

УДК: 617.7-007.681-002

Джавадова Г.Ч.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ГЛАУКОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Badam Hospital, Bakı, Azərbaycan, kənd Badamdar, ul. A. Abbaszadə. 13a, AZ1073.*

## РЕЗЮМЕ

Представлен обзор различных вариантов экспериментальной глаукомы и способов их применения в офтальмологических исследованиях. Моделирование глаукомного процесса является одной из сложных задач офтальмологии. До сих пор не определены основные причины возникновения и прогрессирования глаукомы. С целью определения наиболее адекватной модели для из-

учения патогенеза глаукомного процесса в настоящее время применяются различные методы химического или физического воздействия на глаз в эксперименте на животных. Имеющиеся модели позволяют реализовывать исследования, посвященные изучению патогенеза глаукомы и разработке новых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** *моделирование глаукомы, эксперимент, внутриглазное давление*

Cavadova G.Ç.

## QLAUKOMANIN EKSPERİMENTAL MODELƏRİ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

## XÜLASƏ

Təqdim olunan icmalda eksperimental qlaukomanın müxtəlif variantları və onların oftalmoloji tədqiqatlarda tətbiqi üsulları işıqlandırılmışdır. Qlaukoma prosesinin modelləşdirilməsi oftalmologiyanın ən çətin məsələlərindən biridir. İndiyə qədər qlaukoma xəstəliyinin yaranmasının və inkişafının əsas səbəbləri müəyyən edilməmişdir.

Qlaukoma prosesinin patogenezi öyrənmək və ən adekvat modeli müəyyən etmək üçün hazırda heyvalar üzərində təcrübələrdə gözə kimyəvi və ya fiziki təsirlərin müxtəlif üsullarından istifadə olunur. Mövcud olan modellər qlaukomanın patogenezinə dair tədqiqatların həyata keçirilməsinə və yeni dərman vasitələrinin yaradılmasına imkan yaradacaq.

**Açar sözlər:** *qlaukoma, eksperiment, göz içi təzyiq, heyvanlar, torlu qişa, görmə sinirinin ekskavasiyası*

Javadova G.Ch.

## EXPERIMENTAL MODELS OF GLAUCOMA (LITERATURE REVIEW)

## SUMMARY

A review of various variants of experimental glaucoma and methods of their application in ophthalmological research is presented. Modeling the glaucoma process is one of the most difficult tasks in ophthalmology. Until now, the main causes of the onset and progression of glaucoma have not been identified. In order to determine the most adequate

model for studying the pathogenesis of the glaucoma process, various methods of chemical or physical effects on the eye are currently used in animal experiments. Available models make it possible to implement research on the pathogenesis of glaucoma and the development of new drugs.

**Key words:** *modeling the glaucoma, experiment, intraocular pressure*

Эксперимент является важным элементом всех научных исследований. В медицине в экспериментальных исследованиях используются различные модели патологий. Их моделирование производят в основном на животных. При этом учитывается восприимчивость и чувствительность вида животного к моделируемой болезни. Основное требование к этим моделям – наиболее схожее патогенетическое течение болезни к такому у человека. Однако следует отметить, что какими бы важными не были экспериментальные исследования и какую бы ценную информацию по патогенезу, морфофункциональным изменениям, результатам лечения они не предоставляли, ввиду межвидовой разницы, эти данные невозможно напрямую экстраполировать на человека [1].

В офтальмологии используются различные модели глаукомы [2]. Наиболее сложным является воспроизведение глаукомы у животных. Проблема заключается в том, что несложно смоделировать повышение внутриглазного давления (ВГД), но это не всегда отражает весь сложный глаукомный процесс, так как есть и такие формы глаукомы, которые не зависят от уровня ВГД [3].

В патогенезе глаукомы важными факторами являются медленно прогрессирующая экскавация диска зрительного нерва, нейродегенеративные изменения, сосудистые изменения, трофика тканей, уровень нейромедиаторов, вовлеченность головного мозга в патологический процесс [4]. И это далеко не все факторы, характеризующие глаукому, есть и множество других факторов, роль которых не совсем понятна, так как по сегодняшний день до конца не изучены этиопатогенетические причины возникновения и прогрессирования глаукомы. На сегодняшний день установлено, что за развитие первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) отвечают 20 генетических локусов, но при этом выявлены всего 3 гена – миоциллин, оптиневрин и WDR36 или GLC1G – гены, которые ответственны за развитие апоптоза и развитие глаукомы [5, 6]. Поэтому усилие ученых-экспериментаторов направлено на создание таких моделей глаукомы, которая отражала бы в себе всю патогенетическую цепочку развития процесса и позволяла изучить болезнь и возможности его лечения [7, 8].

