

Возможности и результаты применения антиоксидантной терапии в офтальмологической практике

© А.Б. МОВСИСЯН^{1,2}, Ж.Г. ОГАНЕЗОВА^{2,3}, Е.А. ЕГОРОВ²

¹ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Развитие диагностических технологий в медицине, в частности в офтальмологии, позволило изучить человеческий глаз не только на гистологическом, но и на клеточном уровне. Роль нервной системы в работе зрительного анализатора связана не только с обеспечением двигательной, защитной и сенсорной функций, а прежде всего, с обеспечением самого зрительного процесса. Нейродегенеративные заболевания занимают особое место среди системных патологий. В настоящее время развитие данного процесса связывают с нейровоспалением, роль которого подтверждена и при глаукоме. По этой причине достижение целевого уровня внутриглазного давления не всегда гарантирует стабилизацию дегенеративного процесса. Ввиду этого препараты-нейропротекторы рекомендуется применять у любого пациента с глаукомой с учетом особенностей патогенеза заболевания. Благодаря своим антиоксидантным и нейропротекторным свойствам этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) широко используется в офтальмологической практике, в частности при лечении пациентов с глаукомной оптической нейропатией и заболеваниями сетчатки. Результаты исследований продемонстрировали эффективность Мексидола в отношении замедления нейродегенерации и стабилизации зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой благодаря антигипоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствам препарата и его положительному влиянию на нейромедиаторный баланс и глазной кровотоков.

Ключевые слова: офтальмология, глаз, нейровоспаление, глаукома, глаукомная оптическая нейропатия, нейропротекция при глаукоме, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, Мексидол ФОРТЕ 250.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мовсисян А.Б. — e-mail: anna.movs@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8233-0385>

Оганезова Ж.Г. — e-mail: jannaogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

Егоров Е.А. — e-mail: egorov_ea@rsmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>

Автор, ответственный за переписку: Оганезова Жанна Григорьевна — e-mail: jannaogan@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мовсисян А.Б., Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Возможности и результаты применения антиоксидантной терапии в офтальмологической практике. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(5):122–128. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138051122>

Use and outcomes of antioxidant therapy in ophthalmic practice

© А.В. MOVSIYAN^{1,2}, ZH.G. OGANEZOVA^{2,3}, Е.А. EGOROV²

¹Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

ABSTRACT

Advances in medical diagnostic technologies, particularly in ophthalmology, help researchers understand histological characteristics of the human eye and study vision at the cellular level. In addition to its role in the ocular function associated with the control of movements, senses and protective responses, the nervous system plays a key role in regulation of the visual process. Neurodegenerative disorders hold a special place among systemic diseases. Presently, the development of such pathologies are associated with neuroinflammation, which has been proven to also contribute to the glaucomatous process. For this reason, achieving target intraocular pressure does not always guarantee stabilization of the degenerative process. In this context, neuroprotective agents are recommended for glaucoma management to all patients taking into consideration pathogenetic characteristics of the disease. Based on its antioxidative and neuroprotective effects, ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) is commonly used in ophthalmic practice, specifically in the treatment of patients with glaucomatous optic neuropathy and retinal diseases. The results of studies demonstrate that Mexidol is effective in slowing down neurodegeneration and stabilizing visual functions in patients with primary open-angle glaucoma due to its antihypoxic, antioxidant and membrane-stabilizing properties, as well as its positive impact on the neuromediator balance and ocular blood flow.

Keywords: ophthalmology, eye, neuroinflammation, glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, neuroprotective therapy, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, Mexidol FORTE 250.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:Movsisyan A.B. — e-mail: anna.movs@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8233-0385>Oganezova Zh.G. — e-mail: jannaogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>Egorov E.A. — e-mail: egorov_ea@rsmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>**Corresponding author:** Oganezova Zh.G. — e-mail: jannaogan@mail.ru**TO CITE THIS ARTICLE:**Movsisyan AB, Oganezova ZhG, Egorov EA. Use and outcomes of antioxidant therapy in ophthalmic practice. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(5):122–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138051122>

Нейропротекция в офтальмологии

Развитие диагностических технологий в медицине, в частности в офтальмологии, позволило изучить человеческий глаз не только на гистологическом, но и на клеточном уровне. Полученные результаты исследований привели к пониманию этиопатогенетических механизмов возникновения и развития многих глазных заболеваний, однако особенности строения глаза и наличие сложноорганизованной нервной ткани, представляющей собой периферический отдел зрительного анализатора, оставляют немало вопросов в отношении диагностики и лечения ряда офтальмопатологий.

