

Перспективы применения аминокислоты в офтальмологической практике

А.В. Корнеева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a.korneeva@skolkovomed.com

И.А. Лоскутов³, <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

¹ ООО «Московская офтальмологическая клиника»; 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48

² Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Аминокислота – широко распространенное в природе биологически активное вещество, которое имеет обширный спектр терапевтического применения в качестве противовирусного, антибактериального, антиоксидантного, антимутагенного, антикоагулянтного, фибринолитического, иммуномодулирующего, радиопротекторного агента. В качестве индуктора интерферонов она в течение многих лет используется при моно- и комплексной терапии вирусных поражений глаза: конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератouveитов, в т. ч. вызываемых вирусом герпеса (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), аденовирусами; кератопатий инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза. С учетом имеющихся сведений зарегистрирован и внедрен в клиническую практику новый препарат, действующим веществом которого является 0,007%-ная аминокислота – Эксинта®. Однако в ходе ряда исследований показана также эффективность аминокислоты в лечении нейродегенеративных заболеваний глаз за счет снижения интенсивности окислительного повреждения продуктами перекисного окисления липидов, а также повышения активности транспортных аденозинтрифосфатаз в тканях глаза. На основании полученных результатов рекомендовано применение 0,007%-ного раствора аминокислоты не только для лечения вирусных заболеваний глаза в качестве индуктора интерферона, но и при лечении увеитов, ожогов и травм глаз, при дистрофиях сетчатки, ретинопатиях, после офтальмологических операций, при воспалительных и дистрофических заболеваниях роговицы, при кератопатиях различного генеза, при нарушениях аккомодации и др. В приведенном клиническом примере 0,007%-ная аминокислота показала свою эффективность при затяжном течении хронического конъюнктивита на фоне низкой эффективности других препаратов, при котором с помощью монотерапии 0,007%-ной аминокислотой удалось достичь клинического выздоровления.

Ключевые слова: парааминокислота, иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант, герпетический, аденовирусный кератит, конъюнктивит, заболевания сетчатки, Эксинта®

Для цитирования: Корнеева АВ, Лоскутов ИА. Перспективы применения аминокислоты в офтальмологической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(5):260–271. <https://doi.org/10.21518/ms2024-131>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aminobenzoic acid and prospects of its use in ophthalmology practice

Alina V. Korneeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a.korneeva@skolkovomed.com

Igor A. Loskutov³, <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

¹ LLC "Moscow Ophthalmology Clinic"; 48, Novoslobodskaya St, Moscow, 127055, Russia

² Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Aminobenzoic acid is a biologically active substance widespread in nature, which has a wide range of therapeutic applications as an antiviral, antibacterial, antioxidant, antimutagenic, anticoagulant, fibrinolytic, immunomodulatory, radioprotective agent. As an interferon inducer it has been used for many years in mono- and complex therapy of viral eye lesions: conjunctivitis, keratoconjunctivitis, keratouveitis, including those caused by the herpes virus (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), adenoviruses; keratopathies of infectious, post-traumatic and postoperative origin. Taking into account the available information, a new drug has been registered and introduced into clinical practice, the main active ingredient of which is 0.007% aminobenzoic acid – Exinta. However, a number of studies have also shown the effectiveness of aminobenzoic acid in the treatment of neurodegenerative eye diseases by reducing the intensity of oxidative damage by lipid peroxidation products, as well as increasing the activity of transport adenosine triphosphatases in eye tissues. Based on the results obtained, it is recommended to use a 0.007% aminobenzoic acid solution not only for the treatment of viral eye diseases as an interferon

inducer, but also in the treatment of uveitis, burns and eye injuries, retinal dystrophies, retinopathy, after ophthalmological operations, inflammatory and dystrophic diseases of the cornea, for keratopathies of various origins, for accommodation disorders, etc. In the given clinical example, 0.007% aminobenzoic acid showed its effectiveness in the lingering course of chronic conjunctivitis in the background of the low effectiveness of other drugs, where with the help of monotherapy it was possible to achieve clinical recovery.