Модель глаукомы можно получить у различных видов животных, и в зависимости от целей и задач исследований. Адекватную модель глаукомы

моделируют у обезьян, собак, свиней и мини-свиней, крыс, мышей, кроликов, овец, коров, птиц и других животных [8, 9]. Наиболее доступную и легко воспроизводимую модель, где наблюдаются практически все основные патогенетические звенья глаукомного процесса, можно получить у крыс и кроликов [8, 9]. Выведены также генетически модифицированные лабораторные крысы и мыши с генами, ответственными за развитие глаукомы. Также есть линии животных, например собаки породы бигль, у которых предрасположенность к глаукоме является наследственным фактором. Генетическим методом можно индуцировать глаукому у рыб, называемых полосатый данио или zebrafish. У этой рыбки обнаружено анатомическое сходство глаза с глазом человека [10].

Для моделирования глаукомы используют как физические, так и химические методы. Моделируют глаукому как *in vivo*, так и *in vitro*.

#### *Модели глаукомы in vivo*

Использование животных для моделирования глаукомы, наряду с максимально приближенными исходными данными создаваемой модели глаукомы к человеческой, в первую очередь должна исходить из принципов гуманного отношения к ним, что подразумевает выбор вида животного и количества его строго обоснованно с целями и задачами. Т.е., если данные эксперимента достаточно информативны в соответствии целям и задачам, то выбор останавливают на грызунах. Применение более высших классов животных должно быть четко мотивировано необходимостью. Методы моделирования и применяемая техника манипуляций должны по возможности не причинять или причинять мало боли и страданий животным.

Исходя из сказанного наиболее доступными методами получения модели глаукомы это:

1. Местное, периокулярное, системное или ингаляционное введение различных химических соединений:

- инъекция гипертонического раствора хлорида натрия в эписклеральные вены [11]. Таким способом моделируют глаукому у крыс, кроликов. Для этого в собирательные вены вводят 0,9% изотонический раствор хлорида натрия, что вызывает склероз трабекулярной мембраны и травмирование зрительного нерва. Симптомы глаукомы развиваются через 7-10 дней. Метод хорошо подходит для изучения гибели ганглиоз-

ных клеток сетчатки, повреждении зрительного нерва, нейропротекции, а также ретинографии. Несмотря на то, что полученная модель, отвечает клиническим требованиям к экспериментальным исследованиям по многим показателям, метод обладает рядом недостатков, что делает его применение не целесообразным. Это в первую очередь связана с техническими сложностями моделирования, особенно на мелких грызунах – крысах и мышах;

- системное или местное введение стероидов [12, 13, 14]. Этот метод по техническому исполнению очень прост и доступен по себестоимости. Позволяет изучить действие лекарств и разрабатывать методики лечения глаукомы [15]. Моделируют глаукому этим методом обычно у крыс, мышей и кроликов. Повышение внутриглазного давления в некоторых случаях наблюдается уже через несколько часов после введения препарата. Но обычно устойчивое повышение ВДГ отмечается в течение суток. Но процесс на первых порах обратимый. Т.е. после прекращения введения стероидов ВДГ возвращается к норме. Но долгосрочное применение глюкокортикоидов может приводить к необратимому повышению ВДГ, механизм которого не до конца изучен. Выявлено, что под действием глюкокортикоидных препаратов, в частности преднизолона и дексаметазона, происходит стабилизация лизосомальных мембран, что повышает сопротивляемость трабекулярных мембран, а это в свою очередь способствует накоплению в них полимеризованных гликозаминогликанов, увеличивается экспрессия фиброкенитина, эластана и ламинина [16] миоциллина [17]. Происходит нарушение оттока внутриглазной жидкости и повышение ВДГ. Полученная таким образом модель по многим показателям, в том числе морфологическим и клиническим близка к ятрогенной глаукоме человека [18-22]. Молекулярные изменения также имеют большое сродство к изменениям, происходящим у человека при глаукоме. К недостаткам метода можно отнести развитие язв роговицы и катаракты – помутнение хрусталика;

