

УДК 577.175.82

Биохимические и функциональные изменения в глазу как проявление системной деградации нервной системы при паркинсонизме

А. Р. Ким^{1*}, Т. А. Павленко², Л. А. Катаргина², Н. Б. Чеснокова², М. В. Угрюмов^{1,3}¹Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26²Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава РФ, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

*E-mail: alexandrrkim@gmail.com

Поступила в редакцию 23.03.2018

Принята к печати 07.06.2018

РЕФЕРАТ Болезнь Паркинсона (БП) – системное нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель дофаминергических нейронов nigrostriatной системы мозга. Это заболевание диагностируют после потери большинства нейронов, что объясняет низкую эффективность лечения. Надежды на повышение эффективности лечения связаны с разработкой ранней диагностики БП, основанной на поиске периферических маркеров в виде ранних изменений немоторных функций. Поскольку нарушение зрительной функции считается одним из проявлений БП, в данной работе проведен поиск биохимических и физиологических изменений в глазу и веке мышей при моделировании БП на доклинической (досимптомной) и клинической (симптомной) стадиях. Обнаружено снижение содержания норадреналина, дофамина и серотонина в глазу мышей, причем не только на модели ранней клинической стадии БП, но и на модели БП на доклинической стадии, что свидетельствует о распространении патологических изменений моноаминергических систем мозга на глаз еще до появления нарушения моторики. Более того, на обеих стадиях БП у мышей было повышено внутриглазное давление, что указывает на возникновение не только метаболических, но и функциональных нарушений, которые могут быть использованы как диагностические маркеры. В отличие от глаза, содержание серотонина в веке мышей было повышено на обеих стадиях БП, причем на доклинической стадии в гораздо большей степени, чем на клинической. Учитывая, что серотонин участвует в регуляции секреторной активности слезных желез века, повышение его содержания у паркинсонических мышей должно приводить к изменению состава слезной жидкости, что может служить диагностическим маркером ранней (досимптомной) стадии БП. Таким образом, изменения метаболизма моноаминов в глазу и веке мышей, обнаруженные при моделировании БП на ранней стадии паркинсонизма, сопровождаются изменениями функционирования этих структур и поэтому могут использоваться в качестве диагностических маркеров на ранней стадии развития БП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА болезнь Паркинсона, нейродегенерация, немоторные проявления, экспериментальные модели.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5-ГТФ – 5-гидрокситриптофан; L-ДОФА – L-диоксифенилаланин; БП – болезнь Паркинсона; ВГД – внутриглазное давление; МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – широко распространенное нейродегенеративное заболевание, развитие которого связано с деградацией nigrostriatной системы мозга – ключевого звена регуляции двигательной функции. В настоящее время БП диагностируется по нарушению моторной функции в виде

тремора или акинетико-ригидности, которые появляются только через много лет после начала патологического процесса и гибели большей части nigrostriatных дофаминергических нейронов. Высокая степень деградации nigrostriatной системы и истощение компенсаторных резервов мозга к моменту постановки диагноза обуславливают низкую эффек-

тивность традиционной заместительной фармако-терапии с использованием агонистов дофамина [1]. Отсюда следует необходимость разработки ранней (доклинической) диагностики БП – задолго до появления моторных симптомов, что позволило бы использовать нейропротекторную терапию, направленную на замедление или даже остановку нейродегенерации [1].

В основе существующей методологии разработки ранней диагностики БП лежат представления о том, что это заболевание носит системный характер, причем немоторные симптомы, обусловленные нарушением функций как отделов мозга за пределами nigrostriatной системы, так и периферической нервной системы, появляются задолго до моторных нарушений [1, 2]. Предполагается, что на основе ранних изменений немоторных функций и соответствующих изменений в биологических жидкостях (ликвор, кровь) может быть создана комплексная доклиническая диагностика БП [1].

Одно из системных проявлений БП – нарушение функций зрительного анализатора и вспомогательного аппарата глаза. Так, на клинической стадии у больных возникают галлюцинации, нарушение движения глаза и века, снижение количества и изменение состава слезной жидкости [3–5]. Кроме того, при БП часто наблюдаются симптом «сухого глаза» и блефарит (двустороннее рецидивирующее воспаление ресничной кромки век), изменение аккомодации (реакции зрачка на свет), нарушение образования и оттока внутриглазной жидкости, снижение остроты зрения, появление скотом (участков поля зрения, в котором зрение отсутствует или ослаблено), истончение слоев сетчатки, в частности за счет уменьшения количества нервных волокон [5–7].