Keywords: para-aminobenzoic acid, immunomodulator, interferon inducer, antioxidant, herpetic, adenoviral keratitis, conjunctivitis, retinal diseases, Exinta

For citation: Korneeva AV, Loskutov IA. Aminobenzoic acid and prospects of its use in ophthalmology practice. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(5):260–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-131>.

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

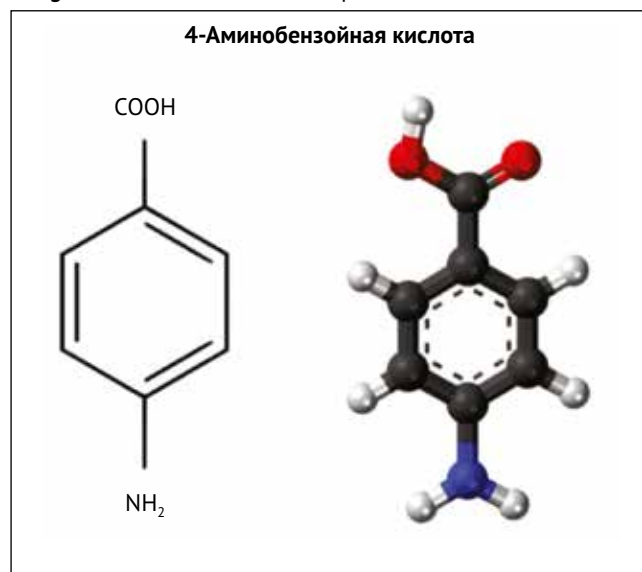
ВВЕДЕНИЕ

Аминобензойная кислота (парааминобензойная кислота, 4-аминобензойная кислота, п-аминобензойная кислота, 4-аминобензолкарбоновая кислота (ПАБК, РАВА) является широко распространенной в природе непротеиногенной аминокислотой, имеющей высокую биологическую значимость. По химическому строению ПАБК – производное бензойной кислоты, содержащее аминогруппу заместитель в пароположении (рис. 1). ПАБК получила широкое применение в биохимии, медицинской химии, фармацевтике и во многих сферах промышленности. ПАБК относят к группе витаминов В (B_{10}) как известный предшественник фолиевой кислоты и кофермента Q, что открывает широкие возможности для ее применения в медицине [1]. ПАБК и ее производные привлекают внимание ученых вот уже на протяжении столетия и до настоящего времени в связи с их широким спектром биологического действия и низкой токсичностью.

Следует отметить, что у истоков разработки препаратов на основе ПАБК стоял выдающийся советский ученый-генетик, Герой Советского Союза И.А. Рапопорт (1912–1990 гг.), которому была номинирована

● **Рисунок 1.** Химическая формула парааминобензойной кислоты¹

● **Figure 1.** Chemical formula of para-aminobenzoic acid¹



¹ 4-Аминобензойная кислота. Википедия. Свободная энциклопедия. Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/4-Аминобензойная_кислота.

Нобелевская премия за открытие химического мутагена. На основании проведенных в 1939 г. экспериментах на дрозофиле им было установлено, что низкие концентрации ПАБК могут играть роль полимодификационного фактора, способного на фенотипическом уровне активировать широкий диапазон полезных для организмов биологических процессов. Этот уникальный эффект позволяет парааминобензойной кислоте принимать активное участие в улучшении функционирования живых организмов [2].

Позднее, по мере развития науки и прогрессивных технологий ПАБК находила все более широкое применение в области медицины. В исследованиях на млекопитающих, используя способность ПАБК стимулировать отдельные процессы индивидуального развития и усиливать активность ферментов, сниженную в результате воздействия различных повреждающих факторов, ПАБК была выведена на фармацевтический уровень лекарственного препарата.

