

Усовершенствованная нейропротекторная терапия при оптиконеуропатиях

Improved neuroprotective therapy for optical neuropathy

Резюме

Цель. Установить эффективность применения Цералина в лечении пациентов с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями.

Методы исследования. Основная группа пациентов, получавших Цералин (СООО «Лекфарм», Республика Беларусь), включала 22 пациента (39 глаз) с глаукомной, 15 пациентов (15 глаз) с невритической и 12 пациентов (14 глаз) с ишемической оптиконеуропатиями. В группе сравнения было соответственно 25 пациентов (41 глаз), 17 пациентов (17 глаз), 11 пациентов (12 глаз), которым назначалась стандартная терапия. Оценивали данные визометрии, периметрии (индексы MD и PSD) и субъективное качество зрения.

Результаты. Включение препарата Цералин в протокол лечения оптиконеуропатий привело к статистически значимым улучшениям показателей остроты зрения, периметрических индексов MD и PSD и субъективного качества зрения у пациентов с невритической и глаукомной оптиконеуропатиями. Субъективная оценка качества зрения статистически значимо улучшилась и у пациентов с ишемической оптиконеуропатией.

Выводы:

- 1) Цералин обладает выраженным нейропротекторным действием при оптиконеуропатиях различного генеза,
- 2) наиболее выраженный нейропротекторный эффект Цералин оказывает на невритическую оптиконеуропатию,
- 3) в ряде случаев назначение Цералина приводит к субъективному улучшению качества зрения у пациентов с оптиконеуропатиями при отсутствии улучшения визометрических и периметрических показателей.

Ключевые слова: цитиколин, Цералин, невритическая, глаукомная, ишемическая оптиконеуропатии, нейропротекторная терапия.

Abstract

Purpose: to determine the effectiveness of the Ceralin in the treatment of glaucomatous, ischemic and neuritic optical neuropathy.

Material and methods. The main group of patients treated with Ceralin included 22 patients (39 eyes) with glaucomatous, 15 patients (15 eyes) with neuritic and 12 patients (14 eyes) with ischemic optical neuropathy. There were 25 patients (41 eyes), 17 patients (17 eyes), 11 patients (12 eyes) respectively in the comparison group, who were prescribed standard therapy. Visometry, perimetry (MD and PSD indices) and the subjective quality of vision were evaluated.

Results. Using Ceralin in the treatment protocol of optical neuropathies resulted in statistically

significant improvement in visual acuity parameters, perimeter indexes MD and PSD, and the subjective quality of vision in patients with glaucomatous, ischemic and neuritic optical neuropathy. Subjective assessment of the quality of vision significantly improved even in patients with ischemic optical neuropathy.

Conclusions:

- 1) Ceralin has a marked neuroprotective effect on optical neuropathies of different genesis,
- 2) Ceralin has the most expressed neuroprotective effect in the cases with neuritic optical neuropathies,
- 3) in some cases the using of Ceralin leads to a subjective quality of vision improvement in patients with optical neuropathies when the improvement of data of visometry and perimetry are absent.

Keywords: citicoline, Ceralin, glaucomatous, ischemic and neuritic optical neuropathy, neuroprotective therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Исследования патогенетических особенностей развития различных оптиконеуропатий показали сходные механизмы поражения нервной ткани. Это относится к глаукомной, ишемической, невритической, посттравматической и иным видам оптиконеуропатий [1, 2]. Создано целое направление в лечении данных заболеваний, основанное на нейропротекторном воздействии [3, 4].

Применяемые препараты должны оказывать влияние на все метаболические звенья, в которых формируется переход к апоптозу ганглионарных клеток сетчатки (ГКС). На начальных стадиях вследствие митохондриальных дисфункций в них развивается энергодефицит как ответ на ишемию и гипоксию [5, 6]. Запускаются патологические глутамат-кальциевые реакции, включающие механизмы «эксайтотоксической смерти» нейронов вследствие усиленного выхода глутамата из нервных окончаний, избыточного внутриклеточного накопления ионов Ca^{2+} , активации внутриклеточных энзимов [4–6]. Следующая стадия сопряжена с оксидантным стрессом. Доказана роль свободной-радикальных процессов и перекисного окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот в развитии ишемическо-гипоксического повреждения сетчатки и зрительного нерва. Дегградация фосфолипидов клеточных мембран, избыточная продукция свободных радикалов приводят к структурно-функциональным повреждениям эндотелия сосудов и длительному вазоспазму [4–6]. Затем возникают активация астро- и микроглиального клеточного пула, иммунные сдвиги и локальное воспаление [4–6].

