

Возможности и перспективы антиоксидантной терапии в лечении заболеваний глаз

В.А. Приходько, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

С.В. Оковитый[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Резюме

Глаз входит в число органов, наиболее уязвимых для оксидативного стресса вследствие подверженности воздействию атмосферного кислорода, световых и ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации, загрязняющих окружающую среду и раздражающих веществ, а также микроорганизмов, которые могут способствовать сдвигу баланса в сторону реакций окисления. По современным представлениям оксидативный стресс является важным звеном патогенеза широкого ряда офтальмологических заболеваний, включающих поражения хрусталика (катаракта), передней камеры глаза (глаукома), роговицы (кератоконус, травмы, состояния после хирургического вмешательства), поверхности глаза (птеригиум, синдром сухого глаза), сетчатки (uveиты, ретинопатии) и зрительного нерва (нейропатии, глаукома). Среди перспективных стратегий патогенетической терапии состояний, ассоциированных с оксидативным стрессом, выделяют прямое ингибирование процессов перекисного окисления липидов, индукцию сигналинга антиоксидантного транскрипционного фактора-2, подавление экспрессии и активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также использование средств с прямой антиоксидантной активностью. В качестве одного из основных антиоксидантов для применения в офтальмологии нередко рассматривается метилэтилпиридинол, или 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид, обладающий выраженным антирадикальным (скэвенджерным) эффектом. Отличительной особенностью метилэтилпиридинола является возможность применения в виде различных лекарственных форм. В офтальмологии он применяется инъекционно, а также в виде инстилляций в форме глазных капель. Метилэтилпиридинол может применяться для лечения и профилактики воспалений и ожогов роговицы, кровоизлияний в переднюю камеру глаза и в склере, тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии и осложнений при миопии, а также для защиты роговицы при воздействии света высокой интенсивности и ношении контактных линз. В настоящем обзоре рассмотрены основные аспекты оксидативного стресса как ведущего компонента патогенеза заболеваний глаза, а также возможности проведения антиоксидантной терапии с использованием метилэтилпиридинола.

Ключевые слова: оксидативный стресс, антиоксиданты, заболевания глаза, метилэтилпиридинол, катаракта, глаукома, миопия, ретинопатии, травмы глаза

Для цитирования: Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности и перспективы антиоксидантной терапии в лечении заболеваний глаз. *Медицинский совет*. 2022;16(23):263–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-263-273>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities and prospects for antioxidant therapy in ocular diseases

Veronika A. Prihodko, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

The eye is particularly vulnerable to oxidative stress due to its constant exposure to atmospheric oxygen, sunlight, ultraviolet and ionizing radiation, chemicals, pollutants, and microorganisms that may shift the physiological balance towards oxidation. Today, oxidative stress is considered a major pathogenetic feature of a wide spectrum of ocular conditions including diseases of the lens (cataract), anterior chamber (glaucoma), cornea (keratoconus, traumatic injuries, post-operative conditions), eye surface (pterygium, dry eye syndrome), retina (uveitis, retinopathies), and optic nerve (optic neuropathies, glaucoma). Potential strategies for pathogenetic therapy in conditions, associated with oxidative stress, include direct inhibition of lipid peroxidation, induction of Nrf2 transcription factor signaling, repression and sequestration of vascular endothelial growth factor (VEGF), and the use of agents with direct antioxidant effect. Methylethylpyridinol or 3-oxy-6-methyl-2-ethylpyridine hydrochloride, a potent free radical scavenger, is often regarded as a major antioxidant agent for ophthalmological purposes. Methylethylpyridinol is characterized by a possibility of being used in different types of dosage forms. In ophthalmology, it is given by injection, as well as by instillation in the form of eye drops. Methylethylpyridinol can be used for the treatment and prevention of inflammation and burn injuries of the cornea, hemorrhages into the anterior chamber of the eye and into the sclera, thrombosis of the central retinal vein and its branches, diabetic retinopathy and complications in myopia, as well as for the protection of the cornea when exposed to high intensity light and wearing contact lenses. This paper reviews the main features of oxidative stress as the leading pathogenetic factor in ocular diseases, and the possibilities of antioxidant therapy using methylethylpyridinol.

Keywords: oxidative stress, antioxidants, ocular diseases, methylethylpyridinol, cataract, glaucoma, myopia, retinopathies, eye injury

For citation: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Possibilities and prospects for antioxidant therapy in ocular diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):263–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-263-273>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Реакции биологического окисления сопровождаются образованием свободных радикалов – частиц, имеющих на внешней валентной орбитали неспаренный электрон, обуславливающий их высокую реакционную способность. Свободные радикалы, имеющие в своем составе атомы кислорода или азота, называют активными формами кислорода (АФК) и азота соответственно (вместе – АФКА). Основным источником АФК в организме являются комплексы митохондриальной электронтранспортной цепи (ЭТЦ), через которые происходит периодическая спонтанная утечка электронов, в дальнейшем акцептируемых молекулярным кислородом. В число ферментов, активность которых вносит вклад в биохимическую генерацию АФК, входят NADPH-оксидаза (никотинамид-β-адениндинуклеотидфосфат) и ксантинооксидаза [1, 2].

В физиологических условиях постоянно поддерживается баланс между процессами окисления и восстановления. В случае устойчивого преобладания окислительных реакций над восстановительными развивается повреждение клеток и тканей, называемое оксидативным стрессом. Оксидативный стресс является важным звеном патогенеза широкого ряда офтальмологических заболеваний, включающего поражения хрусталика (катаракта), передней камеры глаза (глаукома), роговицы (кератоконус, травмы, состояния после хирургического вмешательства), поверхности глаза (птеригиум, синдром сухого глаза), сетчатки (uveиты, ретинопатии) и зрительного нерва (нейропатии, глаукома) [3–5].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Глаз входит в число наиболее уязвимых для оксидативного стресса органов вследствие подверженности воздействию атмосферного кислорода, световых и ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации, загрязняющих окружающую среду и раздражающих веществ, а также микроорганизмов, которые могут способствовать сдвигу баланса в сторону реакций окисления [6].

Постоянная генерация АФКА в ходе фотохимических реакций также делает особенно уязвимыми для оксидативного стресса все структуры глаза, обладающие прозрачностью: роговицу, хрусталик, водянистую влагу, стекловидное тело и сетчатку [7]. Образование свободных радикалов в водянистой влаге происходит вследствие воздействия ультрафиолетового излучения и значительно увеличивается при повышении содержания в ней белка и клеточных элементов, например, при местных воспалительных процессах. Увеличение уровня пероксида водорода в водянистой влаге нарушает ее отток, что может вести к повышению внутри-

глазного давления (ВГД), а также влечет за собой повреждение прилежащих структур, включая эндотелий роговицы, хрусталик, цилиарное тело и трабекулярную сеть [7].

Переокисное окисление и повреждение клеточных микроструктур и отдельных молекул сопровождается нарушением работы множества сигнальных путей и активности транскрипционных факторов, приводя к хроническому воспалению, дистрофии и дисфункции тканей глаза. Избыточная генерация АФКА в ЭТЦ, а также реакция, катализируемая NADPH-оксидазой и ксантинооксидазой, приводит к различным формам свободнорадикальной модификации (окисление SH-групп (сульфгидрильных), нитрозирование, карбонилирование, хлорирование) белков, липидов и нуклеиновых кислот. В то же время гиперпродукция супероксидного радикала посредством субстратного механизма активирует супероксиддисмутазу (SOD) и каталазу (CAT), что сопровождается накоплением пероксида водорода и образуемых впоследствии гидроксильных и углеводородных радикалов, что усугубляет окислительное повреждение биомолекул [8] (рис. 1).

Возникающий дефицит функционально активных ферментов и других факторов антиоксидантной системы приводит к ее дальнейшему угнетению, что формирует порочный круг. Истощение внутриклеточного резерва метаболитов и ферментов дополнительно усиливается за счет повышения проницаемости митохондриальной и клеточной мембран [9].