Нервная ткань глаза

Роль нервной системы в работе зрительного анализатора связана не только с обеспечением двигательной, защитной и сенсорной функций, а прежде всего, с обеспечением самого зрительного процесса. Сетчатка глаза, представляющая его периферический отдел, является высокодифференцированной нервной тканью. Особая организация клеток сетчатки и участие глиальных клеток (клетки Мюллера, астроциты, микроглия) отвечают за сложный процесс восприятия, преобразования, передачи стимула, а также регуляции обменных процессов. Процесс восприятия стимула, в частности световых и цветовых сигналов, его преобразования и передачи информации от зрительного нерва, состоящего из аксонов ганглиозных клеток, в центральную нервную систему осуществляется не только благодаря особенностям архитектоники, но и за счет нейроактивных веществ. В цепи передачи возбуждения важную роль играют эндогенные транмиттеры: глутамат и аспарат, специфичные для палочек, а также ацетилхолин — для амакриновых клеток. Основной, глутаматовый, путь возбуждения идет от фоторецепторов к ганглиозным клеткам через биполярные клетки, тормозной путь, посредством гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), — от глицинергических амакриновых клеток к ганглиозным. Эти два класса нейротранмиттеров содержатся в амакриновых клетках одного типа [1–3].

Амакриновые клетки внутреннего плексиформного слоя содержат нейроактивное вещество допамин. В фоторецепторах синтезируются допамин и ме-

латонин, играющие реципрокную роль в ускорении процессов их обновления, а также в адаптации к свету и темноте наружных слоев сетчатки. Таким образом, нейроактивные вещества, обнаруженные в сетчатке (ацетилхолин, глутамат, ГАМК, глицин, допамин, серотонин), являются транмиттерами, от нейрохимического баланса которых зависит функционирование сетчатки. Возникновение дисбаланса между мелатонином и допамином, а также патология глиальной ткани могут быть одними из факторов развития дистрофического процесса в сетчатке, такого как пигментный ретинит и др. [2, 4, 5].

Группы заболеваний с вовлечением нервной ткани

Нейродегенеративные заболевания занимают особое место среди системных патологий, что связано с особенностями регенерации нейрональной ткани и прогрессирующей гибелью определенных групп нервных клеток различных отделов центральной нервной системы с соответствующими проявлениями болезни. В настоящее время развитие указанных процессов связывают с нейровоспалением, что подтверждается данными многочисленных исследований [6–8]. Представляя собой многоуровневый клеточный механизм, защитная реакция иммунного ответа на действие различных раздражителей ведет к активации провоспалительных цитокинов с последующей гибелью нейроглии, которая отвечает за восстановление и защиту нервной ткани. Такой компенсаторный ответ в последующем приводит к нейродегенерации, которая наблюдается при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе и болезни Паркинсона [9].

Препараты-нейропротекторы

Воспалительный процесс, запускаемый организмом при различных нейродегенеративных заболеваниях, носит неспецифический характер. При этом роль микроглии может носить как защитный, так и повреждающий характер ввиду митохондриальной дисфункции с увеличением концентрации ионов кальция, ускоряющих процесс апоптоза и нейродегенерации. Также имеются данные о повреждающей роли клеток самой макроглии [9, 10].

Первые из них блокируют основные факторы повреждения клеток, обуславливающие развитие

ишемии в зоне последующего повреждения, где наблюдается увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), свободных радикалов, ионов Ca^{2+} и ацидоз. К прямым препаратам-нейропротекторам относятся природные витамины и флавоноиды (аскорбиновая кислота, α -токоферол, витамин А, ГАМК), ферменты антиоксидантной системы организма (супероксиддисмутазы), неферментные антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат, пентагидроксиэтилнафтохинон и др.), блокаторы кальциевых каналов (бетаксалол, нифедипин); нейропептиды (полипептиды сетчатки глаз и коры головного мозга скота), антигипоксанты (цитохром С), альфа-агонисты (бримонидин). В то же время продолжается поиск препаратов, действие которых было бы направлено на непосредственное устранение факторов, способствующих активации апоптоза, и на снижение неблагоприятного влияния на аксоны ганглионарных нейронов [1, 9, 10].

Непрямая нейропротекторная терапия направлена на различные факторы, увеличивающие риск повреждения клеток, которое связано со снижением перфузионного давления, атеросклерозом, изменением реологических свойств крови, ангиоспазмом, а также повышающие устойчивость организма к снижению перфузионного давления кислорода в тканях. К таковым относят препараты, улучшающие микроциркуляцию (теофиллина этилендиамин и никотинат, винпоцетин, пентоксифиллин и др.), реологические свойства крови, снижающие уровень холестерина в крови, а также ноотропные средства [1].

