

Роль витаминов группы В в предупреждении прогрессирования глаукомной оптической нейропатии

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий отделением офтальмологии¹;
Корнеева А.В., к.м.н., врач-офтальмолог².

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

²АНО «Клиника микрохирургии глаза Взгляд», 117463, Российская Федерация, Москва, Голубинская ул., 16.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Роль витаминов группы В в предупреждении прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20(3):87-101.

Резюме

В литературном обзоре обсуждается роль витаминов (особенно витаминов группы В) в обеспечении нейропротекторной и антиоксидантной защиты сетчатки при глаукомной оптической нейропатии. Приводятся данные зарубежных исследований, посвященных изучению положи-

тельного влияния витаминов данной группы на состояние ганглиозных клеток сетчатки и аксонов зрительного нерва.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукомная оптическая нейропатия, тиамин, рибофлавин, ниацин, пиридоксин, фолиевая кислота, кобаламин, флавоноиды, нейропротекция.

ENGLISH

The role of B vitamins in preventing the progression of glaucomatous optic neuropathy

Loskoutov I.A., Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department¹;
Korneeva A.V., Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist².

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2 Schepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110;

²ANO «Clinic of Eye Microsurgery Vzglyad», 16 Golubinskaya St., Moscow, Russian Federation, 117463.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Loskoutov I.A., Korneeva A.V. The role of B vitamins in preventing the progression of glaucomatous optic neuropathy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(3):87-101.

Abstract

The literature review discusses the role of vitamins (in particular, B vitamins) in maintaining neuroprotective and antioxidant properties of the retina in glaucomatous optic neuropathy, and presents the data from foreign research papers devoted to studying the positive influence of vita-

mins of this group on the condition of ganglion cells of the retina and axons of the optic nerve.

KEYWORDS: glaucomatous optic neuropathy, thiamine, riboflavin, niacin, pyridoxine, folic acid, cobalamin, flavonoids, neuroprotection.

Для контактов:

Корнеева Алина Владимировна, e-mail: a-bel@mail.ru

Актуальность

Глаукома является основной причиной необратимой потери зрения, от которой страдают более 70 миллионов человек во всем мире [1, 2]. Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с характерной дегенерацией аксонов в зрительном нерве и гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [3]. В ходе ряда крупных зарубежных исследований было показано, что повышенное внутриглазное давление (ВГД) является основным модифицирующим фактором риска прогрессирования глаукомы [4–10], однако, как известно, снижение ВГД не всегда предотвращает последующую гибель ГКС, и во многих случаях этого недостаточно для контроля прогрессирования глаукомы. На развитие и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН) большое влияние оказывают факторы, не зависящие от уровня ВГД, но вовлеченные в её патогенез, такие как: эксцитотоксичность, нестабильность кровотока и окислительный стресс [3].

Таким образом, в настоящее время очевидно, что риск развития ГОН зависит от множества факторов, включая уровень ВГД, но не зависит исключительно от него. Так, в результате многоцентрового исследования Advanced Glaucoma Intervention Study сообщается, что вероятность прогрессирования глаукомы у получающих лечение пациентов через 5 лет составляет примерно 18% [11]. В связи с этим актуальным представляется поиск дополнительных методов лечения, способных оказывать влияние на ее прогрессирование. В частности, заслуживают внимания возможности усиления эффекта снижения ВГД традиционными медицинскими и хирургическими методами посредством добавления пищевых ингредиентов. Характер питания и пищевые добавки представляют интерес из-за возможности положительного влияния на некоторые факторы риска и патофизиологические механизмы, лежащие в основе прогрессирования глаукомы. Таким образом, влияние нутритивной поддержки на ВГД, глазной кровотока и основные механизмы, лежащие в основе воспалительного процесса и окислительного стресса, может быть перспективным в роли дополнительной терапии глаукомы. Нутрицевтики считаются дополнительным подспорьем в лечении глаукомы [12], и в последние годы в зарубежной литературе отмечается повышенный интерес к применению нутрицевтиков при ГОН, в частности, содержащих витамины группы В. Наш обзор проведен для изучения имеющихся данных, позволяющих определить, могут ли дополнительные нутрицевтические ингредиенты, направленные на предотвращение наступления или замедление прогрессирования глаукомы, оказаться ценным дополнением к базовой терапии глаукомы и тем самым стать основой для новых терапевтических подходов в борьбе с глаукомой.

Механическое повреждение аксонов и местное воспаление являются двумя важными факторами патогенеза глаукомы [13–15]. Потенциальные целевые механизмы для нутрицевтической терапии включают прямое влияние на выживаемость ГКС/регенерацию аксонов через антиоксидантные или противовоспалительные эффекты, поддерживая митохондриальную функцию и оптимальную функцию глии, гипотензивный эффект, улучшение регуляции сосудов и, в частности, притока крови к головке зрительного нерва, или предотвращение вызванного светом повреждения сетчатки (например, каротиноиды) [16]. Накапливающиеся клинические данные свидетельствуют о возможной связи между характером питания и первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [17–21], хотя некоторые исследования не обнаружили этой корреляции [22, 23]. Так, было доказано, что недостаточность в рационе ретиноидов, витаминов В2 (рибофлавина) и С, несбалансированность состава полиненасыщенных жиров, а также снижение потребления определенных фруктов или овощей связаны с повышенным риском ПОУГ [18–21]. У пациентов с глаукомой наблюдается повышенная окислительная активность повреждения ДНК в клетках трабекулярной сети по сравнению с группой контроля [24], что коррелирует с параметрами ВГД [25], а повышенная цитотоксичность активных форм кислорода участвует в гибели ГКС [26]. Поэтому среди питательных веществ особый интерес представляют витамины с антиоксидантной активностью, поскольку они могут снизить окислительный стресс в патогенезе глаукомы [27, 28], который приводит к снижению глазного кровотока [29]. Витамины А, В9 (фолиевая кислота), С и Е, цинк и селен являются хорошо известными антиоксидантами и могут служить профилактикой возрастных нарушений зрения — не только глаукомы, но и катаракты, возрастной макулярной дегенерации [30, 31].

Роттердамское проспективное популяционное исследование (а также еще два более ранних исследования) показало, что низкий уровень потребления ретиноловых эквивалентов и витамина В1 (тиамина), по-видимому, увеличивает риск возникновения ПОУГ [19, 22, 32], хотя исследования, посвященные переломам вследствие остеопороза у пациентов с глаукомой, не обнаружили никакой связи между витамином В1 и ПОУГ [17, 33], однако в ходе исследования J.A. Giacconi et al. (2012) была выявлена связь между содержанием витамина В2 (рибофлавина) и ПОУГ [33].

Группой ученых было показано, что потребление ниацина (витамина В3) было связано с глаукомой, независимо от уровня ВГД, в частности, у пациентов с нормотензивной глаукомой (НТГ, или глаукома нормального давления, ГНД). Ученые обратили внимание на тот факт, что НТГ чаще

встречается в Азии, тогда как глаукома высокого давления чаще встречается в западных странах, что может быть связано с отличающимся в разных регионах характером питания. У лиц с НТГ было обнаружено достоверное снижение потребления ниацина среди питательных веществ. Авторы предполагают возможность того, что правильное консультирование по диете может быть другим изменяемым фактором при глаукоме, помимо ВГД, особенно среди пациентов с НТГ [34].

Недавнее исследование P.A. Williams et al. (2017) установило, что пероральное введение витамина В3 (никотиновой кислоты, ниацина) оказывает выраженное нейропротекторное действие (табл. 1), защищает ГКС у пожилых мышей с хронической глазной гипертензией, модулирует митохондриальную устойчивость. Авторы подчеркивают уязвимость нейрональной ткани к митохондриальной дисфункции по мере старения организма, повышение ее подверженности окислительному стрессу и защитную роль ниацина в этих процессах [35]. На модели нарушения мозгового кровоснабжения у животных лечение ниацином (никотиновой кислотой) способствовало синаптической пластичности и росту аксональных отростков, восстановлению функций митохондрий в клетках головного мозга и предотвращало снижение когнитивных функций. Исследование X. Cui et al. (2010) показало, что мозговой нейротрофический фактор, воздействие на рецепторы киназы B, по-видимому, участвуют в нейропротективных эффектах, вызванных ниацином после инсульта [36]. А известно, что нарушение аксонального транспорта нейротрофических факторов является также одним из основных механизмов развития глаукомы [3]. Следовательно, данные механизмы при лечении ниацином могут снизить риск прогрессирования глаукомы. R.E. Karlon et al. (2014) сообщили, что потребление ниацина положительно коррелировало с улучшением состояния сосудистого эндотелия и снижением окислительного стресса [37].

Напомним, что ниацин включает два витамера: никотиновую кислоту и никотинамид, дающие начало коферментным формам никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP). Два кофермента необходимы для окислительных реакций, важных для выработки энергии, но они также являются субстратами для ферментов, участвующих в нередокс-сигнальных путях, регулируя таким образом биологические функции, включая экспрессию генов, прогрессирование клеточного цикла, репарацию ДНК и гибель клеток. В центральной нервной системе (ЦНС) витамин В3 уже давно признан ключевым медиатором развития и выживания нейронов, в литературе особое внимание уделяется нейропротекторной роли ниацина и его производных, а также его участию в нейродегенеративных заболеваниях (болезни

Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона) и других невропатологических состояниях (ишемические и травматические повреждения, головная боль и психические расстройства). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что никотиновая кислота оказывает существенное противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие в различных клетках и тканях [38], таким образом будучи потенциально полезной при разных патологических состояниях, особенно связанных с процессами старения [39–41]. Никотинамид также противодействует амилоидной токсичности и образованию активных форм кислорода, а его биодоступности принадлежит решающая роль для нормального функционирования нейронов и профилактики процессов нейродегенерации [42].