В основе нейропротекции лежит защита нервной ткани, в том числе аксонов ГКС и зрительного нерва от токсического действия глутамата и продуктов перекисного окисления липидов, нормализация нейронально-глиального взаимодействия, препятствующего активации клеток макроглии [7, 8].

На кафедре глазных болезней УО БГМУ внедрен в клиническую практику и широко используется в лечении оптиконеуропатий различного генеза препарат цитиколин [9–11]. В течение нескольких лет использовалось оригинальное лекарственное средство Цераксон (Ис-

пания). Результаты его применения были доложены на офтальмологических конференциях и опубликованы в периодических изданиях [12–14]. В ноябре 2015 г. СООО «Лекфарм» начал выпуск цитиколина под названием Цералин. Таким образом, появилась возможность включить данный препарат отечественного производства в схему лечения пациентов с патологией зрительного нерва и сетчатки.

Цитиколин обладает широким спектром действия, влияет на все патологические звенья развития апоптоза ГКС. Он стимулирует биосинтез фосфатидилхолина – одного из структурных элементов клеточных мембран и ингибирует активность фосфолипазы А₂, что тормозит процесс разрушения мембран ишемизированных нейронов [15]. Данный препарат нормализует энергетику митохондрий, восстанавливает функционирование Na⁺/K⁺-АТФазы, повышает уровень АТФ в тканях головного мозга, улучшает энергетические процессы в нейронах [16]. Цитиколин снижает окислительный стресс после ишемии/реперфузии, стимулирует синтез глутатиона – неферментного фактора внутриклеточной антиоксидантной защиты и повышает активности фермента глутатионредуктазы [15, 17]. Он предотвращает гибель нейронов путем подавления экспрессии белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии [18–21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить эффективность применения Цералина в лечении пациентов с глаукомной, ишемической и невритической оптиконейропатиями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены: основная группа пациентов с оптиконейропатиями, получавшими, помимо стандартной терапии, Цералин (СООО «Лекфарм»), и группа сравнения, пациентам которой проводилась стандартная терапия в соответствии с разновидностью заболевания [22].

В основной группе под наблюдением находилось 22 пациента (39 глаз) с глаукомной, 15 пациентов (15 глаз) с невритической и 12 пациентов (14 глаз) с ишемической оптиконейропатией, всего 49 пациентов, 68 глаз.

Пациенты с глаукомой имели компенсированное внутриглазное давление (ВГД), развитую (21 глаз) и далекозашедшую (18 глаз) стадию заболевания. Медиана возраста составила 65,5 (59,0–75,0) лет. У пациентов с невритической оптиконейропатией оптический неврит развился на фоне демиелинизирующего поражения центральной нервной системы (рассеянного склероза), у 4 пациентов была инфекционная этиология неврита. Медиана возраста в этой группе равнялась 25,0 (19,0–31,0) годам. В группе пациентов с ишемической оптиконейропатией 6 человек (8 глаз) находились в острой стадии заболевания, отмечался выраженный отек диска зрительного нерва (ДЗН), а у 6 человек (6 глаз) от начала патологического процесса прошло более 1 месяца, что сопровождалось редукцией отека ДЗН. Медиана возраста в данной группе была 56,0 (51,0–62,0) лет.

В группу сравнения вошли лица с одноименной патологией и аналогичными критериями включения, соответствующие основной группе по

возрасту. В ней были представлены 25 пациентов (41 глаз) с глаукомой, 17 пациентов (17 глаз) с невритической оптиконеуропатией и 11 пациентов (12 глаз) с ишемической оптиконеуропатией, всего 53 пациента, 70 глаз.

Для оценки офтальмологического статуса были использованы стандартные методики, включающие визометрию (по таблице Сивцева – Головина), световую биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, гониоскопию, фоторегистрацию глазного дна на фундус-камере. Всем пациентам проводилась автоматизированная компьютерная периметрия на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec). Были оценены периметрические индексы: MD (mean deviation), характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки и PSD (pattern standard deviation), характеризующий стандартное отклонение светочувствительности сетчатки.