При глаукоме повышенное внутриглазное давление является основным фактором риска, поэтому эффективное его снижение относится к непрямому нейропротекторному действию. Таким эффектом доказанно обладают следующие группы препаратов: аналоги простагландинов (латанопрост, травопрост), бета-блокаторы (бетаксалол, тимолол), альфа-агонисты (бримонидин), ингибиторы карбоангидразы (бринзоламид, дорзоламид). Однако, согласно данным международного и отечественного опыта, прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН) наблюдается у пациентов даже на фоне достижения целевого уровня внутриглазного давления [12]. Ввиду этого препараты-нейропротекторы должны применяться у любого пациента с глаукомой с учетом особенностей патогенеза заболевания, общесоматического статуса, а также полиморбидной патологии, что может вносить весомый вклад в течение дегенеративного процесса [1, 13, 14].

Механизмы действия Мексидола

Мексидол — оригинальный препарат этилметилгидроксипиридина сукцината с мультимодальным механизмом действия. Мексидол имеет боль-

шую базу накопленного опыта клинического применения в таких областях медицины, как неврология, терапия и офтальмология. Хорошо известны его антигипоксантные, антиоксидантные и мембранопротекторные свойства, доказано ноотропное, антиамнестическое, вегетостабилизирующее, анксиолитическое действие и другие эффекты [15—22].

Фармакологические эффекты

Фармакологическая эффективность Мексидола обусловлена его антигипоксантным, антиоксидантным и мембранопротекторным действием за счет ингибирования процессов ПОЛ, повышения активности супероксиддисмутазы и соотношения липид—белок, уменьшения вязкости мембраны. Сукцинат в его составе принимает участие во многих энергозависимых обменных процессах в организме и повышает резистентность клеток сетчатки к кислородному голоданию, а вторая часть молекулы — пиридиновое основание — обладает выраженной антиоксидантной и мембранопротекторной активностью. При этом действие самого препарата направлено на регулирование нейромедиаторного баланса и улучшение энергетического обмена клетки. Это контролирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза) и рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК-, ацетилхолиновый), тем самым сохраняя структурно-функциональную организацию биомембран, транспорт нейромедиаторов и улучшение синаптической передачи. В то же время Мексидол влияет и на реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию. Двунправленность действия Мексидола в отношении прямой и не прямой нейропротекции подчеркивает его уникальность и возможность воздействия на разные звенья патологического процесса [15—24].

Экспериментальные данные о влиянии на нервную ткань

Накопленный отечественный опыт показывает, что наибольшая эффективность препарата выражена при сосудистых и нейродегенеративных патологиях, сопровождающихся ишемией и гипоксией. Две составляющие препарата помогают эффективно справляться со стрессовыми факторами и изменениями клетки на их фоне. Комплексный нейропротекторный эффект, обусловленный как прямым нейропротекторным воздействием за счет антиоксидантных, антигипоксантных и мембранопротекторных свойств, так и нейромедиаторной регуляцией, показал свою действенность при лечении заболеваний, вызванных гипоксией и ишемией [15—26].

Одним из важных механизмов, приводящих к гибели клетки, является глутаматная эксайтотоксичность. Она имеет место при различных фор-

мах нейродегенерации, характеризуясь повышенным высвобождением глутамата из окончаний нейронов в межклеточное пространство. Например, при инсульте этот выброс происходит в очаге поражения с последующей диффузией в зону ишемии. Избыточное накопление глутамата активирует ионотропные NMDA- и AMPA-подтипы глутаматных рецепторов. Это приводит к шоковому увеличению ионов Ca^{2+} в клетке постсинаптического нейрона, который запускает активацию дыхательной цепи митохондрий с увеличением утечки супероксидного анион-радикала и гидроксильного радикала; активацию НАДФН2-оксидазы, повышая содержание супероксидного анион-радикала; активации NO-синтазы (NOS), что приводит к накоплению NO; активации гемоксигеназы, которая переводит Fe^{3+} в Fe^{2+} . Перечисленные метаболические сдвиги стимулируют процесс ПОЛ, в ответ на который происходит активация антиоксидантной системы защиты клетки, которая истощается при длительной гипоксии, что ведет к развитию окислительного стресса и гибели нервных клеток путем апоптоза или некроза в зависимости от степени их повреждения [27, 28].