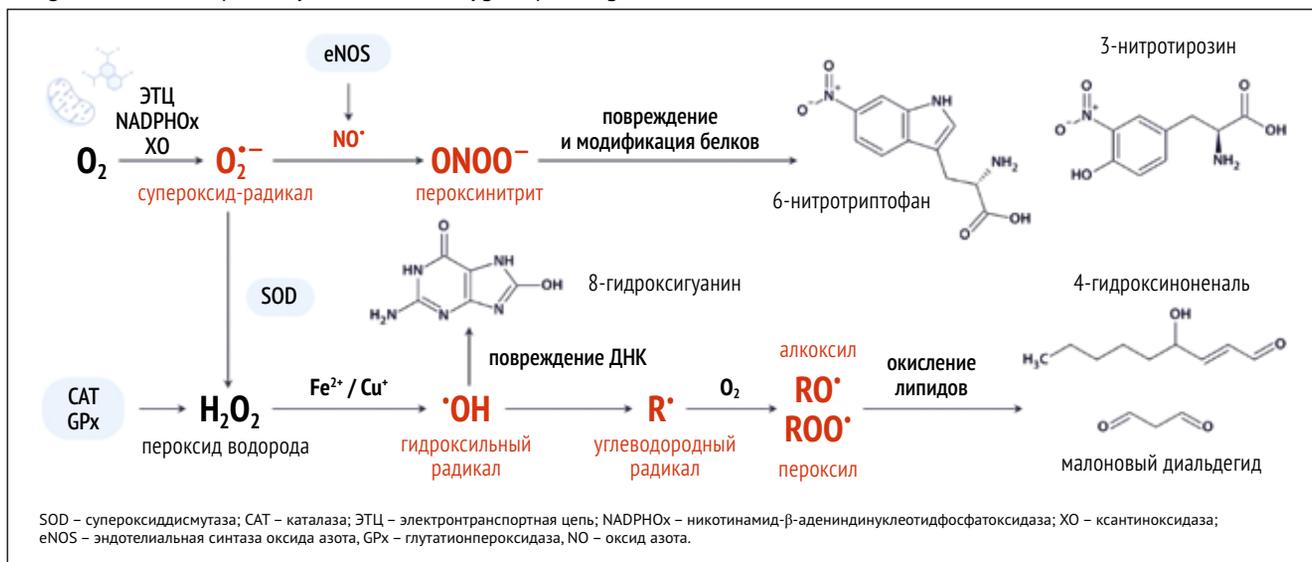
Важное патогенетическое значение оксидативного стресса доказано для кератоконуса, катаракты, глаукомы, миопии, возрастной макулярной дегенерации, травматических, термических и химических повреждений глаза [3, 10–15].

К маркерам и показателям, используемым для оценки оксидативного стресса при заболеваниях глаза, относят индекс оксидативного стресса, уровни АФКА, малондиальдегида, лактата, пирувата и цитрата. Маркером повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при первичной глаукоме является 8²-гидрокси-2²-дезоксигуанозин, обнаруживаемый в высоких количествах в плазме крови, водянистой влаге и трабекулярной сети [16]. Среди важнейших показателей, определяющих антиоксидантный статус, выделяют SOD, ферменты глутатионового цикла, CAT, цистеин, тирозин, лютеин и некоторые металлы (медь, цинк, селен) [3, 5, 14].

Патологии роговицы

Генерация АФКА происходит наиболее интенсивно в роговице под действием ультрафиолетового излучения. Высокая метаболическая активность, большое количество митохондрий и высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в сочетании с фоточувствительностью делают роговицу одной из основных мишеней прооксидантных процессов. По современным данным хронический оксидативный стресс является фактором нарушения

● **Рисунок 1.** Различные пути образования активных форм кислорода и их трансформации
 ● **Figure 1.** Different pathways for reactive oxygen species generation and transformation



обменных и сигнальных процессов, приводящим к повреждению эпителия роговицы под воздействием кислорода воздуха, ультрафиолетовых лучей и табачного дыма [3].

Накопление АФКА и оксидативный стресс играют важную роль в прогрессировании эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, кератоконуса, гранулярной дистрофии роговицы II типа (дистрофии Авеллино), поверхностной точечной кератопатии (кератопатии Тайджесона) и других патологий роговицы. Повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) и других макромолекул под действием АФКА вызывает активацию р53-зависимого пути апоптоза эндотелиальных клеток роговицы, что приводит к стромальному отеку и постепенной потере зрения при дистрофии Фукса [17].

Нарушение структуры кодирующих участков мтДНК при кератоконусе приводит к митохондриальной дисфункции и дальнейшему усугублению оксидативного и нитрозативного стресса в кератоцитах, их апоптозу и деформации роговицы. Установлено, что в условиях оксидативного стресса снижается экспрессия коллагенов XV и XVIII типов, а также тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и повышается активность желатиназы А и матричной металлопротеиназы-2. Последние осуществляют интенсивное расщепление коллагенов IV и V типа, ламинина и фибронектина, что вызывает ускоренную деградацию роговицы и ее истончение [17].

Катаракта

Как и роговица, хрусталик в высокой степени подвержен неблагоприятному воздействию свободных радикалов, образующихся в ходе фотохимических реакций, что дополнительно усугубляется отсутствием в нем кровеносных сосудов и высоким содержанием белков [18]. Интенсивность генерации АФКА в сетчатке обусловлена содержанием в ней большого количества ПНЖК, активным потреблением кислорода и протеканием фотохимических процессов в светочувствительных клетках, а также их уязвимостью для ишемического и реперфузионного поражения [7].

Оксидативный стресс и вызываемые им повреждения клеточных структур считаются одним из основных или даже

основным фактором возникновения и прогрессирования катаракты. Окисление мембранных и цитоплазматических белков вызывает изменение их конформации и образование ковалентно связанных макромолекулярных комплексов, рассеивающих свет. Нейтрализация электрического заряда и последующее снижение растворимости кристаллинов и других белков приводят к их сорбции на мембранах клеток, в результате чего нарушается регулярная укладка хрусталиковых волокон и снижается прозрачность хрусталика [19, 20].

Характерным изменением внутренней среды хрусталика при катаракте является резкое снижение уровня восстановленного глутатиона, участвующего в качестве донора электронов в реакции восстановления пероксида водорода, а также предохраняющего белки от образования межмолекулярных дисульфидных связей. В условиях оксидативного стресса повышается активность индуцибельной NO-синтазы и образование реактивных форм азота, включая пероксинитрит, который осуществляет неэнзиматическое нитрование сульфгидрильных групп, тем самым также способствуя образованию аномальных кристаллиновых агрегатов [19, 20].

Глаукома и оптические нейропатии

Согласно так называемой сосудистой теории дисфункция эндотелия хориоидеи и локальная ишемия приводят к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров и приводит к окислительному повреждению ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [21]. Согласно механистической теории повышенное ВГД препятствует поступлению нейротрофических факторов в аксоны ГКС, ускоряя их дегенерацию под влиянием свободных радикалов [22]. Обе теории сходятся на том, что оксидативный стресс является конечной причиной гибели ГКС и играет важную роль в прогрессировании глаукомы и глаукомной оптической нейропатии [21].

Установлено, что создаваемый фотохимическими процессами прооксидантный фон поддерживает активность проапоптотических и провоспалительных путей в клетках

трабекулярной сети, что сопровождается разрушением, деформацией и слиянием фрагментов их цитоскелета, приводящими к ухудшению оттока внутриглазной жидкости и повышению ВГД [17, 21]. Отдельную роль в индукции окислительных и воспалительных процессов в водянистой влаге и трабекулярной сети играет гиперпродукция NO и повышенные уровни свободного железа, характерные для пациентов с различными формами глаукомы [16].

АФКА могут оказывать прямое цитотоксическое воздействие на ГКС, а также выступать в роли вторичных мессенджеров, индуцируя каспаза-зависимые и каспаза-независимые пути апоптоза, причем высвобождаемые в результате этого во внеклеточное пространство радикалы индуцируют поражение близлежащих клеток. Супероксид-анион и пероксид водорода также могут способствовать формированию аутофагосом и активации процессов аутофагии ГКС [17].

