

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17

КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА АГОНИСТОМ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТИПОВ I И II

А. А. Пересыпкина, М. В. Покровский, А. А. Должиков,
Е. А. Левкова, А. С. Победа¹

Исследовано нейропротективное действие агониста имидазолиновых рецепторов типов I и II, 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонической кислоты, в дозе 50 мг/кг в сравнении с пикамилоном в дозе 30 мг/кг на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс-самцов линии Wistar. В эксперименте выявлено, что 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоническая кислота предотвращает развитие ишемической нейропатии зрительного нерва, вызванной введением неселективного ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 сут, и однократным повышением внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт. ст., в большей степени, чем пикамилон. У крыс в группе с коррекцией 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонической кислотой удельное количество ядер нейронов в наружном ядерном слое достоверно выше на 15,0 % ($p < 0,05$), в сравнении с группой животных с введением пикамилона; на 33,3 % ($p < 0,05$), в сравнении с группой с моделированием патологии, что свидетельствует о сохранении их жизнеспособности. Обнаруженные протективные эффекты подтверждены результатами офтальмоскопии и гистологических исследований на 29 сут эксперимента.

Ключевые слова: ишемическая нейропатия зрительного нерва; 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоническая кислота; пикамилон; лиганды имидазолиновых рецепторов типов I и II; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая нейропатия зрительного нерва характеризуется отеком диска зрительного нерва (ДЗН), кровоизлияниями на его поверхности и в перипапиллярной зоне сетчатки из-за сужения просвета перипапиллярных сосудов хориоидеи, снабжающих ДЗН. Ишемия сетчатки приводит к нарушению аксоплазматического тока, что доказывает, что это поражение не что иное, как форма передней ишемической нейропатии зрительного нерва [11].

Ишемическая нейропатия зрительного нерва возникает в результате ишемии передней или задней части зрительного нерва, наиболее часто встречается у пациентов старше 50 лет. В работе S. S. Naughe из 406 пациентов с неартериитной передней ишемической нейропатией (средний возраст — (60 ± 14) лет, разброс от 11 до 91 года) 11 % пациентов были моложе 45 лет [7].

В настоящее время отсутствует метод лечения неартериитной передней ишемической оптической нейропатии, несмотря на то, что она является основной причиной поражения зрительного нерва у пожилых, часто приводящей к значительной потере остроты зрения [13].

Ряд современных исследований посвящен изучению данной проблемы. На модели неартериитной передней ишемической оптической нейропатии на грызунах при интравитреальном введении ацетамида триамцинолона [10] показано снижение инфильтрации микроглиальных клеток в зрительном нерве и уменьшение числа апоптотических клеток в сетчатке.

Имидазолиновые рецепторы II типа широко распространены в головном мозге, и их лиганды могут обладать терапевтическим потенциалом в качестве нейропротекторных агентов [8].

В связи с этим следует отметить актуальность изучения нейропротективных эффектов агониста имидазолиновых рецепторов типов I и II, 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонической кислоты [3], на модели ишемической нейропатии зрительного нерва в эксперименте.

Цель исследования — повышение эффективности фармакологической коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва с использованием 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонической кислоты в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 80 крысах-самцах линии Wistar массой 225 – 275 г (питомник лабораторных животных “Столбовая”, Московская обл.). Для ис-

¹ ФГАОУ ВО “Белгородский государственный национальный исследовательский университет”, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

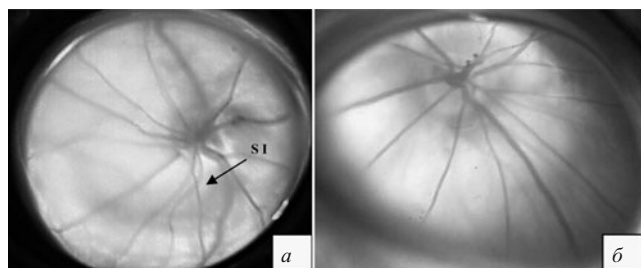


Рис. 1. Примеры офтальмоскопии у крыс Wistar с моделированием ишемической нейропатии зрительного нерва. ДЗН отечный, увеличен в размерах, деколорирован. Границы диска нечеткие. Вены полнокровны, расширены. Артерии сужены. Сосуды неравномерного калибра. Присутствуют микроаневризмы (ампулообразное расширение вены) (а), точечные кровоизлияния на поверхности диска зрительного нерва (б). Сетчатка бледновата (ишемизирована). Симптом Салюса — Гунна I (показан стрелкой + S I).

