



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.029>
УДК 617.7



Гузун О.В. ✉, Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Молчанюк Н.И.

Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П. Филатова Национальной академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина

Современные подходы в нейропротекции при офтальмологических нейродегенеративных заболеваниях

Подана: 28.01.2022

Принята: 14.02.2022

Контакты: olga.v.guzun@gmail.com

Резюме

Нейродегенеративные заболевания – это группа гетерогенных заболеваний с прогрессирующей и селективной потерей нейронов. Эти заболевания имеют некоторые общие патологические изменения, такие как аксональная дисфункция, демиелинизация и необратимая гибель нейронов. Офтальмонейродегенеративные заболевания имеют тесную связь с системными нейродегенеративными процессами и изменениями в центральной нервной системе. Поскольку распространенность нейродегенеративных заболеваний резко увеличивается с возрастом, а население стареет, эти процессы могут оказывать все большее влияние на качество жизни людей, что вызывает необходимость проведения нейропротекторной терапии.

Окислительный стресс, ишемия, нейровоспаление и митохондриальная дисфункция приводят к гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и являются основными причинами наиболее распространенных офтальмологических нейродегенеративных заболеваний, таких как глаукоматозная, ишемическая и диабетическая оптиконейропатия.

Применение цитиколина при офтальмологических нейродегенеративных заболеваниях основано на его многофакторном механизме действия и участии в нескольких метаболических путях, включая гомеостаз фосфолипидов, митохондриальную динамику, а также холинергическую и дофаминергическую передачу импульса. Цитиколин стимулирует биосинтез сфингомиелина, способствующего стабилизации плазматической мембраны аксонов ГКС, и предотвращает высвобождение модуляторов нейровоспаления. А также, учитывая, что офтальмонейродегенерация сопровождается повышенным окислительным стрессом, а мозговой ткани для поддержания надлежащей электрофизиологической функции необходимы антиоксиданты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, разумно предположить, что необходимы терапевтически-патогенетические стратегии, основанные на нейропротекции витаминно-антиоксидантным комплексом Цебролюкс™ НФ Нейрофактор, который будет обоснованно эффективен в замедлении гибели ГКС и сохранении их функции при офтальмонейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: ганглиозные клетки сетчатки, цитиколин, Цебролюкс™ НФ Нейрофактор, нейропротекция, нейродегенерация, глаукома, диабетическая ретинопатия, передняя ишемическая оптическая нейропатия

Guzun O. ✉, Konovalova N., Khramenko N., Molchaniuk N.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

Modern Approaches to Neuroprotection in Ophthalmic Neurodegenerative Diseases

Submitted: 28.01.2022

Accepted: 14.02.2022

Contacts: olga.v.guzun@gmail.com

Abstract

Neurodegenerative diseases are a group of heterogeneous diseases with progressive and selective loss of neurons. These diseases share some common pathological changes such as axonal dysfunction, demyelination, and irreversible neuronal death. Ophthalmic neurodegenerative diseases are closely related to systemic neurodegenerative processes and changes in the central nervous system.

Since the prevalence of neurodegenerative diseases increases sharply with age, and the population ages, these processes can have an increasing impact on the quality of life of people, which necessitates neuroprotective therapy.

Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondrial dysfunction lead to the death of retinal ganglion cells and are the main causes of the most common ophthalmic neurodegenerative diseases such as age-related macular degeneration, glaucoma, and diabetic retinopathy.

The use of citicoline in ophthalmic neurodegenerative diseases is based on its multifactorial mechanism of action and participation in several metabolic pathways, including phospholipid homeostasis, mitochondrial dynamics, and cholinergic and dopaminergic impulse transmission. Citicoline stimulates the biosynthesis of sphingomyelin, which helps to stabilize the plasma membrane of the axons of retinal ganglion cells (RGC) and prevents the release of neuroinflammation modulators. And also considering that neurodegenerative diseases are accompanied by increased oxidative stress, and brain tissue needs antioxidants that penetrate the blood-brain barrier to maintain proper electrophysiological function, it is reasonable to assume that therapeutic and pathogenetic strategies are needed based on neuroprotection with the neurotropic vitamin-antioxidant complex CebroLux™ NF NeuroFactor will be effective in slowing the death of GCS in neurodegenerative diseases such as glaucoma, ischemic optic neuropathy and diabetic retinopathy.

Keywords: retinal ganglion cells, citicoline, CebroLux™ NF Neurofactor, neuroprotection, neurodegeneration, glaucoma, diabetic retinopathy, anterior ischemic optic neuropathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания – это группа гетерогенных заболеваний с прогрессирующей и селективной потерей нейронов. Эти заболевания имеют некоторые общие патологические изменения, такие как аксональная дисфункция,



демиелинизация и необратимая гибель нейронов [1]. Офтальмологические нейродегенеративные заболевания имеют тесную связь с системными нейродегенеративными процессами и изменениями в центральной нервной системе [2, 3].

Ишемия является критическим фактором всех офтальмонейродегенераций. Окислительный стресс, нейровоспаление и митохондриальная дисфункция приводят к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и к дальнейшему прогрессированию офтальмонейродегенераций, таких как возрастная дегенерация макулы, глаукомная, ишемическая и диабетическая оптиконейропатии [4–6]. Поскольку распространенность нейродегенеративных заболеваний резко увеличивается с возрастом, а население стареет, эти процессы могут оказывать все большее влияние на качество жизни людей и требуют проведения эффективной нейропротекторной терапии.

Терапевтические стратегии нейропротекции разделены на (1) клеточную терапию (заместительная терапия стволовыми клетками представляет трудности успешной интеграции трансплантированных ГКС в нейронную сеть сетчатки), (2) не клеточную нейропротекторную терапию и (3) нейропротекторную терапию, основанную на доставке генов (ограничена с точки зрения осуществимости, но служит многообещающим будущим лечением для повышения выживаемости ГКС и улучшения их функции) [7].

Таким образом, не клеточная нейропротекторная стратегия подразделяется на: фармакологические средства (мемантин, бримонидин), пищевые добавки (экстракт гинкго билоба, коэнзим Q10, кроцин – фармакологически активное вещество шафрана, цитиколин и др.) и нейротрофические факторы (исследования демонстрируют высокий потенциал их нейрозащиты, однако клиническое использование ограничено из-за доставки в нейроглию).

Из фармакологических средств было показано, что бримонидин обеспечивает нейрозащиту, уменьшая накопление внеклеточного глутамата и блокируя рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), независимо от механизмов снижения ВГД, и был эффективен в предотвращении потери функции ГКС, а также в регулировании воспалительных биомаркеров, вызванных ишемическим/реперфузионным повреждением сетчатки [8]. Применение мемантина, как и других фармакологических средств, не дало убедительных доказательств долгосрочной стабилизации нейродегенерации (доказательства с низкой достоверностью).

Нейропротекция с применением цитидин-5'-дифосфохолина (цитиколина) успешно используется при системных нейродегенеративных заболеваниях. В обзоре Julio J. Secades (2021) показано, что цитиколин восстанавливает активность митохондриальной АТФазы и мембранной Na⁺/K⁺-АТФазы, он способен нормализовывать активность фосфолипазы A₂, ускоряя реабсорбцию отеков головного мозга в различных гипоксических/ишемических экспериментальных моделях [9]. Митохондрии не только являются источником энергии клетки, но также регулируют некоторые клеточные метаболические реакции, такие как окислительный стресс и апоптоз. Многофакторный механизм действия цитиколина с участием в нескольких метаболических путях, включая гомеостаз фосфолипидов, митохондриальную динамику, холинергическую и дофаминергическую передачу импульса [10], а также стабилизацию плазматической мембраны аксонов ГКС, с предотвращением высвобождения модуляторов нейровоспаления [11, 12], способствует его активному применению при офтальмологических нейродегенеративных заболеваниях.