Свободные радикалы не только напрямую повреждают глиальные клетки, но и активируют их аутоиммунные реакции, а также оказывают стимулирующее влияние на секрецию глией фактора некроза опухоли α и оксида азота, тем самым вызывая вторичный апоптоз ГКС вследствие глиальной дисфункции [17, 23]. Оксидативный стресс также способствует накоплению конечных продуктов глубокого гликирования, что приводит к нарушению функции многих внутриклеточных белков, аксонального транспорта, транскрипции и трансляции и в конечном счете вызывает ускоренную нейродегенерацию [17, 23]. Помимо глаукомной нейропатии, оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе других оптических нейропатий, включая ишемическую, травматическую, токсические и наследственные оптикопатии (наследственная оптическая нейропатия Лебера, доминантная атрофия зрительного нерва) [16].

Возрастная макулярная дегенерация

Пигментный эпителий сетчатки обладает высокой метаболической активностью и содержит большое число митохондрий, что увеличивает связанный с возрастом риск дисфункции ЭТЦ и утечки электронов с образованием АФКА. Предположительно, нарушение митофагии и накопление дисфункциональных митохондрий является фактором развития оксидативного стресса, приводящего к прогрессированию возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Помимо этого, с возрастом происходит снижение активности сигнального транскрипционного фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором (Nrf2), регулирующего экспрессию антиоксидантных ферментов, а также структурно-функциональную целостность митохондрий [24].

Увеличение уровней АФКА приводит к дисрегуляции процессов ауто- и гетерофагии, активации апоптотических путей и гибели фоторецепторных клеток, клеток пигментного эпителия и хориокапилляров [25]. На *in vitro* моделях хронического оксидативного стресса были получены данные о гиперэкспрессии и накоплении многих белков, образующих друзы, включая α B-, β B1-, β B2-, β S- и β A4-кристаллины, а также белок-прекурсор амилоида. На поздних стадиях ВМД под действием оксидативного стресса в сочетании с гипоксией и дисрегуляцией аутофагии развивается индукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF),

приводящая к неоваскуляризации и нарушению функции гематоретинального барьера [26].

Ретинопатии

Интенсивность генерации АФКА в сетчатке обусловлена содержанием в ней большого количества ПНЖК, активным потреблением кислорода и протеканием фотохимических процессов в светочувствительных клетках, а также их уязвимостью для ишемического и реперфузионного поражения [7].

Оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе ишемии и гипоксии сетчатки как осложнении первичной ишемической, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенных. Накопление АФКА при диабетической ретинопатии происходит на фоне локальной хронической ишемии вследствие избыточной активации полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы и путей сигналинга конечных продуктов глубокого гликирования и протеинкиназы С [27]. АФКА запускают процессы ПОЛ и способствуют развитию митохондриальной дисфункции, а также вызывают проапоптотические изменения профилей экспрессии янус-киназ, митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и поли(АДФ-рибозо)полимеразы-1. Гиперэкспрессия последней на фоне окислительного повреждения и одноцепочечных разрывов ДНК приводит к активации сигнальных путей транскрипционного ядерного (ядерного) фактора NF- κ B, угнетающего активность клеточных антиоксидантных систем, а также дополнительно стимулирует эндотелиальную дисфункцию [27].

При ретинопатии недоношенных высокие уровни АФКА опосредуют прямое окислительное и нитрозативное повреждение сетчатки, а также формируют условия для гиперактивации путей сигналинга JAK/STAT, VEGF и инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF-1). Накопление пероксинитрита приводит к нарушению функции фосфатидилинозитол-3-киназы, каспазы-3, p38-МАРК и угнетает фосфорилирование Akt, вызывая апоптоз клеток эндотелия и интенсивную неоваскуляризацию сетчатки. VEGF и IGF-1 также стимулируют процессы неоангиогенеза посредством влияния на пути сигналинга МАРК и Akt [27].

Травма глаза

При механических травмах, контузиях и ожоговых поражениях глаза оксидативный стресс возникает на фоне нарушения целостности гематоофтальмического барьера и развития местного воспаления, а также выделения токсичных продуктов аутолиза клеток [28]. Внутриклеточное накопление АФКА и интенсификация процессов ПОЛ характерны для повреждений, вызванных воздействием ультрафиолетового излучения, химических агентов (включая кислоты, щелочи, соединения кожно-нарывного действия), высоких температур и экстремально сухого воздуха [29, 30].

Индукция NADPH-оксидаз, наблюдаемая при химических ожогах и проникающих ранениях глаза, вызывает повышение активности VEGF и матриксных металлопротеиназ, что приводит к неоваскуляризации и снижению прозрачности роговицы [31]. Аналогичное негативное влияние оксидативного стресса на процесс неоваскуляризации, преждевременное клеточное старение эпителия роговицы и риск отторжения трансплантата наблюдается при состоянии

после проникающей кератопластики [32]. При наличии кровотечения гемокоагуляция влечет за собой высвобождение из эритроцитов гемосидерина и свободного железа, повреждающих клеточные компоненты и препятствующих нормализации местного кровообращения, усугубляя ишемическое поражение сетчатки и других структур [33].

Оксидативный стресс при травматической оптической нейропатии ассоциирован с активацией инфламмасом, изменением функциональной активности митохондрий и снижением местных уровней нейротрофинов, что приводит ко вторичной нейродегенерации, апоптозу ГКС и демиелинизации зрительного нерва [28]. Экспериментально установлено, что поражение аксонов ГКС, вызванное взрывной травмой глаза, патогенетически схоже с диффузным аксональным повреждением головного мозга и в острый период сопровождается повышением уровней не только маркеров оксидативного стресса, но и глиального кислого фибриллярного белка, β -амилоида и его прекурсора [34–36].

Миопия

Оксидативный стресс и хроническая гипоксия приводят к уменьшению нормальной васкуляризации сетчатки и истончению хориоидеи, что обуславливает прогрессирование осевой миопии [13]. Показано, что выраженность нарушения кровоснабжения хориокапиллярного слоя коррелирует с уменьшением амплитуды глазного пульса, увеличением аксиальной длины глазного яблока и увеличением степени миопии [37]. Напротив, неоваскуляризация под влиянием VEGF и других ростовых факторов (плацентарного, тромбоцитарного, стромального), а также ангиопоэтина-2 сопровождается прорастанием сосудов в аваскулярную зону сетчатки и субретинальное пространство, усугубляя ишемическое поражение макулы и фотосенсорного слоя при патологической миопии [13].

Хронический оксидативный стресс считается фактором высокого риска возникновения осложнений миопии высокой степени (МВС). Так, у пациентов с катарактой при МВС выявляются более высокие уровни продуктов ПОЛ и малондиальдегида, нежели у больных идиопатической катарактой [38]. Уменьшение активности SOD в слезной жидкости более чем на 40% рассматривается как предиктор развития глаукомы как осложнения быстро прогрессирующей МВС [39]. АФКА также вызывают деполимеризацию гиалуроновой кислоты субретинальной жидкости, что способствует снижению ее вязкости, повышая риск возникновения регматогенной отслойки сетчатки [13, 40]. Еще одним фактором риска отслойки сетчатки является миграция пигментных эпителиоцитов, происходящая путем хемотаксиса под влиянием внеклеточного амфотерина HMGB1, выброс которого иммунными клетками значительно увеличивается при их гибели в условиях оксидативного стресса [41].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Система защиты тканей глаза от оксидативного стресса включает ферментативный и неферментативный компоненты. Ферментативный компонент представлен универсальными антиоксидантными ферментами SOD, глутатионперокси-

дазой (GPx), CAT и семейством пероксиредоксинов [7, 42]. Различные изоформы SOD (Cu-SOD, Zn-SOD, Mn-SOD) и GPx (клеточная, внеклеточная, фосфолипид-гидропероксид-GPx), а также CAT присутствуют в эпителии и эндотелии роговицы, эпителии хрусталика, водянистой влаге, цилиарном теле, а также пигментном эпителии и внутреннем сегменте фотосенсорного слоя сетчатки, в радужной оболочке обнаруживаются SOD и CAT, в хориоидеи – GPx [7].

Неферментативный компонент антиоксидантной защиты глаза включает аскорбиновую кислоту (витамин С), α -токоферол и родственные соединения (витамин Е), каротиноиды (витамин А), глутатион и тиоредоксины. Наибольшую активность неферментативные антиоксиданты проявляют в тканях роговицы, водянистой влаги, хрусталика, стекловидного тела, цилиарного тела, желтого пятна и сетчатки [7]. Экспрессия SOD, CAT, ферментов, участвующих в метаболизме глутатиона, а также тиоредоксина регулируется фактором Nrf2 [24].