И.А. Рапопорт был инициатором исследований и разработки нового лекарственного препарата в офтальмологии для терапии пигментного ретинита. С использованием тех же самых концентраций ПАБК в дальнейшем было обосновано значительно более широкое применение ПАБК в офтальмологической практике. В частности, О.Г. Строевой и С.И. Акберовой были проведены исследования, подтверждающие ее антигерпетическую активность [3, 4]. Они были основаны на сопоставлении открытой И.А. Рапопортом способности ПАБК восстанавливать активность фермента ДНКазы, и свойстве этого фермента разрушать ДНК- и РНК-содержащие вирусы, такие как герпес и аденовирусы. В последующих работах было показано, что ПАБК обладает вирулицидным действием и является индуктором интерферона, на чем и основана ее антивирусная активность [2]. Созданный авторами на основании работ И.А. Рапопорта лекарственный препарат получил разрешение Минздрава на медицинское применение. Активность ПАБК в качестве регулятора ключевых защитных и адаптивных систем организма у животных и людей была подтверждена путем проведения комплексных биологических, лабораторных и клинических исследований. Путем регулирования ферментативной активности ПАБК способствует повышению устойчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды. В качестве индуктора интерферонов она усиливает выработку эндогенных интерферонов, стимулирует

клеточный и гуморальный иммунитет, повышает продукцию цитокинов и титр сывороточных антител, а также выполняет роль регулятора в поддержании гомеостаза нуклеиновых веществ в организме и принимает участие в реализации различных функций, таких как противовирусная, антимикробная, иммуномодулирующая, радиопротекторная и др. [3–6]. ПАБК является биооксидантом, регулятором деления клеток, активатором фибринолиза, обладает антитромботическим действием [6]. Несмотря на то что механизм действия ПАБК до конца не ясен, согласно проведенным клиническим исследованиям было обнаружено, что она способствует ускорению процесса заживления ран на коже и роговице, включая ожоги. Кроме того, этот препарат обладает анальгезирующим эффектом и проявляет противовоспалительное действие [6]. Научное наследие И.А. Рапопорта, безусловно, стимулировало развитие целого направления в лечении заболеваний глаза и открыло перспективы для дальнейших исследований и применения ПАБК в медицинской практике.

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРААМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ КЕРАТИТА И КОНЬЮНКТИВИТА

В последующие годы в ходе ряда исследований были доказаны противовирусные свойства ПАБК, ее интерферониндуцирующая активность и вирулицидное действие. На основе этих свойств разработаны лекарственные средства, содержащие 0,007%-ный раствор ПАБК, которые внедрены для применения в офтальмологии при лечении вирусных заболеваний глаз. Клиническими исследованиями установлено, что препарат оказывает системное и локальное иммуномодулирующее действие при его местном применении² [3]. В исследовании Н.Г. Зумбулдзе и соавт. анализировалась эффективность применения парааминобензойной кислоты в ходе лечения 34 пациентов с конъюнктивитами и кератитами герпес-вирусной этиологии [6]. Использование препарата способствовало купированию клинических симптомов воспаления и сокращению срока терапии у 89% больных, при этом средний срок лечения составил $10,7 \pm 0,3$ сут. Терапевтический эффект в группе, в которой в базисную терапию была включена ПАБК, оказался статистически выше, чем в группе контроля. На основании результатов офтальмологического обследования, данных лабораторных исследований и оценки субъективного восприятия пациентов авторы пришли к выводу о терапевтической эффективности и успешном контроле проявлений герпетической инфекции органа зрения при применении препарата на основе ПАБК. По результатам лечения ПАБК оказывала также антиоксидантное действие и ускоряла регенерацию роговицы у пациентов с кератопатиями и кератитами герпетической этиологии. Кроме того, комбинация ПАБК с противовирусными (ацикловир) и препаратами дезинфицирующего действия (пиклоксидин), антибиотиками (тобрамицин) усиливала их

терапевтическое действие. Изучение практики применения 0,007%-ной ПАБК в комплексной схеме лечения в дополнение к базовой терапии показало ее способность уменьшать клинические проявления конъюнктивитов и кератитов герпес-вирусной этиологии и способствовать более быстрому выздоровлению в стационарных и амбулаторных условиях. Таким образом, исследование показало безопасность и эффективность ПАБК при герпес-вирусном конъюнктивите с хорошей переносимостью без проявления побочных реакций и возможностью более быстрого купирования инфекционного процесса [6].

