

## Влияние антиоксидантной терапии на некоторые патогенетические факторы первичной открытоугольной глаукомы

© Т.Н. МАЛИШЕВСКАЯ<sup>1</sup>, Ю.Е. ФИЛИПОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», Тюмень, Россия

### РЕЗЮМЕ

У пациентов с глаукомой одним из основных инициирующих механизмов, запускающих цепь событий, является нарушение универсального механизма регулирования сосудистого тонуса вследствие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Основным проявлением ЭД служит дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилаторных эндотелиальных медиаторов, несогласованность которых запускает механизмы адаптационного дистресса, ведущего к прогрессированию морфологической деструкции, дислипидемии, ацелерации атерогенеза, развитию гемодинамических и гидродинамических нарушений. Препарат Мексидол имеет широкий спектр фармакологической активности, действующий на основные патогенетические звенья первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

**Цель исследования.** Изучить вазоремодулирующее, антиоксидантное и антигипоксикантное действие препарата Мексидол у пациентов с ПОУГ.

**Материал и методы.** В исследование включено 78 пациентов с ПОУГ начальной стадии ( $n=43$ ) и развитой стадии ( $n=35$ ), средний возраст которых составил  $67,8 \pm 1,5$  года; 47 пациентов основной группы дополнительно к местному гипотензивному лечению получали Мексидол, 31 пациент составил группу контроля. В группах сравнения определяли степень ЭД по результатам пробы с реактивной гиперемией, исследовали уровень стабильного метаболита оксида азота (нитрита  $\text{NO}^{2-}$ ) и эндотелина-1 в плазме крови. Общую оценку оксидативного стресса проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Исследования функциональной активности сетчатки проводили с использованием электроретинографа и статической компьютерной периметрии по стандартной методике.

**Результаты.** На фоне применения препарата Мексидол у пациентов основной группы значительно повышается индекс осцилляторных потенциалов, снижается межпиковая латентность, наблюдаются положительная динамика периметрических индексов, улучшение функции эндотелия сосудов в пробе с реактивной гиперемией, уменьшение концентрации в плазме крови медиатора-констриктора ET-1, умеренный рост нитрита ( $\text{NO}^{2-}$ ) и уменьшение коэффициента биоэффекторной вазотонической активности, повышается уровень глутатионпероксидазы ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением), снижается содержание малонового диальдегида, улучшается липидный обмен у пациентов основной группы (снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, снижение индекса атерогенности по сравнению с исходным значением).

**Заключение.** Препарат Мексидол проявил себя как эффективный эндотелиопротектор, мощный антиоксидант и антигипоксикант, способствовал снижению факторов ацелерации атерогенеза у пациентов с ПОУГ.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, эндотелиальная дисфункция, Мексидол.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Малишевская Т.Н. — e-mail: [malishevskoff@yandex.ru](mailto:malishevskoff@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Филипова Ю.Е. — e-mail: [julia180592@yandex.ru](mailto:julia180592@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5035-3128>

**Автор, ответственный за переписку:** Малишевская Татьяна Николаевна — e-mail: [malishevskoff@yandex.ru](mailto:malishevskoff@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Малишевская Т.Н., Филипова Ю.Е. Влияние антиоксидантной терапии на некоторые патогенетические факторы первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(4):35–43. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313904135>

## The effect of antioxidant therapy on some pathogenetic factors of primary open-angle glaucoma

© T.N. MALISHEVSKAYA<sup>1</sup>, YU.E. FILIPPOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Regional Ophthalmological Dispensary, Tyumen, Russia

### ABSTRACT

In patients with glaucoma, one of the main initiating mechanisms that triggers the chain of events is disruption of the universal mechanism for regulating vascular tone due to endothelial dysfunction (ED). The main manifestation of ED is an imbalance of vasoconstrictor and vasodilator endothelial mediators, which inconsistency triggers the mechanisms of adaptive distress leading to the progression of morphological destruction, dyslipidemia, acceleration of atherogenesis, development of hemodynamic and hydrodynamic disorders. The drug Mexidol has a wide range of pharmacological activity and affects the main pathogenetic links of primary open-angle glaucoma (POAG).

**Purpose.** The study analyzes the vascular remodulation, antioxidant and antihypoxic effects of the drug Mexidol in patients with POAG.

**Material and methods.** The study included 78 patients with POAG of the early ( $n=43$ ) and advanced stage ( $n=35$ ) with average age of  $67.8 \pm 1.5$  years. The main study group consisted of 47 patients who received Mexidol in addition to local hypotensive treatment; 31 patients comprised the control group. In the comparison groups, the degree of ED was determined by the results of reactive hyperemia test, patients' blood plasma was analyzed for levels of stable nitric oxide metabolite (nitrite  $\text{NO}^{2-}$ ) and endothelin-1 (ET-1). General assessment of oxidative stress was carried out by high-performance liquid chromatography. Functional activity of the retina was studied using an electroretinograph and static computer perimetry performed according to the standard technique.

**Results.** The following changes are observed in patients of the main group using Mexidol: the index of oscillatory potentials significantly increases, peak latency decreases, perimeter indices show positive trends, vascular endothelial function improves according to reactive hyperemia test, concentration of vasoconstrictor mediator ET-1 in blood plasma decreases and of nitrite ( $\text{NO}^{2-}$ ) increases moderately, the coefficient of bioeffective vasotonic activity decreases, the level of glutathione peroxidase increases ( $p < 0.05$  compared to the baseline value), the level of malonyldialdehyde decreases, lipid metabolism improves (reduction in total cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, decrease in the Atherogenic Index compared to the initial level).