Цералин вводился внутривенно по 1000 мг 1 раз в день в течение 10 дней.

При сравнении исследуемых функциональных показателей основной группы и группы сравнения использовали критерий χ^2 , Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика остроты зрения (ОЗ) в основной группе и группе сравнения по исследуемым нозологиям (глаукомная, невритическая и ишемическая оптиконеуропатии) представлена в табл. 1а, б, с.

Результаты изменения периметрических индексов MD и PSD по каждому виду оптиконеуропатии основной группы и группы сравнения представлены в табл. 2а, б, с и 3а, б, с соответственно.

Таблица 1а

Динамика изменения остроты зрения пациентов с глаукомной оптиконеуропатией в исследуемых группах (% , абс.)

ОЗ	Основная группа (% , абс), n=39	Группа сравнения (% , абс), n=41	Достоверность различий
С улучшением	43,59 (17)	19,51 (8)	$\chi^2=5,39$, $p<0,05$
≥ 2 линий таблицы	10,26 (4)	0 (0)	$\chi^2=4,43$, $p<0,05$
1 линия таблицы	33,33 (13)	19,51 (8)	–
Без изменений	56,41 (22)	80,49 (33)	–

Таблица 1б

Динамика изменения остроты зрения в подгруппе с невритической оптиконеуропатией исследуемых групп (% , абс.)

ОЗ	Основная группа (% , абс), n=15	Группа сравнения (% , абс), n=17	Достоверность различий
С улучшением	80,00 (12)	41,18 (7)	$\chi^2=4,98$, $p<0,05$
≥ 2 линий таблицы	33,33 (5)	5,88 (1)	$\chi^2=3,94$, $p<0,05$
1 линия таблицы	53,33 (8)	35,29 (6)	–
Без изменений	20,00 (3)	58,82 (10)	–

Таблица 1с**Динамика изменения остроты зрения в подгруппе с ишемической оптиконеропатией обеих исследуемых групп (% , абс.)**

ОЗ	Основная группа (% , (абс)), n=14	Группа сравнения (% , (абс)), n=12	Достоверность различий
С улучшением	50,00 (7)	33,33(4)	$\chi^2=0,74$, $p>0,05$
≥ 2 линий таблицы	7,14 (1)	0	$\chi^2=0,89$, $p>0,05$
1 линия таблицы	42,86 (6)	33,33 (4)	–
Без изменений	50,00 (7)	6,67 (8)	–

Таблица 2а**Динамика изменения периметрического индекса MD (dB) у пациентов с глаукомной оптиконеропатией в исследуемых группах (% , абс.)**

MD (dB)	Основная группа (% , (абс)), n=39	Группа сравнения (% , (абс)), n=41	Достоверность различий
Улучшение показателя из них:	48,72 (19)	21,95 (9)	$\chi^2=6,29$, $p<0,05$
на 5 и более	28,21 (11)	0	$\chi^2=13,41$, $p<0,05$
до 5	20,51 (8)	21,95 (9)	–
Без изменений	51,28 (20)	78,05 (32)	–

Таблица 2б**Динамика изменения периметрического индекса MD (dB) у пациентов с невритической оптиконеропатией исследуемых групп (% , абс.)**

MD (dB)	Основная группа (% , (абс)), n=15	Группа сравнения (% , (абс)), n=17	Достоверность различий
Улучшение показателя, из них:	80,00 (12)	35,29 (6)	$\chi^2=6,47$, $p<0,05$
на 5 и более	26,67 (4)	5,88 (1)	$\chi^2=2,61$, $p>0,05$
до 5	53,33 (8)	29,41 (5)	–
Без изменений	20,00 (3)	64,71 (11)	–

Таблица 2с**Динамика изменения периметрического индекса MD (dB) у пациентов с ишемической оптиконеропатией исследуемых групп (% , абс.)**

MD (dB)	Основная группа (% , (абс)), n=14	Группа сравнения (% , (абс)), n=12	Достоверность различий
Улучшение показателя, из них:	42,86 (6)	25,00 (3)	$\chi^2=0,91$, $p>0,05$
на 5 и более	14,29 (2)	0	$\chi^2=1,86$, $p>0,05$
до 5	4	25,00 (3)	–
Без изменений	57,14 (8)	75,00 (9)	–