Значительную роль в патологических изменениях зрительной системы при БП играют нарушения нейротрансмиссии и метаболизма моноаминов, в первую очередь катехоламинов, что отражается в изменении их содержания в тканях и жидких средах глаза [8–12]. Эти изменения вполне закономерны, поскольку моноамины обеспечивают передачу зрительной информации в сетчатке, а также влияют на тонус сосудов сетчатки и хориоидеи [13–15]. Кроме того, катехоламины в переднем отделе глаза обеспечивают регуляцию скорости аккомодации [16, 17] и уровня внутриглазного давления (ВГД), контролируя секрецию и отток внутриглазной жидкости [18, 19]. Помимо глаз, при БП претерпевают изменения и веки, содержащие многочисленные железы (Краузе, Вольфринга, мейбомиевые железы и т.д.), секреторный продукт которых входит в состав слезной жидкости. Конъюнктива, выстилающая внутреннюю поверхность век, и находящиеся в ней железы имеют симпатическую иннер-

вацию [20, 21], которая нарушается при БП [2], что, возможно, является причиной развития блефарита и изменения состава слезной жидкости.

Можно предположить, что хотя бы часть из перечисленных выше изменений глаза и век, обнаруженных на клинической стадии БП, т.е. после появления нарушений моторной функции, характерна и для больных с доклинической стадией – до нарушения моторики, что позволило бы использовать эти изменения в качестве диагностических маркеров доклинической стадии заболевания. Это предположение может быть проверено только на экспериментальной модели БП, поскольку идентифицировать больных на доклинической стадии пока не удается. При этом необходимо моделировать не только доклинические, но и клинические стадии БП, чтобы быть уверенными в том, что используемая модель корректно воспроизводит, по крайней мере, биохимические и физиологические изменения в глазу и веках, обнаруженные у больных.

Цель данной работы состояла в поиске ранних биохимических и физиологических изменений в глазу на экспериментальной модели БП. Для этого в разработанной нами нейротоксической мышинной модели доклинической и ранней клинической стадии БП проведено измерение ВГД и оценено содержание моноаминов и метаболитов в тканях глаза и века.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали 98 самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 2–2.5 месяцев массой 22–26 г, полученных из питомника «Пушино». Животных содержали в стандартных условиях вивария ($22 \pm 1^\circ\text{C}$, свет с 8.00 до 20.00 ч) со свободным доступом к пище и воде. Модель доклинической стадии БП воспроизводили двукратным подкожным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) (Sigma, США) в разовой дозе 8 мг/кг, модель ранней клинической стадии – четырехкратным подкожным введением МФТП в разовой дозе 10 мг/кг. В обоих случаях интервал между инъекциями составлял 2 ч [22]. Животным контрольных групп вводили 0.9% NaCl по аналогичным схемам.

Перед введением МФТП или NaCl мышей оценивали по показателю пройденного пути в тесте «открытое поле» с помощью установки для анализа поведения животных PhenoMaster (TSE Systems, Германия). Через 2 недели после введения МФТП или NaCl повторно измеряли моторное поведение животных.

Через 2 недели после введения МФТП с помощью автоматического тонометра для ветеринарии Tonovet (Icare, Финляндия) у животных измеряли 3 раза ВГД и рассчитывали среднее значение. После измерения ВГД осуществляли сбор материала для биохими-

ческого анализа: животных декапитировали, выделяли веки (верхнее и нижнее), далее препарировали глаза, удаляя хрусталик и стекловидное тело. Препарированные глаза и веки взвешивали, замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C до биохимического анализа.

Для оценки степени снижения уровня дофамина в нигростриатной системе экспериментальных животных из мозга мышей выделяли дорсальный стриатум согласно ранее описанной методике [22]. Пробы стриатума взвешивали, замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C до биохимического анализа.