**Conclusions.** The drug Mexidol proved to be an effective endothelial protector, a powerful antioxidant and antihypoxant, contributed to deceleration of atherogenesis in patients with POAG.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma, endothelial dysfunction, Mexidol.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Malishevskaya T.N. — e-mail: malishevskoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Filipova Yu.E. — e-mail: julia180592@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5035-3128>

**Corresponding author:** Malishevskaya T.N. — e-mail: malishevskoff@yandex.ru

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Malishevskaya TN, Filipova YuE. The effect of antioxidant therapy on some pathogenetic factors of primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2023;139(4):35–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313904135>

В настоящее время первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) рассматривается как сложнейший комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени и определяет возможность прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [1–6]. При этом повышение эффективности лечения больных ПОУГ остается одной из основных задач современной офтальмологии [7, 8], так как для благоприятного прогноза течения глаукомы недостаточно нормализовать внутриглазное давление (ВГД), а необходимо использовать препараты, адекватно влияющие на различные звенья патогенеза ПОУГ [9–11].

Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов ПОУГ, не сформировано четкое представление о причинах возникновения и прогрессирования этого заболевания. В современных работах отечественных и зарубежных авторов последних лет выдвигается гипотеза о том, что одним из основных иницирующих механизмов, которые запускают цепь событий, ведущих к глаукомному повреждению, является нарушение универсального механизма регулирования сосудистого тонуса вследствие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [12–17]. Основным проявлением ЭД служит дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилаторных эндотелиальных медиаторов. Ведущим среди эндотелиальных вазодилаторов является оксид азота (NO), а среди констрикторов — эндотелин (ET-1). Показано, что ET-1 принимает участие в контроле над тонусом периферических сосудов и регуляции глазной

перфузии [18, 19]. Рассогласованность биоэффекторной вазотонической активности сосудистого эндотелия запускает механизмы адаптационного дистресса, который ведет к прогрессированию морфологической деструкции, дислипидемии, ацелерации атерогенеза, развитию гемодинамических и гидродинамических нарушений [20, 21]. Функции NO в организме двойственны и во многом зависят от концентрации. С одной стороны, NO — мощный вазодилатор, с другой — при высокой концентрации он обладает цитотоксическим действием, так как стимулирует образование свободных радикалов в периферической крови. Сниженная продукция NO вызывает вазоспазм в изолированных цилиарных артериях, которые являются основным источником кровоснабжения диска зрительного нерва, и ведет к прогрессированию глаукомного процесса [22–25].

Существенным пусковым механизмом дисрегуляции, способствующим также возникновению ЭД, является развитие в организме оксидативного стресса [26]. Важность оксидативного повреждения для глаукомной нейродегенерации в последнее десятилетие определена как особо значимая [27–29]. При изучении свободнорадикальных механизмов в нервных структурах глаза было показано, что оксидативный стресс, являющийся компонентом нейродегенерации субклеточных структур ганглиозных клеток сетчатки, может как проявлять прямой цитотоксический эффект, так и действовать через сигнальные механизмы, вызывая гибель ретинальных клеток [22, 27]. Свободные радикалы, действуя как вторичные мессенджеры, вызывают ферментативную оксидацию

белковых структур, что ведет к существенным структурным и функциональным потерям. Существующая в организме физиологическая антиоксидантная система, включающая работу внутриклеточных ферментных механизмов, противодействующих окислительному стрессу и обезвреживающих активные формы кислорода, может работать только в условиях адекватного кислородного баланса организма, т. е. при отсутствии гипоксии [25].

Помимо свободнорадикальных процессов возникновения ЭД способствует нарушение липидного метаболизма, особенно гиперхолестеринемия. Было доказано, что наиболее выраженные изменения функций эндотелия происходят именно при дислипидемии с высоким уровнем общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [20, 27, 30].

Для эффективного лечения пациентов с ПОУГ необходимы препараты с разнонаправленными механизмами действия, в том числе обладающие широкими потенциальными возможностями для коррекции ЭД [31].

Одним из таких препаратов является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), относящийся к группе антигипоксантов и антиоксидантов и обладающий широким спектром фармакологической активности. Мексидол вызывает усиление компенсаторной активации в условиях ишемии и гипоксии нервных клеток, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны, способствует улучшению транспорта нейромедиаторов и синаптической передачи, тормозит перекисное окисление липидов и оказывает защитное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза, корригирует расстройства в регуляторной и микроциркуляторной системах [32—38]. Согласно общей характеристике лекарственного препарата, Мексидол способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей нейропатии, причинами которой являются хроническая ишемия и гипоксия, улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва [36—38]. В инструкции в качестве одного из показаний к применению Мексидола указана ПОУГ различных стадий.

Цель исследования — изучить вазоремодулирующее, антиоксидантное и антигипоксантное действие препарата Мексидол у пациентов с ПОУГ.

