

В.Н. Сердюк

## Возможность медикаментозной коррекции нейротропными препаратами нарушений в метаболическом цикле нейротоксического трансмита глутамата в сетчатке при экспериментальной глаукоме

Областная клиническая офтальмологическая больница, г. Днепрпетровск

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

Работа выполнена на кроликах с моделированной глаукомой. Определяли уровень глутамата и глутамина, активность ферментов глутаминсинтетазы, глутаматоксидазы и глутаминазы в тканях сетчатки и зрительного нерва в динамике развития глаукомного процесса. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении содержания глутамата и активности фермента глутаминазы, а также снижении концентрации глутамина и активности ферментов глутаминсинтетазы и глутаминоксидазы по сравнению с нормой во все сроки контроля, а также об уменьшении выраженности этих явлений при применении нейропротекторных препаратов.

## Можливість медикаментозної корекції нейротропними препаратами порушень у метаболічному циклі нейротоксичного трансмітера глутамату у сітківці при експериментальній глаукомі

В.М. Сердюк

Роботу виконано на кролях з модельованою глаукомою. Визначали рівень глутамату і глутаміну, активність ферментів глутамінсинтетази, глутаматоксидази і глутамінази в тканинах сітківки і зорового нерву в динаміці розвитку глаукомного процесу. Отримані результати свідчать про збільшення вмісту глутамату і активності ферменту глутамінази, а також зниження концентрації глутаміну й активності ферментів глутамінсинтетази й глутаміноксидази у порівнянні з нормою у всі строки спостереження, а також про зменшення вираженості цих явищ при застосуванні нейропротекторних препаратів.

**Ключові слова:** глаукома, глутамат, глутамін, глутамінсинтетаза, глутаматоксидаза, глутаміназа, мемантин, цитиколин.

*Патологія.* – 2012. – №2 (25). – С. 73–78

## Possibility of medicinal correction of disorders in metabolic cycle of neurotoxic transmitter glutamate in retina with neurotropic drugs during experimental glaucoma

V.M. Serdyuk

Adult rabbits with experimental glaucoma were used in this study. We studied glutamate and glutamine levels and glutamine synthetase, glutamate oxidase and glutaminase activity in the eye tissue during glaucoma process. Results suggest increase of both glutamate level and glutaminase activity, as well as decrease of both glutamine level and glutamine synthetase and glutamate oxidase activity compared to normal ranges over all period of observation. This influence was significantly prevented using neuroprotective drugs.

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

*Pathologia.* 2012; №2 (25): 73–78

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, системную гипотензию, 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 поражаются в особенности 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 сих пор ведутся поиски препаратов, наиболее перспективных в лечении данной патологии [13,20].

В ряде исследований показано значительное увеличение уровня глутаминовой кислоты в стекловидном теле глаз 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 нейротоксического действия [9].

Дегенерация ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме может быть обусловлена сочетанием нейротоксического повреждения волокон зрительного нерва глутаминовой кислоты 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 активации NMDA (N-метил D-аспарат) 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 уже отмечено, глутамат является основным нейромедиатором ЦНС и сетчатки. В то же время, повышение концентрации глутамата выше физиологического уровня вызывает в сетчатке блокаду межнейронной 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 трансммиттера в развитии таких патологий, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, деменция. Повышенное содержание глутамата в стекловидном теле 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 большие 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, обладающий широким спектром действия (ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя образованию свободных радикальных форм ненасыщенных жирных кислот, уменьшает гибель клеток, действуя на механизм апоптоза).

#### **Цель работы**

Изучение возможности медикаментозной коррекции нарушений в метаболическом цикле глутаминовой кислоты при экспериментальной глаукоме.

#### **Материалы и методы исследования**

Эксперимент проводили на 53 кроликах весом 2–3,2 кг. Экспериментальные животные разделены на 3 группы: 1 – интактные (контрольные) животные, 2 группа – опытная (с экспериментальной глаукомой), 3 группа – опытная (с экспериментальной глаукомой и применением препаратов). Наблюдения проводили в 3 срока: 1-й – 3 недели, 2-й – 5–6 недель, 3-й – 10 недель.

Препараты применяли 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 соблюдали все рекомендации относительно экспериментальных исследований на животных, принятые международным сообществом при изучении зрения и офтальмологических изысканий.

Всех животных исследовали посредством биомикроскопии на щелевой лампе как для отбора экспериментальных животных (исключая аномалии), так и для наблюдений в процессе эксперимента.