Особое значение при повышенном окислительном стрессе уделяется антиоксидантам, проникающим через гематоэнцефалический барьер [13], и нейротропным витаминам группы В (В1, В2, ниацин (В3), пантотеновая кислота (В5), В6, В9, В12), А, Е, С и цинку с нейрозащитой ГКС [14].

При офтальмонейродегенерациях (оптических нейропатиях) для поддержания надлежащей электрофизиологической функции необходимы терапевтически-патогенетические стратегии с комбинацией разных веществ, обладающих нейропротекторным действием [15]. Поэтому наше внимание привлек продукт Цебролюкс™ НФ Нейрофактор, который содержит новейшую форму цитиколина – Cognizin™, витамины группы А, В, Е, С и цинк. Cognizin™ разрешен к применению в биологических добавках и продуктах питания в странах ЕС и США, представляет собой улучшенную форму цитиколина, полученную запатентованным процессом ферментации японской компанией.

Оценка цитиколина в доклинических моделях

С самого открытия и первого использования в доклинических моделях и в клинике цитиколин продемонстрировал многофакторный механизм действия, связанный с гомеостазом фосфолипидов, окислительно-восстановительным гомеостазом, улучшением митохондриальной функции, холинергической и дофаминергической нейротрансмиссией.

В моделях на животных показано, что цитиколин оказывает антиапоптотическое действие на ГКС, снижая эксайтотоксичность глутамата и окислительный стресс [11, 16, 17].

Кроме того, цитиколин стимулирует биосинтез сфингомиелина, ключевого липидного метаболита, который способствует стабилизации плазматической мембраны аксонов ГКС, обеспечивает дополнительную защиту от окислительно-восстановительного дисбаланса за счет улучшенных поглощающих свойств и предотвращения высвобождения модуляторов нейровоспаления [11].

Сделанный Julio J. Secades обзор (2021) выявил основные действия цитиколина в эксперименте [9]: защита и восстановление нейрональной мембраны с нормализацией содержания в ней фосфолипидов и мембранной функции, улучшение нейротрансмиссии (ацетилхолин, дофамин и др.) в мозговой ткани, подавление активности фосфолипаз, с предотвращением высвобождения свободных радикалов и усилением антиоксидантных и противовоспалительных механизмов, подавление апоптоза и активация механизмов восстановления клеток и нейропластичности.

Кроме того, различные исследования подтверждают положительные эффекты и безопасность цитиколина в моделях нейродегенерации сетчатки *in vivo* (см. обзор G. Roberti et al., 2015) [18].

Цитиколин и его возможности при офтальмонейродегенерациях

Глаукома – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью ГКС с типичным дефектом поля зрения, который может прогрессировать до слепоты, затрагивающим как глазные, так и зрительные структуры мозга. Это одна из наиболее частых причин необратимой потери зрения во всем мире, и поскольку глаукома напрямую коррелирует со старением [19], то к 2040 году ее распространенность, как прогнозируется, увеличится до 111,8 млн больных [20].



В литературе рассматривается несколько процессов, способствующих аксональному повреждению при глаукоме и/или опосредующих его, включая нейровоспаление, потерю нейротрофических факторов, митохондриальную дисфункцию, метаболическую недостаточность, окислительный стресс, кальциевый дисбаланс, дисрегуляцию нейроваскулярного звена и нарушение аксонального цитоскелета [21–25].

Прогрессирующая дегенерация ГКС при глаукоме является сложным и потенциально гетерогенным процессом, аксональное повреждение в конечном счете считается ключевым в глаукомной нейродегенерации, что и продемонстрировали животные модели глаукомной глазной гипертензии.

Также нами было проведено экспериментальное исследование на модели адrenaлиновой глаукомы на кроликах, где ультраструктурно выявлялись отек аксоплазмы и альтерация органелл в аксоне, деформация и расслоение миелиновой оболочки нервных волокон большого калибра. Гидропические изменения мембранных органелл в глиальных клетках представлены на рис. 1.

Исследования показали, что нейродегенеративные процессы проявляются общими патологическими изменениями, связанными с митохондриями, такими как митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, аутофагическая дисфункция и апоптоз.

Учитывая эти изменения при глаукоме на ультраструктурном уровне, возникает критическая необходимость в их коррекции. Зрительный нерв имеет один из самых высоких показателей потребления кислорода и потребности в энергии среди всех тканей организма, о чем свидетельствует наличие большого количества митохондрий в ГКС [26]. Точкой приложения при офтальмонейродегенерациях являются

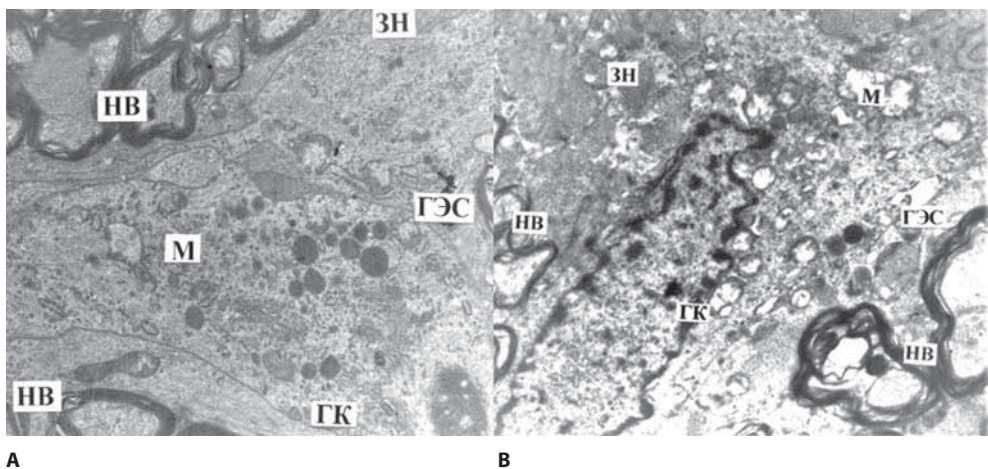


Рис. 1. Ультраструктура зрительного нерва кролика: А – после инъекции физиологического раствора; В – с моделируемой адреналиновой глаукомой; ×4000

Примечания: ЗН – зрительный нерв, НВ – нервные волокна, ГК – глиальная клетка, М – митохондрии, ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть.

Fig. 1. Ultrastructure of the rabbit optic nerve: A – after injection of saline; B – with simulated adrenaline glaucoma; ×4000

Notes: ЗН – optic nerve, НВ – nerve fibers, ГК – glial cell, М – mitochondria, ГЭС – granular endoplasmic reticulum.

функциональные и морфологические изменения ГКС с последующим апоптозом их аксонов [27].