## Материал и методы

В исследовании принимали участие 78 пациентов (130 глаз), 48 женщин и 30 мужчин, с ПОУГ начальной стадии ( $n=43$ ) и развитой стадии ( $n=35$ ), средний возраст которых составил  $67,8 \pm 1,5$  года. В соответствии с задачами исследования *критерием исключения* было наличие коморбидной патологии,

в патогенезе которой была доказана ЭД: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, сердечная и почечная недостаточность, ожирение [39—41]. Все пациенты были разделены на две группы сравнения, сопоставимые по возрастному, общесоматическому статусу, стадиям глаукомы и местному гипотензивному лечению. ВГД у пациентов обеих групп было компенсировано гипотоническими препаратами: 25 пациентов получали бета-блокатор 0,5% тимолола малеат 2 раза в день, 28 пациентов — нефиксированную комбинацию 0,5% тимолола малеата 2 раза в день и латанопроста 0,005% 1 раз в день, 25 пациентов — фиксированную комбинацию 0,5% тимолола и латанопроста 0,05% 1 раз в день перед сном. В группу контроля ( $n=31$ , 40 глаз) вошли пациенты, которые получали только местное лечение. Отказ от стандартного лечения в группе контроля был продиктован задачами исследования: доказать заявленные эффекты Мексидола с позиции влияния на нейрональную активность сетчатки, вазорегуляторную функцию сосудистого эндотелия, липидный и антиоксидантный статус без учета слабых антиоксидантных и антигипоксантных эффектов стандартной терапии.

Пациенты основной группы ( $n=47$ ; 90 глаз) дополнительно к местному гипотензивному лечению получали Мексидол 300 мг/сут внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней [48]. Исходно, через 1 и 3 мес помимо стандартного офтальмологического исследования проводилась статическая компьютерная периметрия на компьютерном периметре ZEISS Humphrey (Германия) по пороговой стратегии 30-2, регистрировали осцилляторные потенциалы на электроретинографическом комплексе EP-1000 фирмы Tomey (Япония). Исследование проводилось по стандартной методике в скотопических условиях с наложением посеребренных электродов-чашечек на кожу нижнего века у внутреннего и наружного угла каждого глаза.

Оценивая степень выраженности ЭД по результатам пробы с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате En Visor (Philips, Нидерланды), в В-режиме лоцировали правую плечевую артерию до и через 5 мин с 30-й по 90-ю секунду после нагнетания давления, на 50 мм рт.ст. превышающего систолическое артериальное давление пациента. Измеряли диаметр плечевой артерии в ручном режиме по границам «медиа — интима ближней стенки» и «просвет — интима дальней стенки сосуда». Оценивали исходный диаметр артерии (ИД) и диаметр артерии на 30, 60 и 90-й секундах от момента декомпрессии манжеты. Расчет поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) проводился по формуле:

$$\text{ПЗВД, \%} = (\text{ДРГ} - \text{ИД}) / \text{ИД} \cdot 100,$$

где ДРГ — максимальная величина диаметра на фоне реактивной гиперемии.

Нормальной признавали степень дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее значение или выявление вазоконстрикции расценивали как патологическую реакцию (рис. 1).

Для определения соотношения функциональных вазотонических биоэффекторов при ЭД исследовали уровень стабильного метаболита оксида азота — нитрита  $\text{NO}^{2-}$  — и ET-1 в плазме крови. Концентрацию  $\text{NO}^{2-}$  определяли в безбелковых образцах плазмы с помощью реактива Грисса. Раствор готовили, смешивая одинаковые объемы 0,1% водного раствора нафтилэтилендиамингидрохлорида с 1% раствором сульфаниламина в 5% ортофосфорной кислоте непосредственно перед исследованием. Определяли  $\text{NO}^{2-}$ , добавляя реактив Грисса в соотношении 1:1. Измеряли величину экстинкции на спектрофотометре СФ-4-А (ЛОМО, Россия) при длине волны 543 нм. Содержание  $\text{NO}^{2-}$  рассчитывали по калибровочной кривой, построенной для стандартных растворов  $\text{NaNO}^{2-}$ . Концентрацию ET-1 в плазме крови определяли по стандартной методике с помощью тест-набора производства Peninsula Laboratories, Inc. (США). Этапы исследования включали хроматографию белков плазмы крови и последующее иммуноферментное определение содержания ET-1, связывающегося со специфическими моноклональными антителами. Измерения проводили с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 3200 (Awareness Technology, Inc., США). Расчет коэффициента биоэффекторной вазотонической активности (БВК) проводили по формуле Майера:

$$\text{БВК} = \text{ET} - 1/\text{NO}^{2-}.$$

За показатель относительной нормы принималось значение БВК пожилых клинически здоровых добровольцев без ЭД и глаукомы, который составил  $0,03 \pm 0,002$  у.е.

О степени выраженности процессов окислительного стресса судили по содержанию малонового диальдегида в изолированных ЛПНП ( $\text{МДА}_{\text{ЛПНП}}$ ), а также в плазме ( $\text{МДА}_{\text{ПЛ}}$ ). Для оценки состояния антиокислительной системы определяли эритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД), ответственной за обезвреживание синглетного кислорода, и глутатионпероксидазы (ГПО), участвующей в утилизации липидных гидропероксидов.

О влиянии лечения в группах сравнения на липидный обмен судили по динамике уровня ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. По полученным данным вычисляли индекс атерогенности (ИА).