Таблица 3а**Динамика изменения периметрического индекса PSD (dB) у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией в исследуемых группах (% , абс.)**

PSD (dB)	Основная группа (% , абс), n=39	Группа сравнения (% , абс), n=41	Достоверность различий
Уменьшение показателя, из них:	56,41 (22)	24,39 (10)	$\chi^2=8,54, p<0,05$
на 2 и более	17,95 (7)	0	$\chi^2=8,06, p<0,05$
до 2	38,46 (15)	24,39 (10)	–
Без изменений	43,59 (17)	75,61 (31)	–

Таблица 3б**Динамика изменения периметрического индекса PSD (dB) у пациентов с невритической оптиконеуропатией в исследуемых группах (% , абс.)**

PSD (dB)	Основная группа (% , абс), n=15	Группа сравнения (% , абс), n=17	Достоверность различий
Уменьшение показателя, из них:	80,00 (12)	35,29 (6)	$\chi^2=6,47, p<0,05$
на 2 и более	26,67 (4)	5,88(1)	$\chi^2=2,61, p>0,05$
до 2	53,33 (8)	29,41 (5)	–
Без изменений	20,00 (3)	64,71 (11)	–

Таблица 3с**Динамика изменения периметрического индекса PSD (dB) у пациентов с ишемической оптиконеуропатией исследуемых групп (% , абс.)**

PSD (dB)	Основная группа (% , абс), n=14	Группа сравнения (% , абс), n=12	Достоверность различий
Уменьшение показателя, из них:	42,86 (6)	25,00 (3)	$\chi^2=0,91, p>0,05$
на 2 и более	7,14 (1)	0	$\chi^2=0,89, p>0,05$
до 2	35,71 (5)	25,00 (3)	–
Без изменений	57,14 (8)	75,00 (9)	–

Из представленных таблиц видно, что включение в протокол лечения препарата Цералин приводило к более частому повышению ОЗ в основной группе у пациентов со всеми видами оптиконеуропатий по сравнению с лицами, которые получали базисную стандартную терапию. Статистически значимых отличий показатель достигал при невритическом и глаукомном процессах.

Что касается поля зрения, то при его динамическом исследовании были получены убедительные данные повышения светочувствительности в основной группе по показателям MD и PSD. Как и по данным остроты зрения, достоверные отличия наблюдались при невритической и глаукомной оптиконеуропатиях.

Представляют интерес результаты анализа двух сравниваемых групп по показателю субъективной оценки улучшения качества зрения. Мы предложили пациентам обеих групп выбрать один из трех вариантов ответов:

- 1) качество зрения значительно улучшилось (2 балла),
- 2) качество зрения заметно улучшилось (1 балл),
- 3) качество зрения практически не изменилось (0 баллов).

Результаты представлены в табл. 4а, б, с.

Из представленных данных следует, что в группе пациентов с оптиконейропатиями, получавших Цералин, достоверно чаще встречалось субъективное улучшение зрительных функций, чем в группе сравнения, при этом соответственно значимо больше было и пациентов, отмечающих значительное улучшение (2 балла). Следует отметить, что только по данному субъективному критерию выявлено значимое

Таблица 4а

Динамика изменения субъективной оценки качества зрения у пациентов с глаукомной оптиконейропатией в исследуемых группах (% , абс.)

Субъективная оценка (баллы)	Основная группа (% , абс)), n=39	Группа сравнения (% , абс)), n=41	Достоверность различий
Улучшение качества зрения	74,36 (29)	36,59 (15)	$\chi^2=11,52, p<0,05$
2 балла	23,08 (9)	2,44 (1)	$\chi^2=7,78, p<0,05$
1 балл	51,28 (20)	34,15 (14)	–
0 баллов	25,64 (10)	63,41 (26)	–

Таблица 4б

Динамика изменения субъективной оценки качества зрения у пациентов с невритической оптиконейропатией в исследуемых группах (% , абс.)

Субъективная оценка (баллы)	Основная группа (% , абс)), n=15	Группа сравнения (% , абс)), n=17	Достоверность различий
Улучшение качества зрения	86,67 (13)	41,18 (7)	$\chi^2=7,04, p<0,05$
2 балла	26,67 (4)	5,88 (1)	$\chi^2=2,61, p>0,05$
1 балл	60,00 (9)	35,29 (6)	–
0 баллов	13,33 (2)	58,82 (10)	–

Таблица 4с

Динамика изменения субъективной оценки качества зрения у пациентов с ишемической оптиконейропатией исследуемых групп (% , абс.)