В исследовании С.И. Акберовой и соавт. проводился ретроспективный анализ эффективности применения 0,007%-ного раствора ПАБК в лечении заболеваний роговицы у 7 449 пациентов за десятилетний период с 1999 по 2009 г. [7]. По нозологии пациенты были сгруппированы следующим образом: герпетические и аденовирусные кератиты, травматические, «чистые» иммунные язвы и эрозии роговицы, эпителио- и кератопатии различного генеза и дистрофии роговицы. В зависимости от формы, тяжести и течения заболевания 0,007%-ной ПАБК применяли в виде глазных капель, субконъюнктивальных, парабулбарных и перивазальных инъекций. Препарат применяли как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии. В результате сравнительного анализа результатов лечения 0,007%-ной ПАБК показано значительное сокращение сроков лечения, высокий функциональный результат во всех группах наблюдения. Эффективность препарата отмечалась также при осложненных формах заболевания роговицы, где с помощью монотерапии удалось достичь клинического выздоровления или значительного улучшения. За длительный период лечения 0,007%-ной ПАБК были отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных явлений. Клинический опыт применения ПАБК показал, что препарат является эффективным средством для лечения различных патологий роговицы, хорошо переносится больными и не вызывает побочных явлений [7].

Таким образом, 0,007%-ный раствор ПАБК используется как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии вирусных поражений глаза: конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератокератитов, вызываемых вирусом герпеса (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), аденовирусами; кератопатий инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза [6]. Кроме того, рекомендуется комбинированное применение с антибиотиками для профилактики и лечения бактериальных инфекций роговицы³.

Согласно более раннему исследованию С.И. Акберовой и соавт., ПАБК в низких концентрациях оказывала противогерпетическое действие с хорошим терапевтическим результатом у кроликов с экспериментальным кератоконъюнктивитом, вызванным вирусом простого герпеса (ВПГ) (опытная группа) [8]. Во 2-й группе (контроль) в качестве плацебо использовали 0,9%-ный раствор NaCl. Животных заражали путем инстилляций ВПГ-1 на предварительно рассеченную бифуркационной иглой роговицу. Тяжесть кератита оценивали в баллах по А.А. Каспарову. ПАБК и плацебо вводили начиная с 3-го дня после

² Гальбинур АП. Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 25 с. Режим доступа: <https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495>.

³ Там же.

заражения в виде субконъюнктивальных инъекций, а затем инстилляций. В опытной группе (5 кроликов, 10 глаз) степень кератита снизилась с $3,0 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,1$ балла в течение первых 4 дней. Полная эпителизация заканчивалась к $4,4 \pm 0,4$ сут., клиническое излечение достигалось к 12–13-м сут. В контрольной группе (6 кроликов, 12 глаз) эрозия роговицы и выраженность кератита увеличивались с $2,9 \pm 0,07$ до $3,8 \pm 0,2$ балла к 4-му дню после прививки и начала приема плацебо, после чего снижались; эпителизация завершилась к $8,2 \pm 0,3$ сут., клиническое излечение наступило к 13–14-м сут. Титр инфекционности в роговице определяли в культуре клеток VERO по степени цитопатогенного действия вируса и выражали в IgTCE50. На 13-е сут. этот показатель был достоверно выше в контрольной группе по сравнению с опытной (3,2 против 1,8), что подтверждало вирулицидное действие ПАБК [8].

В экспериментах П.И. Мусаева-Галбинура и соавт. на животных также была продемонстрирована высокая интерферониндуцирующая активность инстилляций 0,007% парааминобензойной кислоты в глаз [9]. В данном исследовании клинически изучалось влияние ПАБК на продукцию интерферона в тканях глаза. Содержание интерферона (ИФ) измеряли в смывах с конъюнктивы у 20 пациентов с герпетическим кератитом, получавших ПАБК. Группу сравнения составили 7 пациентов с герпетическим кератитом на фоне местного лечения ацикловиром. Титр ИФ представлял собой последнее разведение образца, обеспечивающее 50%-ную защиту клеток, по сравнению с полным разрушением клеток в вирусном контроле. Образцы собирали до, в 1, 2, 3, 7-е дни лечения и после клинического излечения. Динамика концентрации ИФ у всех пациентов имела волнообразный характер. Пик содержания ИФ превышал исходный уровень в 2–4 раза у всех больных ($26,13 \pm 5,9$ против $58,9 \pm 4,4$ Ед/мл, $p < 0,01$), что, по-видимому, связано с индукцией ПАБК продукции ИФ в поверхностных структурах глазного яблока. В группе сравнения содержание ИФ в процессе лечения не увеличивалось по сравнению с контролем. Таким образом, было показано, что ПАБК индуцирует продукцию ИФ в поверхностных структурах глазного яблока у больных различными формами герпетического кератита [9].