Содержание биогенных аминов и их метаболитов: норадреналина, дофамина, серотонина, *L*-диоксифенилаланина (*L*-ДОФА) и 5-гидрокси-триптофана (5-ГТФ), измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД). Пробы гомогенизировали с помощью ультразвукового гомогенизатора Labsonic M (Sartorius, Франция) в 200 мкл 0.1 н. HClO_4 (Sigma, США), содержащих внутренний стандарт 3,4-дигидроксибензиламин (ДГБА, Sigma) в концентрации 25 пмоль/мл, после чего центрифугировали в течение 20 мин при 2000 *g*.

ВЭЖХ-разделение осуществляли на обращенно-фазовой колонке ReproSil-Pur, ODS-3, 4×100 мм с диаметром пор 3 мкм (Dr. Majsch GmbH, Германия) при температуре $+30^{\circ}\text{C}$ и скорости подвижной фазы 1.2 мл/мин, поддерживаемой жидкостным хроматографом LC-20ADsp (Shimadzu, Япония). В состав мобильной фазы входили: 0.1 М цитратно-фосфатный буфер, 0.3 мМ октансульфат натрия, 0.1 мМ EDTA и 9% ацетонитрил (все – Sigma), pH 2.5. Электрохимический детектор Decade II (Antec Leyden, Нидерланды) был укомплектован стеклоуглеродным рабочим электродом ($+0.85$ V) и Ag/AgCl-электродом сравнения. Пики биогенных аминов и метаболитов идентифицировали по времени их выхода в стандартном растворе. Содержание веществ рассчитывали методом внутреннего стандарта, используя отношение площадей пиков в стандартной смеси и в образце с помощью программного обеспечения LabSolutions (Shimadzu, Япония).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента в программном пакете Statistica. Критерием значимости считали $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация дофамина в стриатуме мышей снизилась по сравнению с контрольными значениями – до 43.3% при моделировании доклинической БП и до 20.1% – при моделировании ранней клинической стадии БП (таблица).

При этом анализ двигательной активности показал, что до введения МФТП или NaCl группы животных – контрольная и обе экспериментальные – не различались по показателю пройденного пути в тесте «открытое поле» (таблица), а после введения в группе с моделью БП на ранней клинической стадии произошло снижение пройденного пути на 48.2% по сравнению с контролем (таблица).

При моделировании БП на доклинической стадии в глазу мышей выявлено снижение содержания норадреналина и дофамина в среднем на 37 и 29%, серотонина – на 26%, а также наблюдалась тенденция ($p \leq 0.12$) к снижению содержания *L*-ДОФА по сравнению с контролем (рис. 1). На модели ранней клинической стадии БП эти изменения становились еще более выраженными: содержание норадреналина уменьшалось на 44%, дофамина – на 34%, серотонина – на 36% и *L*-ДОФА – на 40% по сравнению с контролем. При этом концентрация *L*-ДОФА была достоверно ниже в группе мышинной модели ранней клинической стадии БП по сравнению с моделью доклинической стадии БП (рис. 1). Кроме описанных биохимических изменений, выявлено небольшое, но статистически значимое повышение ВГД у мышей, моделирующих обе стадии БП (рис. 2).

В веках мышей при моделировании БП и на доклинической, и на ранней клинической стадиях обнаружено повышение содержания серотонина, при этом выраженное в разной степени. На доклинической стадии содержание серотонина возрастало в 3 раза, а на клинической стадии примерно на 56% (рис. 3). При этом содержание дофамина и предшественника серотонина – 5-ГТФ, в веках мышей, моделирующих

Концентрация дофамина в стриатуме и пройденный путь у животных при моделировании БП на доклинической и ранней клинической стадиях

Группа	Дофамин в стриатуме	Пройденный путь	
		до введения МФТП/NaCl	после введения МФТП/NaCl
% от контроля			
Контроль (0.9% NaCl)	100 ± 2.0	100 ± 7.0	95.4 ± 8.8
Модель БП	на доклинической стадии (2×8 мг/кг МФТП)	43.3 ± 2.4*	101 ± 5.6
	на ранней клинической стадии (4×10 мг/кг МФТП)	20.1 ± 2.5*	98 ± 6.1
		92.3 ± 6.8	51.8 ± 6.3*

* $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем.