- инъекция в переднюю камеру глаза 1% гиалуроновой кислоты [23]. Таким путем моделируют глаукому у кроликов и крыс. С этой целью в переднюю камеру глаза вводят инъекционно 1% раствор гиалуроновой кислоты. В результате данной разовой процедуры ВДГ стойко повышается

в течение суток и длится до двух недель. Далее процедуру можно повторить. Метод легко воспроизводимый, достаточно дешевый, дает модель глаукомы, позволяющий изучать механизмы развития офтальмогипертензии. К недостаткам метода относят кровоизлияния в переднюю камеру и повреждение радужки в месте укола.

- введение в переднюю камеру глаза аутологичной эритроцитарной массы [24]. В переднюю камеру глаза вводят аутологичную эритроцитарную массу, которая блокирует отток внутриглазной жидкости, приводящей к офтальмогипертензии. Метод разработан для создания модели глаукомы у обезьян [24].

- введение в переднюю камеру глаза латексных сфер [25]. Латексные сферы, введенные в угол передней камеры глаз обезьян, блокируя отток ВГД приводят к развитию глаукомы.

- адреналиндуцированная глаукома [26, 27]. Этот метод широко применяют в России и разработан он для создания модели глаукомы у кроликов путем введения раствора адреналина в переднюю камеру глаза. В результате происходит морфофункциональные изменения микрососудов, гребенчатой связки, ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва. Повышается ВДГ.

2. Коагуляция трабекулярной мембраны (лазериндуцированная глаукома).

- лазерная фотокоагуляция трабекулярной мембраны [28]. Это дорогостоящая техника моделирования глаукомы. Ее используют в случаях, когда необходимо изучить механизм гибели ганглионарных клеток сетчатки. При этом при помощи аргонного лазера коагулируют трабекулярные мембраны и склеральные вены. Обычно с этой целью используют крыс линии Вистар, избыточная пигментация глаз которых, позволяет получать стопроцентный эффект. Чтобы усилить эффект аргонного лазера у других животных им в переднюю камеру глаза вводят пигментные частицы. Повышение ВДГ отмечают через 3 недели, а 3-х кратное облучение приводит к эффекту спустя неделю. Глаукома, вызванная таким образом у обезьян, очень похожа на глаукому человека [28].

К недостаткам метода можно отнести дорогостоящую, появление значительных отеков роговицы и периферических синей.

- коагуляция эписклеральных вен [29]. Коагулируют от 2-х и более вен. При этом повышает венозное давление, вследствие чего нарушает

ся отток внутриглазной жидкости, что приводит к повышению ВГД, а это в свою очередь приводит к гибели ганглиозных клеток сетчатки. По данным некоторых авторов [29] этот процесс идет со скоростью потери 4% ганглиозных клеток в неделю. Метод достаточно сложен по технике выполнения, а другим существенным его недостатком является развитие воспалительного процесса. Применяют обычно у мышей и свиней.

3. Моделирование реперфузионной ишемии [30]. Очень часто причиной ухудшения зрения является ишемия тканей сетчатки, вследствие окклюзии сосудов, диабетической ретинопатии, травмы. Ишемия сетчатки и зрительных нервов развивается и при глаукоме, что приводит к необратимой слепоте. Поэтому для изучения поражения зрительных нервных клеток и препаратов с нейропротекторными свойствами наиболее подходит модель глаукомы, отражающей ретинальную ишемию/реперфузию. Для создания модели реперфузионной ишемии в переднюю камеру глаза животного иглой 30П вводят канюлю, через которую с высоты 150 см вливается физиологический раствор хлорида натрия. При этом, когда высота раствора в канюле доходит до отметки 110 см, внутриглазное давление повышается и за час доходит до 70 мм рт. столба [31]. Когда игла вынимается происходит реперфузия сетчатки.

4. Модель нормотензивной глаукомы. Подобную модель создают на мышах и крысах. При его моделировании животным вводят эндотелин – ET1. Эндотелин – ET1 – это вазоконстрикторный пептид, который при хроническом введении вызывает спазм сосудов, в результате чего снижается кровоток сетчатки, что приводит к гибели ганглиозных клеток сетчатки [31].