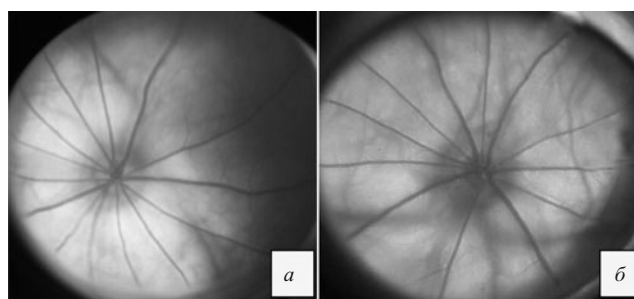


Рис. 2. Пример офтальмоскопии у крыс Wistar с коррекцией ишемической нейропатии зрительного нерва 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислотой (а) и пикамилоном (б). а) ДЗН круглой формы, бледно-розовый, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны. Общий фон розовый. б) ДЗН немного увеличен в размерах, границы диска четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный. Общий фон розовый.

следования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим. Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с общепринятыми нормами. Все манипуляции на крысах проводили в условиях общего обезболивания при внутрибрюшинном введении хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг.

Каждая группа включала 20 крыс. Первая группа — интактные животные, вторая — с моделированием ишемической нейропатии зрительного нерва (контроль), третья — с коррекцией патологии с введением 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты; четвертая — с коррекцией патологии пикамилоном (Пикамилон[®], Фармстандарт-УфаВИТА, Россия, препарат сравнения) [4].

Моделирование ишемической нейропатии зрительного нерва производили ежедневным внутрибрюшинным введением лабораторным крысам L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 сут и однократным повышением ВГД до 110 мм рт. ст. [15] в течение 5 мин на 26 сут эксперимента.

3-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновую кислоту вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг однократно на 26 сут эксперимента, за 60 мин до введения L-NAME и повышения ВГД.

В четвертой группе животных за 60 мин до введения L-NAME, с 22 по 28 сут эксперимента включительно, ежедневно вводили пикамилон внутривенно в дозе 30 мг/кг [5].

Для измерения артериального давления (АД) на 29 сут эксперимента применена система неинвазивного измерения АД у небольших животных NIBP200 в составе комплекса Biopac-systems MP-150.

Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия на 29 сут эксперимента (офтальмоскоп Vx a Neitz, Япония). Для расширения зрачка использовали глазные капли с фенилэфрином, Ирифрин 2,5 %. Для увеличе-

ния применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M [14].

Для гистологического исследования глаза извлекали полностью с прилежащими структурами на 29 сут эксперимента и фиксировали иммерсионным способом в 10 % растворе формалина. После фиксации глаза разрезали на 2 части в меридианном направлении строго через центр и обе половины заливали в парафин по стандартной методике. Также в меридианном направлении изготавливали серийные срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гемтоксилином и эозином. Этапы гистологической обработки выполнены с использованием оборудования фирмы “Leica” (Германия). Для микроскопического исследования и архивирования готовые микропрепараты сканировали с помощью компьютерной системы архивирования и анализа изображений “Mirax Desk”. Анализ изображений выполнен с помощью программы “Pannoramic Viewer” 1.15.4.

Удельное количество ядер нейронов подсчитывали точечным тестом по Г. Г. Автандилову [1] на стандартных компьютерных изображениях, полученных с помощью системы для сканирования и архивирования изображений Mirax Desk и программы “Pannoramic Viewer” 1.15.4. Использован компьютерный вариант сетки площадью 0,3 мм², проецируемой на изображение.