Сосудистая теория патогенеза глаукомы указывает, что недостаточное или нестабильное кровоснабжение является ключевым фактором, способствующим развитию и прогрессированию глаукомы [43]. Так, при НТГ такие сосудистые факторы, как кровоизлияние на диске зрительного нерва (ДЗН), наличие мигрени в анамнезе, были факторами риска развития глаукомы [44]. У пациентов с НТГ сообщалось о нарушении функции эндотелиальных клеток сосудов [45, 46]. Следовательно, улучшение функции эндотелиальных клеток сосудов, вызванное ниацином, может снизить риск прогрессирования открытоугольной глаукомы.

В литературе описаны клинические случаи положительного эффекта применения витаминов группы В у пациентов с оптическими невропатиями. Витамин В6 (пиридоксин) участвует в метаболизме нейротрансмиттеров (в частности, допамина, норадреналина, серотонина и ацетилхолина), и его дефицит может быть вовлечен во многие расстройства центральной нервной системы (ЦНС), такие как паркинсонизм и хорея Хантингтона [47], а также нарушения функций зрительного нерва. Роль пиридоксина и фолиевой кислоты в патогенезе оптической невропатии давно описана [48], и подчеркивается связь между невритом зрительного нерва и дефицитом пиридоксина [49]. В литературе описан случай применения вит. В6 и В9 у 43-летнего мужчины с НТГ и прогрессирующим ухудшением полей зрения, несмотря на двухмесячную гипотензивную терапию. У пациента были выявлены сенсорные, вкусовые и слуховые нарушения, а также депрессия, вызванные дефицитом пиридоксина и фолиевой кислоты (по причине несбалансированной диеты, состоящей преимущественно из продуктов быстрого приготовления). На фоне терапии пиридоксином и фолиевой кислотой наблюдалась нормализация параметров компьютерной периметрии. В связи с этим авторы подчеркивают необходимость оценки (наряду с офтальмологическим статусом) общесоматического состояния пациентов [50]. Следует отметить, что дефицит фолиевой

кислоты сам по себе может привести к развитию дегенерации зрительного нерва [51–56]. Как подтверждение, специфическая терапия с пролонгированной ежедневной добавкой фолиевой кислоты вызывает клиническое улучшение, в конечном итоге приводит к полному выздоровлению при неврите зрительного нерва [47]. При этом дегенерация зрительного нерва сильно влияет на контрастную чувствительность и приводит к отчетливому снижению силы и скорости поступающего сигнала в корковые зрительные области мозга, не влияя непосредственно на возбудимость и функциональные свойства корковых нейронов. На фоне дефицита В9 было обнаружено выраженное снижение контрастной чувствительности, а также заметное увеличение латентности нейрональных ответов по данным электрофизиологических исследований. Длительные ежедневные добавки фолата привели к значительному восстановлению функции, которое авторы связывают с ремиелинизацией частично утративших оболочку нервных волокон [57]. Очевидно, что неврит зрительного нерва на фоне дефицита фолиевой кислоты чаще всего встречается у пациентов, чей дефицит питательных веществ касается всего комплекса В и/или в связи с употреблением алкоголя и/или табака, таким образом препятствуя полному пониманию особенной роли фолиевой кислоты в развитии повреждения зрительного нерва.

Важным является тот факт, что фолиевая кислота и витамин В12 необходимы для метаболизма гомоцистеина. Поэтому недостаток этих витаминов вызывает повышение в крови гомоцистеина, вызывающего окислительный стресс и апоптоз ГКС, и кроме того, усиливающего атеросклеротические проявления — одну из основных причин сосудистых заболеваний (таких, как инфаркт миокарда и инсульт) [58]. О повышенных уровнях гомоцистеина в водянистой влаге и плазме у пациентов с ПОУГ сообщалось в ряде исследований [59]. Снижение уровня витаминов В6, В9, а также В12 (цианокобаламина) связано с повышенным уровнем гомоцистеина у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) [59], а пациенты с ПЭГ демонстрируют высокую распространенность гипергомоцистеинемии [60]. Прием витамина В9 может снизить риск ПЭГ, вероятно, путем снижения уровня гомоцистеина [61]. Таким образом, фолиевая кислота и пиридоксин оказывают положительное влияние и на глазной кровоток, снижая уровень гомоцистеина, и их прием показал улучшение гемодинамических показателей головки зрительного нерва [50]. Фолат и витамин В12 необходимы для поддержания нормальных биохимических процессов в нервной ткани, репарации и синтеза ДНК [62]. В литературе также часто сообщается о случаях оптических невропатий также ввиду дефицита витамина В12 [56, 63–73], наряду с упомянутыми выше фолиевой кислотой и витамином В6 [53–55, 73].

Витамин В12 играет важную роль в организме, участвуя в синтезе ДНК, метаболизме белка, эритропоэзе, функционировании нейрональных связей. Дефицит В12 становится все более актуальной проблемой ввиду сниженного его поступления у пожилых людей, больных сахарным диабетом, у вегетарианцев. Согласно статистике, пожилых людей становится все больше из-за увеличения продолжительности жизни, заболеваемость сахарным диабетом тоже увеличивается, что приводит к дефициту витаминов. Так, распространенность недостаточности питания разной степени тяжести среди лиц в возрасте 60–74 лет, имеющих полиморбидные состояния, составляет 10–20%, а среди пациентов старше 75 лет — около 40% [74]. Развитие нарушений питания может быть связано с различными факторами, что ухудшает качество жизни и функциональный статус пациентов пожилого и старческого возраста. Так, дефицит витаминов В2, В3, В6, В12 приводит к снижению слуха, снижению вкуса и чувствительности к запахам, снижению когнитивных функций, головным болям, бессоннице и депрессии. Кроме того, отмечается увеличенное выведение витаминов с почками при сахарном диабете [75] или уменьшение всасывания В12 при приеме, например, метформина, бигуанидов (гипогликемических препаратов), блокаторов протонной помпы, H2-гистаминоблокаторов, антибиотиков. Возможно, все более распространенный дефицит витамина В12 — это одна из причин более быстрой потери зрения при глаукоме на фоне сахарного диабета. В зарубежной литературе описан случай бессимптомной недостаточности вит. В12 у пациента с диабетической ретинопатией, обнаруженной в ходе рутинного фотодокументирования при выполнении скринингового исследования. У него был выявлен значительный дефицит витамина В12, который, по мнению авторов, явился причиной невропатии зрительного нерва. После заместительной терапии зрительные функции и состояние ДЗН нормализовались [68]. Дефицит В12 следует учитывать во всех случаях оптической невропатии, т.к. раннее вмешательство (в виде заместительной терапии) может предотвратить необратимую потерю зрения и атрофию зрительного нерва [76]. Было обнаружено, что очищенный от кобаламина супероксид в нервных клетках *in vitro* значительно уменьшает выброс супероксида ГКС и приводит к увеличению выживаемости этих клеток. Таким образом, кобаламин может функционировать как эндогенный нейротрофактор для ГКС через механизм, связанный с супероксидом. Интересной находкой было то, что пациенты с дефицитом витамина В12 имеют более тонкий слой нервных волокон сетчатки по сравнению с контролем. Это истончение коррелирует с уровнями витамина В12 в плазме [77]. Витамин В12 также действует как кофактор в цикле Кребса, и при его дефиците наблюдается истощение АТФ,

могут повреждаться чувствительные папилломакулярные пучки волокон, которые имеют высокий метаболический спрос, в результате чего наступает атрофия зрительного нерва. Витаминные добавки, содержащие цианокобаламин, уменьшают окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) как у здоровых людей, так и у пациентов с коронарной недостаточностью [78]. Добавка кобаламина также полезна при лечении многих воспалительных заболеваний, и накапливаются доказательства того, что кобаламин может защищать от патологий, связанных с окислительным стрессом [79–85]. Как отмечалось выше, дефицит витамина В12 отрицательно коррелирует с когнитивными функциями у здоровых пожилых людей. Симптомы включают медленное мышление, ухудшение памяти, дефицит внимания и слабоумие, его прием позволяет улучшить когнитивные функции.

В патогенезе глаукомы большую роль играет окислительный стресс, провоцирующий воспалительную реакцию. Хронически повышенный уровень окислительного стресса приводит к выработке провоспалительных цитокинов. Затем следует косвенная митохондриальная дисфункция и активация провоспалительного каскада с последующим образованием повреждающих активных форм кислорода [86]. Воспаление, которое является реакцией организма на ишемическую травму, играет важную роль в патогенезе глаукомы, т.к. оно может быть напрямую связано с повышением ВГД и ишемией с последующей потерей ГКС [87], как следствие того, что провоспалительные цитокины вызывают проапоптотические реакции в ГКС [88]. В этой связи нейропротекция и нейрогенерация являются потенциально важными терапевтическими направлениями в лечении глаукомы [89], т.к. данное лечение конкретно направлено на молекулярные пути повреждения ГКС, а не на причины, в результате которых происходит это повреждение. Следовательно, любые соединения, которые предотвращают или замедляют процессы, вызывающие апоптоз, такие как: ишемия, окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, эксайтотоксичность, нарушение аксонального транспорта и потеря нейротрофинов, обеспечивают прямую нейропротекцию, тогда как снижение ВГД обеспечивает косвенную нейропротекцию. Оптимальным в этом отношении является применение пищевых добавок, содержащих, наряду с витаминами А, С и Е, каротиноиды, еще и витамины группы В.