Наиболее распространенными стрессорами для глаукоматозного повреждения ГКС являются повышение внутриглазного давления (ВГД) любой величины, старение и генетический фактор [28–31] с повышенной восприимчивостью к апоптозу. Однако, несмотря на значительное снижение ВГД, во многих случаях, определяемых как «хорошо контролируемые», наблюдается прогрессирование заболевания [31–34], что подтверждает необходимость дополнительной нейропротекции [35].

Немаловажная роль в прогрессирующей гибели ГКС при офтальмонейродегенерации принадлежит хронической ишемии [36]. Так, F. Zheng с соавт. (2019) выявили, что даже у офтальмологически здоровых людей имеется дефицит кровотока в центральной сетчатке, увеличивающийся с возрастом [37]. А при различных офтальмонейродегенеративных процессах это еще больше усугубляется [38]. Возрастное снижение метаболических ресурсов клетки объясняют уменьшением митохондриальной активности и возрастанием окислительного повреждения. Эти изменения повышают уязвимость ГКС к нейродегенерации [27].

Этиология большинства нейродегенеративных заболеваний опосредована целостностью нейронных мембран [39, 40], будь то мембрана ГКС или митохондриальная мембрана [41, 42], которые обеспечивают холинергическую передачу сигналов.

Критический период дисфункции аксонов при их повреждениях – это и есть мигрень для длительной нейропротекции [43].

Нейропротекторные свойства цитиколина

Цитиколин был протестирован в различных исследованиях в офтальмологии и подтвержден данными (*in vitro* и *in vivo*) клинических и рандомизированных контролируемых исследований [17].

В последнее время предложено множество веществ, способных противодействовать дегенерации ГКС, и цитиколин представляется наиболее перспективным [44].

В обзорах многих авторов собраны доказательства того, что цитиколин эффективен при глаукомной оптиконеуропатии (по результатам поля зрения, зрительных путей и слоя нервных волокон сетчатки) в дополнение к офтальмологической гипотензивной терапии [34, 45–49], а также при других офтальмонейродегенерациях [50–52].

В организме цитиколин быстро метаболизируется (минуты) и превращается в пиримидинергические и холинергические катаболиты. Наиболее важными фосфолипидами являются фосфатидилинозитол, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилхолин и сфингомиелин. Они являются частью клеточной мембраны и обеспечивают ее функцию, как и ферментативные процессы в мембране, связывая рецепторы с внутриклеточными сигналами, поддерживая гомеостаз клетки. Механизм офтальмонейродегенеративных заболеваний, таких как глаукомная, ишемическая и диабетическая оптиконеуропатии, включает специфические изменения нейрональной мембраны и метаболизм структурных фосфолипидов. Апоптотический каскад запускается изменениями метаболизма фосфатидилхолина. Цитидин-5'-дифосфохолин также связан с метаболизмом ацетилхолина. Таким образом, введение экзогенного цитиколина обеспечивает холин для синтеза ацетилхолина.

Этиология большинства нейродегенеративных заболеваний опосредована целостностью нейронных мембран [53, 54]. Поскольку нейроны являются наиболее



энергетическими клетками организма [55, 56], нарушение равновесия в поддержании уровня кардиолипина и сфингомиелина может повредить нейроны, особенно с длинными миелинизированными аксонами, а ГКС являются подходящими кандидатами на такие дегенеративные и проапоптотические повреждения. Поэтому введение цитиколина пациентам с глаукомной, ишемической и диабетической оптиконеуропатией может стать одним из потенциальных методов лечения для предотвращения гибели ГКС с сохранением их функции при этих нейродегенеративных заболеваниях.

Цитиколин может вызывать реальный эффект нейроусиления на ГКС и на их аксоны, формирующие зрительные пути; это контрастировало с идеей о том, что первичные наблюдаемые изменения поля зрения при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) после лечения цитиколином могли быть связаны с повышением уровня сознания и качества жизни [34].

Европейское общество глаукомы признало, что целью лечения глаукомы является сохранение зрительной функции и качества жизни пациентов [57].

Поэтому очень актуально обоснование применения цитиколина при офтальмологических нейродегенеративных заболеваниях.

Van der Merwe Y. с соавт. (2021) отметили, что 3-недельный пероральный прием цитиколина на фоне хронического повышения ВГД значительно уменьшает снижение остроты зрения без изменения ВГД с сохранением эффекта после прекращения лечения в течение 3 недель [58]. Цитиколин оказывает нейропротекторное действие при ПОУГ независимо от стадии глаукомы, а также при прогрессировании глаукомы несмотря на значения внутриглазного давления ниже 18 мм рт. ст.

Получено достаточно доказательств улучшения психофизических, морфологических и электрофизиологических результатов, наблюдаемых в ходе сравнительных рандомизированных пилотных клинических испытаний и крупных неконтролируемых исследований, проводимых при различных офтальмонейродегенерациях после применения цитиколина (табл. 1) [45–52].

Сделанный обзор проясняет, что нейропротекция при офтальмологических нейродегенеративных заболеваниях должна охватывать не только ГКС, но и нейроны головного мозга, участвующие в оптиконеуропатии.

Витамины и минералы, участвующие в нейронных структурах

Мозговой ткани для поддержания надлежащей электрофизиологической функции, особенно при офтальмонейродегенерациях, сопровождающихся повышенным окислительным стрессом, необходимы антиоксиданты, проникающие через гематоэнцефалический барьер [13]. Немаловажное значение имеют нейротропные витамины группы В (В1, В2, ниацин (В3), пантотеновая кислота (В5), В6, В9, В12), А, Е, С и микроэлементы, поскольку они играют важную роль в различных основных метаболических путях, которые поддерживают основные клеточные функции. В частности, их участие в энергетическом метаболизме, синтезе ДНК, транспорте кислорода и функциях нейронов делает их критически важными для функций нейронных структур. В свою очередь, они влияют на когнитивные и психологические процессы, включая умственную и физическую активность.

Витамин А всегда был микроэлементом, интересным диетологам. Это не одно питательное вещество, а набор ненасыщенных питательных соединений, который включает ретинол, ретиналь, ретиноевую кислоту и каротиноиды провитамина А. Было

Таблица 1
Клинические исследования применения цитиколина при офтальмологических нейродегенеративных заболеваниях
Table 1
Clinical studies on the use of citicoline in ophthalmic neurodegenerative diseases

Авторы, год	Патология	Доза препарата цитиколин / путь введения	Схема лечения	Наблюдение	Основные результаты
Virno M. et al., 2000 [45]	ПОУГ	1000 мг/сутки	20 циклов по 15 дней лечения / через 6 месяцев	10 лет	Улучшение поля зрения
Parisi V. et al., 2005 [48]	ПОУГ	1000 мг/сутки / в/м	14 циклов лечения по 60 дней / через 4 месяца	8 лет	Улучшение поля зрения коррелировало с улучшением параметров зрительно вызванных потенциалов и электроретинограммы
Parisi V. et al., 2008 [49]	ПУОГ	1600 мг/сутки / перорально или 1000 мг/сутки / в/м	2 цикла лечения по 60 дней / через 4 месяца	8 лет	Улучшение зрительных функций и стабилизации глаукоматозного процесса
Parisi V. et al., 2008 [50]	ИОНП	1600 мг/сутки / перорально	2 цикла лечения по 60 дней / через 4 месяца	1 год	Увеличение остроты зрения, улучшение параметров зрительно вызванных потенциалов и электроретинограммы
Ottobelli L. et al., 2013 [47]	ПОУГ	500 мг/сутки / перорально	4 цикла лечения по 120 дней / через 2 месяца	2 года	Снижение скорости прогрессирования поля зрения
Parisi V. et al., 2019 [51]	ИОНП	500 мг/сутки / перорально	180 дней лечения / через 3 месяца	9 месяцев	Улучшение функции ГКС и нейронной проводимости по зрительным путям с соответствующим улучшением дефектов поля зрения, улучшение состояния СНВС
Lanza M. et al., 2019 [46]	ПОУГ	500 мг/сутки / перорально	2 цикла лечения по 120 дней каждый / через 2 месяца	2 года	Стабилизация MD, ассоциации с более медленным истончением, средняя толщина RNFL
Parravano M. et al., 2020 [52]	ДРП, непролиферативная стадия	3 капли/сутки / глазные капли	Непрерывно в течение 3 лет	3 года	Увеличение макулярной плотности (внутреннего и внешнего плексиформного слоев), повышение плотности капиллярных сосудов в поверхностном капиллярном сплетении