Для всех данных была применена описательная статистика, данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t -критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна – Уитни) методами в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне

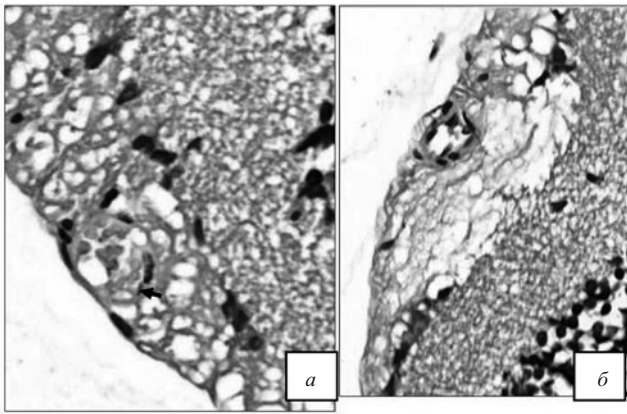


Рис. 3. Детали изменений ДЗН при экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва: *a* — дисконкомплексация структур во внутреннем сетчатом слое (нижняя часть микрофото), выраженный перичеселлюлярный отек, литические изменения отдельных нейронов, полнокровие и эритростаз в венуле (стрелка) в ганглионарном слое; *б* — резко выраженный отек в крае диска. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 29 сут эксперимента наблюдается развитие артериальной гипертензии у крыс в группе контроля, вызванной введением неселективного ингибитора NO-синтаз L-NAME. На фоне введения 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты, 50 мг/кг, наблюдается достоверное снижение АД на 29,2 %, $p < 0,05$, в сравнении с группой контроля. В группе с введением пикамилона, 30 мг/кг, снижения АД не происходило (таблица).

Влияние на уровень АД у крыс в группе с введением 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты связано с активацией центральных имидазолиновых рецепторов I типа, отвечающих за тонический и рефлекторный контроль симпатической нервной системы.

Подтверждением формирования ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс на 29 сут эксперимента служили результаты офтальмоскопии, гистологических исследований.

Картина глазного дна у интактной крысы Wistar: ДЗН круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы диска четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Из середины диска выходят центральные сосуды сетчатки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Примеры офтальмоскопии у крыс Wistar с моделированием ишемической нейропатии зрительного нерва представлены на рис. 1.

В группе с коррекцией патологии 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой ки-

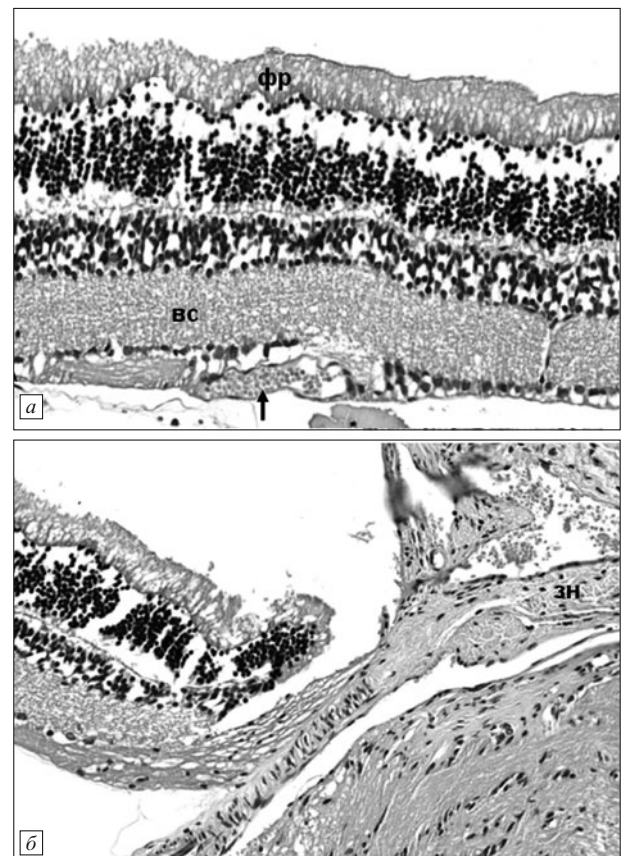


Рис. 4. Структура передней части сетчатки (*a*), задней части и области ДЗН (*б*) у крыс Wistar с коррекцией ишемической нейропатии зрительного нерва 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислотой.

a — умеренно выраженные спонгиозные изменения в фоторецепторном (ФР) и внутреннем сетчатом (ВС) слоях, перинейрональный отек в ганглионарном слое, венозное полнокровие (стрелка); *б* — минимальные изменения преимущественно в фоторецепторном слое, зрительный нерв (ЗН) без изменений, выше него расположена полнокровная экстраорбитальная вена. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

слотой наблюдалась картина, представленная на рис. 2, *a*.