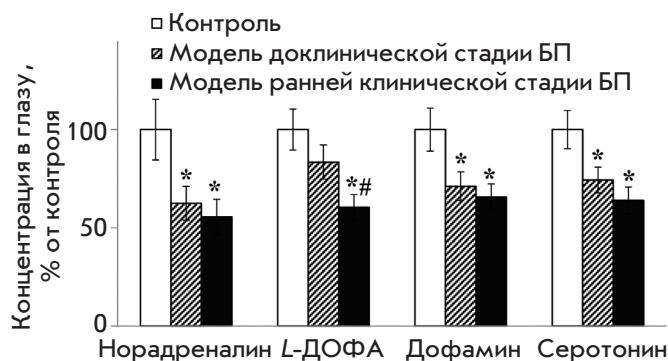


Рис. 1. Концентрация норадреналина, L-диоксифенилаланина (L-ДОФА), дофамина и серотонина в глазу мышинных моделей доклинической и ранней клинической стадий БП. * $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем; # $p \leq 0.05$ по сравнению с моделью БП на доклинической стадии

обе стадии БП, не отличалось от значений в контроле (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика экспериментальной модели болезни Паркинсона

Важной особенностью БП является то, что для нее определен порог нейродегенерации, при котором возникают моторные нарушения, т.е. осуществляется переход от доклинической стадии заболевания к клинической. Этот порог равен гибели 50–60% тел дофаминергических нейронов в черной субстанции, 70–80% их аксонов в стриатуме и потерю 70–80% дофамина в стриатуме по сравнению с контролем [1]. Поскольку гибель аксонов дофаминергических нейронов в стриатуме предшествует потере тел этих нейронов в черной субстанции [1], можно выделить следующие ключевые характеристики экспериментальной модели БП на различных стадиях:

Для доклинической стадии – отсутствие изменений пройденного пути в тесте «открытое поле» и снижение уровня дофамина в стриатуме менее чем на 70%.

Для ранней клинической стадии – снижение пройденного пути в тесте «открытое поле» и снижение уровня дофамина в стриатуме более чем на 80%.

Ранее при моделировании БП на продвинутой доклинической стадии с помощью двукратного введения МФТП в разовой дозе 12 мг/кг мы показали снижение дофамина в стриатуме на 56%, а при моделировании БП на ранней клинической стадии (четырёхкратное введение МФТП в той же разовой дозе) – на 75% по сравнению с контролем [22]. Дозы МФТП, использованные в данной работе для моделирования

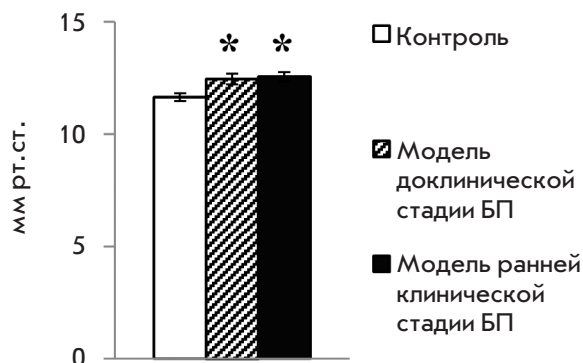


Рис. 2. Внутриглазное давление у мышей – моделей БП на доклинической и ранней клинической стадиях. * $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем

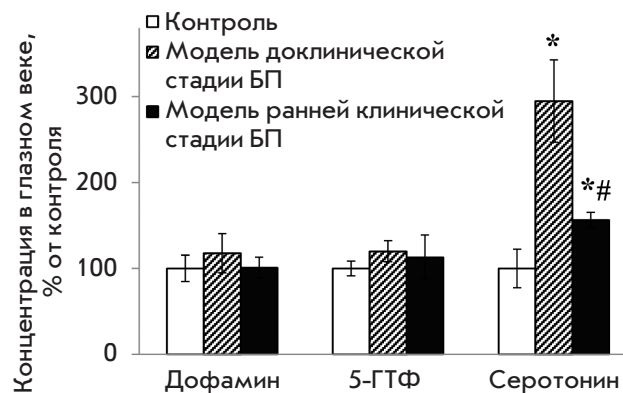


Рис. 3. Концентрация дофамина, 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ) и серотонина в веках мышей – моделях БП на доклинической и ранней клинической стадиях. * $p \leq 0.5$ по сравнению с контролем, # $p \leq 0.05$ по сравнению с моделью БП на доклинической стадии