На сегодняшний день разработана методика доставки эндотелина – ET1 в сетчатку при помощи инъекции аденовируса с геном человеческого эндотелина, тем самым способствуя хронической повышенной выработки в ней ET1, вызывающий ишемический стресс, которая в коечном итоге приводит к повреждению ганглионарных клеток сетчатки и нейроглии. Этим путем можно получить стойкую модель глаукомы, продолжительностью более 6 месяцев и утратой более 37% ганглиозных клеток сетчатки [32].

Состояние сетчатки в моделях глаукомы *in vivo* можно оценивать при помощи спектрального оптического когерентного томографа (SD OCT),

методом скотопической электроретинографии у животных пожизненно, а также микроскопическим исследованием гистологических срезов, окрашенных гематоксилинэозином и подсчитыванием клеток в слое ганглиозных клеток сетчатки [33]. Гистологические исследования структуры сетчатки выявляют истончение слоя нервных волокон сетчатки и атрофию зрительного нерва.

#### *Модели глаукомы in vitro*

При моделировании глаукомы *in vitro* на культуре изолированных клеток ганглий сетчатки, астроцитов головки зрительного нерва, микроглиальных клеток и сетчатки различными химическими реагентами (например, эндотелина-1) добиваются повышения давления в них и их апоптоза. Происходящий процесс адекватен глаукомному процессу у человека [34]. Примером может быть модель ретинальной ишемии на изолированных сетчатках мышей [35], модель гипоксии на культивированных первичных астроцитах головки человеческого зрительного нерва [36], модель интактных астроцитов [37].

В настоящее время также проводятся работы по созданию еще более усовершенствованных моделей глаукомы [38, 39, 40].

Таким образом, глаукомный процесс, является очень сложной патологией, при не лечении приводящая к необратимой слепоте. При всех видах глаукомы развивается дегенеративный процесс с поражением ганглионарных клеток сетчатки, с характерными дефектами поля зрения, связанных с экскавацией зрительного нерва, повышенным внутриглазным давлением, основной причины прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, являющейся причиной необратимой слепоты при глаукоме. Учитывая сложность глаукомного процесса при моделировании необходимо учитывать различные аспекты патологии и видовые различия животных, а также цели и задачи исследования. Поэтому, в офтальмологических исследованиях с настоящее время используют различные модели глаукомы, которые получают у различных видов животных как *in vivo* различными техниками, так и *in vitro*. Но результаты, даже очень тщательно запланированного и выполненного эксперимента, несмотря на значимость, полученных данных, нельзя напрямую экстраполировать на человека, ввиду видового различия.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Красовский, Г.Н. Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека / Г.Н.Красовский, Н.А.Егорова, М.Г.Антонова // Токсикологический вестник, – 2000. №6, – с.13-19.
2. Калатанова, А.В. Электроретинография в оценке нейропротекторного эффекта на модели экспериментальной глаукомы / А.В.Калатанова, А.С.Победа, Д.А.Абашева [и др.] // Вестник офтальмологии, – 2021. 137, №3, – с.86-92.
3. Онуфрийчук, О.Н. Экспериментальные модели глаукомы / О.Н.Онуфрийчук, И.Р.Газизова, А.В.Куроедов [и др.] // Российский офтальмологический журнал, – 2021. №14, (4), – с.164-171. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-164-171>
4. Santos-Carvalho, A. Neuropeptide Y receptors activation protects rat retinal neural cell against necrotic and apoptotic cell death induced by glutamate / A.Santos-Carvalho, F.Elvas, A.R.Alvaro [et al.] // Cell Death Dis., – 2013. 4(5), – p.636.
5. Shinozaki, Y., Koizumi S. Potential roles of astrocytes and Müller cells in the pathogenesis of glaucoma // Journal of Pharmacological Sciences, – 2021. 145(3), – p.262-267. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2020.12.009>
6. Wang, J. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review) / J.Wang, X.Liu, Y.Zhong // Int. J. Oncol., – 2013. 43(5), – p.1357-1367.
7. Kuchtey, J. Mapping of the disease locus and identification of ADAMTS10 as a candidate gene in a canine model of primary open angle Glaucoma / J.Kuchtey, L.M.Olson, T.Rinkoski [et al.] // PLoS. Genet., – 2011. 7(2), – p.1001306. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001306
8. Газизова, И.Р. Экспериментальное воспроизведение глаукомного процесса / И.Р.Газизова, В.Н.Алексеев, Д.Н.Никитин // Офтальмологические ведомости, – 2013. 6, №3, – с.43-50.
9. Liu, A. Overexpression of BMP4 protects retinal ganglion cells in a mouse model of experimental glaucoma / A.Liu, Q.Deng, X.Lei [et al.] // Experimental Eye Research, – 2021. 210, – p.108728. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108728>.
10. Richardson, R. The zebrafish eye - A paradigm for investigating human ocular genetics / R.Richardson, D.Tracey-White, A.Webster [et al.] // Eye, – 2017. 31(1), – p.68-86. DOI: 10.1038/eye.2016.198
11. Morrison, J.C. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage / J.C.Morrison, C.G.Moore, L.M.Deppmeier [et al.] // Exp. Eye Res., – 1997. 64(1), – p.85-96. DOI: 10.1006/exer.1996.0184
12. Vecino, E., Sharma S.C. Glaucoma animal models. In: Glaucoma-basic and clinical concepts // InTech., – 2011. 11, – p.319-334. DOI: 10.5772/18498
13. Evangelho, K. Experimental models of glaucoma: a powerful translational tool for the future development of new therapies for glaucoma in humans - a review of the literature / K.Evangelho, C.A.Mastronardi, A.de-la-Torre // Medicina (Kaunas), – 2019. 55(6), – p.280. DOI: 10.3390/medicina55060280
14. Qin, Y. A rabbit model of age-dependent ocular hypertensive response to topical corticosteroids / Y.Qin, S.Lam, G.H.Yam [et al.] // Acta. Ophthalmol., – 2012. 90(6), – p.559-563. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02016.x PMID: 21044276].
15. Mechelen, R. Animal models and drug candidates for use in glaucoma filtration surgery: A systematic review / R.Mechelen, J.Wolters, Ch.Bertens [et al.] // Experimental Eye Research, – 2022. 217, – p.108972 <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108972>