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

Все животные перед и в ходе эксперимента проходили процесс измерения внутриглазного давления (тонометр Маклакова).

В переднюю камеру глаза все животные получали инъекции раствора гепарин сульфата, перед этим иглой в районе лимба отбирали 0,15 мл камерной влаги, которую использовали для биохимических исследований (результаты будут опубликованы позднее). Инъекции производили в правый глаз, в левый, служивший контролем, вводили эквивалентное количество растворителя (сбалансированный солевой раствор), на котором готовили раствор гиалуроната. Немедленно после инъекций кроликов проверяли путем биомикроскопии для оценки травмы, возможно, вызываемой в процессе инъекции. Тонометрию производили 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 определяли уровень глутаминовой кислоты и глутамин, активность глутаминсинтетазы, глутаматоксидазы и глутаминазы [8].

*Методика определения глутамата*

Глютаминовую 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  $\gamma$ -глутамилгидроксамата, образующий 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 гидроксиламмония, 10 мМ гидроарсената динатриевой

соли, 0,5 мМ сульфата марганца и 5 мМ глутамин. 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 течении 10 мин и измеряли оптическую плотность надосадочной жидкости на спектрофотометре «Spresol-210» при длине волны 546 нм.

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

**Результаты и их обсуждение**

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

*Таблица 1*

**Влияние нейротропных препаратов на содержание глутамата и глутамин в сетчатке и зрительном нерве при развитии экспериментальной глаукомы**

Исследуемый показатель	Статистич. 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	120,0	160,0	175,2
	p1	-	-	-	-
%1	-	100	100	100	
Глутамин (мкмоль/г ткани)	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	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	95,1	80,0	75,2
	p1	-	-	-	-
%1	-	100	100	100	
Глутамин (мкмоль/г ткани)	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	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.

Как видно из представленных данных, в 1 срок развития глаукоматозного процесса содержание глутамата 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 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%.

Изучая данные о содержании глутамина в сетчатке и зрительном нерве при развитии глаукоматозного процесса можно отметить, что уровень изучаемого амина понижался 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 глутамина было близко к норме ( $8,50 \pm 0,62$  мкмоль/г), так в 1 срок 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%).

Сравнивая показатели содержания глутамина в группе с препаратами с группой без препаратов определено, что их величины были повышены и составили в 1 срок 102,1%, во 2 срок – 122,5%, в 3 срок – 120,0%.

Результаты исследования о влиянии нейротропных препаратов на активность глутаминсинтетазы и глутаматоксидазы в сетчатке и зрительном нерве при развитии глаукоматозного процесса представлены в *таблице 2*.

Таблица 2

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

Исследуемый показатель	Статистич. показатель	Норма	Условия эксперимента		
			1 срок	2 срок	3 срок
Глутамин-синтетазы (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	80,0	60,1	45,2
	p1	-	-	-	-
	%1	-	100	100	100
Глутамин-синтетазы	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	92,0	80,2	72,3
	p1	-	>0,05	<0,01	<0,001
	%1	-	115,0	133,5	159,9
Глутамат-оксидаза (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	88,0	80,1	70,0
	p1	-	-	-	-
	%1	-	100	100	100
Глутамат-оксидаза	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	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.

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

Применение нейротропных препаратов повышает активность глутаминсинтетазы в сетчатке и зрительном нерве во все сроки развития глаукоматозного процесса. Так, в 1 срок активность фермента составила  $77,46 \pm 4,05$  нкат/г (92,0%), во 2 срок –  $67,53 \pm 3,20$  нкат/г (80,2%), в 3 срок –  $60,87 \pm 3,02$  нкат/г (72,3%) по сравнению с нормой.

При сравнении показателей активности глутаминсинтетазы этой группы с группой без применения препаратов определено, что их величины во все сроки эксперимента были повышены и составили в 1 срок – 115,0%, во 2 срок – 133,5%, в 3 срок – 159,9%.

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

Применение нейротропных препаратов при развитии экспериментальной глаукомы тормозит уменьшение степени активности глутаматоксидазы. Так, в 1 срок активность изучаемого фермента составила  $108,36 \pm 5,46$  нкат/г (96,2%), во 2 срок –  $101,62 \pm 6,20$  нкат/г (90,2%), в 3 срок –  $99,13 \pm 4,72$  нкат/г (88,0%) по сравнению с нормой ( $112,65 \pm 5,30$  нкат/г).