В другом исследовании С.И. Акберовой и соавт. анализировалась активность ПАБК в качестве раннего индуктора ИФ [10]. Проводилась оценка интерферониндуцирующей активности ПАБК (0,007%-ный и 0,06%-ный растворы) и полудана, введенных кроликам субконъюнктивально. В данном исследовании титр ИФ в смывах конъюнктивы и влаге передней камеры оценивали через 4–48 ч после введения индукторов ИФ. После первого введения 0,007%-ной ПАБК титр ИФ в конъюнктивальных смывах постоянно увеличивался и достигал максимума через 48 ч ($64–128$ ЕД/мл). Повторное введение ПАБК через 5 дней еще больше стимулировало продукцию ИФ с пиком через 24 ч (128 ЕД/мл); через 48 ч титр ИФ все еще оставался высоким. Если титры, индуцированные 0,007%-ной ПАБК и полуданом, были совместимы после обеих инъекций в конъюнктиву, во влаге

передней камеры титры ПАБК были выше. При использовании полудана максимальный титр ИФ (16 ЕД/мл) наблюдался через 6 ч после инъекции, после чего он уже не выявлялся, тогда как после ПАБК максимальный титр ИФ (64 ЕД/мл) наблюдался в течение 4 и 12 ч после инъекции и затем снизился, оставаясь довольно высоким через 24 ч. После инъекции 0,06% ПАБК титры во всех экспериментах были в 2–4 раза ниже, чем после введения 0,007% ПАБК. Обнаруженная интерферониндуцирующая активность ПАБК подтвердила ее терапевтическую эффективность при заболеваниях глаз, сопровождающихся нарушением продукции ИФ [10].

В результате исследования А.А. Сологуб и соавт. 1994 г., выполненном с применением радиоавтографии с меченым тритием тимидином, было показано, что 0,005%-ный раствор ПАБК, нанесенный трижды в день на проникающие раны центральной части роговицы взрослых крыс, избирательно стимулирует пролиферативную активность кератобластов стромы роговицы. У контрольных крыс кривая изменения индекса меченых ядер в строме роговицы имела два пика – на второй и шестой день после травмы (около 5 и 3% соответственно), тогда как у животных, получавших лечение ПАБК, она имела один пик на второй день (около 12%). На 7–14-е сут. показатели меченых ядер в строме роговицы как подопытных, так и контрольных крыс становятся одинаково низкими. По показателям меченых ядер в эпителии роговицы различий между подопытными и контрольными животными не выявлено: в обеих группах соответствующие кривые имели два пика (около 9%) в первый и пятый дни, а пролиферация продолжалась еще две недели после травмы [11].

Кроме того, было показано, что ПАБК обеспечивает защиту от ультрафиолетовых лучей, индуцирует синтез не только эндогенного интерферона, но и интерлейкина-6 [3, 8]. В исследовании О.Г. Строевой и соавт. защитное и лечебное действие ПАБК в регуляции митотической активности роговицы крыс изучалось в экспериментах с рентгеновским излучением. Было выявлено, что ПАБК в дозе 10 мг/кг сохраняла пострадиационную митотическую активность на уровне облученного контроля, а в дозах 1,4 и 100 мг/кг повышала митотическую активность выше уровня контроля. Во всех экспериментах ПАБК во всех трех дозах снижала частоту патологических митозов в равной пропорции к общему числу митозов [12].