16. Phulke, S. Steroid-induced glaucoma: An avoidable irreversible blindness / S.Phulke, S.Kaushik, S.Kaur [et al.] // *Glaucoma Pract.*, – 2017. 11(2), – p.67-72. DOI:10.5005/jp-journals-10028-1226
17. Sawaguchi, K. Myocilin gene expression in the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model / K.Sawaguchi, Y.Nakamura, Y.Nakamura [et al.] // *Ophthalmol. Res.*, – 2005. 37(5), – p.235-242. DOI: 10.1159/000086946
18. Candia, O.A. Suppression of corticosteroid-induced ocular hypertension in sheep by anecortave / O.A.Candia, R.Gerometta, J.C.Millar [et al.] // *Arch. Ophthalmol.*, – 2010. 128(3), – p.338-343. DOI:10.1001/archophthalmol.2009.387
19. Gerometta, R. Treatment of sheep steroidinduced ocular hypertension with a glucocorticoid-inducible MMP1 gene therapy virus / R.Gerometta, M.G.Spiga, T.Borrás [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 2010. 51(6), – p.3042-3048. DOI: 10.1167/iovs.09-4920
20. Tektas, O.Y. Morphologic changes in the outflow pathways of bovine eyes treated with corticosteroids / O.Y.Tektas, C.M.Hammer, J.Danias [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 2010. 51(8), – p.4060-4066. DOI: 10.1167/iovs.09-4742
21. Coulon, S.J. A novel glaucoma approach: Stem cell regeneration of the trabecular meshwork / S.J.Coulon, J.S.Schuman, Y.Du [et al.] // *Progress in Retinal and Eye Research*, – 2022. 90, – p.101063. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101063>
22. Fini, M.E. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine / M.E.Fini, S.G.Schwartz, X.Gao [et al.] // *Progress in Retinal and Eye Research*, – 2017. 56, – p.58-83. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.003>
23. Nuzzi, R., Tridico F. Glaucoma: biological trabecular and neuroretinal pathology with perspectives of therapy innovation and preventive diagnosis // *Front. Neurosci.*, – 2017. 11, – p.494. DOI: 10.3389/fnins.2017.00494
24. Quigley, H.A., Addicks E.M. Chronic experimental glaucoma in primates. I. Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 1980, 19(2), – p.126-136. PMID: 6766124
25. Weber, A.J., Zelenak D. Experimental glaucoma in the primate induced by latex microspheres // *J. Neurosci. Methods*, – 2001. 111(1), – p.39-48. DOI: 10.1016/s0165-0270(01)00443-5
26. Липовецкая, Е.М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адреналина // *Офтальмологический журнал*, – 1966. №3, – с.221-223.
27. Михейцева, И.Н. Модели глаукомы, преимущества и недостатки. Адреналининдуцированная глаукома как адекватная модель глаукомного процесса человека // *Офтальмологический журнал*, – 2011. №3, – p.89-92.
28. Olivier, F.J. Time-specific diurnal intraocular pressure curves in Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with laser-induced ocular hypertension / F.J.Olivier, D.E.Brooks, M.E.Kallberg [et al.] // *Vet. Ophthalmol.*, – 2004. 7(1), – p.23-27. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2004.00316.x
29. Vecino, E., Sharma S.C. Glaucoma animal models. In: *Glaucoma-basic and clinical concepts* // *InTech.*, – 2011. 11, – p.319-334. DOI: 10.5772/18498
30. Rosenbaum, D.M. Necroptosis, a novel form of caspase-independent cell death, contributes to neuronal damage in a retinal ischemia-reperfusion injury model / D.M.Rosenbaum, A.Degterev, J.David [et al.] // *J. Neurosci. Res.*, – 2010. 88(7), – p.1569-1576. DOI: 10.1002/jnr.22314
31. Livne-Bar, I. Establishing a New Mouse Glaucoma Model / I.Livne-Bar, X.Guo, J.M.Sivak // *ISER*, – 2012. Program Number: 2485.

