На этом фоне нормализуется проницаемость сосудов, активируются репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза.

В 2006–2007 гг. на базе Института молекулярной генетики РАН проведены исследования влияния Ретиналамина in vitro на выживаемость нервных клеток и состояние культивируемых клеток сетчатки в условиях окислительного стресса.

Протективный эффект наблюдался как до возникновения окислительного стресса, так и после него, т. е. для препарата характерны и профилактический, и лечебный потенциал [29].

В условиях экспериментальной модели Ретиналамин также усиливал активность мюллеровских клеток сетчатки, которые являются инактиваторами глутамата. Изменения в ГКС наблюдались уже через 3 мес. после появления патологических изменений трабекулярной сети, что свидетельствует в пользу раннего начала нейропротекторной терапии [28].

В ряде клинических исследований назначение Ретиналамина приводило к достоверному увеличению средней толщины ретинальных нервных волокон, усилению активности мюллеровских клеток, объективному улучшению центрального зрения, уменьшению количества и глубины скотом [24–26].

С учетом того факта, что признаки апоптоза выявляются на самых начальных этапах глаукомы, отдельного внимания заслуживает оценка эффективности Ретиналамина при I и II стадиях заболевания.

На базе кафедры офтальмологии лечебного факультета РГМУ в 2005 и 2008 гг. проведено 2 исследования, посвященных определению терапевтической эффективности Ретиналамина у больных с компенсированной ПОУГ. В каждое исследование было включено по 90 пациентов с ПОУГ, которых распределили на 2 группы: 1-ую – основную (Ретиналамин) и 2-ю – контрольную (плацебо). Отличие состояло в способе введения препарата (в 1-м исследовании Ретиналамин применялся парабульбарно, во 2-м – в/м) и продолжительности терапии (в 1-м исследовании выполнялось 10 инъекций Ретиналамина, во 2-м – 2 курса по 10 инъекций с перерывом 3 мес.). Применение Ретиналамина у больных глаукомой приводит к улучшению субъективных и объективных функций зрительного анализатора. Положительная динамика критической частоты слияния мельканий была выявлена у 76,4% больных ($p<0,05$). Положительная динамика электрофизиологических показателей была выявлена у 84,7% пациентов. Эф-

фект нарастал постепенно, и через 1 мес. после завершения терапии состояние основных показателей превышало показатели, выявленные непосредственно после окончания курса лечения. После 2-го курса терапии отмечалось увеличение эффекта препарата [31].

В 2007 г. группой исследователей были опубликованы результаты назначения Ретиналамина при всех стадиях ПОУГ, включая начальную. В исследование были включены пациенты с I, II и III стадиями ПОУГ, имевшие нормальное ВГД после лазерной трабекулопластики или других хирургических операций. Ретиналамин назначали в виде парабульбарных инъекций ежедневно по 5 мг. Повторные исследования проводили на 10-й день применения препарата. Проводили вакуум-компрессионный тест с записью зрительно вызванных корковых потенциалов и сканирующую лазерную ретинальную томографию.

Анализ структурных изменений ЗН (по данным HRT-II) показал достоверное увеличение средней толщины ретинальных нервных волокон у пациентов, применявших Ретиналамин на I и II стадиях глаукомы. У пациентов на I и II стадиях глаукомы отмечены достоверное повышение остроты зрения, уменьшение абсолютных скотом на начальной и развитой стадиях глаукомы после окончания курса лечения. У пациентов с III стадией прослеживалось улучшение изученных показателей полей зрения и остроты зрения от начала лечения. Отмечались положительная динамика электрофизиологических показателей и увеличение толерантности ЗН к повышенной нагрузке на начальной, развитой и далеко зашедшей стадиях глаукомы [27].

Также в 2007 г. было проведено другое исследование с участием 120 больных ПОУГ. Все пациенты с ПОУГ I–III стадий были разделены на 3 группы по 40 человек. 1-я группа получала Ретиналамин парабульбарно 10 дней 1 р./год, пациентам 2-й группы препарат вводили однократно в субтеноново пространство 1 р./год, в 3-й группе назначался препарат Кортексин однократно в субтеноново пространство 1 р./год. Стандартное офтальмологическое обследование, исследование контрастной чувствительности проводили через 10 дней, а также через 3, 6, 12, 18, 24, 36 мес. Начиная с 3 мес. после лечения наблюдалась положительная динамика исследуемых показателей в группах, получавших Ретиналамин, более выраженная – при начальной и развитой стадиях заболевания по сравнению с результатами лечения у пациентов с далеко зашедшей стадией и в группе, получавшей Кортексин [28].