За счет описанных выше фармакологических эффектов, двунаправленности действия Мексидола и способности проходить через гематоэнцефалический барьер восстанавливается нейромедиаторный баланс путем ингибирования как ферментативных, так и неферментативных процессов ПОЛ, снижения уровня NO, повышения активности антиоксидантных ферментов и осуществляется нейропротекция в зоне ишемии. Мембранопротекторное действие препарата (уменьшение вязкости и увеличение текучести мембран, изменение фосфолипидного состава), а также его способность снижать бремя глутаматной эксайтотоксичности, являющиеся ключевыми при нейродегенеративных заболеваниях, приводят к восстановлению энергетического баланса клетки [16, 27, 28].

Применение Мексидола при офтальмопатологии

Доклинические исследования

Свойства янтарной кислоты и ее производных хорошо изучены и известны. При проведении доклинических исследований влияния производных янтарной кислоты, в том числе Мексидола, на изменения клеточного состава кортикальных и диэнцефальных структур головного мозга крыс подтвердились нейропротекторные свойства таких препаратов. По экспериментальным данным, они препятствовали снижению количества нейронов в первичной соматосенсорной коре. При этом на фоне применения производных янтарной кислоты увеличива-

лось содержание корзинчатых нейронов, олигодендроцитов и клеток микроглии в изученной структуре аммонова рога, а также замедлялась убыль астроцитов в соматосенсорной коре и паравентрикулярном ядре гипоталамуса. При этом по своей антиоксидантной активности Мексидол превосходит эмоксипин и проксипин [14, 29, 30]. Эффективность использования Мексидола подтверждена и при острой гипоксии [31]. При экспериментальном изучении влияния инстилляций раствора Мексидола на ткани глаза и на окислительный стресс, вызванный механической эрозией роговицы, было отмечено повышение антиоксидантной активности слезы с последующей эпителизацией дефекта [32].

Клинические исследования

Данные, полученные в доклинических исследованиях Мексидола, продемонстрировали положительные изменения электрофизиологических характеристик зрительного нерва, скорости репаративных процессов и параметров кровотока в артериях глазного яблока. А результаты применения препарата в неврологической практике и дегенеративные изменения в структурах глаза в условиях окислительного стресса, сходные с таковыми в нервной ткани, позволили внедрить Мексидол в офтальмологическую практику [12, 33–35].

За последние 12 лет накопилось достаточно клинических данных о влиянии препарата на орган зрения при включении его в схемы терапии. Так, его применение в комплексной терапии язвенных и дистрофических поражений роговицы за счет антиоксидантного механизма действия способствовало повышению эффективности комплексного лечения тяжелых форм данной патологии [36].

По данным клинического исследования Е.А. Егорова и соавторов, назначение Мексидола пациентам с дистрофическими заболеваниями заднего отдела глаза способствовало повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности клинических проявлений зрительных расстройств как при монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. При оценке функциональных показателей зрения через 6 мес после проведенного лечения отмечалось повышение остроты зрения на 0,03–0,1 (на 0,05) от исходного, расширение периферического поля зрения на 60–90° (в среднем на 71,2°) в группе монотерапии Мексидолом [37].

Согласно данным Д.А. Дорофеева, добавление Мексидола (перорально по 250 мг 3 раза в сутки) в комплексную терапию первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) показало выраженное ретинопротекторное действие. Было выявлено увеличение светочувствительности сетчатки и скоростных показателей кровотока в центральной артерии сетчатки и хориоидеи [38], что ранее было зафиксировано и в исследовании других авторов [12].

Антиоксидантные и нейропротекторные свойства Мексидола широко используются при лечении пациентов с ГОН [39–43].

Так, в работе Е.С. Леоновой и соавт. описаны результаты последовательной терапии Мексидолом при ПОУГ, ее влияние на толщину слоя нервных волокон сетчатки и показатели компьютерной периметрии. Препарат вводили внутривенно капельно по 250 мг в течение 5 дней, затем следовал курс перорального приема по 125 мг 3 раза в день в течение 3 мес. В ходе исследования выявлено значимое улучшение световой чувствительности сетчатки у пациентов с I–II стадией глаукомы. При III стадии ПОУГ выявлена тенденция к стабилизации состояния пациентов. При всех стадиях глаукомного процесса зафиксировано значимое улучшение показателей толщины слоя нервных волокон сетчатки [44].

Эффективность и безопасность последовательной терапии Мексидолом у пациентов с ПОУГ различных стадий подтверждены и в работе Е.А. Афонинной и соавт. [41]. Добавление препарата к основному лечению положительно влияло на стабилизацию глаукомного процесса, о чем свидетельствовали данные статической периметрии, а также результаты электрофизиологического исследования. Проведенное исследование показало, что длительная последовательная терапия Мексидолом в дозе 200 мг/сут в инъекционной форме в течение 10 дней (внутримышечное введение в сочетании с витаминами С и В₁) с дальнейшим переходом на таблетированные формы в дозе 125 мг 3 раза в день в течение 4 нед может применяться в комплексной патогенетической терапии ПОУГ на разных стадиях болезни. Аналогичные результаты получены в исследовании А.Н. Болтабековой и соавт. [40] по результатам оценки зрительных функций, данных периметрии, показателей порога электрической чувствительности при изолированном внутримышечном применении препарата.