В проведенном А.А. Булатовой и соавт. в 2012 г. исследовании под наблюдением находились 95 пациентов с герпетическим кератоувеитом, которым было проведено клиническое и иммуномикробиологическое обследование [13]. Пациенты были пролечены с применением ПАБК (первая группа), сочетания ПАБК с полиоксидонием (вторая группа) или наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии (третья группа). При сравнительном анализе показателей первой группы больных, получавших в комплексной терапии 0,007%-ный раствор ПАБК, и контрольной группы получавшей традиционную противовирусную терапию было выявлено в 2 раза более быстрое купирование болевого синдрома в основной группе ($13,3 \pm 1,4$ дня) по сравнению с контрольной

($25,7 \pm 1,9$ дня). В 33,3% случаев в первой группе было отмечено отсутствие этого синдрома уже к 12-му дню. Резорбция инфильтратов роговицы была достигнута в среднем в течение $17,5 \pm 1,3$ дня (в контрольной группе – $25,3 \pm 2,1$ дня). Острота зрения после лечения достоверно повысилась и составила $0,5 \pm 0,01$ (в контрольной группе – $0,2 \pm 0,04$). У четверти больных отмечено значительное улучшение зрения на 0,4 и выше – до 1,0. В контрольной группе таких больных не было. Эпителизация дефектов роговицы начиналась уже в течение первых трех дней у 79% больных первой группы и лишь у половины в контроле и завершалась в течение 12 дней у 37,5% больных. Сроки лечения в стационаре составили $17,8 \pm 1,2$ дня (в контрольной группе – $23,9 \pm 1,4$).

Во второй группе после курса терапии с применением ПАБК и полиоксидония болевой синдром купировался в течение $10 \pm 1,2$ дня. За первые 12 дней лечения боль исчезла у 77,8% больных (в контроле – 12,5%). Сроки купирования роговичного синдрома составили в среднем $13,9 \pm 1,4$ дня. Резорбция инфильтратов роговицы менее чем за 20 дней отмечалась у 63% больных. Острота зрения достоверно увеличилась и составила $0,57 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Значительное повышение остроты зрения на 0,4–0,9 отмечено в 40,7% случаев. Полная эпителизация язв проходила в течение 12 дней – у 66,7% больных (в среднем $14,4 \pm 2,1$ дня). Средние сроки стационарного лечения составили $15,9 \pm 1,1$ дня.

У пациентов третьей группы, где применялась наружная локальная экспресс-аутоцитокинотерапия, сроки купирования боли составили $9 \pm 1,3$ дня, причем к 12-му дню лечения боль отсутствовала у 84% больных. Проявления роговичного синдрома уменьшились в первые дни после начала лечения. Его полное купирование отмечено в 68% к 12-му дню. Средние сроки резорбции инфильтратов роговицы составили $14,9 \pm 1,5$ дня, в сроки до 20 дней резорбция инфильтрации успешно завершилась у 80% больных. Острота зрения после лечения достоверно повысилась до $0,6 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Высокая острота зрения (больше 0,8) была достигнута в 36%. Дефекты начинали эпителизоваться в течение первых трех дней у всех пациентов, причем уже на 4–6-й день площадь дефекта вдвое уменьшалась и завершалась в среднем за $14,1 \pm 1,6$ дня. Пребывание в стационаре составило $15 \pm 0,9$ дня.

Полученные в ходе данного исследования клинические и лабораторные данные показали, что на фоне лечения достоверные и наиболее выраженные изменения происходили во 2-й и 3-й группах, где применялось сочетание полиоксидония с раствором 0,007%-ной ПАБК или наружная локальная экспресс-аутоцитокинотерапия [13].

ПРИМЕНЕНИЕ ПАБК В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ

На протяжении длительного времени в ходе целого ряда исследований изучалось терапевтическое воздействие ПАБК не только как индуктора интерферона, но и как эффективного лекарственного средства при

заболеваниях сетчатки. И.Г. Пановой и соавт. изучалась фармакокинетика ПАБК после введения в глаз кролика методом фонофореза (1,8 мл 3Н-ПАБК на глаз в расчете на 10 мкКи в 1 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия). Обнаружение метки проводилось методом жидкостной скинтилляционной во всех исследованных тканях глаза, включая сетчатку. В течение 1 ч содержание метки в тканях было выше, чем через 3 ч после введения изотопа. Так, помимо подкожного введения, был использован другой метод введения ПАБК в глаз с целью дальнейшего изучения ее активности как лекарственного средства при лечении дегенеративных процессов в сетчатке [14].