Субъективная оценка (баллы)	Основная группа (% , абс)), n=14	Группа сравнения (% , абс)), n=12	Достоверность различий
Улучшение качества зрения	57,14 (8)	16,67 (2)	$\chi^2=4,47, p<0,05$
2 балла	0	0	–
1 балл	57,14 (8)	16,67 (2)	–
0 баллов	42,86 (6)	83,33 (10)	–

различие у пациентов с ишемической оптиконеуропатией между основной группой и группой сравнения (острота зрения и периметрические индексы MD и PSD у них достоверно не отличались). Только у пациентов с ишемической оптиконеуропатией не выявлено значительного улучшения (2 балла) по данному показателю ни в одной из исследуемых групп. Обращает на себя внимание тот факт, что пациентов, которые отмечали субъективное улучшение качества зрительных функций, было больше, чем лиц с улучшением визометрических и периметрических показателей.

Таким образом, применение препарата Цералин на фоне базисной стандартной терапии оказало положительное влияние на зрительные функции и качество жизни пациентов с разнообразными оптиконеуропатиями. Наиболее высокие показатели были достигнуты при невритической оптиконеуропатии, что можно объяснить менее выраженными ишемическими изменениями аксонов ганглионарных клеток сетчатки при неврите зрительного нерва, чем при глаукоме и ишемической оптиконеуропатии. Отек зрительного нерва при невритах возникает вследствие воспаления в бульбарном или ретробульбарном отделе зрительного нерва с замедлением, либо блокады аксоплазматического тока на уровне демиелинизирующего или инфекционного поражения [23]. Потери ганглионарных клеток сетчатки происходят, но они значительно менее выражены, чем при передней ишемической оптиконеуропатии, когда ишемия происходит на уровне решетчатой пластинки и в ретроламминарном отделе зрительного нерва [24, 25]. В этом случае потери ГКС существенные, и возможности нейропротекторной терапии значительно более ограничены. У пациентов с ишемической оптиконеуропатией наблюдали даже большую толерантность к восстановлению зрительных функций при нейропротекторной терапии, чем при таком тяжелом дегенеративном процессе, как глаукомная оптиконеуропатия.

Следует отметить хорошую переносимость препарата Цералин всеми пациентами, отсутствие аллергических и побочных реакций во время лечения.