В исследование 2013 г. включили 96 пациентов (192 глаза) в возрасте от 50 до 70 лет с I, II стадиями глаукомы и нормализованным ВГД. Они были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й (основой) группы (70 человек, 140 глаз) получали Ретиналамин и стандартную системную терапию, пациенты 2-й (контрольной) группы (26 человек, 52 глаза) – только системную терапию. Обследование, включающее визометрию, рефрактометрию, компьютерную статическую периметрию, тонометрию, офтальмоскопию глазного дна, лазерную сканирующую конфокальную ретинотомограмму, проводили через 1, 3, 6, 12, 18, 24 и 30 мес. Клинически значимые результаты после применения Ретиналамина были отмечены через 3, 6, 12 мес. Отмечались расширение границ поля зрения, увеличение остроты зрения, средней толщины ретинальных нервных волокон, стабилизация глаукомного процесса по данным офтальмоскопии. В контрольной группе к концу периода наблюдения у большинства пациентов отмечали прогрессирование течения ПОУГ [26].

Для получения дополнительных данных об эффектив-

Реклама

РЕТИНАЛАМИН®

Нейропротекторная терапия при глаукоме

Регистрационный номер: ЛС-000684 от 07.07.2010

www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ности препарата Ретиналамин при в/мведении в период с ноября 2013 по май 2014 г. было проведено всероссийское скрининговое исследование эффективности применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной ПОУГ. В исследование было включено 453 пациента (453 глаза) в возрасте от 28 до 89 лет, средний возраст больных составил 66,4±0,5 года.

У основного количества пациентов (199 глаз, 43,9% и 209 глаз, 46,1%) был поставлен диагноз ПОУГ I и II стадий. Наименьшее количество включенных в исследование пациентов было с диагнозом ПОУГ III стадии (45 глаз, 9,9%). Оценивали эффективность 10-дневного курса лечения Ретиналамином при в/м введении у пациентов с компенсированной ПОУГ в амбулаторной практике. В исследование включали пациентов с ПОУГ I–III стадий с компенсированным уровнем ВГД. Ретиналамин вводился всем пациентам по 5 мг в/м в течение 10 дней. Общий период наблюдения составил 3 мес. В течение этого времени протокол было предусмотрено 4 контрольных осмотра пациентов: до лечения, через 10 дней после его начала, через 1 и 3 мес. Проводилось комплексное обследование пациента, включавшее оценку остроты зрения, тонометрию по методу Маклакова с последующим пересчетом значений тонометрического ВГД в истинное, периметрию на аппарате «Периком» с оценкой полей зрения по 8 меридианам и суммы показателей полей зрения по 8 меридианам и офтальмоскопию с оценкой диаметра экскавации диска ЗН.

Было установлено, что применение препарата Ретиналамин при ПОУГ в течение 10 дней в/м обеспечивает:

– увеличение остроты зрения на всех сроках наблюдения;

– снижение показателей ВГД на всех сроках наблюдения в рамках нормальных значений;

– расширение границ поля зрения через 1 и 3 мес. после 10-дневного курса лечения;

– стабилизацию изученных показателей на всех стадиях глаукомы;

– улучшение показателей (острота зрения, поле зрения, ВГД) после курса Ретиналамина) происходит в течение 3-х мес.;

– наибольшая эффективность нейропротекторной терапии была зафиксирована у пациентов с I и II стадиями ПОУГ [30].

Заключение

В настоящее время все больше данных подтверждают тот факт, что глаукомный процесс сопровождается значительной потерей ГКС. Это обусловлено не только повышением уровня ВГД, но и целым рядом патологических механизмов, включающих нарушение ауторегуляции, глутамат-индуцированную эксайтотоксичность, развитие ишемии, нарушение метаболизма кальция, окислительный стресс и пр. Согласно результатам морфологических и клинических исследований, патологические изменения затрагивают ГКС на самых ранних сроках заболевания глаукомой.