Данные экспериментальных и клинических исследований указывают на потенциальную эффективность антиоксидантной терапии при синдроме сухого глаза [43], ВМД [24], катаракте [19, 20], глаукоме [44–46], ретинитах и ретинопатиях [25], ишемическом поражении сетчатки¹, повреждениях роговицы [47–49], миопии [50].

Одно из потенциальных направлений профилактики и лечения катаракты предполагает фармакологическое ингибирование процессов ПОЛ как основного источника свободных радикалов и фактора агрегации кристаллинов. В качестве антиоксиданта, действие которого направлено преимущественно на процессы ПОЛ, известен дипептид карнозин (β -аланил-L-гистидин), обладающий свойствами скэвенджера – миметика GPx [51] и ингибитора агрегации кристаллинов [52]. Другая стратегия антиоксидантной терапии катаракты направлена на восполнение и поддержание резерва глутатиона. Согласно результатам исследований на грызунах антиоксидантными свойствами, связанными с прямым или опосредованным влиянием на обмен глутатиона, обладают витамин Е [53] и мелатонин [54].

Положительное влияние на состояние антиоксидантных систем оказывает индукция сигнальных путей Nrf2, сопровождающаяся повышением уровня восстановленного глутатиона, а также активности SOD и гемоксигеназы-1. Nrf2 считается одной из наиболее перспективных мишеней для фармакотерапии возрастной макулярной дегенерации. В качестве индукторов сигналинга Nrf2 известны соединения растительного происхождения сульфорафан, куркумин, зеаксантин, лютеин, мангостин, таксифолин, карнозиновая и сальвианолиновые кислоты, а также продукты микробного синтеза RS9 и RTA 408 [24].

С влиянием на сигналинг Nrf2 и экспрессию гемоксигеназы-1 связывают антикатарактный эффект изофлавона пуэрарина [55]. По данным исследования на мышах механизмом действия пуэрарина может являться ингибирование транскрипционного фактора NF- κ B, играющего роль антагониста фактора Nrf2 [56]. В число других соединений

¹ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейротропекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.

с антиоксидантной активностью, способных ингибировать катарактогенез, входят флавоноиды (кемпферол, кверцетин), каротиноиды и апокаротиноиды, полифенолы (диосмин, ресвератрол), алкалоиды (кофеин), антоцианы черники, аскорбиновая кислота, таурин, пробукол, бутилфталид [19, 20, 57].

Еще одной потенциальной терапевтической мишенью считается VEGF, индуцируемый в условиях оксидативного стресса под влиянием транскрипционного фактора-1 α , индуцируемого гипоксией (HIF-1 α). Длительная гиперэкспрессия VEGF в сетчатке приводит к разрушению гематоретинального барьера и интенсивному неоваскулогенезу, что сопровождается прогрессирующей потерей зрения у больных диабетической ретинопатией и ВМД. Анти-VEGF-агенты, такие как бевацизумаб, ранибизумаб и пегаптаниб, уменьшают патологическую неоваскуляризацию, вызываемую VEGF, однако не оказывают влияния на саму экспрессию VEGF, что ограничивает их терапевтическую эффективность [44, 58].

Перспективным направлением считается разработка средств, устраняющих оксидативный стресс как основной триггер гиперэкспрессии VEGF. Так, в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* было показано, что блокатор HIF-1 α акрифлавин полностью предупреждает индукцию VEGF на фоне оксидативного стресса [58]. Положительные результаты в отношении регуляции экспрессии VEGF получены для α -линоленовой и α -липоевой кислот, α -токоферола, ресвератрола, мелатонина, N-ацетилцистеина, каннабидиола, антоцианов черники, соединений зеленого чая, белой шелковицы, пажитника сенного [27, 44].

Одной из наиболее распространенных стратегий антиоксидантной терапии как компонента патогенетического лечения является применение препаратов с прямой антиоксидантной активностью. Они могут включать антирадикальные средства (скванджеры) эндогенного (β -каротин, ретинол, токоферол, аскорбиновую и тиоктовую кислоты) или синтетического (метилэтилпиридинол, полидигидроксибензилтиосульфат натрия, диметилсульфоксид, ацетилцистеин) происхождения. Помимо этого, существуют препараты, содержащие антиоксидантные ферменты (SOD) и блокаторы образования свободных радикалов (аллопуринол). Непрямым антиоксидантным действием обладают и антигипоксанты.

В качестве одного из основных антиоксидантов для применения в офтальмологии нередко рассматривается метилэтилпиридинол (Эмоксипин), представляющий собой 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид – синтетическое амфифильное производное пиридин-3-ола (3-оксипиридина). Этот препарат обладает выраженной антирадикальной (скванджерной) активностью, сопоставимой с таковой у эталонного антиоксиданта тролокса [59], а его комплекс с сукцинатом демонстрирует преимущественно антигипоксическое действие [60, 61].

Действие метилэтилпиридинола направлено в первую очередь на процессы свободнорадикального окисления в цитоплазме и клеточных мембранах. Метилэтилпиридинол способен напрямую взаимодействовать с гидрофильными свободными радикалами, такими как супероксид-анион-радикал, первичными и гидроксильными радикалами

пептидов. Помимо этого, метилэтилпиридинол выступает в роли ингибитора реакции Фентона за счет хелатирования либо окисления и стабилизации в трехвалентной форме ионов двухвалентного железа, необходимых для диспропорционирования пероксида водорода с образованием гидроксильных и пероксильных радикалов [60, 62].

Метилэтилпиридинол способен ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемые циклооксигеназами и липоксигеназами, увеличивать соотношение простаглицлина/тромбоксана A₂ и угнетать синтез лейкотриенов. Также препарат снижает вязкость и свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, замедляет полимеризацию фибрина и стимулирует фибринолиз, ингибирует фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, приводя к увеличению клеточных уровней циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанидинмонофосфата, а также уменьшает проницаемость мембран капилляров [60, 62].

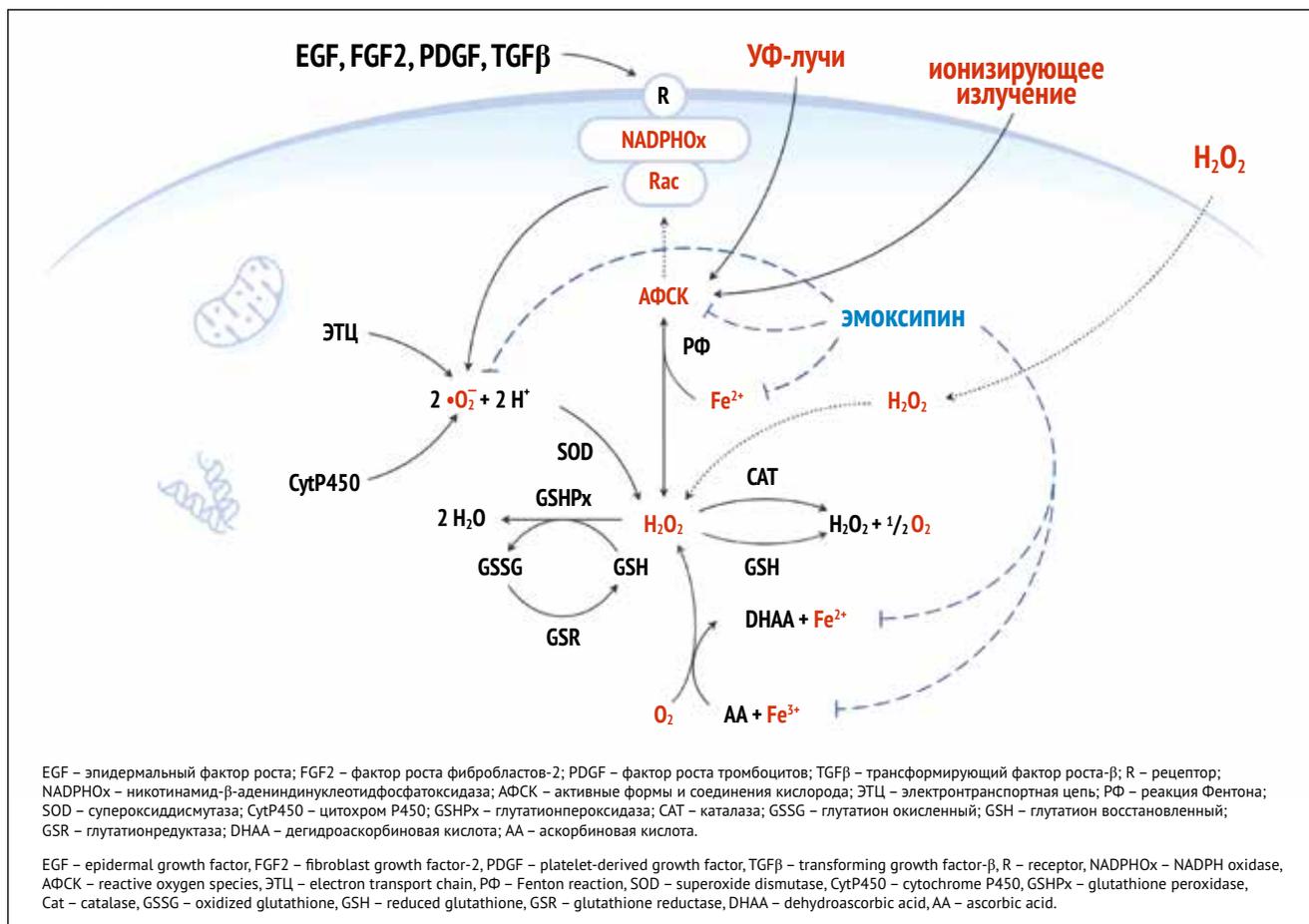
В результате подавляется воздействие различных оксидативных стимулов, инициирующих и поддерживающих повреждение клеток и тканей, потенцируется активность эндогенных антиоксидантных систем, обеспечивается стабилизация цитоплазматических и лизосомальных мембран, уменьшается энергодефицит и выраженность ацидоза, предупреждается развитие воспалительных процессов и нарушений микроциркуляции в тканях глаза. Основные механизмы антиоксидантного действия метилэтилпиридинола отражены на рис. 2.