обнаружено, что он необходим для нормальной функции палочек и адаптации к темноте, а его дефицит вызывает гемералопию, способствуя дегенерации сетчатки [59].

Положительный эффект витаминов (витамины Е и С) при нейродегенерациях был показан Petrovic S. (2020) [60]. Защитные эффекты альфа-токоферола (витамин Е) достигаются путем предотвращения окислительного стресса в клетках и ингибирования апоптоза, альфа-токоферол активно усваивается мозгом и принимает непосредственное участие в защите мембран нейронных структур. Благодаря способности переносчика электронов аскорбиновая кислота поглощает активные формы кислорода, а также синглетный кислород. Высокий уровень аскорбата в тканях обеспечивает



существенную антиоксидантную защиту там, где встречаются свободные радикалы, а также участвует в удалении отработанных нейтрофилов макрофагами из участков апоптоза [61].

Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали нейрозащитные свойства витаминов группы В (В12, В6 и рибофлавин) [62], витаминов В6 и В12, среди прочего, они непосредственно участвуют в синтезе некоторых нейромедиаторов. Рибофлавин (витамин В2) играет особую и основную защитную роль против перекисей липидов благодаря его участию в окислительно-восстановительном цикле глутатиона. Глутатион является мощным антиоксидантом благодаря своей тиоловой группе, которая действует как донатор электронов [63].

Никотинамид является предшественником никотинамидадениндинуклеотида (НАД), который является коферментом в нескольких клеточных процессах, включая энергетический метаболизм и восстановление ДНК. Старение вызывает снижение уровня НАД, что приводит к метаболической и митохондриальной дисфункции, делая ГКС более чувствительными к апоптозу. Модели на животных показывают, что никотинамид улучшает функции митохондрий и предотвращает гибель ГКС во время повышения ВГД [64, 65]. Многообещающий нейрозащитный потенциал никотинамида с улучшением функции сетчатки показали F. Hui с соавт. (2020) [66].

Цинк играет важную роль в функции митохондрий, обеспечивающих высокие энергетические потребности нервной ткани. В частности, цинк участвует в синтезе нейромедиаторов, модулирует синаптическую активность [67] и действует как вторичный внутриклеточный мессенджер [68], улучшая негативные эффекты, связанные с ишемией, реперфузией и аутофагией. Добавление его к пище восстанавливает нарушенное митохондриальное дыхание и повышает уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) [69]. Повышение выживаемости ГКС связано с повышенной антиоксидантной способностью и функциональной стабилизацией митохондрий, а также с противовоспалительной ролью цинка [14]. Поскольку цинк является кофактором многих факторов транскрипции, можно предположить, что цинк регулирует транскрипцию генов, необходимых для аутофагии. Как показано в Rotterdam Eye Study, влияние цинка на зрительную функцию, на нейрокогнитивные расстройства, обучение, память может зависеть от индивидуального генетического фона [70, 71].

Учитывая, что комплекс витаминов группы В (В1, В2, ниацин (В3), пантотеновая кислота (В5), В6, В9, В12), А, Е и С, а также микроэлементы способствуют нормальному функционированию нервной системы, защите клеток от оксидативного стресса и обеспечивают многогранную защиту от нейродегенерации [72], необходимо включать их в комплексную нейропротекцию офтальмонейродегенераций [73]. Мы акцентировали внимание на продукте Цебролюкс™ НФ Нейрофактор, который содержит новейшую форму цитиколина – Cognizin™, а также комплекс нейротропных витаминов группы В, А, Е, С и цинк.

Механизмы действия

Цитиколин – нейротропный активный ингредиент, доступен в качестве пищевой добавки в США и ЕС в терапии глаукомной нейродегенерации. Цитиколин является нейропротекторным средством для всех нейронов головного мозга, участвующих в офтальмонейродегенерациях: глаукомной [45–49], ишемической [51] и диабетической оптиконеуропатиях [12, 52, 74].

Цитиколин с улучшенной формулой Cognizin™ (полученный с помощью запатентованного процесса ферментации японской компанией KYOWA HAKKO BIO CO, LTD) содержится в составе пищевой добавки Цебролюкс™ НФ Нейрофактор. Cognizin™ после приема внутрь является источником холина. Холин является естественным предшественником фосфолипидов, участвующих в формировании и восстановлении клеточных мембран, в синтезе нейромедиатора ацетилхолина. Цитиколин значительно менее токсичен, чем холин, и может быть более безопасным и эффективным [75].

Цитиколин можно вводить несколькими путями, но пероральное введение остается наиболее приемлемым в связи с хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов у пациентов [76].

Цебролюкс™ НФ Нейрофактор выпускается в саше в виде порошка, который перед применением следует растворить в стакане воды, имеет приятный вкус. Также следует отметить удобный способ применения для пациента – 1 саше в день.

В составе 1 саше массой 3 г (g) Цебролюкс™ НФ Нейрофактор: L-аскорбиновая кислота (витамин С) – 60 мг (mg); цитрат цинка (цинк) – 6,25 мг (mg); DL-альфа-токоферол ацетат (витамин Е) – 8,2 мг (mg); никотинамид (ниацин) – 12 мг (mg); кальция D-пантотенат (пантотеновая кислота) – 4,5 мг (mg); ретинилацетат (витамин А) – 600 мкг (µg); пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) – 1,05 мг (mg); тиамин гидрохлорид (витамин В1) – 0,83 мг (mg); рибофлавин (витамин В2) – 1,05 мг (mg); птероилмоноглутаминовая кислота (фолиевая кислота) – 150 мкг (µg); D-биотин (биотин) – 37,5 мкг (µg); цианокобаламин (витамин В12) – 1,875 мкг (µg); цитиколин (Cognizin™) – 250 мг (mg).

Анализ литературы показал, что данные о нейропротекторных свойствах цитиколина, включая клинические данные, обширны и убедительны.

Таким образом, преимущества продукта Цебролюкс™ НФ Нейрофактор для сетчатки – это защита ее от оксидативного стресса и, по сути, предохранение внутренней сетчатки от последующей потери ГКС и апоптотической дегенерации их аксонов, что обеспечивает многогранную нейропротекцию.

Стратегия применения Цебролюкс™ НФ Нейрофактора

Нейрозащита при офтальмонейродегенерациях – это суммирующая биохимическая и биологическая активность цитиколина в отношении ГКС и их аксонов [77].