БП на мышах из питомника «Пушино», незначительно отличаются от предложенных нами ранее для животных из питомника «Столбовая» [22]. Как известно, мыши даже одной и той же линии, полученные из разных питомников, могут отличаться чувствительностью к МФТП [23]. В связи с этим мы дополнительно определили вышеуказанные ключевые характеристики у использованной в данной работе модели, чтобы подтвердить ее полное соответствие ранее описанной модели.

При моделировании доклинической стадии БП уровень дофамина в стриатуме мышей снизился на 57% в сравнении с контрольной группой, и на 80% – при моделировании клинической стадии (таблица), что практически полностью совпадает с ранее полученными данными [22]. При моделиро-

вании БП на клинической стадии также обнаружено снижение пройденного пути в тесте «открытое поле» на 48% в сравнении с контролем (*таблица*), что повторяет двигательные нарушения, наблюдавшиеся в предыдущей работе [22]. В свою очередь, ни в настоящей, ни в предыдущей работе не выявлено изменений моторной активности у животных, моделирующих доклиническую стадию БП (*таблица*) [22].

Таким образом, использованные нами дозы и схемы введения МФТП полностью воспроизводят ранее описанную мышиную модель БП доклинической и ранней клинической стадий.

Изменение метаболизма моноаминов в тканях глаза и физиологические проявления

Обнаруженное нами снижение содержания моноаминов – норадреналина, дофамина и серотонина – в глазу мышей не только в модели БП на ранней клинической, но и на доклинической стадии свидетельствует о том, что системные патологические процессы, развивающиеся при БП [2], распространяются на глаз и начинаются уже на ранней стадии БП – до появления моторных нарушений. Полученные результаты хорошо согласуются с опубликованными данными, согласно которым уровень дофамина снижается в сетчатке глаза мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом [24]. Интересно, что, в отличие от глаза, мы не обнаружили изменения уровня норадреналина в плазме крови мышей, моделирующих обе стадии БП, по сравнению с контролем [25]. Это указывает на то, что снижение содержания норадреналина в глазу при моделировании БП носит региональный характер.

В отличие от моноаминов, концентрация L-ДОФА была снижена только на клинической стадии БП. Отсутствие изменения содержания L-ДОФА на доклинической стадии БП означает, что ранние патологические изменения в глазу не отражаются на продукции ключевого предшественника катехоламинов.

Особого внимания заслуживает корреляция между снижением уровня дофамина в стриатуме в результате деградации дофаминергических аксонов и в глазу мышей с доклинической и клинической стадиями БП, что косвенно подтверждает системный характер патогенеза БП. Содержание дофамина у этих же животных снижается не только в стриатуме, но и в черной субстанции – в области локализации тел дофаминергических нейронов, хотя дегенерация нейронов в этой области мозга происходит у мышей только на клинической стадии БП [1, 22].

С физиологической точки зрения большой интерес представляет то, что на обеих стадиях БП у мышей наблюдается незначительное, но статистически значимое повышение ВГД ($p \leq 0.015$), что указывает

на появление функциональных нарушений в глазу еще до возникновения моторных нарушений. Вполне вероятно, что повышение ВГД может быть следствием снижения содержания катехоламинов в тканях глаза. Действительно, уровень ВГД определяется скоростью образования и оттока внутриглазной жидкости. В регуляции этих процессов участвует дофамин, который, воздействуя на рецепторы DA2 и DA3, экспрессирующиеся в постганглионарных симпатических нервных окончаниях, снижает секрецию внутриглазной жидкости, а воздействуя на рецепторы DA1, локализованные в цилиарном теле, повышает секрецию внутриглазной жидкости [19]. Весьма вероятно, что повышение внутриглазного давления может быть одним из ранних признаков развития БП у людей, что заманчиво было бы использовать в качестве одного из маркеров для ранней диагностики этого заболевания. Косвенно такая возможность подтверждается повышенной частотой возникновения глаукомы, сопровождающейся увеличением внутриглазного давления, у пациентов с БП по сравнению с возрастным контролем [7].