Также были изучены механизмы антикоагулянтной активности ПАБК [15, 16]. Исследование антитромботической активности ПАБК на крысах с моделью венозного застоя показало, что внутривенное введение ПАБК в дозе 1,5 мг/кг предотвращает развитие экспериментального тромбоза через 1,5 ч после инъекции. Активность проявляла пик через 3 ч после инъекции препарата и прекращалась к 5-му часу. Одинаковую антитромботическую активность в плазме крови крыс наблюдали для фраксипарина в дозе 40 аХа МЕ/кг и ПАБК в дозе 25 аХа МЕ/кг (1,5 мг/кг) [15]. Представляет интерес исследование О.Г. Строевой и соавт. 1999 г., в ходе которого впервые показано, что ПАБК, помимо описанной ранее фибринолитической активности, проявляет свойства прямого антикоагулянта как *in vitro*, так и *in vivo*. ПАБК не только проявляет антитромбиновую активность, но также ингибирует активированный фактор X и при внутривенном введении крысам и кроликам оказывает антитромботическое действие. Наиболее выраженный антитромботический эффект наблюдался при дозе 1,5 мг/кг, не вызывающий побочных эффектов [16].

Кроме вышеперечисленных эффектов, также активно исследовались антиоксидантные свойства ПАБК за счет снижения уровня гидропероксида и малонового диальдегида, нормализации активности каталазы в роговице и хрусталике глаза [17], снижения интенсивности перекисного окисления липидов в сетчатке после индуцированной гипоксии [18]. О.Г. Строева и соавт. показали, что ПАБК стимулирует морфогенез дисков наружных сегментов фоторецепторов у мышей с наследственной абитрофией сетчатки типа пигментного ретинита [19]. Кроме того, О.Г. Строевой и соавт. оценивалась эффективность ПАБК в уменьшении окислительного повреждения и скорости дегенерации сетчатки у мышей rd10. Начиная с 3-го дня постнатального периода 28 мышам rd10 вводили ПАБК (50 мг/кг) внутривенно 6 раз в неделю. Двадцати четырем одноплетным контрольным мышам аналогичным образом вводили физиологический раствор. В возрасте 3, 4, 5 и 6 нед. электрофизиологические (электроретинограмма полного поля-ЭРГ), количественные, гистологические и иммуногистохимические методы использовались для оценки течения и степени дегенерации сетчатки. Степень перекисного окисления липидов определяли путем измерения реактивных форм тиобарбитуровой кислоты (TBARS), а содержание карбонила в сетчатке определяли количественно с использованием

метода 2,4-динитрофенилгидразина. В результате проведенного исследования было выявлено, что адаптированные к темноте ответы комбинированной палочко-колбочковой ЭРГ в возрасте 3 нед. были выше в группе получавшей ПАБК по сравнению с контролем с физиологическим раствором ($p < 0,05$). К 4,5 нед. этот защитный эффект в значительной степени исчез, а к 6 нед. ЭРГ стала нерегистрируемой в обеих группах. Однако как в возрасте 3, так и в 4,5 нед. светоадаптированные амплитуды ЭРГ колбочек лучше сохранялись у животных, получавших ПАБК. Через 4,5 нед. толщина наружного ядерного слоя была на 28,6% выше в периферической сетчатке мышей, получавших ПАБК, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Количественная иммуногистохимия выявила в 2,4 раза более высокое содержание опсина красных/зеленых колбочек в сетчатке мышей, получавших ПАБК ($p < 0,005$). Как через 3, так и через 4,5 нед. уровни TBARS и карбониллов белка были на 49–69% ниже в сетчатке, обработанной ПАБК ($P < 0,05$ – $0,0005$), что указывает на меньшее окислительное повреждение. Авторы пришли к выводу, что терапия ПАБК позволяет ослабить течение дегенерации сетчатки у мышей rd10, т. к. биохимические параметры указывали на более низкую степень окислительного повреждения сетчатки, обработанной ПАБК. Таким образом, ПАБК потенциально может служить дополнением к антиоксидантному лечению дегенерации сетчатки и желтого пятна [19].