Комбинация цитиколина (Cognizin™) и нейротропных витаминов группы В (В1, В2, В3, В5, В6, В8, В9 и В12), витаминов С, А, Е и цинка в составе Цебролюкс™ НФ Нейрофактора оказывает аддитивное нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях в гипоксических/ишемических условиях (при глаукомной, ишемической и диабетической оптиконеуропатиях):

- защищает неповрежденные аксоны – нейропротекторная активность (например, снижение нейротоксичности, вызванной глутаматом);
- восстанавливает частично поврежденные нейроны – нейровосстановительная активность (например, мембранная реинтеграция поврежденных нейронов);
- данные исследований *in vitro* подтверждают способность цитиколина регенерировать нейрональные клетки – нейрорегенеративную активность (например, биосинтез структурных компонентов клеточной мембраны) [12, 77, 78].

Это и мотивирует длительную нейропротекцию при офтальмонейродегенерациях (глаукоматозной, диабетической и ишемической оптиконеуропатиях).



Из-за сложной природы нейродегенеративных заболеваний рекомендуется использовать многоцелевой лекарственный подход, поскольку он может иметь дополнительные положительные эффекты [60].

Цebroлюкс™ НФ Нейрофактор и когнитивные функции

Немаловажное значение представляет собой потенциальный порочный круг, в котором потеря зрения при офтальмонейродегенерациях вызывает психологический стресс и тревогу, оказывающие влияние на холинергическую систему мозга, вызывая дальнейшую потерю зрения. Например, часто отмечается страх пациентов перед слепотой с течением времени, даже с хорошо зрячим единственным глазом [79]. В то же время известно, что холинергические нейроны участвуют в регуляции когнитивных функций, включая страх [80], а психический стресс может изменять холинергическую нейротрансмиссию в головном мозге, нарушая работу системы ацетилхолина, что приводит к тревоге [81]. Ухудшение зрения влияет на качество жизни и на эмоциональное благополучие в дополнение к потере функциональных способностей [82].

Цитиколин (Cognizin™) оказывает положительное влияние на расстройства субъ-ективной памяти и сосудистые когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени [83]. S.E. Bruce с соавт. (2014) показали улучшение запоминания, концентрации и восприятия, а также отмечалось повышение активности головного мозга в лобной доле и префронтальной коре на фоне цитиколина по данным электроэнцефалограммы [84]. Немаловажную роль в энергетическом метаболизме, синтезе ДНК, транспорте кислорода и функциях нейронов мозга играют нейротропные витамины группы В (В1, В2, В3, В5, В6, В8, В9 и В12), витамин С и цинк, улучшающие когнитивные и психологические процессы, включая умственную нагрузку [85, 86].

Учитывая, что в состав Цebroлюкс™ НФ Нейрофактора включен Cognizin™ (улучшенный цитиколин) – ноотропный нуклеотидный агент, благоприятно влияющий на улучшение памяти и когнитивных функций человека, а также то, что продукт усилен нейротропными витаминами группы В, С, Е, А и цинком, интересным представляется факт назначения препарата молодым пациентам и здоровым лицам в период повышенной умственной нагрузки.

Нами было изучено влияние Цebroлюкс™ НФ Нейрофактора у здоровых студентов в период экзаменационного стресса на уровень компетентности (при входном и итоговом уровне знаний) (табл. 2). Изучались составляющие успеваемости (активность, внимание и усвояемость). Были изучены компетентности двух групп студентов в возрасте 18–26 лет. 1-я группа (30 студентов) – контроль, 2-я группа (27 студентов) – добровольно принимавшие рекомендованный продукт Цebroлюкс™ НФ Нейрофактор (перорально по 1 саше в сутки в течение 1 месяца). Наблюдения (изучение динамики составляющих успеваемости) включали два визита: визит 1 – первичное наблюдение и визит 2 – через 1 месяц наблюдения (1-я группа контроля и 2-я группа – на фоне применения продукта Цebroлюкс™ НФ Нейрофактор).

При оценке первоначальных данных активности, внимания и усвояемости у студентов двух групп значимых различий отмечено не было ($p > 0,05$) (табл. 2), при этом средний балл входного уровня компетентности в 1-й группе составил $3,3 \pm 0,45$, а во 2-й – $3,3$; SD $0,44$ балла.

Таблица 2

Динамика составляющих успеваемости (активность, внимание и усвояемость) студентов через 1 месяц наблюдения

Table 2

Dynamics of the components of academic performance (activity, attention and assimilation) of students after 1 month of observation

Показатели составляющих успеваемости	Группы (кол-во студентов)			
	1-я (n=30)		2-я (n=27)	
	контроль		применение Цебролюкс™ НФ Нейрофактора	
	Сроки исследования			
	Визит 1	Визит 2 (через 1 месяц)	Визит 1	Визит 2 (через 1 месяц)
Активность	4,0; SD 0,83	4,1; SD 0,84	3,89; SD 0,80	4,63; SD 0,56
p	>0,05		<0,05	
Внимание	3,9; SD 0,96	4,0; SD 0,91	3,81; SD 0,83	4,81; SD 0,39
p	>0,05		<0,05	
Усвояемость	3,87; SD 0,94	4,07; SD 0,78	3,85; SD 0,77	4,81; SD 0,40
p	>0,05		<0,05	

Была отмечена корреляционная зависимость итогового уровня компетентности от внимания ($r_s=0,52$) и усвояемости учебного материала ($r_s=0,57$). В группе студентов на фоне приема Цебролюкс™ НФ Нейрофактора в течение 1 месяца значительно улучшился показатель успеваемости (уровень компетентности повысился от среднего до достаточного) – на 36% (до 4,5; SD 0,64) за счет повышения активности студентов на 19%, внимания – на 26%, улучшения усвояемости учебного материала – на 25%. В группе контроля значимых изменений не отмечено (до 3,7; SD 0,45) – уровень компетентности оставался на среднем уровне (рис. 2).

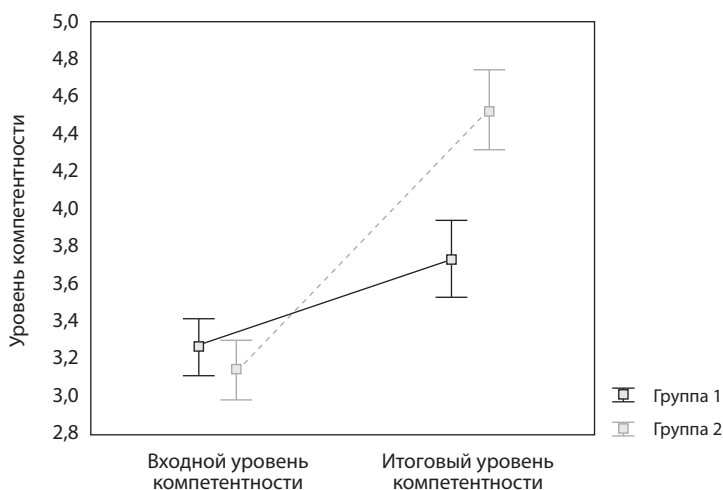


Рис. 2. Динамика уровней компетентности студентов на фоне 1 месяца перорального приема Цебролюкс™ НФ Нейрофактора (2-я группа) и без диетической добавки (1-я группа – контроль)
Fig. 2. Dynamics of students' competence levels against the background of 1 month of oral intake of Cebrolux™ NF Neurofactor (group 2) and without a dietary supplement (control group 1)



Полученные нами результаты согласуются с данными исследователей, которые наблюдали улучшение когнитивных функций у здоровых женщин после 28-дневного приема Cognizin™ (250–500 мг) [87], а также улучшение двигательной функции, улучшение внимания и снижение импульсивности среди испытуемых подростков 13–18 лет [88], улучшение визуальной рабочей памяти со значительным уменьшением окислительного стресса по сравнению с плацебо [89].