По данным Е.А. Егорова и соавторов, в исследовании эффективности Мексидола у пациентов

с ПОУГ установлен дозозависимый эффект препарата. Наибольшая эффективность отмечалась при использовании препарата в дозе 300 мг/сут внутримышечно. У пациентов с I–III стадией глаукомы увеличилась острота зрения, снизился порог электрочувствительности, повысилась лабильность зрительного нерва по данным электрофизиологического исследования, а также сократилось количество скотом первого порядка по данным периметрии [45].

Сходный механизм нейровоспаления и особая роль глутаматной эксайтотоксичности в патогенезе глаукомы явились точками приложения для применения препарата в комплексной терапии ГОН [1, 16]. Результаты ряда исследований подтвердили его влияние на разные звенья окислительного стресса, благодаря чему происходит замедление процессов нейродегенерации и стабилизируются зрительные функции у больных ПОУГ [37–46].

Таким образом, в настоящее время Мексидол широко применяется в офтальмологической практике, включен в Национальное руководство по глаукоме и стандарты медицинской помощи больным глаукомой [1, 47]. Наличие различных форм выпуска и дозировок позволяет использовать последовательную схему лечения для максимального раскрытия терапевтического потенциала данного препарата и индивидуального подхода к пациентам.

Источник финансирования: публикация статьи осуществлена при поддержке фармацевтической компании «Векторфарм».

Source of funding: the article is published with the support of the pharmaceutical company «Vectorpharm».

Конфликт интересов: авторы использовали подборку публикаций, предоставленную компанией «Векторфарм».

Conflict of interests: the authors used a collection of publications provided by the company «Vectorpharm».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Глаукома*. Национальное руководство. Под ред. Егорова Е.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
Glaukoma. Natsionalnoe rukovodstvo [Glaucoma. National guideline]. Ed. Egorov E.A. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.).
2. Курьшева Н.И. *Глаукомная оптическая нейропатия*. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
Kuryshcheva NI. *Glaukonnaya opticheskaya neiropatiya* [Glaucoma optic neuropathy]. M.: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.).
3. Zhang Q, Li Y, Zhuo Y. Synaptic or Non-synaptic? Different Intercellular Interactions with Retinal Ganglion Cells in Optic Nerve Regeneration. *Mol Neurobiol*. 2022;59(5):3052-3072.
<https://doi.org/10.1007/s12035-022-02781-y>
4. Wiechmann AF, Sherry DM. Melatonin receptors are anatomically organized to modulate transmission specifically to cone pathways in the retina of *Xenopus laevis*. *J Comp Neurol*. 2012;520(6):1115-1127.
<https://doi.org/10.1002/cne.22783>
5. *Глазные болезни*. Учебник. Под ред. Копаевой В.Г. М.: Медицина; 2018.
Glaznye bolezni. Uchebnik [Eye diseases. Textbook]. Ed. Kopaeva V.G. M.: Medicina; 2018. (In Russ.).
6. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci*. 2014;8:315.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00315>
7. Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends Mol Med*. 2019;25(2):112-123.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.005>
8. Yang Z, Quigley HA, Pease ME, Yang Y, Qian J, Valenta D, Zack DJ. Changes in gene expression in experimental glaucoma and optic nerve transection: the equilibrium between protective and detrimental mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5539-5548.
<https://doi.org/10.1167/iovs.07-0542>
9. Гапонов Д.О., Пригодина Е.В., Грудина Т.В., Доросевич А.Е. Современный взгляд на патогенетические механизмы прогрессирования болезни Паркинсона. *РМЖ*. 2018;12(1):66-72.