В настоящее время невозможно понять, характерно ли повышение ВГД, обнаруженное в мышинных моделях БП, для больных, поскольку этот показатель у больных оценивали только на продвинутой клинической стадии после длительного лечения агонистами дофамина [26]. При этом у больных, в отличие от мышей, ВГД было понижено. Окончательный ответ на вопрос об изменении ВГД у больных при БП и о направлении изменений можно получить только при оценке этого показателя у нелеченых больных на ранней клинической стадии БП.

Изменения метаболизма моноаминов в тканях века

Обнаруженное нами существенное повышение содержания серотонина в веке подтверждает предположение о его важной роли в развитии нейровоспаления при БП [27, 28]. Существуют два возможных объяснения такого повышения. Во-первых, синтез серотонина, источником которого в веке являются тучные клетки [29], может усиливаться под влиянием «субстанции Р» – фактора нейровоспаления, содержание которого в центральной нервной системе повышается при БП [30, 31]. Во-вторых, повышение уровня серотонина в веке может быть обусловлено нарушением его метаболизма, например, в результате снижения активности N-ацетилтрансферазы – скоростью лимитирующего фермента превращения серотонина в мелатонин. Действительно, понижение активности этого фермента рассматривается как фактор риска развития БП [32].

Серотонин участвует в регуляции микроциркуляции слезной жидкости и секреторной активности слезных желез, локализованных в конъюнктиве века

[33–36]. В связи с этим выявленное нами значительное повышение содержания серотонина в веке мышей может приводить к изменению состава слезы и к патологическим нарушениям ее микроциркуляции [36] вплоть до возникновения симптома «сухого глаза», характерного для БП [37, 38]. Исходя из этого, при разработке доклинической диагностики БП особое внимание необходимо уделить оценке состава слезной жидкости. Пока имеются только сведения об увеличении содержания TNF- α в слезе пациентов с БП [39]. Учитывая, с одной стороны, важную роль серотонина в регуляции состава слезной жидкости, а с другой, существенное (многократное) различие в повышении уровня серотонина в веке мышей, моделирующих доклинические и клинические стадии БП, можно предположить, что состав слезной жидкости на доклинической и клинической стадиях у больных будет существенно различаться. Если это предпо-

ложение подтвердится на моделях доклинической и клинической стадий БП, то особенности состава слезной жидкости на доклинической стадии могут рассматриваться как потенциальные диагностические маркеры ранней стадии БП.

Таким образом, в результате нейротоксического моделирования доклинической и клинической стадий БП у мышей выявлено изменение метаболизма моноаминов в глазу и веке, что сопровождается изменением функционирования этих структур и может использоваться в качестве диагностических маркеров БП на ранней стадии развития – до появления нарушений двигательной функции. ●