Такой подробный анализ механизмов действия, включая применение у молодых пациентов и здоровых лиц с целью улучшения общего статуса, подкреплен самой многочисленной среди используемых нейропротекторов доказательной базой. Цитиколин не только источник холина. Он также является поставщиком цитидина – предшественника ноотропного соединения уридина, и его положительное влияние на познавательную способность было связано с повышением уровня некоторых нейромедиаторов головного мозга [90]. Наличие питьевой формы (саше), легкость в применении у разных возрастных групп и удобство способа применения (однократно в день) – данные особенности актуальны как для молодых пациентов (отсутствие сложных схем применения при быстром наступлении эффекта), так и для возрастных (снижение риска полипрагмазии). Во всех случаях применения Цебролюкс™ НФ Нейрофактора мы не наблюдали какого-либо побочного, токсического или аллергизирующего действия препарата, что свидетельствует о его высокой фармакологической толерантности.

Цитиколин призван обеспечить многогранную защиту от нейродегенерации за счет снижения эксайтотоксичности глутамата и окислительного стресса, повышения уровня нейротрофина, усиления высвобождения нейротрансмиттеров (таких как норадреналин и дофамин), улучшения дефицита аксонального транспорта и поддержки регенерации аксонов, способствуя митохондриальной функции и восстанавливая целостность мембранных сигналов [11, 17]. Кроме того, цитиколин приводит к антиапоптотическому эффекту, связанному с механизмом зависимой от митохондрий гибели клеток [9, 91], и, по данным авторов, эффективен при нейродегенеративных заболеваниях в дозировке от 500 мг/сутки [92]. А аддитивный эффект Cognizin™ и комбинации витаминов А, В, С, Е и Zn наделяют Цебролюкс™ НФ Нейрофактор наиболее эффективными нейропротекторными и нейровосстановительными свойствами.

Основные моменты:

- холинергическая нервная система играет важную роль в зрительном анализаторе, где метаболиты холина необходимы для функционирования митохондрий, миелина и нейронов;
- цитиколин (Cognizin™) увеличивает биосинтез фосфатилхолина в нейронных мембранах, улучшает энергетический метаболизм мозга и может модулировать уровни различных нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин, дофамин и норадреналин;
- аддитивная комбинация Cognizin™ и нейротропных витаминов группы В (В1, В2, В3, В5, В6, В8, В9 и В12), витаминов С, А, Е и цинка в составе Цебролюкс™ НФ Нейрофактора оказывает нейропротекторное действие при офтальмонейродегенеративных заболеваниях в гипоксических и ишемических условиях (при глаукомной, ишемической и диабетической оптиконеуропатиях);
- Цебролюкс™ НФ Нейрофактор оказывает нейропротекторное, нейровосстановительное и нейрорегенеративное действие на зрительный анализатор;

- Цебролюкс™ НФ Нейрофактор необходимо принимать курсами 1–3 месяца 2 раза в год;
- Цебролюкс™ НФ Нейрофактор улучшает когнитивные способности здоровых людей при умственной нагрузке в пероральном приеме 1 саше в сутки – 1 месяц;
- в исследованиях не обнаружено побочных эффектов при приеме Цебролюкс™ НФ Нейрофактора;
- Цебролюкс™ НФ Нейрофактор улучшает качество жизни пациентов с офтальмо-нейродегенеративными заболеваниями.

■ ВЫВОДЫ

1. Эффективная нейропротекторная терапия требует комплексного подхода.
2. Цебролюкс™ НФ Нейрофактор благодаря оригинальному составу, в который входят Cognizin™ (новейшая форма цитиколина), нейротропные витамины В, С, А, Е и цинк, обеспечивает комплексное нейропротекторное действие.
3. Применение Цебролюкс™ НФ Нейрофактора способствует улучшению когнитивных функций и усилению нейропротекции при оптиконеуропатиях различного генеза.
4. Отсутствие каких-либо аллергических явлений или токсического действия продукта Цебролюкс™ НФ Нейрофактор позволяет отнести его к группе высокотолерантных продуктов с нейропротекторными свойствами.

RAF SEB-UA2201-001-01

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xue J., Zhu Y., Liu Z. (2021) Demyelination of the Optic Nerve: An Underlying Factor in Glaucoma? *Frontiers in aging neuroscience*, vol. 13, p. 701322.
2. Marchesi N., Fahmideh F., Boschi F. (2021) Ocular Neurodegenerative Diseases: Interconnection between Retina and Cortical Areas. *Cells*, vol. 10, no 9, p. 2394.
3. Lee J.Y., Jeong H.J., Lee J.H. (2014) An investigation of lateral geniculate nucleus volume in patients with primary open-angle glaucoma using 7T magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 55, no 6, pp. 3468–3476.
4. Bapputty R., Talahalli R., Zarini S. (2019) Montelukast Prevents Early Diabetic Retinopathy in Mice. *Diabetes.*, vol. 68, no 10, pp. 2004–2015.
5. Dieguez H.H., Romeo H.E., Alaimo A. (2019) Oxidative Stress Damage Circumscribed to the central Temporal Retinal Pigment Epithelium in Early Experimental Non-exudative Age-Related Macular Degeneration. *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 131, pp. 72–80.
6. Rolle T., Ponzetto A., Malinverni L. (2021) The Role of Neuroinflammation in Glaucoma: An Update on Molecular Mechanisms and New Therapeutic Options. *Front Neurol.*, vol. 11, p. 612422.
7. Fu L., Kwok S.S., Chan Y.K., Ming Lai J.S., Pan W. (2019) Therapeutic Strategies for Attenuation of Retinal Ganglion Cell Injury in Optic Neuropathies: Concepts in Translational Research and Therapeutic Implications. *BioMed research international*, 8397521.
8. Conti F., Romano G.L., Eandi C.M., Toro M.D., Rejdak R. (2021) Brimonidine is Neuroprotective in Animal Paradigm of Retinal Ganglion Cell Damage. *Frontiers in pharmacology*, vol. 12, 705405.
9. Secades Julio J. (2021) Role of Citicoline in the Management of Traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals*, vol. 14, no 5, p. 410.
10. Bucolo C., Leggio G.M., Drago F. (2019) Dopamine outside the brain: The eye, cardiovascular system and endocrine pancreas. *Pharmacol Ther.*, vol. 203, p. 107392.
11. Faiq M.A., Wollstein G., Schuman J.S. (2019) Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 72, p. 100767.
12. Mélik Parsadaniantz S., Réaux-le Goazigo A., Sapienza A. (2020) Glaucoma: A Degenerative Optic Neuropathy Related to Neuroinflammation? *Cells*, vol. 9, no 3, p. 535.
13. Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D. (2001) Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology*, vol. 40, no 8, pp. 959–975.
14. Cammalleri M., Dal Monte M., Amato R., Bagnoli P., Rusciano D. (2020) A Dietary Combination of Forskolin with Homotaurine, Spearmint and B Vitamins Protects Injured Retinal Ganglion Cells in a Rodent Model of Hypertensive Glaucoma. *Nutrients*, vol. 12, no 4, p. 1189.
15. Tezel G. (2021) Multifactorial Pathogenic Processes of Retinal Ganglion Cell Degeneration in Glaucoma towards Multi-Target Strategies for Broader Treatment Effects. *Cells*, vol. 10, no 6, p. 1372.
16. Parisi V., Oddone F., Ziccardi L. (2018) Citicoline and retinal ganglion cells: effects on morphology and function. *Curr Neuropharmacol.*, vol. 16, pp. 919–932.