Отличительной особенностью метилэтилпиридинола является возможность его применения в виде различных лекарственных форм. В офтальмологии он применяется инъекционно, а также в виде инстилляций в форме глазных капель². Следует отметить, что антиоксидантная активность метилэтилпиридинола, определяемая *in vitro*, может отличаться у препаратов разных производителей. Так, сравнение степени ингибирования ПОЛ у оригинального и воспроизведенного препаратов 1%-го раствора метилэтилпиридинола для инстилляций показало, что она отличается в 3,92 раза [59]. Такие поразительные различия антиоксидантного потенциала, очевидно, могут быть обусловлены различиями в составе вспомогательных веществ или качеством используемой субстанции или особенностями технологии изготовления препаратов. И хотя данные об антиоксидантной способности, полученные методами *in vitro*, не могут полностью быть экстраполированы на эффекты *in vivo*, они потенциально могут быть источником различий в клинической эффективности оригинального и воспроизведенных препаратов метилэтилпиридинола.

Максимальные концентрации препарата в структурах глаза достигаются, как правило, в пределах 1 ч. Максимальная экспозиция наблюдается в сетчатке (при всех способах введения). Для проникновения в сетчатку инъекционное введение метилэтилпиридинола, по-видимому, не имеет значимых преимуществ по сравнению с его инстилляционным введением. При многократном

² Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

- **Рисунок 2.** Основные механизмы антиоксидантного действия метилэтилпиридинола (Эмоксипина) в условиях оксидативного стресса в хрусталике
- **Figure 2.** Main mechanisms for the antioxidant effect of methylethylpyridinol (emoxypine) under oxidative stress conditions in the lens



применении Эмоксипина происходит усиление выраженности и длительности его действия³.

Биотрансформация препарата протекает преимущественно по пути образования метилированных, фосфатных, глюкуронидных и фосфатно-глюкуронидных конъюгатов в печени; основным метаболитом является 2-этил-6-метил-3-оксипиридинфосфат. Фосфатный конъюгат в значительной мере увеличивает мембранотропную активность метилэтилпиридинола за счет аккумуляции фосфата, а также способствует пролонгации эффекта препарата благодаря формированию печеночного депо [62].

Период полувыведения препарата из тканей глаза находится в диапазоне от 20 мин до 2 ч⁴, однако за счет депонирования его системные концентрации могут достигать существенных значений в течение 6–12 ч [62].

МЕСТО МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Метилэтилпиридинол может применяться для лечения и профилактики воспалений и ожогов роговицы, кровоизлияний в переднюю камеру глаза и склеру, тромбоза цен-

тральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии и осложнений при миопии, а также для защиты роговицы при воздействии света высокой интенсивности и ношении контактных линз (таблица)⁵.

В клинических исследованиях метилэтилпиридинол показал эффективность в лечении диабетической ретинопатии [63], глаукомы [64], ишемических поражений сетчатки [46], хориоретинальной дистрофии [65], субконъюнктивальных и внутриглазных кровоизлияний различного генеза [66].

При непролиферативной, препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии местное применение 1%-го раствора метилэтилпиридинола в течение 10 дней обеспечивало уменьшение суммарного дефицита светочувствительности сетчатки и ее флуктуации у 64, 61 и 57% пациентов соответственно [63].

Как при инъекционном, так и при инстилляционном введении метилэтилпиридинол уменьшал тяжесть ишемического поражения нейронов сетчатки в поздний период нарушения артериального кровоснабжения, выраженно снижая количество отсутствующих и грубо измененных ГКС и сохраняя максимальное содержание

³ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейротропной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.

⁴ Там же.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

- **Таблица.** Применение Эмоксипина по основным показаниям
- **Table.** Eмоxypine administration in the main indications

Показание	Курс, дни
Субконъюнктивальные, внутриглазные кровоизлияния	10–15
Ретинопатии, в том числе диабетическая ретинопатия	10
Центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия	10–15
Ангиосклеротическая макулодистрофия (сухая форма)	10–15
Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей	10–15
Осложнения миопии	10–30*
Отслойка сосудистой оболочки у пациентов с глаукомой в послеоперационном периоде	20
Дистрофические заболевания роговицы	10–30
Травмы и ожоги роговицы II степени	10–15
Защита сетчатки при лазеркоагуляции	2–10
Защита роговицы при ношении контактных линз	3–30* (до 6 мес.)

* Курс может быть повторен с частотой 2–3 раза в год⁶.

их неизменных и слабо измененных форм. Отмечается, что при многократном применении метилэтилпиридинола происходит усиление выраженности и длительности его нейротекторного действия⁷. При этом инъекционное введение Эмоксипина не продемонстрировало преимуществ по сравнению с его инстилляционным введением.

Местное введение метилэтилпиридинола (в течение 10 дней) больным первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) II–III стадии в рамках комплексного консервативного лечения повышало световую чувствительность и способствовало статистически значимому улучшению зрительных функций. Положительная динамика при этом сохранялась на протяжении 3 мес. после проведения курса консервативного лечения [64]. При двухнедельном инфузионном введении метилэтилпиридинола (150 мг/день) также оказывал ретинопотекторный эффект у больных ПОУГ, проявлявшийся уменьшением горизонтальных размеров слепого пятна через 2 нед. с последующим уменьшением конечной диастолической скорости кровотока в центральной артерии сетчатки через 3 мес. после окончания курса терапии [67]. Клинические рекомендации по лечению ПОУГ признают возможность дополнительного включения элементов патогенетической терапии с нейротекторным действием, не связанной с непосредственным снижением уровня ВГД, в фармакотерапию этих заболеваний [45, 46].

У пациентов с хориоретинальной дистрофией различного генеза после проведения курса лечения метилэтилпиридинолом (0,5 мл 1%-го раствора 1 р/день в течение 10–15 дней) наблюдали повышение остроты зрения, расширение границ поля зрения, снижение зрительной утом-

ляемости, улучшение показателей электрофизиологических исследований и бульбарной микроциркуляции. Как и при использовании в лечении ПОУГ [64], положительный эффект Эмоксипина сохранялся на протяжении 3 мес. после окончания курса [65].