Одна добавка, содержащая форсколин, рутин и витамины В1, В2, продается в Италии как антиглаукомный нутрицевтик и имеет комбинированный механизм действия. Форсколин является основным веществом, снижающим ВГД. В открытом неконтролируемом исследовании данного нутрицевтика было продемонстрировано снижение ВГД сверх того, что достигается при местном снижении ВГД

примерно на 20% от первоначальных значений после 40 дней приема добавки [90], а в последующем открытом исследовании ВГД уменьшилось с исходного уровня в 15,6 мм рт.ст. до 14,6 мм рт.ст. спустя 2 месяца приема добавки и оставалось на этом уровне через 6 месяцев приема [91]. Хотя и кратковременное, небольшое снижение ВГД у пациентов с клинически хорошо контролируемым ВГД предполагает благотворное влияние этой пищевой добавки при глаукоме. Еще одно открытое исследование эффекта данного нутрицевтика на ВГД, но у пациентов с глаукомой на максимальном гипотензивном режиме, планируемых на фильтрационную хирургию, с уровнем ВГД до 41 мм рт. ст., показало значительное снижение ВГД на 10% после первой же недели лечения, причем наибольшее снижение наблюдалось в подгруппе участников с самым высоким базовым уровнем офтальмотонуса на момент регистрации. Было обнаружено, что прием нутрицевтика вызывает значительное прогрессивное улучшение амплитуды паттерн-ЭРГ через 4 и 6 месяцев [92].

M.G. Mutolo et al. (2016) исследовали последствия применения другой пищевой добавки при глаукоме, также содержащей форсколин, но в сочетании с гомотаурином, карнозином, витаминами В1, В2, В6 и В12, магнием, на ВГД 22 пациентов с ПОУГ. Оценивали ее влияние на ВГД в нескольких исследованиях и компенсацию ВГД в течение 1 года. Значительное дальнейшее снижение ВГД и снижение его колебаний у получавших лечение становились значимыми спустя 9 месяцев относительно контрольной группы. Снижение офтальмотонуса достигало 1,9 мм рт.ст. на сроке в 12 месяцев. Наблюдалось существенное улучшение амплитуды паттерн-ЭРГ через 6, 9 и 12 месяцев; фовеальная чувствительность, измеренная с помощью технологии удвоения частоты, достоверно повышалась через 12 месяцев [93]. Авторы приписывают наблюдаемые эффекты нутрицевтика к синергетическому действию его основных активных ингредиентов.

Таким образом, существует значимое теоретическое обоснование для применения нутрицевтиков, в частности, содержащих витамины группы В, при глаукоме. Такие добавки доступны, имеют низкую стоимость и демонстрируют хороший профиль безопасности. Использование нутрицевтической терапии в дополнение к традиционным гипотензивным препаратам может дать преимущества без значительных затрат или побочных эффектов. Хотя нет консенсуса среди врачей относительно нутрицевтических добавок при глаукоме, перекрестное исследование, проведенное в Канаде, показало, что примерно 1 из 9 пациентов с глаукомой уже использует травяные и пищевые добавки [94]. Требуются дополнительные научные исследования с надежной доказательной базой для оценки роли пищевых добавок в качестве вспомогательного

Таблица 1. Обзор влияния витаминов на орган зрения / Table 1. Overview of how the vitamins influence the eye

Витамин Vitamin	Химическое название Vitamin chemical name	Замечания Notes	Влияние на орган зрения Influence on the eye
А	Ретинол Retinol (A)	В активной форме доступен для организма <i>In the body available in active form</i>	Важен для родопсина (фототрансдукция) и защищает от свободных радикалов, действует как антиоксидант <i>Important for rhodopsin (phototransduction) and protects against free radicals, acts as an antioxidant</i>
		В качестве предшественников (провитаминов) должен быть метаболитирован в активную форму <i>As precursors (provitamins) must be metabolized into active form</i>	Важен для родопсина (фототрансдукция), и защищает от свободных радикалов, действует как антиоксидант <i>Important for rhodopsin (phototransduction) and protects against free radicals, acts as an antioxidant</i>
В-группа B vitamins	Тиамин Thiamin (B1)	Некоторые флавоноиды могут антагонизировать витамин В1 <i>Certain flavonoids can antagonize vitamin B1</i>	Служат коферментами в катаболизме аминокислот, карбоксилазы, делении и росте клеток, синтезе и репарации ДНК в каждой клетке организма <i>Act as coenzymes in catabolism of aminoacids, carboxylase, cell division and growth, synthesis and repair of DNA in each cell of the body</i>
	Рибофлавин Riboflavin (B2)	Первичная коферментная форма витамина В6 <i>Primary coenzymatic form of vitamin B6</i>	Применяется при лечении эктазии роговицы для укрепления коллагена роговицы. Его также можно использовать для профилактики мигрени — потенциального фактора риска развития глаукомы <i>Used in treatment of corneal ectasia and for strengthening of corneal collagen. It can also be used for prevention of migraines — potential risk factor of glaucoma</i>
	Ниацин Niacin (B3)	Может быть преобразован в никотинамид, который является еще одной формой витамина В3 <i>Can be transformed into nicotinamide — another form of vitamin B3</i>	Участвует в вазодилатации, в частности, артериол сетчатки. Улучшает эндотелиальную функцию <i>Participates in vasodilation, particularly of retinal arterioles. Improves endothelial function</i>
	Пиридоксин Pyridoxin (B6)	Диетически витамин В6 нельзя использовать без витамина В2 (рибофлавина) <i>In the diet, B6 vitamin should be only consumed together with B2 (riboflavin)</i>	Участвует в синтезе нейромедиаторов. Играет роль в лечении дегенеративных заболеваний сосудистой оболочки и сетчатки. <i>Participates in synthesis of neurotransmitters. Plays a role in treatment of degenerative diseases of the choroid and retina</i>
	Фолиевая кислота Folate (B9)	Синтетическая форма, используемая в пищевых добавках и пищевой промышленности, называется фолиевой кислотой <i>Its synthetic form used in food supplements and the food industry is called folic acid</i>	В сочетании с витамином В12 он снижает уровень гомоцистеина, который вызывает повреждение сосудов, изменения в ремоделировании внеклеточного матрикса и гибель нейронов <i>Together with vitamin B12 decreases level of homocysteine, which damages vessels, causes changes in remodeling of extracellular matrix, as well as neuron death</i>
	Кобаламин Cobalamin (B12)	Должен потребляться в сочетании с фолиевой кислотой и железом <i>Must be consumed only together with folic acid and iron</i>	Кофермент участвует в метаболизме каждой клетки организма. Дефицит может привести к повышению уровня гомоцистеина, оптической нейропатии и необратимому повреждению нервной системы <i>Coenzyme participating in metabolism of each cell in the body. Deficit can lead to increased level of homocysteine, optic neuropathy and irreversible damage of the nervous system</i>

Основные источники <i>Main sources</i>	Богатые пищевые источники <i>Rich food sources</i>
Продукты животного происхождения <i>Products of animal origin</i>	Печень, яйца, сыр, масло, темные зеленые овощи (шпинат) и морковь <i>Liver, eggs, cheese, butter, dark green vegetables (spinach), carrots</i>
Продукты растительного происхождения <i>Products of plant origin</i>	Овощи и фрукты с оранжевыми пигментами (каротиноиды) <i>Vegetables and fruits with orange pigments (carotenoids)</i>
Продукты животного/растительного происхождения <i>Products of animal or plant origin</i>	Дрожжевой экстракт, злаковые зерна (особенно во внешнем слое зерна и в зародыше), мясо (свинина), орехи, горох и бобы <i>Yeast extract, cereal grains (especially in the superficial layer of grains and in seeds), meat (pork), nuts, peas and beans</i>
Продукты животного/растительного происхождения <i>Products of animal or plant origin</i>	Молоко, сыр, яйца, зеленые листовые овощи, миндаль и грибы <i>Milk, cheese, eggs, green leafy vegetables, almonds, mushrooms</i>
Продукты животного/растительного происхождения <i>Products of animal or plant origin</i>	Рыба, финики, орехи и злаки <i>Fish, dates, nuts and cereals</i>
Продукты животного/растительного происхождения <i>Products of animal or plant origin</i>	Мясо (свинина), бананы, нут, картофель и фисташки <i>Meat (pork), bananas, chickpeas, potatoes, pistachios</i>
Продукты растительного происхождения <i>Products of plant origin</i>	Зерновые культуры (особенно в наружном слое зерна и в зародыше), темно-зеленые листовые овощи, орехи, горох и фасоль <i>Cereal crops (especially in the superficial layer of grains and in seeds), dark-green leafy vegetables, nuts, peas and wild beans</i>
Продукты животного происхождения <i>Products of animal origin</i>	Рыба, красное мясо, яйца и сыр <i>Fish, red meat, eggs, cheese</i>



Таблица 1. Продолжение / Table 1. Continuation

Витамин Vitamin	Химическое название Vitamin chemical name	Замечания Notes	Влияние на орган зрения Influence on the eye
C	Аскорбиновая кислота <i>Ascorbic acid</i>	Окисленная форма витамина С восстанавливается глутатионом, который помогает поддерживать витамин С в восстановленной (активной) форме <i>Oxidized form of vitamin C, restored by glutathione, which helps support vitamin C in the restored (active) form</i>	Ферментативный кофактор для синтеза коллагена и очень эффективный в удалении активных форм кислорода, является важным неферментативным антиоксидантом <i>Enzymatic cofactor for synthesis of collagen and very effective in removal of active forms of oxygen, is an important non-fermentative antioxidant</i>
D	Холекальциферол <i>Cholecalciferol</i>	Наиболее важным подтипом у человека является витамин D3. В печени витамин D превращается в 25-гидроксивитамин D, который используется в качестве биомаркера <i>The subtype most important for humans is vitamin D3. In the liver vitamin D transforms into 25-hydroxyvitamin D, which is used as a biomarker</i>	Отвечает за всасывание в кишечнике нескольких минералов, включая кальций, железо, магний и цинк <i>Responsible for absorption of several minerals in the intestinal tract, including calcium, iron, magnesium and zinc</i>
E	Токоферол <i>Tocopherol</i>	Избыток витамина Е может привести к дефициту витамина К, что приводит к кровотечениям <i>Surplus of vitamin E can cause deficit of vitamin K, which leads to hemorrhages</i>	Играет роль в окислении липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и предотвращает образование повреждающих свободных радикалов. Рассматривается как важный антиоксидант. Дефицит может привести к периферической нейропатии и ретинопатии <i>Plays a role in oxidation of low-density lipopeptides (LDLp) and prevents formation of damaging free radicals. Considered an important antioxidant. Deficit can cause peripheral neuropathy and retinopathy</i>

лечения глаукомы. Что касается витаминов группы В (а именно В1, В2, В3, В6, В9 и В12), то девятнадцать исследований сообщили о связи уровня этих витаминов в крови с глаукомой. В то же время есть данные об отсутствии существенных различий в уровнях витамина В6 в плазме или уровней В9, В12 в сыворотке у пациентов с ПОУГ по сравнению с контролем [59, 95–99]. Исследования эти имеют свои ограничения, потому как сложно выявить четкую взаимосвязь количественного определения уровня витаминов в крови и сыворотке с выраженностью патологического процесса и определить роль недостатка того или иного вещества в развитии патологического процесса. Данные клинических исследований противоречивы, однако накопленных знаний достаточно, чтобы оценить значимую роль витаминов группы В в функционировании нервной ткани, в аспекте глаукомы это актуально для сохранения и улучшения состояния зрительного нерва, т.к. глаукома — прежде всего нейродегенеративное заболевание.