17. Gandolfi S., Marchini G., Caporossi A. (2020) Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients*, vol. 12, p. 793.
18. Roberti G., Tanga L., Michelessi M. (2015) Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in glaucoma: Rationale of its use, current evidence and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, pp. 28401–28417.
19. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S. (2017) Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*, vol. 5: e1221–e1234.
20. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A. (2014) Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. *Ophthalmology*, vol. 21, no 11, pp. 2081–2090.
21. Williams P.A., Harder J.M., Foxworth N.E. (2017) Vitamin B-3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*, vol. 355, pp. 756–760.
22. Berry R.H., Qu J., John S.W.M. (2015) Synapse loss and dendrite remodeling in a mouse model of glaucoma. *PLoS One*, vol. 10: e0144341.
23. Della Santina L., Inman D.M., Lupien C.B. (2013) Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*, vol. 33, pp. 17444–17457.
24. Williams P.A., Howell G.R., Barbay J.M. (2013) Retinal ganglion cell dendritic atrophy in DBA/2J glaucoma. *PLoS One*, vol. 8: e72282.
25. Singh A., Kukreti R., Saso L. (2019) Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, vol. 24, p. 1583.
26. Casson R.J., Chidlow G., Crowston J.G. (2020) Retinal energy metabolism in health and glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.*, 100881. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100881.
27. Chou T.H., Porciatti V. (2020) Adaptable retinal ganglion cell function: assessing autoregulation of inner retina pathways. *Neural Regen Res.*, vol. 15, no 12, pp. 2237–2238.
28. Wan P., Long E., Li Z. (2021) TET-dependent GDF7 hypomethylation impairs aqueous humor outflow and serves as a potential therapeutic target in glaucoma. *Mol Ther.*, vol. 29, no 4, pp. 1639–1657.
29. Zhu Y., Pappas A.C., Wang R. (2018) Ultrastructural Morphology of the Optic Nerve Head in Aged and Glaucomatous Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 59, no 10, pp. 3984–3996.
30. Reinehr S., Koch D., Weiss M. (2019) Loss of retinal ganglion cells in a new genetic mouse model for primary open-angle glaucoma. *J Cell Mol Med.*, vol. 23, no 8, pp. 5497–5507.
31. Zhou T., Souzeau E., Sharma S. (2017) Whole exome sequencing implicates eye development, the unfolded protein response and plasma membrane homeostasis in primary open-angle glaucoma. *PLoS One*, vol. 12, no 3, e0172427.
32. Rusciano D., Pezzino S., Mutolo M.G. (2017) Neuroprotection in glaucoma: Old and new promising treatments. *Adv. Pharmacol. Sci.*, 4320408. doi: 10.1155/2017/4320408.
33. He S., Stankowska D.L., Ellis D.Z. (2018) Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.*, vol. 34, no 1–2, pp. 85–106.
34. Rossetti L., Iester M., Tranchina L. (2020) Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J. Glaucoma*, vol. 29, pp. 513–520.
35. Yang H., Reynaud J., Lockwood H. (2017) The connective tissue phenotype of glaucomatous cupping in the monkey eye – Clinical and research implications. *Prog Retin Eye Res.*, vol. 59, pp. 1–52.
36. Kunimi H., Miwa Y., Katada Y. (2019) HIF inhibitor topotecan has a neuroprotective effect in a murine retinal ischemia-reperfusion model. *PeerJ*, vol. 7, e7849.
37. Zheng F., Zhang Q., Shi Y. (2019) Age-dependent Changes in the Macular Choriocapillaris of Normal Eyes Imaged With Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.*, vol. 200, pp. 110–122.
38. Khramenko N.I., Konovalova N.V., Guzov O.V. (2018) Regional and central hemodynamics in ischemic optic neuropathy. *J.ophthalmol. (Ukraine)*, no 3, pp. 3–9.
39. Almasieh M., Catrinescu M.M., Binan L. (2017) Axonal Degeneration in Retinal Ganglion Cells Is Associated with a Membrane Polarity-Sensitive Redox Process. *J Neurosci*, vol. 37, pp. 3824–3839.
40. Petty H.R. (2018) Frontiers of Complex Disease Mechanisms: Membrane Surface Tension May Link Genotype to Phenotype in Glaucoma. *Front Cell Dev Biol.*, vol. 6, p. 32.
41. Risner M.L., Pasini S., Cooper M.L. (2018) Axogenic mechanism enhances retinal ganglion cell excitability during early progression in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 115, E2393–E2402.
42. Munemasa Y., Kitaoka Y., Kuribayashi J. (2010) Modulation of mitochondria in the axon and soma of retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *J Neurochem.*, vol. 115, pp. 1508–1519.
43. Guzov O.V., Khramenko N.I., Konovalova N.V. (2021) Long-term neuroprotection of the optic nerve after toxic injury with methanol (experimental and clinical observations). *Ophthalmology. Eastern Europe*, vol. 11, no 4, pp. 566–580.
44. Bucolo C., Platania C.B.M., Drago F. (2018) Novel Therapeutics in Glaucoma Management. *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 16, pp. 978–992.
45. Virno M., Pecori-Giraldi J., Liguori A. (2020) The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol. Scand.*, vol. 232, pp. 56–57.
46. Lanza M., Gironi Carnevale U.A., Mele L. (2019) Morphological and Functional Evaluation of Oral Citicoline Therapy in Chronic Open-Angle Glaucoma Patients: A Pilot Study with a 2-Year Follow-Up. *Front. Pharmacol.*, vol. 10, p. 1117.
47. Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M. (2013) Citicoline oral solution in glaucoma: Is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*, vol. 229, pp. 219–226.
48. Parisi V. (2005) Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): A study of 8 years of follow-up. *Doc. Ophthalmol.*, vol. 110, pp. 91–102.
49. Parisi V., Coppola G., Centofanti M. (2008) Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog. Brain Res.*, vol. 173, pp. 541–554.
50. Parisi V., Coppola G., Ziccardi L. (2008) Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline): A pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur. J. Neural.*, vol. 15, pp. 465–474.
51. Parisi V., Barbano L., Di Renzo A. (2019) Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in nonarteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A randomized pilot study. *PLoS ONE*, vol. 14, e0220435.
52. Parravano M., Scarinci F., Parisi V. (2020) Citicoline and Vitamin B(12) Eye Drops in Type 1 Diabetes: Results of a 3-year Pilot Study Evaluating Morpho-Functional Retinal Changes. *Adv. Ther.*, vol. 37, pp. 1646–1663.
53. Chitnis T., Weiner H.L. (2017) CNS inflammation and neurodegeneration. *J Clin Invest.*, vol. 127, pp. 3577–3587.