Сравнивая данные об активности глутаматоксидазы данной группы с группой без применения препаратов определено, что их величины составили 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  $105,34 \pm 34$  нкат/г (140,0%), во 2 срок –  $150,54 \pm 7,64$  нкат/г (200,1%), в 3 срок –  $179,83 \pm 9,30$  нкат/г (239,0%) по сравнению с нормой ( $75,24 \pm 3,05$  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  $97,96 \pm 4,60$  нкат/г (130,2%), во 2 срок –  $109,10 \pm 6,32$  нкат/г (145,0%), в 3 срок –  $120,54 \pm 7,36$  нкат/г (160,2%).

При сравнении показателей активности фермента данной группы с группой без применения препаратов определено, что их величины, начиная со второго срока, были существенно ниже и составили 72,6% (во 2 срок) и 67,0% (в 3 срок).

Обобщая результаты 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 данные показывают позитивное влияние изучаемых нейропротекторов на глутаматный цикл в нервных элементах органа зрения при моделированной глаукоме.

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					
Глутаминаза (нкат/г ткани)	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.

**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 составляет 81,4% и 77,1%.

Установлено, что концентрация глутамата – 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.

Работа согласована с НИР кафедры неврологии и офтальмологии ДГМА на базе КЗ «ДОКОЛ».

**Список литературы**

1. Алексеев В.Н. Роль апоптоза и метаболизма мюллеровских клеток при экспериментальной глаукоме / Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Самусенко И.А. // *Клин. Офтальмол.* – 2005. – №5. – С. 52–55.
2. Алябьева Ж.Ю. Сосудистые факторы риска в развитии глаукомы с нормальным давлением / Алябьева Ж.Ю. // *Клинич. Офтальмол.* – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 6–8.
3. Бунин А.Я. Метаболические факторы патогенеза первичной открыто-угольной глаукомы / Бунин А.Я. // *Матер. науч.-практич. конференция: «Глаукома: итоги и перспективы на рубеже тысячелетий»* – М., 1999. – С. 9–12.
4. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открыто-угольной глаукомы на основе представлений о ее патогенезе / Волков В.В. // *Глаукома.* – 2004. – №1. – С. 57–67.
5. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / Наследов А. – СПб.: Питер, 2005. – 416 с.
6. Agar A. Retinal ganglion cell line apoptosis induced by hydrostatic pressure / Agar A., Li S. // *Brain Res.* – 2006. – V. 1086. – P. 191–200.
7. Benozzi J. Effect of hyaluronic acid on intraocular pressure in rats / Benozzi J., Nahum L.P., Campanelli J.L. // *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 / Carter-Dawson L., Crawford M.L., Harwerth R.S. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2002. – V. 43, №8. – P. 2633–2637.
10. Danbolt N.C. Glutamate uptake / Danbolt N.C. // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 65. – P. 101–105.
11. Dreyer E.B. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma / Dreyer E.B., Surakowski D., Schumer R. A. // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – V. 114. – P. 299–305.
12. Flammer J. Vascular Dysregulation: A principal risk factor for glaucomatous damage? / Flammer J., Haefliger I. // *J. Glaucoma.* – 1999. – Vol. 8. – P. 212–219.
13. Gulati V. Monitoring glaucoma in the developing world / Gulati V., Agarwal H., Sihota R. // *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 / Guo L., Salt T. E., Maass A. // *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 / Harada T., Harada C., Nakamura K. // *J. Clin. Invest.* – 2007. – V. 117, №7. – P. 1763–1770.
16. Heijl A. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression / Heijl A., Leske C. // *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 / Kusari J., Zhou S., Padillo E. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 5152–5159.
18. Lagreze W.A. Neuroprotection in ischemia of the retina an animal model / Lagreze W. A., Otto T., Feuerstein T. J. // *Ophthalmologie.* – 1999. – Vol. 96, №6. – P. 370–374.
19. Moreno M.C. Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity / Moreno M.C., Sande P., Marcos H. A. // *FASEB J.* – 2005. – V. 19. – №9. – P. 1161–1162.
20. Neufeld A. New conceptual approaches for pharmacological neuroprotection in glaucomatous neuronal degeneration / Neufeld A. // *J. Glaucoma.* – 1998. – Vol. 7, №6. – P. 434–438.
21. Quigley H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / Quigley H.A., Broman A.T. // *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 / Schroder A., Erb C. // *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 / Yoles E., Schwartz M. // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – V. 116. – P. 906–910.

**Сведения об авторе:**

Сердюк В.Н., к. мед. н., директор областной клинической офтальмологической больницы, г. Днепропетровск.

Надійшла в редакцію 05.06.2012 р.