32. Cordeiro, M.F. Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal neurodegeneration / M.F.Cordeiro, L.Guo, V.Luong [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA., – 2004. 101(36), – p.13352-13356. Epub 2004 Aug 30.
33. Kim, B.J. Pathologic Progression Of Retinal Ischemia And Reperfusion Injury In Mice Associated With Defective Retinal Function / B.J.Kim, R.J.Wordinger, A.F.Clark // ISER, – 2012. Program Number: 2477.
34. Sayyad, Z. Human primary retinal cells as an in-vitro model for investigating defective signalling caused by OPTN mutants associated with glaucoma / Z.Sayyad, S.Vishwakarma, T.V.Dave [et al.] // Neurochemistry International, – 2021. 148, – p.105075. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105075>
35. Shestopalov, V.I. Ganglion cell loss induced by pannexin1 channel activation in retinal ischemia / V.I.Shestopalov, B.T.Sagdullaev, G.Dvorianchikova [et al.] // ISER, – 2012. Program Number: 313.
36. Chan1, D.W. Time Course of Hypoxia Response in Primary Human Optic Nerve Head / D.W.Chan1 J.M.Sivak, J.G.Flanagan // ISER, – 2012. Program Number: 3862.
37. Jou, M.J. Pathophysiological and pharmacological implications of mitochondria-targeted reactive oxygen species generation in astrocytes // Adv. Drug. Deliv. Rev., – 2008. 60(13-14), – p.1512-1526.
38. Азнабаев, Б.М. Способ создания модели экспериментальной глаукомы / Б.М.Азнабаев, М.Т.Азнабаев, Г.С.Кригер [и др.] // Патент на изобретение RU, – 2001. Заявка №98114539/14 от 16.07.1998.
39. Филиппова, Е.О. Способ создания экспериментальной модели глаукомы у крыс / Е.О.Филиппова, Л.Р.Мустафина, Д.А.Мирчин [и др.] // Патент на изобретение RU, 2698017 С1, 21.08.2019. Заявка №2018147209 от 28.12.2018.
40. Германова, В.Н. Экспериментальная модель хронического воспаления тканей глазной поверхности, ассоциированного с медикаментозным лечением глаукомы / В.Н.Германова, Е.В.Карлова, И.Ф.Нефедова [и др.] // Точка зрения. Восток - Запад, – 2022. №2, – с.12-19.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

**Для корреспонденции:**

Джавадова Гюнаш Чингиз кызы, врач-офтальмолог, Vadam Hospital

E-mail: [rjafarova@bk.ru](mailto:rjafarova@bk.ru)