Данные описательной статистики протяженных переменных представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для оценки статистической значимости различий между группами использован t-критерий Стьюдента—Фишера. Для всех прове-

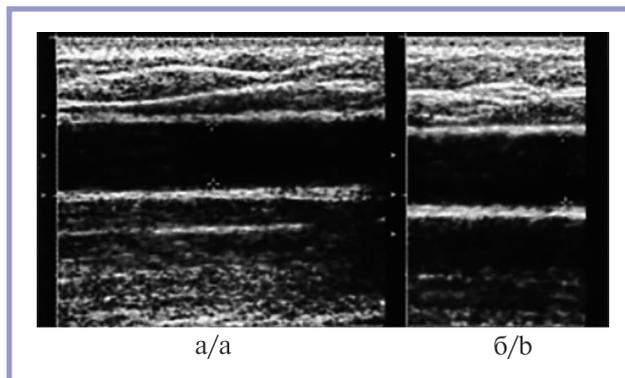


Рис. 1. Прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы реактивной гиперемии.

а — диаметр плечевой артерии до компрессии; б — диаметр плечевой артерии через 30 с после декомпрессии.

Fig. 1. The increase in the diameter of the brachial artery in reactive hyperemia test.

а — diameter of the brachial artery before compression; б — diameter of the brachial artery 30 s after decompression.

денных анализов различия считаются достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для прогнозирования тенденции развития патологического процесса на два шага вперед применяли математический метод построения линий тренда по динамике ПЗВД и БВК как предикторов неблагоприятного течения глаукомы вследствие ЭД.

## Результаты и обсуждение

В результате исследования оказалось, что нейронная активность сетчатки у пациентов групп сравнения до лечения значимо не различалась и была исходно снижена, что свидетельствует об имеющейся при ПОУГ даже ранних стадий ишемии сетчатки, угнетающей ее функциональную активность.

К концу первого месяца лечения отмечали положительную динамику индекса осцилляторных потенциалов (ИОП) и межпиковой латентности осцилляторных потенциалов (ОП) у пациентов основной группы. Эти позитивные изменения коррелировали с улучшением светочувствительности сетчатки и улучшением периметрических индексов, по данным статической периметрии ( $r=0,72$ ). Результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, на фоне применения Мексидола значимо повышается ИОП, снижается межпиковая латентность, наблюдается положительная динамика периметрических индексов у пациентов основной группы, что может свидетельствовать о повышении оксигенации сетчатки, нормализации обменных процессов, улучшении межнейронных и глиальных взаимоотношений. В группе контроля не наблюдалось значимых изменений показателей в течение всего периода наблюдения. В основной группе наблюдали максимальный терапевтический

Таблица 1. Динамика ИОП и периметрических индексов в группах сравнения к концу первого месяца наблюдения

Table 1. Changes in IOP and perimetry readings in the comparison groups by the end of first month of observation

Показатель	Основная группа, n=47; 90 глаз			Контрольная группа, n=31; 40 глаз			p
	Исходно	M±SD	Me [25-й; 75-й перцентили]	M±SD	Me [25-й; 75-й перцентили]		
Индекс ОП	5,58	13,92±1,86	8,82 [6,96; 10,68]	5,34±1,82	5,0 [4,10; 5,90]	<0,001	
Латентность ОП, мл/с	9,28	5,46±0,91	5,33 [4,78; 6,08]	10,54±1,29	10,45 [10,00; 11,60]		
Md, дБ	-3,68	-3,41±2,51	-3,05 [-4,70; -1,67]	-12,37±9,67	-11,70 [-19,20; -5,60]		
Psd, дБ	-3,62	-2,46±3,81	-2,77 [-4,80; -0,50]	-9,55±6,91	-10,23 [-12,60; -6,70]		
Светочувствительность сетчатки, дБ	20,4	26,5±3,45	16,7 [13,25; 20,15]	20,6±2,83	14,13 [11,47; 17,13]		

Примечания. p — значимость различий показателей в группах сравнения. Me — медиана, Md — mean deviation (среднее отклонение) — отражает среднее снижение светочувствительности, Psd — pattern standard deviation (стандартное отклонение паттерна) — характеризует выраженность локальных дефектов.

Таблица 2. Динамика ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией в группах сравнения

Table 2. Changes in flow-sensitive vasodilation according to reactive hyperemia test in the comparison groups

Показатель	Основная группа, n=47; 90 глаз			Контрольная группа, n=31; 40 глаз			p
	Исходно	1 мес	3 мес	Исходно	1 мес	3 мес	
ПЗВД, %	4,9±0,11	7,6±0,83*	5,8±0,18	4,8±1,04	4,7±0,21	4,07±0,15	<0,01

Примечание. В табл. 2–4: \*p — значимость различий показателей в сравнении с исходным значением.

ответ к концу первого месяца наблюдения с плавным регрессом показателей к концу 3-го месяца.

При исследовании степени выраженности ЭД оказалось, что у обследованных пациентов с ПОУГ ответ плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией был неодинаковым. У 24% пациентов основной группы и 19% пациентов контрольной группы наблюдали нормальную реактивность сосудистого эндотелия (после декомпрессии плечевой артерии происходило расширение артерии и увеличение в ней скорости кровотока), у 51% пациентов основной группы и у 54% пациентов контрольной группы — патологическую (отсутствие вазодилатации на 15-й секунде после декомпрессии плечевой артерии), у 25% пациентов основной и 27% лиц контрольной группы — парадоксальную (после декомпрессии плечевой артерии наблюдали вазоконстрикцию). Процентное соотношение типа реактивности сосудистого эндотелия у пациентов групп сравнения представлена на рис. 2.