Хороший эффект у пациентов с глаукомой оказывает витамин А, т.к. он защищает конъюнктиву и снимает сухость глаз у пациентов с глаукомой, вызванную длительным применением глазных капель, снижающих ВГД [100].

Относительно влияния диетического потребления витамина С на течение глаукомного процесса данные исследований противоречивы. Два исследования обнаружили значительное защитное действие витамина С при ПОУГ [21, 33]. Однако другие не нашли связи между витамином С и ПОУГ [17, 19, 22]. Важным источником витамина С являются зеленые листовые овощи. Несколько исследований предоставили доказательства связи этих продуктов с более благоприятным течением глаукомы [17, 33]. S.Y. Wang et al. (2013) предположили, что дополнительное потребление витамина С связано с уменьшением риска глаукомы [21]. Что касается ГНД, только одно японское исследование показало, что более низкие уровни витамина С в сыворотке крови коррелируют с повышенным риском развития

Основные источники
Main sources

Продукты растительного происхождения
Products of plant origin

Солнечный свет
Sunlight

Продукты растительного происхождения
Products of plant origin

Богатые пищевые источники
Rich food sources

Перец, зеленые листовые овощи и многие фрукты (киви, клубника, апельсины, гуава и папайя)
Pepper, green leafy vegetables and various fruits (kiwis, strawberries, oranges, guavas, papayas)

Грибы, печень трески, рыба и злаки
Mushrooms, cod liver, fish, cereals

Орехи (особенно миндаль), подсолнечное масло и семена, авокадо и темно-зеленые листовые овощи
Nuts (especially almonds), sunflower oil and seeds, avocados, dark-green leafy vegetables

ГНД [101]. Авторы предположили, что глутамат-стимулированное высвобождение витамина С может снизить окислительный стресс, вызванный глутаматной эксайтотоксичностью, и уменьшить дегенерацию ГКС [101]. Витамин С участвует в нейтрализации свободных радикалов, регулирует восстановление зрительных пигментов. В метааналитическом исследовании о взаимосвязи содержания витаминов и глаукомы было выявлено, что потребление витаминов А и С оказывает благоприятное воздействие на течение глаукомного процесса [102].

Исследования, посвященные выявлению взаимосвязи глаукомного процесса с уровнем витамина D, ее не обнаружили [33, 103, 104]. В исследованиях, посвященных потреблению витамина Е и его связи с ПОУГ также не выявили существенных взаимосвязей [17, 19, 21–33]. Хотя известно, что витамин Е оказывает вазорегуляторное действие через протеинкиназу С [105], которая вместе с активацией системы Rho/ROCK, как полагают, является основным фактором, вызывающим отток водянистой

влаги посредством релаксации клеток трабекулярной сети [106]. Витамин Е обладает антиоксидантными свойствами, способствующими защите мембран клеток, препятствует повышенной ломкости и проницаемости капилляров.

В табл. 1 представлен обзор влияния витаминов на орган зрения.

В последнее время во всем мире отмечается повышенный интерес к применению нутрицевтиков при глаукоме, поскольку существует вероятность того, что они могут положительно влиять на некоторые факторы риска и патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития глаукомы, и могут оказаться ценным дополнением к базовой терапии данного заболевания.

Существует большое многообразие нутрицевтиков, назначаемых при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. В России появилась новая биологически активная добавка к пище — Визлея, в состав которой входит комплекс необходимых каротиноидов (лютеин, зеаксантин), троксерутин, витамины С, Е,

группы В (В1, В2, В3, В6, В9, В12), микроэлементы и омега-3 незаменимые жирные кислоты. Таким образом, данный нутрицевтик отличается сбалансированным содержанием комплекса витаминов и минералов, в частности, витаминов группы В.

Витамины группы В участвуют в синтезе нейротрансмиттеров (в частности, допамина, норадреналина, серотонина и ацетилхолина), необходимы для регенерации аксонов, важны для нормального функционирования нейронов сетчатки, помогая обеспечивать косвенную нейропротекцию, способствуют улучшению состояния сосудистого эндотелия и снижению окислительного стресса.

Особенная роль в антиоксидантной защите сетчатки принадлежит макулярным пигментам (каротиноидам) — лютеину и зеаксантину. Благодаря абсорбции ими коротковолновой части синего цвета происходит снижение концентрации в пигментном слое и мембране Бруха свободных радикалов и уменьшение воздействия на сетчатку окислительного стресса. Лютеин и зеаксантин при длительном применении (более 4 мес.) накапливаются в организме, создается их высокая концентрация в сетчатке (приводящая к увеличению плотности макулярного пигмента), что способствует профилактике/замедлению прогрессирования дистрофических изменений сетчатки и улучшению зрительных функций.

Содержащийся в Визлее троксерутин — флавоноид (производное рутина), выделяемый из софоры японской (*Sophora japonica*), участвует в окислительно-восстановительных процессах, обладает антиоксидантной активностью. Троксерутин уменьшает окисление липидов, защищает клетки от повреждения свободными радикалами, помогает стабилизировать клеточные мембраны, что замедляет разрушение клеток кровеносных сосудов, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров глазного дна. В состав биологически активной добавки к пище Визлея кроме троксерутина входят витамины Е и С, микроэлементы селен, цинк, магний и медь, которые взаимодополняют друг друга,

являясь естественными антиоксидантами, дополнительно способствуют укреплению кровеносных сосудов.

Таким образом, применение данного нутрицевтика является обоснованным у пожилых пациентов с глаукомой и будет способствовать не только профилактике нейродегенеративных процессов в тканях глаза, но и улучшению функциональной активности зрительного анализатора и сетчатки, стабилизации и улучшению центрального и периферического зрения, что может быть связано с правильно подобранной комбинацией компонентов и их дозировками, которые дополняют действия друг друга и усиливают эффекты воздействия на клетки за счет синергизма.

В настоящее время нет убедительных доказательств в поддержку гипотезы о том, что на глаукомный процесс напрямую оказывает влияние уровень витаминов, т.к. их концентрация в крови зависит от очень многих факторов, включающих их всасывание (термическая обработка пищевых продуктов, состояние желудочно-кишечного тракта), образ жизни (например, курение, физические упражнения, хроническое воспаление — факторы, которые могут уменьшить уровни витаминов), генетические особенности. Но существуют убедительные теоретические обоснования и клинические доказательства положительного эффекта пищевых добавок в качестве дополнительной терапии при глаукоме. Мы знаем о том, что глаукома — нейродегенеративное заболевание, и о положительной роли витаминов группы В на функционирование нервной ткани, однако не всегда применяем эти знания на практике, нередко ограничиваясь назначением пациентам с глаукомой лишь гипотензивной терапии. В то время как назначение препаратов группы В позволит не только улучшить прогноз в отношении глаукомной оптической нейропатии, но и улучшить настроение, когнитивные функции у пациентов, повысив качество их жизни. Однако очевидно, что необходимы дальнейшие качественные исследования для оценки роли пищевых добавок при глаукоме.

Литература

1. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11):844–851. doi.org/S0042-96862004001100009
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262–267. doi.org/10.1136/bjo.2005.081224
3. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA.* 2014; 311(18):1901–1911. doi:10.1001/jama.2014.3192
4. Heijl A., Bengtsson B., Chauhan B.C., Lieberman M.F. et al. A comparison of visual field progression criteria of 3 major glaucoma trials in early manifest glaucoma trial patients. *Ophthalmology.* 2008; 115(9):1557–1565. doi:10.1016/j.ophtha.2008.02.005
5. Gillespie B.W., Musch D.C., Guire K.E., Mills R.P., Lichter P.R., Janz N.K., Wren P.A.; CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) Study Group. The collaborative initial glaucoma treatment study: Baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(6):2613–2620. doi:10.1167/iov.02-0543

References

1. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11):844–851. doi.org/S0042-96862004001100009
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262–267. doi.org/10.1136/bjo.2005.081224
3. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA.* 2014; 311(18):1901–1911. doi:10.1001/jama.2014.3192
4. Heijl A., Bengtsson B., Chauhan B.C., Lieberman M.F. et al. A comparison of visual field progression criteria of 3 major glaucoma trials in early manifest glaucoma trial patients. *Ophthalmology.* 2008; 115(9):1557–1565. doi:10.1016/j.ophtha.2008.02.005
5. Gillespie B.W., Musch D.C., Guire K.E., Mills R.P., Lichter P.R., Janz N.K., Wren P.A.; CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) Study Group. The collaborative initial glaucoma treatment study: Baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(6):2613–2620. doi:10.1167/iov.02-0543

6. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., LeBlanc R.P., Lesk M.R., Trope G.E.; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian glaucoma study: risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(8):1030–1036. doi:10.1001/archophth.126.8.1030
7. Adatia F.A., Damji K.F. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2005; 51(9):1229–1237.
8. Bagnis A., Papadia M., Scotto R., Traverso C.E. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011; 16(2):293–307. doi:10.1517/14728214.2011.563733
9. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126(4):498–505. doi:10.1016/s0002-9394(98)00272-4
10. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1268–1279. doi:10.1001/archophth.120.10.1268
11. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134(4):499–512. doi:10.1016/s0002-9394(02)01659-8
12. Morrone L.A., Rombola L., Adornetto A., Corasaniti M.T., Russo R. Rational basis for nutraceuticals in the treatment of glaucoma. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 16(7):1004–1017. doi:10.2174/1570159X15666171109124520
13. Soto I., Howell G.R. The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4(8): a017269. doi:10.1101/cshperspect.a017269
14. Križaj D., Ryskamp D.A., Tian N., Tezel G., Mitchell C.H., Slepak V.Z., Shestopalov V.I. From mechanosensitivity to inflammatory responses: new players in the pathology of glaucoma. *Curr Eye Res.* 2014; 39(2):105–119. doi:10.3109/02713683.2013.836541
15. Yuan L., Neufeld A.H. Tumor necrosis factor-alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia.* 2000; 32(1):42–50.
16. Stringham J.M., Snodderly D.M. Enhancing performance while avoiding damage: a contribution of macular pigment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9):6298–6306. doi:10.1167/iovs.13.12365
17. Coleman A.L., Stone K.L., Kodjebacheva G., Yu F., Pedula K.L., Ensrud K.E., Cauley J.A., Hochberg M.C., Topouzis F., Badala F., Mangione C.M.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(6):1081–1089. doi:10.1016/j.ajo.2008.01.022
18. Kang J.H., Pasquale L.R., Willett W.C., Rosner B.A., Egan K.M., Faberowski N., Hankinson S.E. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5):755–764. doi:10.1093/ajcn/79.5.755
19. Ramdas W.D., Wolfs R.C., Kiefte-de Jong J.C., Hofman A., de Jong P.T., Vingerling J.R., Jansoni N.M. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(5):385–393. doi:10.1007/s10654-012-9672-z
20. Renard J.P., Rouland J.F., Bron A., Sellem E., Nordmann J.P., Baudouin C., Denis P., Villain M., Chaine G., Colin J., de Pourvoirville G., Pinchinat S., Moore N., Estephan M., Delcourt C. Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(6):505–513. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02356.x
21. Wang S.Y., Singh K., Lin S.C. Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye (Lond).* 2013; 27(4):487–494. doi:10.1038/eye.2013.10
22. Kang J.H., Pasquale L.R., Willett W., Rosner B., Egan K.M., Faberowski N., Hankinson S.E. Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(4):337–346. doi:10.1093/aje/kwg167
23. Li S., Li D., Shao M., Cao W., Sun X. Lack of association between serum vitamin B6, vitamin B12, and vitamin D levels with different types of glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9(6):636. doi:10.3390/nu9060636
24. Izzotti A., Saccà S.C., Cartiglia C., De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.* 2003; 114(8):638–646. doi:10.1016/s0002-9343(03)00114-1
25. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., Capris P., Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(4):458–463. doi:10.1001/archophth.123.4.458
6. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., LeBlanc R.P., Lesk M.R., Trope G.E.; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian glaucoma study: risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(8):1030–1036. doi:10.1001/archophth.126.8.1030
7. Adatia F.A., Damji K.F. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2005; 51(9):1229–1237.
8. Bagnis A., Papadia M., Scotto R., Traverso C.E. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011; 16(2):293–307. doi:10.1517/14728214.2011.563733
9. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126(4):498–505. doi:10.1016/s0002-9394(98)00272-4
10. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1268–1279. doi:10.1001/archophth.120.10.1268
11. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134(4):499–512. doi:10.1016/s0002-9394(02)01659-8
12. Morrone L.A., Rombola L., Adornetto A., Corasaniti M.T., Russo R. Rational basis for nutraceuticals in the treatment of glaucoma. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 16(7):1004–1017. doi:10.2174/1570159X15666171109124520
13. Soto I., Howell G.R. The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4(8): a017269. doi:10.1101/cshperspect.a017269
14. Križaj D., Ryskamp D.A., Tian N., Tezel G., Mitchell C.H., Slepak V.Z., Shestopalov V.I. From mechanosensitivity to inflammatory responses: new players in the pathology of glaucoma. *Curr Eye Res.* 2014; 39(2):105–119. doi:10.3109/02713683.2013.836541
15. Yuan L., Neufeld A.H. Tumor necrosis factor-alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia.* 2000; 32(1):42–50.
16. Stringham J.M., Snodderly D.M. Enhancing performance while avoiding damage: a contribution of macular pigment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9):6298–6306. doi:10.1167/iovs.13.12365
17. Coleman A.L., Stone K.L., Kodjebacheva G., Yu F., Pedula K.L., Ensrud K.E., Cauley J.A., Hochberg M.C., Topouzis F., Badala F., Mangione C.M.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(6):1081–1089. doi:10.1016/j.ajo.2008.01.022
18. Kang J.H., Pasquale L.R., Willett W.C., Rosner B.A., Egan K.M., Faberowski N., Hankinson S.E. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5):755–764. doi:10.1093/ajcn/79.5.755
19. Ramdas W.D., Wolfs R.C., Kiefte-de Jong J.C., Hofman A., de Jong P.T., Vingerling J.R., Jansoni N.M. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(5):385–393. doi:10.1007/s10654-012-9672-z
20. Renard J.P., Rouland J.F., Bron A., Sellem E., Nordmann J.P., Baudouin C., Denis P., Villain M., Chaine G., Colin J., de Pourvoirville G., Pinchinat S., Moore N., Estephan M., Delcourt C. Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(6):505–513. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02356.x
21. Wang S.Y., Singh K., Lin S.C. Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye (Lond).* 2013; 27(4):487–494. doi:10.1038/eye.2013.10
22. Kang J.H., Pasquale L.R., Willett W., Rosner B., Egan K.M., Faberowski N., Hankinson S.E. Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(4):337–346. doi:10.1093/aje/kwg167
23. Li S., Li D., Shao M., Cao W., Sun X. Lack of association between serum vitamin B6, vitamin B12, and vitamin D levels with different types of glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9(6):636. doi:10.3390/nu9060636
24. Izzotti A., Saccà S.C., Cartiglia C., De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.* 2003; 114(8):638–646. doi:10.1016/s0002-9343(03)00114-1
25. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., Capris P., Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(4):458–463. doi:10.1001/archophth.123.4.458