54. Dias C., Nita E., Faktor J. (2021) CHIP-dependent regulation of the actin cytoskeleton is linked to neuronal cell membrane integrity. *iScience*, vol. 24, no 8, p. 102878.
55. Munzberg H., Qualls-Creekmore E., Berthoud H.R., Morrison C.D., Yu S. (2016) Neural Control of Energy Expenditure. *Handb Exp Pharmacol*, vol. 233, pp. 173–194.
56. Qadri R., Goyal V., Behari M. (2021) Alteration of Mitochondrial Function in Oxidative Stress in Parkinsonian Neurodegeneration: A Cross-Sectional Study. *Ann Indian Acad Neurol*, vol. 24, no 4, pp. 506–512.
57. World Health Organization (2021) Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (accessed 20 March 2021)
58. Van der Merwe Y., Murphy M.C., Sims J.R. (2021) Citicoline Modulates Glaucomatous Neurodegeneration Through Intraocular Pressure-Independent Control. *Neurotherapeutics*, Apr 13. doi: 10.1007/s13311-021-01033-6.
59. Perusek L., Maeda T. (2013) Vitamin A derivatives as treatment options for retinal degenerative diseases. *Nutrients*, vol. 5, no 7, pp. 2646–2666.
60. Petrovic S., Arsic A., Ristic-Medic D. (2020) Lipid peroxidation and antioxidant supplementation in neurodegenerative diseases: a review of human studies. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, vol. 9, p. 128.
61. Carr A., Maggini S. (2017) Vitamin C and immune function. *Nutrients*, vol. 9, p. 1211.
62. Mikkelsen K., Apostolopoulos V. (2018) B vitamins and ageing. *Subcell Biochem*, vol. 90, pp. 451–470.
63. Rivlin R.S. (2007) *Riboflavin (Vitamin B2)*. Handbook of Vitamins. 4th ed. CRC Press; Boca raton, FL, USA, pp. 233–252.
64. Tribble J.R., Otmani A., Sun S. (2021) Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction. *Redox Biol*, vol. 43: e101988.
65. Williams P.A., Harder J.M., Cardozo B.H. (2018) Nicotinamide treatment robustly protects from inherited mouse glaucoma. *Commun Integr Biol*, vol. 11: e1356956.
66. Hui F., Tang J., Williams P.A. (2020) Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: a crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 48, pp. 903–914.
67. McAllister B.B., Dyck R.H. (2017) Zinc transporter 3 (ZnT3) and vesicular zinc in central nervous system function. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 80, pp. 329–350.
68. Yamasaki S., Sakata-Sogawa K., Hasegawa A., Suzuki T., Kabu K. (2007) Zinc is a novel intracellular second messenger. *J. Cell Biol.*, vol. 177, pp. 637–645.
69. Corona C., Masciopinto F., Silvestri E., Viscovo A.D., Lattanzio R. (2010) Dietary zinc supplementation of 3xTg-AD mice increases BDNF levels and prevents cognitive deficits as well as mitochondrial dysfunction. *Cell Death Dis.*, vol. 1: e91. doi: 10.1038/cddis.2010.73.
70. Ikram M.A., Brusselle G.G.O., Murad S.D., van Duijn C.M., Franco O.H. (2017) The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 32, pp. 807–850.
71. Mezzaroba L., Alfieri D.F., Colado Simão A.N. (2019) The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*, vol. 74, pp. 230–241.
72. Melzer T.M., Manosso L.M., Yau S.Y. (2021) In Pursuit of Healthy Aging: Effects of Nutrition on Brain Function. *International journal of molecular sciences*, vol. 22, no 9, p. 5026.
73. Guzun O.V., Khramenko N.I., Slobodianyuk S.B. (2018) Efficacy of complex neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *J.ophthalmol. (Ukraine)*, no 5, pp. 32–38.
74. Fogagnolo P., Melardi E., Tranchina L. (2020) Topical citicoline and vitamin B12 versus placebo in the treatment of diabetes-related corneal nerve damage: A randomized double-blind controlled trial. *BMC Ophthalmol*, vol. 20, p. 315.
75. Synoradzki K., Grieb P. (2019) Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients*, vol. 11, no 7, p. 1569.
76. Adhi M., Duker J.S. (2013) Optical coherence tomography – current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 24, pp. 213–221.
77. Adornetto A., Russo R., Parisi V. (2019) Neuroinflammation as a target for glaucoma therapy. *Neural Regen Res*, vol. 14, no 3, pp. 391–394.
78. Hayreh S.S. (2020) Controversies on neuroprotection therapy in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 104, pp. 153–156.
79. Holló G., Sándor N.G., Kóthy P. (2021) Influence of painless one-eye blindness on depression, anxiety and quality of life in glaucoma patients with a normal fellow eye. *BMC Ophthalmol*, vol. 21, no 1, p. 89.
80. Boskovic Z., Milne M.R., Qian L. (2018) Cholinergic basal forebrain neurons regulate fear extinction consolidation through p75 neurotrophin receptor signaling. *Transl Psychiatry*, vol. 8, no 1, p. 199.
81. Kumar A., Rinwa P., Kaur G. (2013) Stress: Neurobiology, consequences and management. *J Pharm Bioallied Sci*, vol. 5, pp. 91–97.
82. Naufal F., Gajwani P., Medina R. (2021) Knowledge of patient emotional health status: impact on clinical care in glaucoma and retinal services. *BMJ Open Ophthalmol*, vol. 6, no 1, e000640.
83. Fioravanti M., Yanagi M. (2015) Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. Available at: 10.1002/14651858.CD000269.pub3. (accessed 18 Apr 2005).
84. Bruce S.E., Werner K., Preston B.F. (2014) Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, vol. 65, pp. 1003–1007.
85. Tardy A.L., Pouteau E., Marquez D. (2020) Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, vol. 12, no 1, p. 228.
86. Rossato M.S., Brilli E., Ferri N. (2021) *Observational study on the benefit of a nutritional supplement, supporting immune function and energy metabolism, on chronic fatigue associated with the SARS-CoV-2 post-infection progress*. Clinical Nutrition Espen, Advance online publication. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.031>
87. McGlade E. (2012) Improved Attentional Performance Following Citicoline Administration in Healthy Adult Women. *Food and Nutrition Sciences*, vol. 3, no 6, pp. 769–773. Available at: <https://www.researchgate.net/journal/2157-944X>
88. McGlade E., Agoston A.M., DiMuzio J. (2015) The Effect of Citicoline Supplementation on Motor Speed and Attention in Adolescent Males. *J. Atten. Disord.*, vol. 23, pp. 121–134.
89. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. (2020) Citicoline Improves Human Vigilance and Visual Working Memory: The Role of Neuronal Activation and Oxidative Stress. *Basic Clin Neurosci*, vol. 11, no 4, pp. 423–432.
90. Petkov V.D., Stancheva S.L., Tocuschieva L. (1990) Changes in brain biogenic monoamines induced by the nootropic drugs adafenoxate and meclofenoxate and by citicholine (experiments on rats). *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.*, vol. 21, pp. 71–75.
91. Grieb P., Rejdak R. (2002) Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma. *J. Neurosci. Res.*, vol. 67, pp. 143–148.
92. Jüнемann A.G.M., Grieb P., Rejdak R. (2021) Bedeutung von Citicolin bei der Glaukomerkrankung [The role of citicoline in glaucoma]. *Ophthalmologe*, vol. 118, no 5, pp. 439–448.