В группе с коррекцией пикамилоном при офтальмоскопии наблюдалась следующая картина: ДЗН немного увеличен в размерах, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный. Общий фон — розовый (рис. 2, *б*).

В группе с моделированием ишемической нейропатии зрительного нерва у всех животных выявлены выраженные морфологические изменения нейрональных структур сетчатки на фоне нарушений кровообращения. В слое палочек и колбочек выявлена дисконкомплексация структуры. Этот слой терял свойственную норме радиальную исчерченность, создаваемую за счет компактного расположения отростков нейронов, принимал спонгиозный разрыхленный вид. Распространены признаки деструкции дендритов по типу глыбчатого распада в виде их трансформации в оксифильные хаотично расположенные глобулярные структуры. В наружном и внутреннем ядерном слоях

наблюдались сходные изменения в виде декомпактизации расположения ядер, формирования спонгиозных пустот. Сетчатые слои подвергались спонгиозной трансформации. В области ДЗН микроскопически выявлено явное истончение слоев сетчатки. Наиболее тяжелые изменения выявлены в краях ДЗН и ганглионарном слое как задней, так и передней частей сетчатки. Края диска резко отечные, выражено клеточное опустошение. В ганглионарном слое резко выражены пери- и интрацеллюлярный отек, часть нейронов с литическими изменениями перикарионов. Все эти изменения сопровождаются выраженными нарушениями кровообращения преимущественно в мелких венах и венозной части микроциркуляторного русла в виде распространенного полнокровия, эритростазов и сладжей в венулах, в очагах выраженного венозного полнокровия внутренняя глиальная пограничная мембрана разрушена (рис. 3).

В группе с коррекцией 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислотой выявлены значимые отличия структуры сетчатки и зрительного нерва в сравнении с развивающимися при экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва. Общая структура нейрональных слоев сетчатки практически не изменена. Сходные с таковыми при патологии дисконкомпаксия структур и отечные изменения выражены умеренно. ДЗН и сам нерв — без признаков поражения (рис. 4). При этом нарушения кровообращения как в сетчатке, так и экстраокулярных сосудах сохраняются преимущественно в виде венозного полнокровия, стазов в сосудах микроциркуляторного русла. В ганглионарном слое даже при выраженном перинейрональном отеке и хроматолизе сохранялась общая структура нейронов и их ядер, что может свидетельствовать об их жизнеспособности.

О наличии нейропротективного эффекта свидетельствует морфометрический показатель удельного количества ядер в наружном ядерном слое: значимо приблизившись к норме ($18,9 \pm 0,7$) в абсолютных значениях и статистически достоверно выше, на 33,3 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой с моделированием патологии — ($12,0 \pm 0,2$) в абсолютных значениях, со-

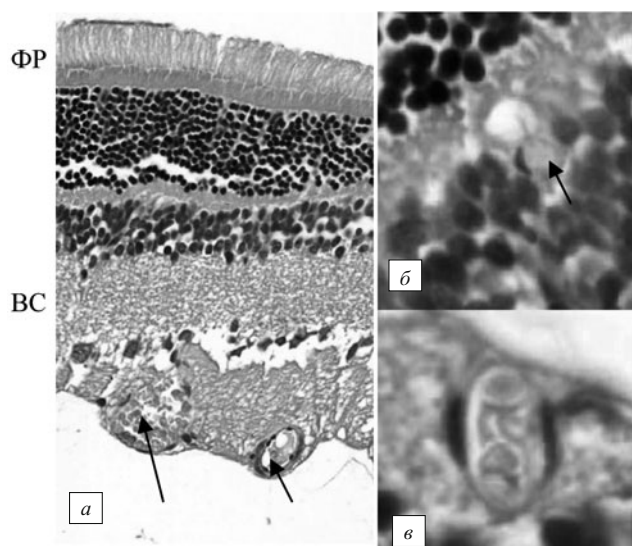


Рис. 5. Гистологическая картина сетчатки с коррекцией экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва пикамилоном. *a* — сохранность общей структуры сетчатки при наличии нарушений кровообращения, на стрелках полнокровные вена и венула. ФР — слой фоторецепторов, ВС — внутренний сетчатый слой. *б* — формирующийся гиалиновый тромб (стрелка) в капилляре между наружным сетчатым и внутренним ядерным слоями; *в* — эритростаз в мелкой вене. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$ (*a*), $\times 200$ (*б*, *в*).