26. Ganapathy P.S., White R.E., Ha Y., Bozard B.R., et al. The role of N-methyl-Daspartate receptor activation in homocysteine-induced death of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(8):5515–5524. doi:10.1167/iov.10-6870
27. Engin K.N. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis.* 2009; 15:855–860.
28. Ritch R. Neuroprotection: Is it already applicable to glaucoma therapy? *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11(2):78–84. doi:10.1097/00055735-200004000-00002
29. Himori N., Kunikata H., Shiga Y., Omodaka K., Maruyama K., Takahashi H., Nakazawa T. The association between systemic oxidative stress and ocular blood flow in patients with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254(2):333–341. doi:10.1007/s00417-015-3203-z
30. Mares J.A. High-dose antioxidant supplementation and cataract risk. *Nutr Rev.* 2004; 62(1):28–32. doi:10.1111/j.1753-4887.2004.tb00003.x
31. Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2008; 22(6):751–760. doi:10.1038/eye.2008.100
32. Asregadoo E.R. Blood levels of thiamine and ascorbic acid in chronic open-angle glaucoma. *Ann Ophthalmol.* 1979; 11(7): 1095–1100.
33. Giaconi J.A., Yu F., Stone K.L., Pedula K.L., Ensrud K.E., Cauley J.A., Hochberg M.C., Coleman A.L.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. The association of consumption of fruits/vegetables with decreased risk of glaucoma among older African-American women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(4):635–644. doi:10.1016/j.ajo.2012.03.048
34. Jung K.I., Kim Y.C., Park C.K. Dietary niacin and open-angle glaucoma: the Korean national health and nutrition examination survey. *Nutrients.* 2018; 10(4):387. doi:10.3390/nu10040387
35. Williams P.A., Harder J.M., Foxworth N.E., Cochran K.E., Philip V.M., Porciatti V., Smithies O., John S.W. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science.* 2017; 355(6326):756–760. doi:10.1126/science.aal0092
36. Cui X., Chopp M., Zacharek A., Roberts C., Buller B., Ion M., Chen J. Niacin treatment of stroke increases synaptic plasticity and axon growth in rats. *Stroke.* 2010; 41:2044–2049. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589333
37. Kaplon R.E., Gano L.B., Seals D.R. Vascular endothelial function and oxidative stress are related to dietary niacin intake among healthy middle-aged and older adults. *J Appl Physiol (1985).* 2014; 116(2):156–163. doi:10.1152/jappphysiol.00969.2013
38. Graff E.C., Fang H., Wanders D., Judd R.L. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. *Metabolism.* 2016; 65(2):102–113. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.001
39. Kerr J.S., Adriaanse B.A., Greig N.H., Mattson M.P., Cader M.Z., Bohr V.A., Fang E.F. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci.* 2017; 40(3):151–166. doi:10.1016/j.tins.2017.01.002
40. Liu D., Pitta M., Jiang H., Lee J.H., Zhang G., Chen X., Kawamoto E.M., Mattson M.P. Nicotinamide forestalls pathology and cognitive decline in Alzheimer mice: evidence for improved neuronal bioenergetics and autophagy progression. *Neurobiol Aging.* 2013; 34(6):1564–1580. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.020
41. Wang X., Hu X., Yang Y., Takata T., Sakurai T. Nicotinamide mononucleotide protects against β -amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death. *Brain Res.* 2016; 1643:1–9. doi:10.1016/j.brainres.2016.04.060
42. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4):974. doi:10.3390/ijms20040974
43. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38:S3–S6. doi:10.1016/0039-6257(94)90041-8
44. Drance S., Anderson D.R., Schulzer M.; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(6):699–708. doi:10.1016/s0002-9394(01)00964-3
45. Henry E., Newby D.E., Webb D.J., O'Brien C. Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(8): 1710–1714.
46. Buckley C., Hadoke P.W., Henry E., O'Brien C. Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(2): 227–232. doi:10.1136/bjo.86.2.227
47. Ebadi M. Regulation and function of pyridoxal phosphate in CNS. *Neurochem Int.* 1981; 3(3–4):181–205. doi:10.1016/0197-0186(81)90001-2
26. Ganapathy P.S., White R.E., Ha Y., Bozard B.R., et al. The role of N-methyl-Daspartate receptor activation in homocysteine-induced death of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(8):5515–5524. doi:10.1167/iov.10-6870
27. Engin K.N. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis.* 2009; 15:855–860.
28. Ritch R. Neuroprotection: Is it already applicable to glaucoma therapy? *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11(2):78–84. doi:10.1097/00055735-200004000-00002
29. Himori N., Kunikata H., Shiga Y., Omodaka K., Maruyama K., Takahashi H., Nakazawa T. The association between systemic oxidative stress and ocular blood flow in patients with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254(2):333–341. doi:10.1007/s00417-015-3203-z
30. Mares J.A. High-dose antioxidant supplementation and cataract risk. *Nutr Rev.* 2004; 62(1):28–32. doi:10.1111/j.1753-4887.2004.tb00003.x
31. Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2008; 22(6):751–760. doi:10.1038/eye.2008.100
32. Asregadoo E.R. Blood levels of thiamine and ascorbic acid in chronic open-angle glaucoma. *Ann Ophthalmol.* 1979; 11(7): 1095–1100.
33. Giaconi J.A., Yu F., Stone K.L., Pedula K.L., Ensrud K.E., Cauley J.A., Hochberg M.C., Coleman A.L.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. The association of consumption of fruits/vegetables with decreased risk of glaucoma among older African-American women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(4):635–644. doi:10.1016/j.ajo.2012.03.048
34. Jung K.I., Kim Y.C., Park C.K. Dietary niacin and open-angle glaucoma: the Korean national health and nutrition examination survey. *Nutrients.* 2018; 10(4):387. doi:10.3390/nu10040387
35. Williams P.A., Harder J.M., Foxworth N.E., Cochran K.E., Philip V.M., Porciatti V., Smithies O., John S.W. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science.* 2017; 355(6326):756–760. doi:10.1126/science.aal0092
36. Cui X., Chopp M., Zacharek A., Roberts C., Buller B., Ion M., Chen J. Niacin treatment of stroke increases synaptic plasticity and axon growth in rats. *Stroke.* 2010; 41:2044–2049. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589333
37. Kaplon R.E., Gano L.B., Seals D.R. Vascular endothelial function and oxidative stress are related to dietary niacin intake among healthy middle-aged and older adults. *J Appl Physiol (1985).* 2014; 116(2):156–163. doi:10.1152/jappphysiol.00969.2013
38. Graff E.C., Fang H., Wanders D., Judd R.L. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. *Metabolism.* 2016; 65(2):102–113. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.001
39. Kerr J.S., Adriaanse B.A., Greig N.H., Mattson M.P., Cader M.Z., Bohr V.A., Fang E.F. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci.* 2017; 40(3):151–166. doi:10.1016/j.tins.2017.01.002
40. Liu D., Pitta M., Jiang H., Lee J.H., Zhang G., Chen X., Kawamoto E.M., Mattson M.P. Nicotinamide forestalls pathology and cognitive decline in Alzheimer mice: evidence for improved neuronal bioenergetics and autophagy progression. *Neurobiol Aging.* 2013; 34(6):1564–1580. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.020
41. Wang X., Hu X., Yang Y., Takata T., Sakurai T. Nicotinamide mononucleotide protects against β -amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death. *Brain Res.* 2016; 1643:1–9. doi:10.1016/j.brainres.2016.04.060
42. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4):974. doi:10.3390/ijms20040974
43. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38:S3–S6. doi:10.1016/0039-6257(94)90041-8
44. Drance S., Anderson D.R., Schulzer M.; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(6):699–708. doi:10.1016/s0002-9394(01)00964-3
45. Henry E., Newby D.E., Webb D.J., O'Brien C. Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(8): 1710–1714.
46. Buckley C., Hadoke P.W., Henry E., O'Brien C. Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(2): 227–232. doi:10.1136/bjo.86.2.227
47. Ebadi M. Regulation and function of pyridoxal phosphate in CNS. *Neurochem Int.* 1981; 3(3–4):181–205. doi:10.1016/0197-0186(81)90001-2

48. Miller N.R., Newman N.J. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
49. Albert D.M., Jakobiec F.A., Azar D.T., Gragoudas E.S. Principles and Practice of Ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company; 2000. doi:org/10.1016/S0039-6257(00)00166-1
50. Sugiyama T. Coexisting normal-tension glaucoma and deficiencies of folic acid and vitamin B6 (Pyridoxal). *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2015; 2:5. doi:10.23937/2378-346X/1410037
51. Chisholm I.A. Serum cobalamin and folate in the optic neuropathy associated with tobacco smoking. *Can J Ophthalmol.* 1978; 13:105–109.
52. Knox D.L., Chen M.F., Guilarte T.R., Dang C.V., Bumette J. Nutritional amblyopia: folic acid, vitamin B12, and other vitamins. *Retina.* 1982; 2(4):288–293.
53. Golnik K.C., Schaible E.R. Folate-responsive optic neuropathy. *J Neuro-ophthalmol.* 1994; 14(3):163–169.
54. Hsu C.T., Miller N.R., Wray M.L. Optic neuropathy from folic acid deficiency without alcohol abuse. *Ophthalmologica.* 2002; 216:65–67. doi:10.1159/000048300
55. de Silva P., Jayamanne G., Bolton R. Folic acid deficiency optic neuropathy: a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2:299. doi:10.1186/1752-1947-2-299
56. Kesler A., Pianka P. Toxic optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003; 3(5):410–414. doi:10.1007/s11910-003-0024-y
57. Santandrea E., Sani I., Morbioli G., Multari D., Marchini G., Chelazzi L. Optic nerve degeneration and reduced contrast sensitivity due to folic acid deficiency: a behavioral and electrophysiological study in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(15):6045–6056. doi:10.1167/iovs.18-24822
58. McCully K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(5):1563S–1568S. doi:10.1093/ajcn/86.5.1563S
59. Roedl J.B., Bleich S., Reulbach U., von Ahse N., Schlötzer-Schrehardt U., Rejdak R., Naumann G.O.H., Kruse F.E., Kornhuber J., Jünemann A.G.M. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm.* 2007; 114(4):445–450. doi:10.1007/s00702-006-0556-9
60. Xu F., Zhang L., Li M. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of pseudoexfoliation glaucoma: A meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250(7):1067–1074. doi:10.1007/s00417-011-1877-4
61. Kang J.H., Loomis S.J., Wiggs J.L., Willett W.C., Pasquale L.R. A prospective study of folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(5):549–559. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.100
62. Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res.* 2012; 733(1–2):21–33. doi:10.1016/j.mrfmmm.2011.11.003
63. Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M., Levin L.A. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin b12-deprivation optic neuropathy. *Am J Pathol.* 2018; 188(1):160–172. doi:10.1016/j.ajpath.2017.08.032
64. Anand O.P., Choudhary S.K., Gupta S. Vitamin B12 deficiency induced optic neuropathy. *Delhi J Ophthalmol.* 2019; 29:125–126. doi:http://dx.doi.org/10.7869/djo.467
65. Larner A.J. Visual failure caused by vitamin B12 deficiency optic neuropathy. *Int J Clin Pract.* 2004; 58(10):977–978. doi:10.1111/j.1368-5031.2004.00306.x
66. Chavala S.H., Kosmorsky G.S., Lee M.K., Lee M.S. Optic neuropathy in vitamin B12 deficiency. *Eur J Intern Med.* 2005; 16(6):447–448. doi:10.1016/j.ejim.2005.01.021
67. Pineles S.L., Avery R.A., Liu G.T. Vitamin B12 optic neuropathy in autism. *Pediatrics.* 2010; 126(4):e967–970. doi:10.1542/peds.2009-2975
68. Chu C., Scanlon P. Vitamin B12 deficiency optic neuropathy detected by asymptomatic screening. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011:bcr0220113823. doi:10.1136/bcr.02.2011.3823
69. Jilil A., Usmani H.A., Khan M.I., Blakely E.L., Taylor R.W., Vassallo G., Ashworth J. Bilateral paediatric optic neuropathy precipitated by vitamin B12 deficiency and a novel mitochondrial DNA mutation. *Int Ophthalmol.* 2013; 33(6):687–690. doi:10.1007/s10792-013-9773-z
70. Sawicka-Pierko A., Obuchowska I., Hady R.H., Mariak Z., Dadan J. Nutritional optic neuropathy following bariatric surgery. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014; 9(4):662–666. doi:10.5114/wiitm.2014.47262
48. Miller N.R., Newman N.J. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
49. Albert D.M., Jakobiec F.A., Azar D.T., Gragoudas E.S. Principles and Practice of Ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company; 2000. doi:org/10.1016/S0039-6257(00)00166-1
50. Sugiyama T. Coexisting normal-tension glaucoma and deficiencies of folic acid and vitamin B6 (Pyridoxal). *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2015; 2:5. doi:10.23937/2378-346X/1410037
51. Chisholm I.A. Serum cobalamin and folate in the optic neuropathy associated with tobacco smoking. *Can J Ophthalmol.* 1978; 13:105–109.
52. Knox D.L., Chen M.F., Guilarte T.R., Dang C.V., Bumette J. Nutritional amblyopia: folic acid, vitamin B12, and other vitamins. *Retina.* 1982; 2(4):288–293.
53. Golnik K.C., Schaible E.R. Folate-responsive optic neuropathy. *J Neuro-ophthalmol.* 1994; 14(3):163–169.
54. Hsu C.T., Miller N.R., Wray M.L. Optic neuropathy from folic acid deficiency without alcohol abuse. *Ophthalmologica.* 2002; 216:65–67. doi:10.1159/000048300
55. de Silva P., Jayamanne G., Bolton R. Folic acid deficiency optic neuropathy: a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2:299. doi:10.1186/1752-1947-2-299
56. Kesler A., Pianka P. Toxic optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003; 3(5):410–414. doi:10.1007/s11910-003-0024-y
57. Santandrea E., Sani I., Morbioli G., Multari D., Marchini G., Chelazzi L. Optic nerve degeneration and reduced contrast sensitivity due to folic acid deficiency: a behavioral and electrophysiological study in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(15):6045–6056. doi:10.1167/iovs.18-24822
58. McCully K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(5):1563S–1568S. doi:10.1093/ajcn/86.5.1563S
59. Roedl J.B., Bleich S., Reulbach U., von Ahse N., Schlötzer-Schrehardt U., Rejdak R., Naumann G.O.H., Kruse F.E., Kornhuber J., Jünemann A.G.M. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm.* 2007; 114(4):445–450. doi:10.1007/s00702-006-0556-9
60. Xu F., Zhang L., Li M. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of pseudoexfoliation glaucoma: A meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250(7):1067–1074. doi:10.1007/s00417-011-1877-4
61. Kang J.H., Loomis S.J., Wiggs J.L., Willett W.C., Pasquale L.R. A prospective study of folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(5):549–559. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.100
62. Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res.* 2012; 733(1–2):21–33. doi:10.1016/j.mrfmmm.2011.11.003
63. Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M., Levin L.A. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin b12-deprivation optic neuropathy. *Am J Pathol.* 2018; 188(1):160–172. doi:10.1016/j.ajpath.2017.08.032
64. Anand O.P., Choudhary S.K., Gupta S. Vitamin B12 deficiency induced optic neuropathy. *Delhi J Ophthalmol.* 2019; 29:125–126. doi:http://dx.doi.org/10.7869/djo.467
65. Larner A.J. Visual failure caused by vitamin B12 deficiency optic neuropathy. *Int J Clin Pract.* 2004; 58(10):977–978. doi:10.1111/j.1368-5031.2004.00306.x
66. Chavala S.H., Kosmorsky G.S., Lee M.K., Lee M.S. Optic neuropathy in vitamin B12 deficiency. *Eur J Intern Med.* 2005; 16(6):447–448. doi:10.1016/j.ejim.2005.01.021
67. Pineles S.L., Avery R.A., Liu G.T. Vitamin B12 optic neuropathy in autism. *Pediatrics.* 2010; 126(4):e967–970. doi:10.1542/peds.2009-2975
68. Chu C., Scanlon P. Vitamin B12 deficiency optic neuropathy detected by asymptomatic screening. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011:bcr0220113823. doi:10.1136/bcr.02.2011.3823
69. Jilil A., Usmani H.A., Khan M.I., Blakely E.L., Taylor R.W., Vassallo G., Ashworth J. Bilateral paediatric optic neuropathy precipitated by vitamin B12 deficiency and a novel mitochondrial DNA mutation. *Int Ophthalmol.* 2013; 33(6):687–690. doi:10.1007/s10792-013-9773-z
70. Sawicka-Pierko A., Obuchowska I., Hady R.H., Mariak Z., Dadan J. Nutritional optic neuropathy following bariatric surgery. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014; 9(4):662–666. doi:10.5114/wiitm.2014.47262