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что для половины пациентов с ПОУГ характерен патологический тип реагирования сосудистого эндотелия, а для 25–27% — парадоксальный, что свидетельствует о выраженной ЭД и, возможно, объясняет характерное для этого заболевания прогрессирующее течение у подавляющего большинства пациентов. Ретроспективный анализ амбулаторных карт данных пациентов показал, что, несмотря на компенсированное ВГД, глаукома у этих пациентов продолжает прогрессировать. Возможно, патологическая и парадоксальная реактивность сосудистого эндотелия, свидетельствующая о выраженной ЭД, может выступать как предиктор неблагоприятного течения глаукомы.

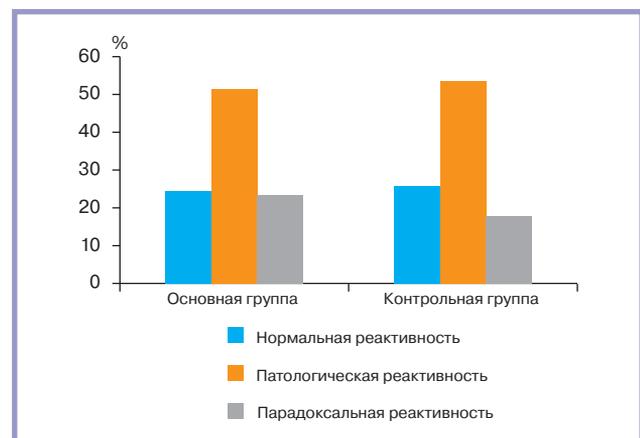


Рис. 2. Тип реактивности сосудистого эндотелия пациентов с ПОУГ в группах сравнения.

Fig. 2. The type of reactivity of the vascular endothelium of POAG patients in the comparison groups.

На фоне лечения Мексидолом у пациентов основной группы наблюдали улучшение функции эндотелия сосудов по динамике ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией (табл. 2).

Как показали исследования, наиболее значимый терапевтический эффект Мексидола на эндотелий сосудистой стенки отмечался к концу первого месяца лечения с регрессом к концу 3-го месяца. У пациентов контрольной группы отмечали слабую отрицательную динамику ПЗВД в течение периода наблюдения.

При анализе связи клинических симптомов ПОУГ с реактивностью плечевой артерии была выявлена сильная отрицательная корреляционная зависимость ПЗВД от длительности ПОУГ и исходного

Таблица 3. Динамика биоэффекторной активности сосудистого эндотелия у пациентов с ПОУГ в группах сравнения

Table 3. Changes in bioeffective activity of vascular endothelium of POAG patients in the comparison groups

Показатель	Возрастная норма	Основная группа, n=47; 90 глаз			Контрольная группа, n=31; 40 глаз			p
		исходно	1 мес	3 мес	исходно	1 мес	3 мес	
ЕТ-1, фмоль/л	0,16±0,07	0,87±0,07	0,47±0,9*	0,53±1,6*	0,82±0,04	0,78±0,08	0,80±0,01	<0,001
NO <sup>2-</sup> , мкмоль/л	5,8±0,5	3,1±0,1	5,2±0,3*	4,4±1,3	3,4±0,6	3,4±0,4	3,2±0,3	
БВК, у.е.	0,03±0,002	0,28±0,01	0,09±0,002*	0,12±0,01*	0,24±0,03	0,23±0,06	0,25±0,04	

Таблица 4. Показатели окислительного стресса и липидного обмена у больных ПОУГ в группах сравнения

Table 4. Oxidative stress and lipid metabolism of POAG patients in the comparison groups

Показатель	Основная группа, n=47; 90 глаз			Контрольная группа, n=31; 40 глаз			p
	Исходно	1 мес	3 мес	Исходно	1 мес	3 мес	
МДА <sub>лпнп</sub> , нмоль/мг белка	4,3 [3,62;5,4]	3,08 [3,01; 4,27] *	4,17 [3,51; 5,22]	4,1 [3,97; 5,01]	4,2 [3,0; 4,8]	4,06 [3,61; 4,71]	<0,05
МДА <sub>пл</sub> (0 ч), нмоль/мл	0,84 [0,53; 0,96]	0,58 [0,47; 0,74]*	0,73 [0,64; 0,88]	0,84 [0,69; 0,9]	0,79 [0,649; 0,80]	0,68 [0,57; 0,72]*	
МДА <sub>пл</sub> (24 ч), нмоль/мл	113 [101; 119]	93,5 [71,2; 116] *	110 [99,2; 118]	112 [105; 118]	116 [109; 119]	96,7 [88,5; 107]*	
СОД, ед/г Нб	8337 [7641; 9679]	8669 [7639; 9521]*	8351 [7335; 9569]	8342 [7766; 9671]	8332 [7889; 9140]	8323 [7841; 9144]	
ГПО, ед/г Нб	86,0 [71,6; 87,2]	91,6 [76,3; 110]*	84,17 [77,23; 94,3]	87,0 [72,4; 94,5]	86,1 [71,4; 96,3]	83,4 [70,5; 92,6]	
ОХС, ммоль/л	5,0 (4,3–6,6)	4,2 (4,1–5,4)*	5,2 (4,7–6,5)	4,9 (4,4–5,3)	5,1 (4,2–5,2)	5,2 (4,3–5,3)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,5–4,3)	2,3(2,1–3,6)	3,0 (2,9–4,8)	3,1 (2,3–3,5)	3,1 (2,4–3,7)	3,2 (2,1–3,6)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9–1,4)	1,4 (1,1–1,6)	1,3 (1,1–1,9)	1,2 (0,9–1,4)	1,2 (1,2–3,5)	1,1 (1,1–1,4)	
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,4–2,0)	1,2 (1,0–1,7)*	1,3 (1,3–2,2)	1,6 (1,0–1,9)	1,6 (1,1–1,8)	1,6 (0,9–1,9)	
ИА	4,20	3,3*	4,01	4,15	4,18	4,20	

Примечание. Данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей], а также среднего значения (95% доверительного интервала).