ставивший ($16,0 \pm 0,4$) в абсолютных значениях в группе с коррекцией 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислотой, что достоверно выше на 15,0 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой животных с введением пикамилона — ($14,2 \pm 0,3$) в абсолютных значениях.

Таким образом, по качественным морфологическим показателям и морфометрическому показателю удельного количества ядер в наружном ядерном слое выявлен более выраженный нейропротективный эффект у 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты в сравнении с пикамилоном.

Похожая гистологическая картина выявлена в группе с применением пикамилона. Несмотря на существенные нарушения кровообращения в микроциркуля-

Влияние 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты и пикамилона на показатели артериального давления у крыс на 29 сут эксперимента на фоне введения N-нитро-L-аргинин-метилового эфира в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 сут ($M \pm m$)

№ п/п	Экспериментальная группа	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
1	Интактные ($n = 10$)	$139,2 \pm 5,4$	$104,2 \pm 4,7$
2	Контроль ($n = 10$)	$204,8 \pm 10,0^*$	$164,2 \pm 5,9^*$
3	Коррекция 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислотой, 50 мг/кг ($n = 10$)	$145,1 \pm 7,1^\#$	$106,0 \pm 5,1^\#$
4	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг ($n = 10$)	$200 \pm 9,4^*$	$158,0 \pm 7,8^*$

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

* $p < 0,05$, в сравнении с группой интактных животных; $^\# p < 0,05$, в сравнении с группой контроля.

торных сосудах сетчатки (рис. 5), а также экстраокулярных сосудах, нейрональные структуры были относительно сохранены. Сохранение структур тел нейронов — их ядер и перикарионов — может быть свидетельством их потенциальной жизнеспособности и возможности восстановления как отростков, включая сенсорные наружные сегменты палочек и колбочек, составляющие фоторецепторный слой, так и межнейрональных связей.

Основными дифференциально-диагностическими критериями передних ишемических оптических нейропатий являются колориметрические данные ДЗН, состояние артерий, вен лимбальной зоны и сетчатки, динамика зрительных функций, доплерографические показатели органа зрения [2].

Для изучения коррекции патологических изменений в сетчатке необходимо проведение комплексного анализа, включающего офтальмоскопические, электроретинографические, микроциркуляторные исследования [16].

Поиск путей эффективной фармакологической коррекции морфо-функциональных повреждений сетчатки и зрительного нерва на фоне системных заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, является важной задачей современной фармакологии и офтальмологии.

В данной работе выявлено, что агонист имидазолиновых рецепторов типов I и II, 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, в дозе 50 мг/кг при однократном внутривенном введении оказывает выраженное протективное действие на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс Wistar, подтверждаемое результатами офтальмоскопии и гистологических исследований.

По данным Jun-Xu Li [12], имидазолиновые рецепторы II типа представляют собой новую мишень при различных неврологических расстройствах. Между тем активация имидазолиновых рецепторов приводит к ингибированию Na^+/H^+ ионообменных каналов. Есть основания предполагать, что имидазолиновые рецепторы относятся к семейству нейротрофиновых рецепторов [9].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о нейропротекторной активности ингибиторов Na^+/H^+ ионообменных каналов I изоформы NHE-1. NHE-1 широко экспрессируется во всех изученных типах нейронов, глиальных клетках, эпителиальных клетках сосудистой оболочки [6].

В связи с вышеизложенным, предполагаемый механизм протективного действия изучаемого агониста имидазолиновых рецепторов типов I и II, 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты, на модели экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва может быть связан с ингибированием Na^+/H^+ ионообменных каналов в нейронах сетчатки.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено протективное действие 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс Wistar, заключающееся в уменьшении отека ДЗН, устранении симптома Салюса — Гунна I, кровоизлияний на поверхности ДЗН, наблюдающихся в группе животных с моделированием патологии.