При инстилляциях 3 р/день метилэтилпиридинола (1%-й раствор) способствовал рассасыванию субконъюнктивальных кровоизлияний в среднем за 3 дня против 8 дней в группе пациентов, не получавших лечения [68]. При внутриглазных кровоизлияниях различного генеза препарат способствовал повышению световой чувствительности и остроты зрения в среднем в 4,2 раза [66]. У всех пациентов с ожогами глаз возможно применение метилэтилпиридинола до полной эпителизации и в длительном постожоговом периоде для поддержания регенерации и предотвращения рецидивов персистирующих эрозий роговицы [69].

Метилэтилпиридинол может быть использован в качестве медикаментозного лечения с прогрессирующей и (или) осложненной миопией наряду с оптической коррекцией и функциональным лечением для профилактики развития хориоретинальных дистрофий в виде инстилляций или парабульбарных инъекций курсами по 30 дней 2–3 раза в год [50, 70].

Препарат оказывал положительное влияние на некоторые показатели системы иммунитета при герпетических кератитах. У пациентов, получавших Эмоксипин инстилляционно (1 кап 4 р/день), парабульбарно (0,5 мл 1%-го раствора) или внутримышечно (3 мл 1%-го раствора) в составе комплексной терапии, наблюдалась нормализация уровней IgA и IgG, снижение уровня мелких циркулирующих иммунных комплексов, а также увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов [71]. Ретробульбарное введение 1%-го раствора метилэтилпиридинола также может использоваться при комплексном лечении пациентов с острым герпесвирус-ассоциированным оптическим невритом [72].

В проспективном клиническом исследовании 0,015%-й раствор метилэтилпиридинола при применении в виде инстилляций 2 р/день в течение 20–30 дней замедлял прогрессирование ранних стадий катаракты различного генеза [73]. Тем не менее в другом исследовании использование более высоких доз Эмоксипина (инстилляций 1%-го раствора 3 р/день в течение 6 мес.) не приводило к значимому снижению риска развития катаракты в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу эпиретинальной мембраны [74].

Побочные эффекты метилэтилпиридинола весьма немногочисленны. При использовании в виде инстилляций могут наблюдаться ощущение жжения, зуд, кратковременная гиперемия конъюнктивы, местные аллергические реакции. При инъекционном введении редко возникают боль, жжение, зуд, гиперемия и уплотнение параорбитальных тканей, реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки (сыпь, зуд, отек, шелушение)⁸.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

⁷ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005.

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оксидативный стресс, обусловленный самыми различными причинами (как физиологическими, так и патологическими), является одним из важных универсальных звеньев патогенеза при офтальмологических заболеваниях. Использование антиоксидантов может быть эффективной тактикой фармакотерапии в коррекции

оксидативного стресса для ограничения или управления этим процессом. Дальнейшие исследования могут прояснить роль этой фармакологической группы в предотвращении инициации и прогрессирования, а также улучшении клинических исходов различных заболеваний глаз.

Поступила / Received 21.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 06.12.2022

Принята в печать / Accepted 09.12.2022

Список литературы / References

1. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: WH Freeman; 2002. 1100 p.
2. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52–61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>.
3. Prikhodko V.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(2):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>.
4. Pinazo-Durán M.D., Gallego-Pinazo R., García-Medina J.J., Zanón-Moreno V., Nucci C., Dolz-Marco R. et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014;9:637–652. <https://doi.org/10.2147/CLIA.S52662>.
5. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>.
6. Hsueh Y.J., Chen Y.N., Tsao Y.T., Cheng C.M., Wu W.C., Chen H.C. The Pathomechanism, Antioxidant Biomarkers, and Treatment of Oxidative Stress-Related Eye Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1255. <https://doi.org/10.3390/ijms23031255>.
7. Kruk J., Kubasik-Kladna K., Aboul-Enein H.Y. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity. *Mini Rev Med Chem*. 2015;16(3):241–257. <https://doi.org/10.2174/1389557516666151120114605>.
8. Cabrera M.P., Chihuailaf R.H. Antioxidants and the integrity of ocular tissues. *Vet Med Int*. 2011;90:5153. <https://doi.org/10.4061/2011/905153>.
9. Poprac P., Jomova K., Simunkova M., Kollar V., Rhodes C.J., Valko M. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(7):592–607. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.04.005>.
10. Смирнов А.В., Оковитый С.В. Антигипоксанты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(3):76–80. Режим доступа: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2001_Antihypoxants.pdf.
11. Smirnov A.V., Okovityi S.V. Antihypoxants. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(3):76–80. (In Russ.) Available at: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2001_Antihypoxants.pdf.
12. Saccà SC, Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye. *Prog Brain Res*. 2008;173:385–407. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)01127-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)01127-8).
13. Berthoud V.M., Beyer E.C. Oxidative stress, lens gap junctions, and cataracts. *Anti-Oxid Redox Signal*. 2009;11(2):339–353. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2119>.
14. Uchino Y., Kawakita T., Ishii T., Ishii N., Tsubota K. A new mouse model of dry eye disease: oxidative stress affects functional decline in the lacrimal gland. *Cornea*. 2012;31(Suppl. 1):S63–S67. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31826a5de1>.
15. Francisco B.M., Salvador M., Amparo N. Oxidative stress in myopia. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;750637. <https://doi.org/10.1155/2015/750637>.
16. Navel V., Maleceze J., Pereira B., Baker J.S., Maleceze F., Sapin V. et al. Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(6):e777–e794. <https://doi.org/10.1111/aos.14714>.
17. Ouyang X., Yang J., Hong Z., Wu Y., Xie Y., Wang G. Mechanisms of blue light-induced eye hazard and protective measures: a review. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110577. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110577>.
18. Sanz-Morello B., Ahmadi H., Vohra R., Saruhanian S., Freude K.K., Hamann S., Kolko M. Oxidative Stress in Optic Neuropathies. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(10):1538. <https://doi.org/10.3390/antiox10101538>.
19. Nita M., Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;3164734. <https://doi.org/10.1155/2016/3164734>.
20. Williams D.L. Oxidation, antioxidants and cataract formation: a literature review. *Vet Ophthalmol*. 2006;9(5):292–298. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2006.00498.x>.
21. Ковалевская М.А., Владимирова Ю.В., Филина Л.А., Кокорев В.Л. Современные концепции и перспективы воздействия на катарактогенез. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(1):24–28. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-1-24-28>.
22. Kovalevskaya M.A., Vladimirova Yu.V., Filina L.A., Kokorev V.L. Current conceptions and promising tools to prevent cataractogenesis. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(1):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-1-24-28>.
23. Спасов А.А., Науменко Л.В., Говорова Ю.А. Основы диабетического катарактогенеза и перспективные пути его фармакологической коррекции. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):114–125. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.15>.
24. Spasov A.A., Naumenko L.V., Govorova Yu.A. Fundamentals of Diabetic Cataractogenesis and Promising Ways of its Pharmacological Correction. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):114–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.15>.
25. Kumar D.M., Agarwal N. Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence. *J Glaucoma*. 2007;16(3):334–343. <https://doi.org/10.1097/OJ.ijg.0000243480.67532.1b>.
26. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18(1):39–57. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(98\)00014-7](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(98)00014-7).
27. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(5):490–513. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.07.003>.
28. Bellezza I. Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Nrf2 as Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2018;9:1280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01280>.
29. Wang P., Chin E.K., Almeida D. Antioxidants for the Treatment of Retinal Disease: Summary of Recent Evidence. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:1621–1628. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S307009>.
30. Toma C., De Cilla S., Palumbo A., Garhwal D.P., Grossini E. Oxidative and Nitrosative Stress in Age-Related Macular Degeneration: A Review of Their Role in Different Stages of Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(5):653. <https://doi.org/10.3390/antiox10050653>.
31. Li S.Y., Fu Z.J., Lo A.C. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;426769. <https://doi.org/10.1155/2012/426769>.
32. Kang E.Y., Liu P.K., Wen Y.T., Quinn P.M.J., Levi S.R., Wang N.K., Tsai R.K. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases Associated with Retinal Ganglion Cells Degeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(12):1948. <https://doi.org/10.3390/antiox10121948>.
33. Kaluzhny Y., Kinuthia M.W., Lapointe A.M., Truong T., Klausner M., Hayden P. Oxidative stress in corneal injuries of different origin: Utilization of 3D human corneal epithelial tissue model. *Exp Eye Res*. 2020;190:107867. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107867>.
34. Колесников А.В., Кирсанова И.В., Соколова А.И., Бань Е.В. Окислительный стресс и методы его коррекции при ожогах роговицы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(2):459–463. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/archive/2020/2020_02_459-463.pdf.
35. Kolesnikov A.V., Kirsanova I.V., Sokolova A.I., Ban E.M. Oxidative stress and methods of its correction in corneal burns (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(2):459–463. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/archive/2020/2020_02_459-463.pdf.
36. Gu X.J., Liu X., Chen Y.Y., Zhao Y., Xu M., Han X.J. et al. Involvement of NADPH oxidases in alkali burn-induced corneal injury. *Int J Mol Med*. 2016;38(1):75–82. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2594>.
37. Zhao X., Wang Y., Wang Y., Li S., Chen P. Oxidative stress and premature senescence in corneal endothelium following penetrating keratoplasty in an animal model. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0192-6>.
38. Casini G., Louidice P., Menchini M., Sartini F., De Cilla S., Figus M., Nardi M. Traumatic submacular hemorrhage: available treatment options and synthesis of the literature. *Int J Retina Vitreous*. 2019;5:48. <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0200-0>.
39. Mohan K., Kecova H., Hernandez-Merino E., Kardon R.H., Harper M.M. Retinal ganglion cell damage in an experimental rodent model of blast-mediated traumatic brain injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3440–3450. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11522>.
40. Bricker-Anthony C., Hines-Beard J., Rex T.S. Eye-Directed Overpressure Airwave-Induced Trauma Causes Lasting Damage to the Anterior and Posterior Globe: A Model for Testing Cell-Based Therapies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(5):286–295. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0104>.
41. Jha K.A., Rasiyah P.K., Gentry J., Del Mar N.A., Kumar R., Adebijoyi A. et al. Mesenchymal stem cell secretome protects against oxidative stress-induced ocular blast visual pathologies. *Exp Eye Res*. 2022;215:108930. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108930>.
42. Shih Y.F., Horng I.H., Yang C.H., Lin L.L., Peng Y., Hung P.T. Ocular pulse amplitude in myopia. *J Ocul Pharmacol*. 1991;7(1):83–87. <https://doi.org/10.1089/jop.1991.7.83>.
43. Simonelli F., Nesti A., Pensa M., Romano L., Savastano S., Rinaldi E., Auricchio G. Lipid peroxidation and human cataractogenesis in diabetes and severe myopia. *Exp Eye Res*. 1989;49(2):181–187. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(89\)90088-2](https://doi.org/10.1016/0014-4835(89)90088-2).