диаметра плечевой артерии ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Положительное действие Мексидола на сосудистый эндотелий подтверждает уменьшение концентрации в плазме крови медиатора-констриктора ЕТ-1, умеренный рост нитрита NO<sup>2-</sup> и уменьшение коэффициента биоэффекторной вазотонической активности (БВК) (табл. 3).

У пациентов основной и контрольной групп концентрация ЕТ-1 изначально превышала норму (медиану физиологических значений концентрации ЕТ-1 в плазме крови) в среднем в 5,5 раза, концентрация нитрита NO<sup>2-</sup> была меньше в 1,8 раза по сравнению с возрастной нормой, что нашло свое отражение в росте биоэффекторной вазотонической активности сосудистого эндотелия, которая до начала лечения превышала норму в 9,3 раза.

Обращает на себя внимание тот факт, что максимальный терапевтический эффект Мексидола в основной группе проявлялся к концу первого месяца, но показатели биоэффекторной активности сосудистого эндотелия так и не достигли значений возрастной нормы. Так, концентрация ЕТ-1 к концу 3-го месяца наблюдения превышала значения возрастной нормы в 3 раза, а БВК — в 4 раза. Быстрое, значимое улучшение показателей биоэффекторной активности сосудистого эндотелия, но непродолжи-

тельный терапевтический эффект у пациентов основной группы на фоне лечения Мексидолом, возможно, требуют более длительной терапии с контролем БВК.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что есть существенные значимые отличия как абсолютных показателей после терапии, так и динамики изменения концентрации ЕТ-1 в плазме крови пациентов разных групп. Известно, что главным стимулом образования и секреции ЕТ-1 является ишемия или окислительный стресс.

Эндотелиальная дисфункция неизбежно ведет к накоплению продуктов перекисного окисления липидов в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет сосудистый дисбаланс и приводит к повреждению эндотелия и нарушению липидного обмена. Этому процессу противостоят эндогенные механизмы антиоксидантной защиты.

На фоне лечения Мексидолом у пациентов основной группы с ПОУГ улучшались показатели липидного обмена и антиоксидантной защиты. Результаты влияния Мексидола на показатели окислительного стресса и липидный обмен у больных ПОУГ в группах сравнения представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у пациентов основной группы на фоне лечения значимо повышается ГПО ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением),

снижается содержание МДА<sub>лпнп</sub> и МДА<sub>пл</sub>, что свидетельствует об активизации антиоксидантных систем и уменьшении выраженности окислительного стресса. В контрольной же группе отсутствовало сколько-нибудь значимое изменение указанных показателей. Максимальные изменения показателей окислительного стресса наблюдали к концу первого месяца исследования с последующим плавным регрессом к концу 3-го месяца.

Исходный уровень ХС в крови больных обеих групп сравнения оказался повышенным по сравнению с нормой ( $4,1 \pm 0,008$  ммоль/л). Отмечено значимое улучшение липидного обмена у пациентов основной группы — снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, тенденция к повышению ХС ЛПВП, снижение ИА по сравнению с исходным значением.

Для прогнозирования тенденции сохранения эффекта от лечения по динамике возможных предикторов неблагоприятного течения ПОУГ — ПЗВД и БВК — на два шага вперед применяли математический метод построения линий тренда через 1 и 3 мес после назначения лечения в группах сравнения. В результате исследования обнаружено, что у пациентов основной группы сравнения функция сосудистого эндотелия стабилизируется и может сохраняться на достигнутом уровне в течение двух сроков наблюдения.

## Заключение

Таким образом, действуя на механизмы, участвующие в формировании эндотелиальной дисфункции при глаукоме, Мексидол проявил себя как эффективный эндотелиопротектор. Препарат оказал позитивное вазоремодулирующее влияние на сосудистый эндотелий у пациентов с ПОУГ, повышая способность сосудистой стенки к вазодилатации

и нормализуя соотношение биоэффеторных медиаторов; способствовал стабилизации нейрональной активности сетчатки, уменьшая ишемические процессы и тем самым улучшая межнейрональное проведение. Наши исследования подтвердили свойства Мексидола как мощного антиоксиданта и антигипоксанта. Он значимо уменьшал выраженность оксидативного стресса, снижая плазменный уровень продуктов перекисного окисления липидов, а также повышая антиоксидантную активность крови. Метаболические эффекты препарата проявились в нормализации повышенного липидного спектра крови и снижении факторов ацелерации атерогенеза у пациентов с ПОУГ. Уточнив эффективность Мексидола в лечении ПОУГ и отметив положительное его влияние на такие важные патогенетические звенья, как эндотелиальная функция сосудов, оксидативный стресс и метаболические факторы, мы можем говорить о разработке новой стратегии патогенетической терапии и профилактики нейронального повреждения при глаукоме. При прогнозировании тенденции развития глаукомной оптической нейропатии на два шага вперед методом построения линий тренда по динамике функциональных показателей при назначении лечения оказалось, что у пациентов, получавших Мексидол, зрительные функции стабилизируются и могут сохраняться неизменными в течение двух сроков наблюдения.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т.М.