- Garonov DO, Prigodina EV, Grudina TV, Dorosevich AE. Modern view on the pathogenetic mechanisms of Parkinson's disease progression. *RMJ*. 2018;12(1):66-72. (In Russ.).
10. Егоров Е.А., Корелина В.Е., Чередниченко Д.В., Газизова И.Р. Роль нейровоспаления в патогенезе глаукомной оптической нейропатии. *Клиническая офтальмология*. 2022;22(2):116-121. Egorov EA, Korelina VE, Cherednichenko DV, Gazizova IR. Role of neuroinflammation in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology = Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2022; 22(2):116-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-2-116-121>
 11. Dal Monte M, Cammalleri M, Amato R, Pezzino S, Corsaro R, Bagnoli P, Rusciano D. A Topical Formulation of Melatonergic Compounds Exerts Strong Hypotensive and Neuroprotective Effects in a Rat Model of Hypertensive Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9267. <https://doi.org/10.3390/ijms21239267>
 12. Волчегорский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В., Рыкун В.С., Бердникова Е.В., Сумина М.С., Дмитриенко В.Н. Влияние водорастворимого антиоксидантного препарата (мексидола) на чувствительность зрительного нерва и скорость кровотока в артериях глазного яблока и орбиты у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2012;4(4):33-37. Volchegorskiy IA, Tur EV, Solyannikova OV, Rykun VS, Berdnikova EV, Sumina MS, Dmitrienko VN. The influence of water soluble antioxidant agent (mexidol) on optic nerve and blood flow velocity in ocular and orbital arteries in patients with primary open-angle glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2012;4:33-37. (In Russ.).
 13. Нестеров А.П. *Глаукома*. М.: Мединформ. Агентство; 2008. Nesterov AP. *Glaucoma* [Glaucoma]. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. (In Russ.).
 14. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2020.
 15. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: a spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
 16. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Shulkin AV. Mexidol influence on the development of the phenomenon of neurons excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
 17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Назаренко А.Г. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;110(10):97-107. Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Pepelyaev EG, Semenov VA, Nazarenko AG. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;110(10):97-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811010197>
 18. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Янюшкина Е.С., Огородников Д.С., Ларионова Э.В. Перспективы применения препарата Мексидол для лечения больных, страдающих нейросенсорной тугоухостью и цереброваскулярной недостаточностью. *Вестник оториноларингологии*. 2019; 84(6):108-111. Kunel'skaya NL, Levina YuV, Yanyushkina ES, Ogorodnikov DS, Larionova EV. Possibility of application Mexidol for the treatment of patients suffering from sensorineural hearing loss and cerebrovascular insufficiency. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(6):108-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201984061108>
 19. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Платонова А.Н., Гайнетдинова Д.Д., Левитина Е.В., Машин В.В., Вакула И.Н., Максимова Н.Е. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):75-86. Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Batysheva TT, Bykova OV, Platonova AN, Gaynetdinova DD, Levitina EV, Mashin VV, Vakula IN, Maksimova NE. Results of a multicentre double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children (MEGA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(4):75-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204175>
 20. Шамрей В.К., Курасов Е.С., Нечипоренко В.В., Колчев А.И., Цыган Н.В. Возможности применения Мексидола в комплексной терапии психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):160-164. Shamrey VK, Kurasov ES, Nechiporenko VV, Kolchev AI, Tsygan NV. Possibilities of using Mexidol in the complex therapy of mental disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(5):160-164. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051160>
 21. Сиволоп Ю.П. Лечение синдрома отмены алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):139-144. Sivolap YuP. Treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(6):139-144. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061139>
 22. Говш Е.В., Кирюхина С.В., Подсваткин В.Г., Лабуцкий Д.А., Колмыков В.А. Изучение влияния комплексной терапии с применением антигипоксантов на некоторые показатели электролитного состава крови при пограничных диссоциативных расстройствах. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. *Медицинские науки*. 2021;1(1):5-15. Govsh EV, Kiryuhina SV, Podsevatkin VG, Labunskiy DA, Kolmykov VA. Studying the effect of complex therapy with the application of antigypoxants on some indicators of electrolytic blood composition in borderline dissociative disorders. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2021;1(1):5-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2021-1-1>
 23. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):117-125. Ostroumova OD, Cherniaeva MS. Arterial hypertension, cognitive disorders and dementia: a view of a cardiologist. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):117-125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091117>
 24. Оганов Р.Г. Положительный опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении кардиологических больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):91-94. Oganov RG. Positive experience of ethylmethylhydroxyuridine succinate usage in cardiological patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention = Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(5):91-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-91-94>
 25. Спасенников Б.А. Применение Мексидола в терапии церебрального инсульта. *NovaInfo.Ru*. 2017;2(58):400-416. Spasennikov BA. Application of Mexidol in the therapy of cerebral stroke. *NovaInfo.Ru*. 2017;2(58):400-416. (In Russ.).
 26. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(1):63-70. Voronina TA. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. *Antihypoxants. Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy = Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2016;14(1):63-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/rcl14163-70>
 27. Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. *Биохимия*. 1998;63(7):1020-1028. Bashkatova VG, Rayevsky KS. Nitric oxide in mechanisms of brain damage induced by neurotoxic effect of glutamate. *Biochemistry (Mosc) = Biokhimiya*. 1998;63(7):1020-1028. (In Russ.).
 28. Давыдова О.Н., Болдырев А.А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(4):28-34. Davydova ON, Boldyrev AA. Glutamate receptors in the cells of the nervous and immune systems. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2007;1(4):28-34. (In Russ.).
 29. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(5):17-25. Volchegorskiy IA, Rassohina LM, Miroshnichenko IYu. Cerebroprotective effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives in acute phase of alloxan-induced diabetes mellitus in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(5):17-25. (In Russ.).
 30. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Павленко Т.А., Серебрякова О.Е., Григорьев А.В., Забозлаев А.А., Павлова М.В. Сравнительное экспериментальное исследование влияния глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (мексидола и эмоксипина) на локальные метаболические процессы и заживление ожоговой раны глаза кролика различной локализации. Сообщение 2. Послеожоговая ишемия конъюнктивы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;(2):94-99. Chesnokova NB, Beznos OV, Pavlenko TA, Serebryakova OE, Grigor'ev AV, Zabolzaev AA, Pavlova MV. A Comparative Experimental Study of the Ef-