39. Шкробец Г.В. Биохимические показатели и прогнозирование развития глаукомы у лиц с прогрессирующей близорукостью. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(5):17–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15250712>. Shkrebet G.V. Biochemical parameters and prediction of the development of glaucoma in patients with progressive myopia. *Vestnik Oftalmologii*. 2010;126(5):17–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15250712>.
40. McNeil J.D., Wiebkin O.W., Betts W.H., Cleland L.G. Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(11):780–789. <https://doi.org/10.1136/ard.44.11.780>.
41. Arimura N., Ki-i Y., Hashiguchi T., Kawahara K., Biswas K., Nakamura M. et al. Intraocular expression and release of high-mobility group box 1 protein in retinal detachment. *Lab Invest*. 2009;89(3):278–289. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.165>.
42. Klebe S., Callahan T., Power J.H. Peroxiredoxin I and II in human eyes: cellular distribution and association with pterygium and DNA damage. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(1):85–96. <https://doi.org/10.1369/0022155413508409>.
43. Dogru M., Kojima T., Simsek C., Tsubota K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14):DES163–DES168. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23402>.
44. Garcia-Medina J.J., Rubio-Velazquez E., Foulque-Moreno E., Casaroli-Marano R.P., Pinazo-Duran M.D., Zanon-Moreno V., Del-Rio-Vellosillo M. Update on the Effects of Antioxidants on Diabetic Retinopathy: In Vitro Experiments, Animal Studies and Clinical Trials. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):561. <https://doi.org/10.3390/antiox9060561>.
45. Алексеев И.Б., Антонов А.А., Астахов Ю.С., Бессмертный А.М., Брежнев А.Ю., Бржецкий В.В. и др. *Глаукома первичная закрытоугольная: клинические рекомендации*. М.; 2021. 71 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/631_1.
Alekseev I.B., Antonov A.A., Astakhov Yu.S., Bessmertny A.M., Brezhnev A.Yu., Brzhesky V.V. et al. *Primary angle-closure glaucoma: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 71 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/631_1.
46. Антонов А.А., Астахов Ю.С., Бессмертный А.М., Брежнев А.Ю., Бржецкий В.В., Газизова И.Р. и др. *Глаукома первичная открытоугольная: клинические рекомендации*. М.; 2020. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/96_1.
Antonov A.A., Astakhov Yu.S., Bessmertny A.M., Brezhnev A.Yu., Brzhesky V.V., Gazizova I.R. et al. *Primary open-angle glaucoma: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 78 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/96_1.
47. Chesnokova N.B., Beznos O.V., Pavlenko T.A., Zabozaev A.A., Pavlova M.V. Effects of hydroxypyridine derivatives mexidol and emoxipin on the reparative processes in rabbit eye on the models of corneal epithelial defect and conjunctival ischemia. *Bull Exp Biol Med*. 2015;158(3):346–348. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2758-3>.
48. Ченцова Е.В., Макаров П.В., Куликов А.Н., Черныш В.Ф., Чурашов С.В. *Ожого глаз: клинические рекомендации*. М.; 2020. 43 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/106_1.
Chentsova E.V., Makarov P.V., Kulikov A.N., Chernysh V.F., Churashov S.V. *Eye burns: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 43 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/106_1.
49. Ченцова Е.В., Алексеева И.Б., Бойко Э.В., Куликов А.Н., Флора С.В. *Травма глаза закрытая: клинические рекомендации*. М.; 2020. 33 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/103_2.
Chentsova E.V., Alekseeva I.B., Boiko E.V., Kulikov A.N., Flora S.V. *Closed eye injury: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 33 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/103_2.
50. Бржецкий В.В., Воронцова Т.Н., Додагова Л.П., Жукова О.В., Иомдина Е.Н., Кушнаревич Н.Ю. *Миопия: клинические рекомендации*. М.; 2020. 68 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/109_1.
Brzhesky V.V., Vorontsova T.N., Dogadova L.P., Zhukova O.V., Iomdina E.N., Kushnarevich N.Yu. *Myopia: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/109_1.
51. Babizhayev M.A., Seguin M.C., Gueyne J., Evstigneeva R.P., Ageyeva E.A., Zheltukhina G.A. L-carnosine (beta-alanyl-L-histidine) and carbinine (beta-alanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities. *Biochem J*. 1994;304(Pt 2):509–516. <https://doi.org/10.1042/bj3040509>.
52. Муранов К.О., Тимофеева А.К., Болдырев А.А., Карпова О.Е., Шеремет Н.Л., Полуни Г.С. и др. Поиск шаперон-подобных антикатарактальных препаратов-антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение первое: Шаперон-подобное действие дипептида N-ацетил-карнозина: исследование in vitro на модели УФ-индуцированной агрегации $\alpha\beta$ -кристаллина. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(2):1–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10341946>.
Muranov K.O., Timofeeva A.K., Boldyrev A.A., Karpova O.E., Sheremet N.L., Polunin G.S. et al. Search for chaperone-like anti-cataract drugs-antiaggregants of eye lens crystallins. Message one: Chaperone-like action of N-acetyl-carnosine dipeptide: an in vitro study in a UV-induced $\alpha\beta$ -crystalin aggregation model. *Vestnik Oftalmologii*. 2008;124(2):1–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10341946>.
53. Ayala M.N., Söderberg P.G. Vitamin E can protect against ultraviolet radiation-induced cataract in albino rats. *Ophthalmic Res*. 2004;36(5):264–269. <https://doi.org/10.1159/000081206>.
54. Abe M., Reiter R.J., Orhii P.B., Hara M., Poeggeler B. Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *J Pineal Res*. 1994;17(2):94–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1994.tb00119.x>.
55. Zhang D., Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO-1 signaling. *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1017–1024. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10320>.
56. Wei H.Y., Zhang Y.J., Zhao S.Z. Puerarin regulates neovascular glaucoma through pigment epithelium-derived growth factor-induced NF- κ B signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):7866–7874. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8800>.
57. Ho M.C., Peng Y.J., Chen S.J., Chiou S.H. Senile cataracts and oxidative stress. *J Clin Gerontol Geriatr*. 2010;1(1):17–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2010.10.006>.
58. Rossino M.G., Lulli M., Amato R., Cammalleri M., Monte M.D., Casini G. Oxidative Stress Induces a VEGF Autocrine Loop in the Retina: Relevance for Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2020;9(6):1452. <https://doi.org/10.3390/cells9061452>.
59. Шохин И.Е., Богданова Д.С., Колганова М.А. Сравнительная оценка фармацевтической эквивалентности препаратов «Эмоксипин®», глазные капли 1% и «Виксипин®, глазные капли 1%». *Практическая медицина*. 2018;16(5):206–209. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/axiv-za-2018-god/oftalmologiya-otorinolaringologiya-5-tom-16>.
Shokhin I.E., Bogdanova D.S., Kolganova M.A. Comparative evaluation of the pharmaceutical equivalence of the preparations "Emoxipin®, eye drops 1%" and "Vixipin®, eye drops 1%". *Practical Medicine*. 2018;16(5):206–209. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/axiv-za-2018-god/oftalmologiya-otorinolaringologiya-5-tom-16>.
60. Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В. *Клиническая фармакология антиишопксантов и антиоксидантов*. СПб.: ФАРМиндекс; 2005. 72 с. Okovityi S.V., Shulenin S.N., Smirnov A.V. *Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants*. St Petersburg: FARMindex; 2005. 72 p. (In Russ.)
61. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(10):388–392. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15179107>.
Lukyanova L.D., Germanova E.L., Tsybina T.A., Chernobaeva G.N. Energy-tropic action of succinate-containing derivatives of 3-oxypyridine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(10):388–392. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15179107>.
62. Новиков В.Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О., Климкина Е.И. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2004;3(6):69–77. Режим доступа: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2004/2004-3.html>.
Novikov V.E., Kovaleva L.A., Losenkova S.O., Klimkina E.I. Pharmacology of antioxidants based on 3-hydroxypyridine. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2004;3(6):69–77. (In Russ.) Available at: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2004/2004-3.html>.
63. Крутенков О.А., Евграфов В.Ю. Влияние эмоксипина и препаратов тромболитического ряда на состояние зрительных функций у больных диабетической ретинопатией. В: *Материалы II Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии, г. Екатеринбург, 25–28 апреля 2001 г.* Екатеринбург; 2001. ч. 2. С. 326–327. Krutenkov O.A., Evgrafov V.Yu. Influence of emoxipine and thrombolytic drugs on the state of visual functions in patients with diabetic retinopathy. In: *Proceedings of the II Euro-Asian Conference on Ophthalmic Surgery, Yekaterinburg, April 25–28, 2001*. Yekaterinburg; 2001, part 2, pp. 326–327. (In Russ.)
64. Даутова З.А., Митрофанова Н.В. Применение препарата Эмоксипин в комплексном лечении глаукомы. *Практическая медицина*. 2016;12(1):153–159. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/axiv-za-2016-god/prakticheskaya-medicina-2-94-2016-tom-1-oftalmologiya/>.
Dautova Z.A., Mitrofanova N.V. The use of the drug Emoxipin in the complex treatment of glaucoma. *Practical Medicine*. 2016;12(1):153–159. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/axiv-za-2016-god/prakticheskaya-medicina-2-94-2016-tom-1-oftalmologiya/>.
65. Разумовская А.М., Разумовский М.И., Коровянский Ю.А. Сравнительная эффективность применения метилэтилпиридинола путем эндоназального электрофореза и парабубльбарных инъекций при хорiorетинальной дистрофии. *Офтальмология*. 2017;14(3):268–273. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-268-273>.
Razumovskaya A.M., Razumovskiy M.I., Korovyanskiy Yu.A. Comparative efficiency of use of methylethylpyridinol by the endonasal electrophoresis and parabolbar injections at the chorioretinal dystrophy. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):268–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-268-273>.
66. Мохаммед И., Черкасов И.С. Эффективность лечения больных с внутриглазными кровоизлияниями эмоксипином. *Офтальмологический журнал*. 1990;1(1):29–30. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2280919/>.
Mokhammad I., Cherkasov I.S. The efficacy of treating patients with intracocular hemorrhages with emoxipin. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1990;1(1):29–30. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2280919/>.
67. Волчегорский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В., Рыкун В.С., Сумина М.С., Дмитриенко В.Н., Бердникова Е.В. Эффективность применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(7):20–26. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/184>.
Volchegorsky I.A., Tur E.V., Solyannikova O.V., Rykun V.S., Sumina M.S., Dmitrienko V.N., Berdnikova E.V. Effectiveness of 3-Hydroxypyridine and Succinic Acid Derivatives in Complex Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012;75(7):20–26. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/184>.
68. Гускова Т.А., Либерман С.С. Применение препарата Эмоксипин при заболеваниях глаза. *Фарматека*. 1999;6(2):25–26. Guskova T.A., Liberman S.S. The use of the drug Emoxipin in diseases of the eye. *Farmateka*. 1999;6(2):25–26. (In Russ.)

69. Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В. (ред.). *Ожоги глаз*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 223 с.
- Neroev V.V., Gundorova R.A., Makarov P.V. (eds.). *Eye burns*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 223 p. (In Russ.)
70. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Максимова М.В. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;19(2):70–76. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>.
- Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Maksimova M.V. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2018;19(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>.
71. Аксенова О.А., Аксенова С.В., Куликова М.П. Влияние эмоксипина на некоторые показатели системы иммунитета при герпетических кератитах. В: Тахчиди Х.П. (ред.). *Актуальные проблемы офтальмологии: VI Всероссийской научной конференции молодых ученых, г. Москва, 21 июня 2011 г.* М.; 2011. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?9186>.
- Aksenova O.A., Aksenova S.V., Kulikova M.P. Influence of emoxipin on some indicators of the immune system in herpetic keratitis. In: Takhchidi H.P. (ed.). *Actual problems of ophthalmology: 6th All-Russian scientific conference of young scientists, Moscow, June 21, 2011*. Moscow; 2011. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?9186>.
72. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клинические аспекты применения этиотропной иммунотерапии в комплексном лечении больных с острым герпесвирус-ассоциированным оптическим невритом. *Офтальмология*. 2018;15(1):80–86. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-80-86>.
- Povaliaeva D.A., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P. Clinical Aspects of Using of Etiotropic Immunotherapy in Complex Treatment of Patients with Acute Optic Neuritis Associated with Herpesvirus Infection. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(1):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-80-86>.
73. Яновская Н.П., Штолько В.Н., Бурлакова Е.Б. Влияние малых доз эмоксипина и пиридоксина гидрохлорида на состояние больных катарактой и глаукомой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993;115(5):479–481. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8043826/>.
- Yanovskaya N.P., Shtol'ko V.N., Burlakova E.B. Effect of low-dose emoxypine and pyridoxine hydrochloride on human cataract and glaucoma. *Bull Exp Biol Med*. 1993;115:517–520. <https://doi.org/10.1007/BF00784176>.
74. Дашина В.В., Аль-Рашид З.Ж., Малышев А.В., Лысенко О.И., Янченко С.В., Сергиенко А.А. Снижение риска развития катаракты у пациентов, оперированных по поводу эпиретинальной мембраны. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28214>.
- Dashina V.V., Al-Rashid Z.Zh., Malyshev A.V., Lysenko O.I., Yanchenko S.V., Sergienko A.A. Reducing the risk of cataract development in patients operated on for the epiretinal membrane. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28214>.

Информация об авторах:

Приходько Вероника Александровна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; sergey.okovityi@pharminnotech.com

Information about the authors:

Veronika A. Prihodko, Assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; sergey.okovityi@pharminnotech.com