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН № 41 ФИМТ (проект № 0108-2018-0014).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Угрюмов М.В. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. С. 4–14.
2. Goldstein D.S. // Compr. Physiol. 2013. V. 3. P. 1569–1610.
3. Armstrong R.A. // J. Parkinsons Dis. 2015. V. 5. P. 715–726.
4. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. // Mov. Disord. 2011. V. 26. P. 2387–2395.
5. Nowacka B., Lubinski W., Honczarenko K., Potemkowski A., Safranow K. // Med. Sci. Monit. 2014. V. 20. P. 2243–2249.
6. Литвиненко И.В., Бойко Э.В., Куликов А.Н., Дынин П.С., Труфанов А.Г., Мальцев Д.С., Юрин А.А. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. Т. 10. С. 11–16.
7. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Угрюмов М.В. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. С. 124–131.
8. Nakahara T., Mori A., Kurauchi Y., Sakamoto K., Ishii K. // J. Pharmacol. Sci. 2013. V. 123. P. 79–84.
9. Dong F., An J.H., Ren Y.P., Yan D.S., Zhou X.T., Lü F., Hu D.N., Chen J.F., Qu J. // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2007. V. 43. P. 1110–1113.
10. Ding C., Walcott B., Keyser K.T. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. V. 44. P. 1513–1520.
11. Qi J.H., Li B.H. // Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1992. V. 13. P. 153–156.
12. Hiromatsu S., Araie M., Fujimori K. // Jpn. J. Ophthalmol. 1994. V. 38. P. 123–128.
13. Firsov M.L., Astakhova L.A. // Neurosci. Behav. Physiol. 2016. V. 46. P. 138–145.
14. Lopatina E.V., Penniyaynen V.A., Tsyrlina V.A. // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. V. 153. P. 48–50.
15. Smith C.P., Sharma S., Steinle J.J. // Exp. Eye Res. 2007. V. 84. P. 75–81.
16. Okuda T., Tokutomi N., Tokutomi Y., Murai Y., Negi A., Nishi K. // Curr. Eye Res. 2001. V. 23. P. 455–462.
17. Wiederholt M., Schäfer R., Wagner U., Lepple-Wienhues A. // Ger. J. Ophthalmol. 1996. V. 5. P. 146–153.
18. Reitsamer H.A., Bogner B., Tockner B., Kiel J.W. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50. P. 2301–2307.
19. Pescosolido N., Parisi F., Russo P., Buomprisco G., Nebbioso M. // Biomed. Res. Int. 2013. № 193048.
20. Dartt D.A., McCarthy D.M., Mercer H.J., Kessler T.L., Chung E.H., Zieske J.D. // Curr. Eye Res. 1995. V. 14. P. 993–1000.
21. Diebold Y., Ríos J.D., Hodges R.R., Rawe I., Dartt D.A. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42. P. 2270–2282.
22. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. // Neurosci. 2011. V. 181. P. 175–188.
23. Jackson-Lewis V., Przedborski S. // Nat. Protoc. 2007. V. 2. P. 141–151.
24. Hamilton W.R., Trickler W.J., Robinson B.L., Paule M.G., Ali S.F. // Neurosci. Lett. 2012. V. 515. P. 107–110.
25. Ким А.Р., Угрюмов М.В. // ДАН. 2015. Т. 464. С. 494.
26. Nucci C., Martucci A., Cesareo M., Garaci F., Morrone L.A., Russo R., Corasaniti M.T., Bagetta G., Mancino R. // Prog. Brain Res. 2015. V. 221. P. 49–65.
27. Politis M., Niccolini F. // Behav. Brain Res. 2015. V. 277. P. 136–145.
28. Kempuraj D., Thangavel R., Selvakumar G., Zaheer S., Ahmed M., Raikwar S., Zahoor H., Saeed D., Natteru P., Iyer S., Zaheer A. // Front. Cell. Neurosci. 2017. V. 11. P. 216.
29. Conti P., Shaik-Dasthagirisahab Y.B. // Neurotox. Res. 2015. V. 28. P. 147–153.
30. Thornton E., Vink R. // PLoS One. 2012. V. 7. № e34138.
31. Coleman J.W., Huang Q., Stanworth D.R. // Peptides. 1986. V. 7. P. 171–175.
32. Singh M., Khanna V.K., Shukla R., Parmar D. // Dis. Markers. 2010. V. 28. P. 87–93.
33. Turner H.C., Alvares L.J., Candia O.A., Bernstein A.M. // Curr. Eye Res. 2003. V. 27. P. 205–215.
34. Kirch W., Hornereber M., Tamm E.R. // Anat. Embryol. 1996. V. 193. P. 365–375.
35. Diebold Y., Ríos J.D., Hodges R.R., Rawe I., Dartt D.A. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42. P. 2270–2282.
36. Coman O.A., Savu O.R., Ghita I., Paunescu H., Coman L., Fulga I. // Ophthalmologia. 2007. V. 51. P. 126–133.
37. Kwon O.Y., Kim S.H., Kim J.H., Kim M.H., Ko M.K. // J. Korean Med. Sci. 1994. V. 9. P. 239–242.
38. Chhadva P., Lee T., Sarantopoulos C., Hackam A., McClellan A., Felix E., Levitt R., Galor A. // Ophthalmology. 2015. V. 122. P. 1675–1680.
39. Çomoğlu S.S., Güven H., Acar M., Öztürk G., Koçer B. // Neurosci. Lett. 2013. V. 553. P. 63–67.