- fect of 3-Oxypyridine Derivatives (Mexidol and Emoxipin) in Eyedrops on Local Metabolism and Healing of Alkali Burn Wounds of Various Localizations in Rabbit Eyes. Report 2: Afterburn Conjunctival Ischemia. Polesozhogovaja ishemija konjunktivy. *Rossijskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2013;(2):94-99. (In Russ.).
31. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии. *Патогенез*. 2008;6(3):50-51. Volchegorskiy IA, Rassohina LM, Miroshnichenko IYu. Comparative analysis of the effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on resistance to acute hypoxic hypoxia. *Patogenez*. 2008;6(3):50-51. (In Russ.).
 32. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Петрович Ю.А., Майчук Н.В. Экспериментальная оценка влияния инстилляций Мексидола на репаративную активность роговицы, толерантность и антиоксидантную защиту глаза. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2009;9(4):36-40. Maychuk YuF, Pozdnyakov VI, Petrovich YuA, Maychuk NV. Experimental assessment of Mexidol eye drops influence on cornea healing, safety and antioxidant effect. *Refrakcionnaya hirurgiya i oftal'mologiya*. 2009;9(4):36-40. (In Russ.).
 33. Малышев В.Е., Сальникова О.И. Опыт применения препарата «Мексидол» в комплексном амбулаторном лечении больных с заболеваниями глаз дегенеративно-дистрофического происхождения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;(1):55-57. Malyshev VE, Sal'nikova OI. Experience of using the drug «Mexidol» in the complex outpatient treatment of patients with eye diseases of degenerative-dystrophic origin. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006;(1):55-57. (In Russ.).
 34. Братко В.И. Комбинированное лечение офтальмопатологии с применением Мексидола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;(1):232-236. Bratko VI. Combined treatment of ophthalmopathy with the use of Mexidol. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012;(1):232-236. (In Russ.).
 35. Абраменко Ю.В. Результаты последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол Форте 250 у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(3-2):59-64. Abramenko YuV. Results of the sequential use of Mexidol and Mexidol Forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(3-2):59-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003259>
 36. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И. Применение антиоксиданта Мексидол в комплексной терапии язвенных и дистрофических поражений роговицы. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2010;10(4):43-46. Maychuk YuF, Pozdnyakov VI. Mexidol in the complex therapy of ulcerative and dystrophic lesions of the cornea. *Refrakcionnaya hirurgiya i oftal'mologiya*. 2010;10(4):43-46. (In Russ.).
 37. Егоров Е.А., Обруч Б.В., Олейник А.И., Бордашевская Л.С., Курабанова М.Р. Применение препарата Мексидол у больных дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза. *Клиническая офтальмология*. 2009;10(4):145-148. Egorov EA, Obruch BV, Olejnik AI, Bordashevskaya LS, Kurabanova MR. Usage of Mexidol in patients with dystrophic diseases of posterior eye segment. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2009;10(4):145-148. (In Russ.).
 38. Дорофеев Д.А. Применение антиоксидантной терапии в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. В сб.: III Научно-практическая олимпиада «Мексидол: 20 лет в клинической практике». Приложение к журналу «Терапия». М.: Бионика Медиа; 2019. Dorofeev DA. The use of antioxidant therapy in the complex treatment of primary open-angle glaucoma. In: III Nauchno-prakticheskaja olimpiada «Mexidol: 20 let v klinicheskoy praktike» [III Scientific and Practical Olympiad «Mexidol: 20 years in clinical practice»]. Prilozhenie k zhurnalu «Terapiya». M.: Bionika Media; 2019. (In Russ.).
 39. Егоров Е.А., Гветадзе А.А., Давыдова Н.Г. Антиоксидантный препарат в нейропротективной терапии при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(2):67-69. Egorov EA, Gvetadze AA, Davydova NG. Antioxidant agents in neuroprotection treatment of glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(2):67-69. (In Russ.).