Сбор и обработка материала: Ю.Ф.

Написание текста: Т.М., Ю.Ф.

Редактирование: Т.М.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Малишевская Т.Н., Астахов С.Ю. Реактивность сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологически стареющих людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2016;15(4):59-67. Malishevskaya TN, Astakhov SU. Reactance of vascular endothelium at elderly patients with primary open-angle glaucoma and physiologically growing old people depending on expressiveness of endothelium dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2016;15(4):59-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2016-15-4-59-67>
- Загидуллина А.Ш., Нугманова А.Р. Влияние нарушений системной гемодинамики на развитие открытоугольной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13(1):116-121. Zagidullina AS, Nugmanova AR. Influence of systemic hemodynamics disorders on open-angle glaucoma development. *Bashkortostan Medical Journal = Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2018;13(1):116-121. (In Russ.).
- Gleslechner K, Spiegel D. Clinical evaluation of the optic disc in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;113(10):816-823.
- Елисева Н.В., Чурносоев М.И. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):79-86. Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(3):79-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179>
- Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):98-105. Eriчев VP, Egorov EA. A pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(6):98-105. (In Russ.).
- Zhang X, Le PV, Francis BA, et al. Advanced imaging for glaucoma study: design, baseline characteristics and intersite comparison. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):393-403.e2 <https://doi.org/10.1016/j.aj.2014.11.010>
- Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сафроненко В.А., Кузнецов И.И., Сухорукова Н.В., Криштопа А.В., Осипова А.В. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):6-15. Sufronenko AV, Gantsgorn EV, Safronenko VA, Kuznetsov II, Sukhorukova NV, Krishtopa AV, Osipova AA. Features of pharmacotherapy at elderly and senile patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice = Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2021;2(4):6-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15>

8. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Туркина К.И. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):26-34. Moshetova LK, Soshina MM, Turkina KI. Practical pharmacogenetics for personalized management of glaucoma patients. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics = Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2020;(1):26-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-26-34>
9. Страхов В.В., Ярцев А.В., Алексеев В.В., Климова О.Н., Казапова С.Ю., Воронин Н.А. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(2):70-82. Strahov VV, Yartsev AV, Alekseev VV, Klimova ON, Kazanova SYu, Voronin NA. Structural and functional changes in the retinal layers in patients with primary glaucoma and possible means of retinoprotection. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(2):70-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913502170>
10. Мошетова Л.К., Корецкая Ю.М. О тактике подхода к лечению больных глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2005;(2):78-80. Moshetova LK, Koretskaya YuM. About the tactics of the approach to the treatment of patients with glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2005;(2):78-80. (In Russ.).
11. Волкова Н.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. и др. Гипотензивные режимы, обеспечивающие целевой уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования). *Национальный журнал глаукома*. 2019;8(4):44-59. Volkova NV, Zavadsky PCh, Kuroyedov AV, et al. Hypotensive regimens providing target intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma (results of a multicenter analytical study). *Russian Journal of Glaucoma = Natsional'nyy zhurnal glaucoma*. 2019;8(4):44-59. (In Russ.).
12. Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е., Власова А.С., Немцова И.В., Васильченко В.В., Зайцев М.С. Структурно-функциональные особенности периферических сосудов при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):67-76. Malishevskaya TN, Kiseleva TN, Filippova YuE, Vlasova AS, Nemtsova IV, Vasilchenko VV, Zaitsev MS. Structural and functional features of peripheral vasculature in patients with glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):67-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013605167>
13. Кунин В.Д., Редид А.А. Перфузионное давление глаза и его значение в течении первичной открытоугольной глаукомы. *Точка зрения Восток-Запад*. 2016;(3):60-63. Kunin VD, Redid AA. Perfusion pressure of the eye and its value in the course of primary open-angle glaucoma. *Tochka zreniya Vostok-Zapad*. 2016;(3):60-63. (In Russ.).
14. Harris A, Siesky B, Wirosko B. Cerebral blood flow in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013;22(5):46-48. <https://doi.org/10.1097/JIG.0b013e3182934b6b>
15. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н., Киселева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция и тромبوцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(1):27-36. Kuryshva NI, Irtegovaya EYu, Yasamanova AN, Kiseleva TN. Endothelial dysfunction and platelet hemostasis in primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Glaucoma = Natsional'nyy zhurnal glaucoma*. 2015;14(1):27-36. (In Russ.).
16. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(5):67-73. Malishevskaya TN, Dolgova IG. Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(5):67-73. (In Russ.).
17. Самолук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2019;59(3S):4-9. Samolyuk MO, Grigorieva NYu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2019;59(3S):4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>
18. Пасечникова Н.В., Михейцева И.Н., Ельский В.Н. Вопросы регуляции эндотелия в патогенезе первичной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(4):5-12. Pasechnikova NV, Mikheyteva IN, Elskiy VN. Endotelium regulation problem in pathogenesis of primary glaucoma. *Russian Journal of Glaucoma = Natsional'nyy zhurnal glaucoma*. 2014;13(4):5-12. (In Russ.).
19. Figueroa A, Maharaj A, Kang Y, et al. Combined Citrulline and Glutathione Supplementation Improves Endothelial Function and Blood Pressure Reactivity in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2023;15(7):1557. <https://doi.org/10.3390/nu15071557>
20. Филиппова Ю.Е., Малишевская Т.Н., Коломейчук С.Н., Губин Д.Г., Власова А.С. Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упругоэластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от полиморфизма генов биологических часов. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(1):78-88. Filippova Yu.E., Malishevskaya T.N., Kolomeichuk S.N., Gubin D.G., Vlasova A.S. The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different POAG course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2022;15(1):78-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>
21. Кульничкая Д.Б., Фесюн А.Д., Юсова Ж.Ю., Круглова Л.С., Демидион Д.В., Баранова Е.Л., Ахмедбаева И.А., Гушина Н.В. Особенности функциональной активности эндотелия при различных морфотипах старения кожи лица. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(2):238-241. Kulchitskaya DB, Fesyun AD, Yusova ZhYu, Kruglova LS, Demidion DV, Baranova EL, Akhmedbaeva IA, Gushchina NV. Endothelium functional activity in different morphotypes of facial skin aging. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(2):238-241. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma20221021238>
22. Маркова Е.В., Баранов В.И., Даниленко О.А. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;61(11):72-74. Markova EV, Baranov VI, Danilenko OA. The role of nitric oxide in the development of endothelial dysfunction in patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Medical Bulletin of Bashkortostan = Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2016;61(11):72-74. (In Russ.).
23. Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I). *Профилактическая медицина*. 2021;24(9):102-109. Gumanova NG. Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I). *Profilakticheskaya meditsina*. 2021;24(9):102-109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202124091102>
24. Garhöfer G, Schmetterer L. Nitric oxide: a drug target for glaucoma revisited. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1614-1620. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.033>
25. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестник РАМН*. 1999;(2):15-22. Klebanov GI, Teselkin YuO, Babenkova IV, et al. Antioxidant activity of blood serum. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences = Vestnik RAMN*. 1999;(2):15-22. (In Russ.).
26. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;127:1-27. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394625-6.00001-5>
27. Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е., Зайцев М.С., Власова А.С., Немцова И.В., Луговкина К.В. Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(4):761-770. Malishevskaya TN, Kiseleva TN, Filippova YuE, Zaitsev MS, Vlasova AS, Nemtsova IV, Lugovkina KV. Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2020;17(4):761-770. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-761-770>
28. Sato M, Yasuda M, Takahashi N, Hashimoto K, Himori N, Nakazawa T. Sex differences in the association between systemic oxidative stress status and optic nerve head blood flow in normal-tension glaucoma. *PLoS One*. 2023;18(2):e0282047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282047>
29. Sacca SC, Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye. *Prog Brain Res*. 2008;173:385-400.
30. Горшунова Н.К., Коробанов Ю.Ю. Инволютивные изменения жесткости сосуда артериального русла в разных периодах онтогенеза. *Клиническая геронтология*. 2016;(9-10):15-16.