71. Wadia N.H., Desai M.M., Quadros E.V., Dastur D.K. Role of vegetarianism, smoking, and hydroxocobalamin in optic neuritis. *Br Med J*. 1972; 3:264–267.
72. Chester E.M., Agamanolis D.P., Harris J.W., Victor M., Hines J.D., Kark J.A. Optic atrophy in experimental vitamin B12 deficiency in monkeys. *Acta Neurol Scand*. 1980; 61(1):9–26. doi:10.1111/j.1600-0404.1980.tb02991.x
73. Sadun A.A. Metabolic optic neuropathies. *Semin Ophthalmol*. 2002; 17(1):29–32. doi:10.1076/soph.17.1.29.10290
74. Турушева А.В., Моисеева И.Е. Недостаточность питания в пожилом и старческом возрасте. *Российский семейный врач*. 2019; 23(1):5–15. doi:10.17816/RFD201915-15
75. Iwakawa H., Nakamura Y., Fukui T., Fukuwatari T., Ugi S., Maegawa H., Doi Y., Shibata K. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Insights*. 2016; 9:85–92. doi:10.4137/NMI.S40595
76. Larner A.J. Visual failure caused by vitamin B12 deficiency optic neuropathy. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(10):977–978. doi:10.1111/j.1368-5031.2004.00306.x
77. Türkyılmaz K., Öner V., Türkyılmaz A.K., Kirbaş A., Kirbaş S., Sekeryapan B. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with vitamin B12 deficiency using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2013; 38(6):680–684. doi:10.3109/02713683.2012.758291
78. Earnest C.P., Wood K.A., Church T.S. Complex multivitamin supplementation improves homocysteine and resistance to LDL-C oxidation. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22(5):400–407. doi:10.1080/07315724.2003.10719323
79. Flynn M.A., Irvin W., Krause G. The effect of folate and cobalamin on osteoarthritic hands. *J Am Coll Nutr*. 1994; 13(4):351–356. doi:10.1080/07315724.1994.10718421
80. Greenberg S.S., Xie J., Zatarain J.M., Kapusta D.R., Miller M.J. Hydroxocobalamin (vitamin B12a) prevents and reverses endotoxin-induced hypotension and mortality in rodents: role of nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 273(1):257–265. doi:10.1080/07315724.1994.10718421
81. Crockett J.A. Cyanocobalamin in asthma. *Acta Allergol*. 1957; 11(4):261–268. doi:10.1111/j.1398-9995.1957.tb03037.x
82. Miller J.W. Vitamin B12 deficiency, tumor necrosis factor-alpha, and epidermal growth factor: a novel function for vitamin B12? *Nutr Rev*. 2002; 60(5 Pt 1):142–144. doi:10.1301/00296640260093805
83. Volkov I., Rudoy I., Press Y. Successful treatment of chronic erythema nodosum with vitamin B12. *J Am Board Fam Pract*. 2005; 18(6):567–569. doi:10.3122/jabfm.18.6.567
84. Wheatley C. A scarlet pimpernel for the resolution of inflammation? The role of suprathreshold doses of cobalamin, in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic or traumatic shock. *Med Hypotheses*. 2006; 67(1):124–142. doi:10.1016/j.mehy.2006.01.036
85. Yamashiki M., Nishimura A., Kosaka Y. Effects of methylcobalamin (vitamin B12) on in vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol*. 1992; 37(4):173–182.
86. Bagli E., Goussia A., Moschos M.M., Agnantis N., Kitsos G. Natural compounds and neuroprotection: mechanisms of action and novel delivery systems. *In Vivo*. 2016; 30(5):535–547.
87. Vohra R., Tsai J.C., Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(4):311–320. doi:10.1016/j.survophthal.2012.08.010
88. Agudo M., Perez-Marin M.C., Sobrado-Calvo P., Lönnngren U. et al. Immediate upregulation of proteins belonging to different branches of the apoptotic cascade in the retina after optic nerve transection and optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(1):424–431. doi:10.1167/iov.08-2404
89. Chang E.E., Goldberg J.L. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012; 119(5):979–986. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.003
90. Pescosolido N., Librando A. Oral administration of an association of forskolin, rutin and vitamins B1 and B2 potentiates the hypotensive effects of pharmacological treatments in POAG patients. *Clin Ter*. 2010; 161(3):e81–85.
91. Sisto D., Lavermicocca N., Errico D., Rusciano D. Oral administration of forskolin and rutin contributes to reduce intraocular pressure and improve PERG (pattern electroretinogram) amplitude in glaucomatous patients. *JSM Biotechnol Biomed Eng*. 2014; 2(1):1036.
92. Vetrugno M., Uva M.G., Russo V., Iester M., Ciancaglini M., Brusini P., Centofanti M., Rossetti L.M. Oral administration of forskolin and rutin
71. Wadia N.H., Desai M.M., Quadros E.V., Dastur D.K. Role of vegetarianism, smoking, and hydroxocobalamin in optic neuritis. *Br Med J*. 1972; 3:264–267.
72. Chester E.M., Agamanolis D.P., Harris J.W., Victor M., Hines J.D., Kark J.A. Optic atrophy in experimental vitamin B12 deficiency in monkeys. *Acta Neurol Scand*. 1980; 61(1):9–26. doi:10.1111/j.1600-0404.1980.tb02991.x
73. Sadun A.A. Metabolic optic neuropathies. *Semin Ophthalmol*. 2002; 17(1):29–32. doi:10.1076/soph.17.1.29.10290
74. Turusheva A.V., Moiseeva I.E. Malnutrition in the elderly and old age. *Russian Family Doctor*. 2018; 23(1):5–15. doi:10.17816/RFD201915-15
75. Iwakawa H., Nakamura Y., Fukui T., Fukuwatari T., Ugi S., Maegawa H., Doi Y., Shibata K. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Insights*. 2016; 9:85–92. doi:10.4137/NMI.S40595
76. Larner A.J. Visual failure caused by vitamin B12 deficiency optic neuropathy. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(10):977–978. doi:10.1111/j.1368-5031.2004.00306.x
77. Türkyılmaz K., Öner V., Türkyılmaz A.K., Kirbaş A., Kirbaş S., Sekeryapan B. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with vitamin B12 deficiency using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2013; 38(6):680–684. doi:10.3109/02713683.2012.758291
78. Earnest C.P., Wood K.A., Church T.S. Complex multivitamin supplementation improves homocysteine and resistance to LDL-C oxidation. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22(5):400–407. doi:10.1080/07315724.2003.10719323
79. Flynn M.A., Irvin W., Krause G. The effect of folate and cobalamin on osteoarthritic hands. *J Am Coll Nutr*. 1994; 13(4):351–356. doi:10.1080/07315724.1994.10718421
80. Greenberg S.S., Xie J., Zatarain J.M., Kapusta D.R., Miller M.J. Hydroxocobalamin (vitamin B12a) prevents and reverses endotoxin-induced hypotension and mortality in rodents: role of nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 273(1):257–265. doi:10.1080/07315724.1994.10718421
81. Crockett J.A. Cyanocobalamin in asthma. *Acta Allergol*. 1957; 11(4):261–268. doi:10.1111/j.1398-9995.1957.tb03037.x
82. Miller J.W. Vitamin B12 deficiency, tumor necrosis factor-alpha, and epidermal growth factor: a novel function for vitamin B12? *Nutr Rev*. 2002; 60(5 Pt 1):142–144. doi:10.1301/00296640260093805
83. Volkov I., Rudoy I., Press Y. Successful treatment of chronic erythema nodosum with vitamin B12. *J Am Board Fam Pract*. 2005; 18(6):567–569. doi:10.3122/jabfm.18.6.567
84. Wheatley C. A scarlet pimpernel for the resolution of inflammation? The role of suprathreshold doses of cobalamin, in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic or traumatic shock. *Med Hypotheses*. 2006; 67(1):124–142. doi:10.1016/j.mehy.2006.01.036
85. Yamashiki M., Nishimura A., Kosaka Y. Effects of methylcobalamin (vitamin B12) on in vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol*. 1992; 37(4):173–182.
86. Bagli E., Goussia A., Moschos M.M., Agnantis N., Kitsos G. Natural compounds and neuroprotection: mechanisms of action and novel delivery systems. *In Vivo*. 2016; 30(5):535–547.
87. Vohra R., Tsai J.C., Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(4):311–320. doi:10.1016/j.survophthal.2012.08.010
88. Agudo M., Perez-Marin M.C., Sobrado-Calvo P., Lönnngren U. et al. Immediate upregulation of proteins belonging to different branches of the apoptotic cascade in the retina after optic nerve transection and optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(1):424–431. doi:10.1167/iov.08-2404
89. Chang E.E., Goldberg J.L. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012; 119(5):979–986. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.003
90. Pescosolido N., Librando A. Oral administration of an association of forskolin, rutin and vitamins B1 and B2 potentiates the hypotensive effects of pharmacological treatments in POAG patients. *Clin Ter*. 2010; 161(3):e81–85.
91. Sisto D., Lavermicocca N., Errico D., Rusciano D. Oral administration of forskolin and rutin contributes to reduce intraocular pressure and improve PERG (pattern electroretinogram) amplitude in glaucomatous patients. *JSM Biotechnol Biomed Eng*. 2014; 2(1):1036.
92. Vetrugno M., Uva M.G., Russo V., Iester M., Ciancaglini M., Brusini P., Centofanti M., Rossetti L.M. Oral administration of forskolin and rutin