Назначение препарата пептидной структуры Ретиналамина характеризуется выраженным положительным действием на клеточные элементы сетчатки, что проявляется увеличением остроты зрения, улучшения состояния полей зрения и электрофизиологических показателей. Наиболее значимый эффект отмечается при назначении Ретиналамина пациентам с I и II стадиями ПОУГ. Дальнейшее изучение возможностей нейропротекторной терапии позволит выявить новые инструменты для предупреждения прогрессирования глаукомы.

Литература

1. Terminology and guidelines for glaucoma.European glaucoma society. 4th Edition. 195 p.

2. Cedrone C., Nucci C., Scuderi G. et al. Prevalence of blindness and low vision in an Italian population: a comparison with other European studies // Eye (Lond). 2006. Vol. 20 (6). P. 661–667.

3. Forsman E., Kivela T., Vesti E. Lifetime visual disability in open-angle glaucoma and ocular hypertension // Journal of glaucoma. 2007. Vol. 16 (3). P. 313–319.

4. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness // Acta Ophthalmol. 2013.

5. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group // Am J Ophthalmol. 1998. Vol. 126 (4). P. 487–497.

6. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group // Am J Ophthalmol. 1998. Vol. 126 (4). P. 498–505.

7. Li Guo, Moss S.E., Alexander R.A., R. Ali R., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Retinal Ganglion Cell Apoptosis in Glaucoma Is Related to Intraocular Pressure and IOP-Induced Effects on Extracellular Matrix // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Jan. Vol. 46 (1). P. 175–182. DOI: 10.1167/iovs.04-0832.

8. Tezel G., Wax M.B. Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma // J Glaucoma. 2003. Vol.12. P. 63–68.

9. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. М., 2008. 136 с. [Nacional'noe rukovodstvo po glaukome (putevoditel') dlja poliklinicheskih vrachej / Pod red. E.A. Egorova, Ju.S. Astahova, A.G. Shhuko. M., 2008. 136 s. (in Russian)].

10. Macaya A. Apoptosis in the nervous system // Rev-Neurol. 1996. Vol. 135. P. 1356–1360.

11. Степанов Ю.М., Фильченков А.А., Кушлинский Н.Е. Система Fas/Fas-лиганд. Днепропетровск: ДНА. 2000. 48 с. [Stepanov Ju.M., Fil'chenkov A.A., Kushlinskij N.E. Sistema Fas/Fas-ligand. Dnepropetrovsk: DNA. 2000. 48 s. (in Russian)].

12. Agarwal R., Talati M., Lambert W., Clark A.F., Wilson S.E., Agarwal N., Wording er R.J. Fas-activated apoptosis and apoptosis mediators in human trabecular meshwork cells // Eur.J. Ophthalmol. 1999. Vol. 9 (1). P. 22–29.

13. Gregory M.S., Hackett C.G., Abernathy E.F., Lee K.S. Opposing roles for mem brane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-associated retinal ganglion cell death // Arch. Ophthalmol. 2010. Vol. 128 (6). P. 724–730.

14. Ju K.R., Kim H.S., Kim J.H., Lee N.Y., Park C.K. Retinal glial cell responses and Fas/FasL activation in rats with chronic ocular hypertension // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280 (35). P. 31240–31248.

15. Jha P., Banda H., Tytarenko R., Bora P.S., Bora N.S. Complement mediated apop tosis leads to the loss of retinal ganglion cells in animal model of glaucoma // J. Neurosci. Res. 2011. Vol. 89 (11). P. 1783–1794.

16. Kisiswa L., Dervan A.G., Albon J., Morgan J.E., Wride M.A. Retinal ganglion cell death postponed: giving apoptosis a break? // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106 (23). P. 9391–9396.

17. Kong Yu.X.G., van Bergen N., Bui B.V., Chrysostomou V., Vingrys A.J., Trounce I.A., Crowston J.G. Impact of aging and diet restriction on retinal function during and after acute intraocular pressure injury // Neurobiology of aging (Impact Factor: 4.85). 2012. Vol. 33 (6). P. 1126. e15–25. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.026.

18. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Лепехова С.А. Роль митохондрий в реализации механизмов программированной гибели клетки // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 1 (53). С. 103–107 [Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Ju.M., Lepehova S.A. Rol' mitohondrij v realizacii mehanizmov programmiro-

vannoj gibeli kletki // Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2007. № 1 (53). S. 103–107 (in Russian)].
19. Шевцова Е.Ф., Киреева Е.Г., Бачурин С.О. Митохондрии как мишень действия нейропротекторных препаратов // Вест. Росс. АМН. 2005. №9. С. 13–17. [Shevcova E.F., Kireeva E.G., Bachurin S.O. Mitohondrii kak mishen' dejstvija nejroprotektornyh preparatov // Vest. Rossijs. AMN. 2005. № 9. S. 13–17 (in Russian)].
20. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой // Практическая медицина. 2012. Т. 1. № 59. С. 154–156 [Alekseev V.N., Gazizova I.R. Nejrodegenerativnye izmenenija u bol'nyh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj // Prakticheskaja medicina. 2012. T. 1. № 57. S. 154–156 (in Russian)].
21. Richter C. Oxidative stress, mitochondria and apoptosis // Restor Neurol. Neuro Sci. 1998. Vol. 12. P. 59–62
22. Youle R.J., Karbowski M. Mitochondrial fission in apoptosis // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2005. Vol. 6. P. 657–663.
23. Wheeler L.A., Gil D.W., Woldemussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma // Surv. Ophthalmol. 2001. Vol. 45. Suppl. 3. P. 290–296.
24. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В. и др. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2006. № 2. С. 43–47 [Astahov Ju.S., Butin E.V., Morozova N.V. i dr. Rezul'taty primenenija retinalamina u bol'nyh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj // Glaukoma. 2006. № 2. S. 43–47 (in Russian)].
25. Нероев В.В., Еричев В.П., Ловпаче Д.Н. Пептиды в нейропротекторной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии / под ред. И.Б. Максимова, В.В. Нероева. 2007. № 6. С. 32–37 [Neroev V.V., Erichev V.P., Lovpache D.N. Peptidy v nejroprotektornoj terapii bol'nyh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj s normalizovannym oftal'motonusom // Retinalamin. Nejroprotekcija v oftal'mologii / pod red. I.B. Maksimova, V.V. Neroeva. 2007. № 6. S. 32–37 (in Russian)].
26. Алексеев В.Н., Козлова Н.В. Применение Ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2013. № 1. С. 49–52 [Alekseev V.N., Kozlova N.V. Primenenie Retinalamina u bol'nyh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj // Glaukoma. 2013. № 1. C. 49–52 (in Russian)].
27. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Оценка нейропротекторного действия ретиналамина в лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии. 2007. С. 38–46 [Astahov Ju.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O. Ocenka nejroprotektornogo dejstvija retinalamina v lechenii bol'nyh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj // Retinalamin. Nejroprotekcija v oftal'mologii. 2007. C. 38–46 (in Russian)].
28. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Аксенова А.Л., Чурилина Н.Ю. Нейропротекция при первичной открытоугольной глаукоме. Морфология и клиника. Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии. 2007. С. 47–62 [Alekseev V.N., Martynova E.B., Aksenova A.L., Churilina N. Ju. Nejroprotekcija pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome. Morfologija i klinika. Retinalamin. Nejroprotekcija v oftal'mologii. 2007. C. 47–62 (in Russian)].
29. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 87 [Glaukoma. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.A. Egorova. M.: GJeOTAR-Media, 2013. S. 87 (in Russian)].
30. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой // Клиническая офтальмология. 2014. № 4. С. 188–193 [Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Ju.G. Jeffektivnost' primenenija Retinalamina u pacientov s kompensirovannoj pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj // Klinicheskaja oftal'mologija. 2014. № 4. S. 188–193 (in Russian)].
31. Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Егорова Т.Е. Возможности применения Ретиналамина в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований) // Клиническая офтальмология. 2009. № 2. С. 57–60 [Egorov E.A., Oganezova Zh.G., Egorova T.E. Vozmozhnosti primenenija Retinalamina v terapii distroficheskih zabolevanij glaza (obzor klinicheskih issledovanij) // Klinicheskaja oftal'mologija. 2009. № 2. S. 57–60 (in Russian)].