- Gorshunova NK, Korobanov YuYu. Involutive changes in arterial vascular stiffness during different periods of ontogenesis. *Clinical Gerontology = Klinicheskaya gerontologiya*. 2016;(9-10):15-16. (In Russ.).
31. Малишевская Т.Н., Юсупов А.Р., Шатских С.В., Антипина Н.А., Клиндюк Т.С., Богданова Д.С. Исследование эффективности и безопасности нейротекции при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(2):83-92. Malishevskaya TN, Yusupov AR, Shatskikh SV, Antipina NA, Klindyuk TS, Bogdanova DS. Efficacy and safety of neuroprotection in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(2):83-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913502183>
  32. Лоскутов И.А., Андриухина О.М., Коврижжина А.А. Применение Мексидола в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(1):60-64. Loskutov IA, Andriukhina OM, Kovrizhkina AA. The use of Mexidol in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Effective Pharmacotherapy = Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(1):60-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-11-52-56>
  33. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
  34. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л. и др. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):55-62. Kirova YuI, Shakova FM, Germanova EL, Romanova GA, Voronina TA. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):62-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
  35. 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. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
  36. Мовсисян А.Б., Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Возможности и результаты применения антиоксидантной терапии в офтальмологической практике. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(5):126-132. 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):126-132. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138051126>
  37. Болатбекова А.Н., Копбаева Д.Е., Аринова А.И. и др. Оценка эффективности мексидола в комплексном лечении глаукомной нейропатии. *Гигиена труда и медицинская экология*. 2015;47(2):67-77. Bolatbekova A.N., Kopbaeva D.E., Arinova A.I. et al. Evaluation of the effectiveness of mexidol in the complex treatment of glaucoma neuropathy. *Occupational Hygiene and Medical Ecology = Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya*. 2015;47(2):67-77. (In Russ.).
  38. Леонова Е.С., Полякова С.В., Позднякова М.А. и др. Опыт нейротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы на основе применения различных форм Мексидола. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(6):91-94. Leonova ES, Poliakov 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. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(6):91-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131691-94>
  39. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):47-55. Popryhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, Kiriazhi TS, Ivanov AN. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology = Problemy endokrinologii*. 2020;66(1):47-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12212>
  40. Верюгина Н.И., Чимагомедова А.Ш., Старовойтова И.М., Левин О.С. Эндотелиальная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2017;117(6-2):73-80. Veriugina NI, Chimagomedova ASH, Starovoitova IM, Levin OS. Endothelial dysfunction in chronic vascular encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):73-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176273-80>
  41. Карл Э. Глаукома и артериальная гипертензия. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(1):105-111. Karl E. Glaucoma and arterial hypertension. *Rossiiskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2016;9(1):105-111. (In Russ.).

Поступила 22.06.2023

Received 22.06.2023

Принята к печати 03.07.2023

Accepted 03.07.2023