2. Обнаружены морфологические доказательства выраженного протективного эффекта 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс Wistar в большей степени, чем при 7-дневном внутривенном введении пикамилона в дозе 30 мг/кг.

3. У крыс в группе с коррекцией 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислотой удельное количество ядер нейронов в наружном ядерном слое достоверно выше на 15 % ($p < 0,05$), в сравнении с группой животных, получавших пикамилон; выше на 33,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными, обладавшими признаками ишемической нейропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Г. Автандилов, *Медицинская морфометрия. Руководство*, Медицина, Москва (1990).
2. М. С. Касимова, *Рус. мед. ж. "Клин. офтальмол."*, № 2, 53 (2009).
3. С. И. Мерзликин, С. В. Сидоренко, В. П. Черных и др., Патент RU 2205826, *Бюл. изобрет.*, № 16 (2003).
4. Л. К. Мошетова, А. П. Нестеров, Е. А. Егоров, *Офтальмология. Клинические рекомендации*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
5. М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, Е. Б. Артющкова и др., Патент RU 2364393, *Бюл. изобрет.*, № 23 (2009).
6. А. А. Спасов, В. Ю. Муравьева, Н. А. Гурова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(4), 3 – 7 (2016).
7. Н. Л. Шеремет, И. А. Ронзина, Т. В. Смирнова и др., *Вестн. офтальмол.*, № 3, 6 – 10 (2012).
8. S. Abás, A. M. Erdozain, B. Keller, et al., *ACS Chem Neurosci.*, **8**(4), 737 – 742 (2017).
9. P. Ernsberger, *Arm. N.-Y. Acad. Sci.*, № 881, 35 – 53 (1999).
10. T. L. Huang, Y. T. Wen, C. H. Chang, et al., *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, № 57, 1878 – 1884 (2016).
11. A. R. Khurana, B. Khurana, S. Chauhan, et al., *Haryana J. Ophthalmol.*, № 7, 64 – 66 (2014).
12. J. X. Li, *Pharmacol. Ther.*, **178**, 48 – 56 (2017).
13. R. Nuzzi, F. Monteu, *Case Rep. Ophthalmol.*, **8**(2), 452 – 458 (2017).
14. A. A. Peresyppkina, V. O. Gubareva, E. A. Levkova, et al., *Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, **2**(4), 34 – 44 (2016).
15. A. S. Shabelnikova, *Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, **2**(2), 67 – 90 (2016).
16. C. Zhiqing, K. Yao, W. Xu, et al., *Molec. Biol.*, **42**(2), 258 – 264 (2008).

CORRECTION OF EXPERIMENTAL ISCHEMIC NEUROPATHY OF THE OPTIC NERVE BY IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONIST TYPE I AND II

A. A. Peresytkina, M. V. Pokrovskii, A. A. Dolzhikov,
E. A. Levkova, and A. S. Pobeda

Belgorod State National Research University, ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015 Russia

The neuroprotective effect of imidazoline receptors type I and II agonist, 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid, administered in a dose of 50 mg/kg was compared to picamilon in a dose of 30 mg/kg on a model of ischemic neuropathy of the optic nerve in male Wistar rats. The experiment showed that 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid prevents the development of ischemic neuropathy of the optic nerve, caused by the introduction of non-selective NO-synthase inhibitor N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) in a dose of 12.5 mg/kg within 28 days, and a single increase in intraocular pressure (IOP) to 110 mmHg to a greater extent than does picamilon. In the group of rats treated with 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid, the specific number of neuron nuclei in the outer nuclear layer was reliably increased by 15.0%, $p < 0.05$, in comparison to animals upon the administration of picamilon and by 33.3%, $p < 0.05$, in comparison to the control group with model pathology, which indicates the preservation of viability in treated animals. The observed protective effects were confirmed by the results of ophthalmoscopic and histological studies on the 29th day of experiment.

Keywords: ischemic neuropathy of the optic nerve, 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid; picamilon; ligands of imidazoline receptors type I and II; rats.