 40. Болатбекова А.Н., Копбаева Д.Е., Аринова А.И., Абрахманова Б.С. Оценка эффективности Мексидола в комплексном лечении глаукомной нейропатии. *Гигиена труда и медицинская экология*. 2015;2(47):67-77. Bolatbekova AN, Kopbaeva DE, Arinova AI, Abrahamnova BS. Evaluation of the effectiveness of mexidol in the complex treatment of glaucoma neuropathy. *Gigiena truda i medicinskaya ekologiya*. 2015;2(47):67-77. (In Russ.).
 41. Афонина Е.А., Левко М.А., Чекурова Л.В., Косачева Т.И. *Наш опыт применения препарата мексидол в комплексном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой*. В сб.: Российская глаукомная школа. Конференция «Глаукома: теория и практика». СПб.: Человек и его здоровье; 2013;8:33-37. Afonina EA, Levko MA, Cheкурова LV, Kosacheva TI. Our experience of using mexidol in the complex treatment of patients with primary open-angle glaucoma. In: Rossiyskaya glaukonnaya shkola. Konferenciya «Glaukoma: teoriya i praktika» [Russian glaucoma school. Conference «Glaucoma: theory and practice»]. SPb.: Chelovek i ego zdorov'e; 2013;8:33-37. (In Russ.).
 42. *Российская глаукомная школа. Конференция «Глаукома: теория и практика»*. Сборник научных трудов. Под ред. Алексеева В.Н., Садкова В.И. СПб.: Человек и его здоровье; 2013. Rossiyskaya glaukonnaya shkola. Konferenciya «Glaukoma: teoriya i praktika». Sbornik nauchnykh trudov [Russian glaucoma school. Conference «Glaucoma: theory and practice». Collection of scientific papers]. Eds Alekseev V.N., Sadkov V.I. SPb.: Chelovek i ego zdorov'e; 2013. (In Russ.).
 43. Лоскутов И.А., Андриухина О.М., Коврижкина А.А. Применение Мексидола в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(1):60-64. Loskutov IA, Andryuhina OM, Kovrizhkina AA. Use of Mexidol in the Therapy of Primary Open-angle Glaucoma. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(1):60-64. (In Russ.).
 44. Леонова Е.С., Поляков С.В., Позднякова М.А., Ярыгина Е.П., Семисынов С.О. Опыт нейропротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы на основе применения различных форм Мексидола. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(6):91-94. Leonova ES, Polyakov SV, Pozdnyakova MA, Yarygina EP, Semisynov SO. An experience with neuroprotective therapy of primary open-angle glaucoma based on the use of different dosage forms of Mexidol. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(6):91-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131691-94>
 45. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2011;12(3):107-109. Egorov EA, Davydova NG, Romanenko IA, Novikova ND. Mexidol in complex treatment of glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2011;12(3):107-110. (In Russ.).
 46. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Павленко Т.А., Серебрякова О.Е., Григорьев А.В., Забозлаев А.А., Павлова М.В. Сравнительное экспериментальное исследование влияния глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (мексидола и эмоксипина) на локальные метаболические процессы и заживление ожоговой раны глаза кролика различной локализации. Сообщение 1. Рана центральной области роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;(1):86-90. Chesnokova NB, Beznos OV, Pavlenko TA, Serebryakova OE, Grigor'ev AV, Zabozaev AA, Pavlova MV. A comparative experimental study of the effect of 3-oxypyridine derivatives (Mexidol and Emoxipin) in eyedrops on local metabolism and healing of alkali burn wounds of various localizations of rabbit eyes. Report 1: Central cornea wounds. *Rossijskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2013;(1):86-90. (In Russ.).
 47. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Газизова И.Р. *Первичная открытоугольная глаукома: нейродегенерация и нейропротекция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Egorov EA, Alekseev VN, Gazizova IR. *Pervichnaya otkrytoougol'naya glaukoma: neurodegeneraciya i neuroprotekcija* [Primary open-angle glaucoma: neurodegeneration and neuroprotection]. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).

Поступила 10.08.2022

Received 10.08.2022

Принята к печати 02.09.2022

Accepted 02.09.2022