■ ВЫВОДЫ

1. Цералин обладает выраженным нейропротекторным действием при оптиконеуропатиях различного генеза, повышает визометрические и периметрические функциональные показатели и субъективную оценку качества зрения пациентов.
2. Наиболее выраженный нейропротекторный эффект Цералин оказывает на невритическую оптиконеуропатию, что можно объяснить менее значительным поражением аксонов ганглионарных клеток сетчатки при оптических невритах по сравнению с ишемическими и дегенеративными процессами в зрительном нерве.
3. В ряде случаев назначение Цералина приводит к субъективному улучшению качества зрения у пациентов с оптиконеуропатиями при отсутствии положительной динамики визометрических и периметрических показателей.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Gusev E., Skvorcova V. (2001) *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. M: Medicina.
2. Kuryшева N. (2006) *Glaukomatoznaya opticheskaya neyropatiya* [Glaucomatous optic neuropathy]. M: Medpress-inform, pp. 13–29.
3. Rumyancheva S., Fedin A., Sohova O. (2011) Antioxidantnaya terapiya ishemicheskikh porasheniy golovnogo mozga [Antioxidant therapy of ischemic brain lesions]. *Nevrol. i psihiat*, no 4, pp. 28–31.
4. Maksimov I., Neroev V. (2007) *Neyroprotekciya v oftalmologii* [Neuroprotection in ophthalmology]. M: Nauka, p. 160.
5. Vinogradov V., Krivoruchko B. (2001) Farmakologicheskaya zaschita golovnogo mozga ot gipoksii [Pharmacologic brain protection against hypoxia]. *Psihofarmakologiya i boil.narkologiya*, vol. 1, pp. 27–37.
6. Lukyanova L. (2004) Rol bioenergeticheskikh narusheniy v patogeneze gipoksii [The role of bioenergy disorders in the pathogenesis of hypoxia]. *Patol. fiziologiya i eksperiment. terapiya*, vol. 4, no 2, pp. 2–11.
7. Barnett E., Zhang X. (2009) Single-cell imaging of retinal ganglion cell apoptosis with a cell-penetrating, activatable peptide probe in an in vivo glaucoma model. *J Glaucoma*, vol. 18, no 2, pp. 93–100.
8. Takahashi A., Masuda A., Sun M., Centonze V., Herman B. (2003) Oxidative stress-induced apoptosis is associated with alterations in mitochondrial caspase activity and Bcl-2-dependent alterations in mitochondrial pH (pHm). *Eur J Ophthalmol.*, no 13, pp. 11–18.
9. Rejdak R., Grieb P. (1999) Pharmacodynamics of Citicoline relevant to the treatment of glaucoma. *Ophthalmology*, vol. 106, no 6, pp. 1126–1134.
10. Parisi V., Manni G., Colacino G. (1999) Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*, no 106, pp. 1126–1134.
11. Han Y., Chung I., Park J. (2005) Neuroprotective effect of Citicoline on retinal cell damage induced by kainic acid in rats. *Ophthalmol.*, no 19, pp. 219–226.
12. Dzhumova M., Frolov M., Dzhumova A., Marchenko L. (2012) Vliyaniye kombinirovannoi neyroprotektornoy terapii glaukomnoy opticheskoy neyropatii na strukturnye harakteristiki zritel'nogo analizatora u bolnykh pervichnoy otkrytougolnoy glaukomoy [Effects of combined neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy on the structural characteristics of the visual analyzer in patients with primary open-angle glaucoma]. *Glaukoma*, no 1, pp. 53–57.
13. Dzhumova M., Frolov M., Dzhumova A. (2012) Vliyaniye kombinirovannoi neyroprotektornoy terapii glaukomnoy opticheskoy neyropatii na funktsionalnie harakteristiki zritel'nogo analizatora u bolnykh pervichnoy otkrytougolnoy glaukomoy [Effects of combined neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy on the functional characteristics of the visual analyzer in patients with primary open-angle glaucoma]. *Glaukoma*, no 2, pp. 52–57.
14. Dzhumova M., Frolov M., Dzhumova A., Marchenko L. (2013) Funktsionalnoe sostoyaniye perifericheskogo polya zreniya posle neyroprotektornoy terapii u bolnykh pervichnoy otkrytougolnoy glaukomoy [Functional state of the peripheral visual field after neuroprotective therapy in patients with primary open-angle glaucoma]. *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa, Specvypusk – Yubileynaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s meshdunarodnym uchastiem, posvyaschennaya 90-letiyu kafedry glaznih bolezney uchreshdeniya obrazovaniya "Belorusskiy gosudarstvenniy medicinskiy universitet" I aktualnym voprosam oftalmologii*, pp. 55–60.
15. Adibhatla R., Hatcher J., Dempsey R. (2002) Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem*, vol. 80, no 1, pp. 12–23.
16. Farooqui A., Horrocks L., Farooqui T. (2000) Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem. Phys. Lipids*, vol. 106, no 1, pp. 1–29.

17. Krupinski J., Ferrer I., Barrachina M. (2002) CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuropharmacology*, vol. 42, no 6, pp. 846–854.
18. Mir C., Clotet J., Aledo R. (2003) CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J. Mol. Neurosci.*, vol. 20, no 1, pp. 53–60.
19. Secades J. (2002) CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 24 (Supp. B), pp. 1–53.
20. Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A. (2005) Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.*, vol. 18, no 2, pp. 336–345.
21. Secades J., Alvarez-Sabín J., Rubio F. et al.; Trial Investigators (2006) Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 21, no 5–6, pp. 380–385.
22. Marchenko L. (2003) *Neyroprotekcija pri zabolevanijah setchatki i zritel'nogo nerva* [Neuroprotection in diseases of the retina and optic nerve], Minsk, UPM Minfin.
23. Henderson A., Barnett M., Parratt J., Prineas J. (2009) Multiple sclerosis; distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*, no 66, pp.739–753.
24. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. (1995) Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA*, no 273, pp. 625–632.
25. Hayreh S., Zimmerman B. (2008) Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*, no 115, pp. 298–305.

Поступила / Received: 13.09.2016

Контакты / Contacts: tvk35@yahoo.com