- contributes to intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma patients under maximum tolerated medical therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(5):536–541. doi:10.1089/jop.2012.0021
93. Mutolo M.G., Albanese G., Rusciano D., Pescosolido N. Oral administration of Forskolin, Homotaurine, Carnosine, and Folic Acid in patients with primary open angle glaucoma: changes in intraocular pressure, pattern electroretinogram amplitude, and foveal sensitivity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32(3):178–183. doi:10.1089/jop.2015.0121
 94. Wan M.J., Daniel S., Kassam F., Mutti G., Butty Z., Kasner O., Trope G.E., Buys Y.M. Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2010; 21(2):79–82. doi:10.1097/IJG.0b013e3182027c0c
 95. Belmonte A., Tormo C., Lopez N., Villalba C., Fernandez C., Hernandez F. Vitamins A, E, B12 and folate levels in different types of glaucoma. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49:S816.
 96. Lopez-Riquelme N., Villalba C., Tormo C., Belmonte A., Fernandez C., Torralba G., Hernandez F. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int Ophthalmol.* 2015; 35(4):527–532. doi:10.1007/s10792-014-9979-8
 97. Cumurcu T., Sahin S., Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2006; 6:6. doi:10.1186/1471-2415-6-6
 98. Xu F., Zhao X., Zeng S.-M., Li L., Zhong H.-B., Li M. Homocysteine, B vitamins, methylenetetrahydrofolate reductase gene, and risk of primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2012; 119(12):2493–2499. doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.025
 99. Li J., Xu F., Zeng R., Gong H., Lan Y. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR, and risk of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2016; 25:e94–e98. doi:10.1097/IJG.0000000000000269
 100. Cui X., Xiang J., Zhu W., Wei A., Le Q., Xu J., Zhou X. Vitamin A palmitate and carbomer gel protects the conjunctiva of patients with long-term prostaglandin analogs application. *J Glaucoma.* 2016; 25(6):487–492. doi:10.1097/IJG.0000000000000316
 101. Yuki K., Murat D., Kimura I., Ohtake Y., Tsubota K. Reduced-serum vitamin C and increased uric acid levels in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(2):243–248. doi:10.1007/s00417-009-1183-6
 102. Ramdas W.D., Schouten J.S.A.G., Webers C.A.B. The effect of vitamins on glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018; 10(3):359. doi:10.3390/nu10030359
 103. Gye H.J., Kim J.M., Yoo C., Shim S.H., Won Y.S., Sung K.C., Lee M.Y., Park K.H. Relationship between high serum ferritin level and glaucoma in a South Korean population: The Kangbuk Samsung health study. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(12):1703–1707. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307678
 104. Krefting E.A., Jorde R., Christoffersen T., Grimnes G. Vitamin D and intraocular pressure — results from a case-control and an intervention study. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(4):345–349. doi:10.1111/aos.12125
 105. Engin K.N., Engin G., Kucuksahin H., Oncu M., Engin G., Guvener B. Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(4):528–533. doi:10.1177/112067210701700408
 106. Saccà S.C., Gandolfi S., Bagnis A., Manni G., Damonte G., Traverso C.E., Izzotti A. The outflow pathway: a tissue with morphological and functional unity. *J Cell Physiol.* 2016; 231(9):1876–1893. doi:10.1002/jcp.25305
- contributes to intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma patients under maximum tolerated medical therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(5):536–541. doi:10.1089/jop.2012.0021
93. Mutolo M.G., Albanese G., Rusciano D., Pescosolido N. Oral administration of Forskolin, Homotaurine, Carnosine, and Folic Acid in patients with primary open angle glaucoma: changes in intraocular pressure, pattern electroretinogram amplitude, and foveal sensitivity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32(3):178–183. doi:10.1089/jop.2015.0121
 94. Wan M.J., Daniel S., Kassam F., Mutti G., Butty Z., Kasner O., Trope G.E., Buys Y.M. Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2010; 21(2):79–82. doi:10.1097/IJG.0b013e3182027c0c
 95. Belmonte A., Tormo C., Lopez N., Villalba C., Fernandez C., Hernandez F. Vitamins A, E, B12 and folate levels in different types of glaucoma. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49:S816.
 96. Lopez-Riquelme N., Villalba C., Tormo C., Belmonte A., Fernandez C., Torralba G., Hernandez F. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int Ophthalmol.* 2015; 35(4):527–532. doi:10.1007/s10792-014-9979-8
 97. Cumurcu T., Sahin S., Aydin E. Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2006; 6:6. doi:10.1186/1471-2415-6-6
 98. Xu F., Zhao X., Zeng S.-M., Li L., Zhong H.-B., Li M. Homocysteine, B vitamins, methylenetetrahydrofolate reductase gene, and risk of primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2012; 119(12):2493–2499. doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.025
 99. Li J., Xu F., Zeng R., Gong H., Lan Y. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR, and risk of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2016; 25:e94–e98. doi:10.1097/IJG.0000000000000269
 100. Cui X., Xiang J., Zhu W., Wei A., Le Q., Xu J., Zhou X. Vitamin A palmitate and carbomer gel protects the conjunctiva of patients with long-term prostaglandin analogs application. *J Glaucoma.* 2016; 25(6):487–492. doi:10.1097/IJG.0000000000000316
 101. Yuki K., Murat D., Kimura I., Ohtake Y., Tsubota K. Reduced-serum vitamin C and increased uric acid levels in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(2):243–248. doi:10.1007/s00417-009-1183-6
 102. Ramdas W.D., Schouten J.S.A.G., Webers C.A.B. The effect of vitamins on glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018; 10(3):359. doi:10.3390/nu10030359
 103. Gye H.J., Kim J.M., Yoo C., Shim S.H., Won Y.S., Sung K.C., Lee M.Y., Park K.H. Relationship between high serum ferritin level and glaucoma in a South Korean population: The Kangbuk Samsung health study. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(12):1703–1707. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307678
 104. Krefting E.A., Jorde R., Christoffersen T., Grimnes G. Vitamin D and intraocular pressure — results from a case-control and an intervention study. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(4):345–349. doi:10.1111/aos.12125
 105. Engin K.N., Engin G., Kucuksahin H., Oncu M., Engin G., Guvener B. Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(4):528–533. doi:10.1177/112067210701700408
 106. Saccà S.C., Gandolfi S., Bagnis A., Manni G., Damonte G., Traverso C.E., Izzotti A. The outflow pathway: a tissue with morphological and functional unity. *J Cell Physiol.* 2016; 231(9):1876–1893. doi:10.1002/jcp.25305

Поступила / Received / 16.04.2021