В сравнительном экспериментальном исследовании Т.П. Гальбинур и соавт. 2012 г. проводилась гистологическая оценка влияния ПАБК на течение пигментной ретиальной дегенерации и состояние наружного ядерного слоя сетчатки у мышей линии rd10. Было выявлено, что системное введение ПАБК оказывает стабилизирующее влияние на процессы дегенерации, развивающиеся в наружном ядерном слое сетчатки мышей линии rd10. По мнению исследователей, ПАБК с ее хорошим профилем безопасности может служить эффективным дополнением к антиоксидантной терапии пигментного ретинита. Оценка морфологических параметров наружного ядерного слоя показала, что системное введение ПАБК оказывает стабилизирующее влияние на развитие дегенеративных процессов в сетчатке мышей линии rd10 – экспериментальной модели пигментного ретинита. В этой линии животных мутация гена β -субъединицы фосфодиэстеразы палочек приводит к прогрессивной массовой гибели фоторецепторов в первые месяцы жизни. ПАБК обеспечивает частичную защиту фоторецепторов от гибели. Морфологические различия между группами контроля и лечения были отмечены на сроке 3 и 4,5 нед., статистически значимые различия получены на 4,5 нед. Авторы пришли к выводу, что протективное действие ПАБК связано с ее антиоксидантными свойствами посредством снижения интенсивности перекисного окисления липидов, предотвращения повреждения фоторецепторов и повышения способности к их выживанию. Был показан хороший профиль безопасности ПАБК и то, что ее применение не ограничивается воспалительными заболеваниями роговицы и конъюнктивы. Таким образом, по мнению авторов, ПАБК

с ее хорошим профилем безопасности может служить эффективным дополнением к антиоксидантной терапии пигментного ретинита [20].

В ходе проведенного А.П. Гальбинур и соавт. экспериментального исследования в 2003 г. на 572 животных изучалась эффективность применения ПАБК при заболеваниях глаз, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз (АТФ) и активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ). Было установлено, что ПАБК повышает активность транспортных АТФаз – Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} -АТФаз в тканях глаза (роговице, хрусталике, цилиарном теле, хориоиде, сетчатке, глазодвигательных мышцах) при снижении активности этих ферментов вследствие гипоксии. Показаны антиоксидантные свойства низких доз ПАБК в роговице, хрусталике и хориоиде. Обосновано применение 0,007%-ного раствора ПАБК в качестве антиоксиданта и регулятора активности транспортных АТФаз. Выявлено, что в тканях глаза интактных животных ПАБК не влияет на активность транспортных АТФаз и не оказывает влияния на процессы ПОЛ. Были определены оптимальные дозы, сроки и пути введения ПАБК в качестве регулятора активности транспортных АТФаз и антиоксиданта. Показано, что это действие проявляется как при локальном, так и при системном парентеральном введении ПАБК. Максимальное действие ПАБК проявляется при ее локальном введении 0,007%-ного раствора и в дозе 1,5 мг/кг при внутривенном введении, при этом все ткани глаза практически одинаково чувствительны независимо от пути введения. Оптимальной дозой ПАБК для повышения активности этих ферментов является 0,007%-ный раствор ПАБК, а оптимальным антиоксидантным действием для роговицы и хрусталика при парабубарном введении обладает 0,02%-ный раствор ПАБК. В результате проведенного исследования были обоснованы и разработаны подходы применения 0,007%-ного раствора ПАБК в комплексном лечении таких заболеваний, как глаукома, дистрофии сетчатки и роговицы, диабетическая ретинопатия, увеиты, патология хрусталика, ожоги и инфекционные заболевания роговицы, кератопатии различного генеза⁴.

В рамках этого же исследования антиоксидантную активность 0,02%-ного раствора ПАБК сравнивали с 1%-ным раствором метилэтилпиридинола и антиоксидантным препаратом пентагидроксиэтилнафтохинон при аналогичных условиях опыта. В опыте с введением 1%-ного метилэтилпиридинола были получены результаты, сравнимые с применением 0,02%-ного раствора ПАБК. В сравнительном исследовании с препаратом пентагидроксиэтилнафтохинон было выявлено, что в аналогичных условиях опыта 0,02%-ный раствор нормализует содержание продуктов ПОЛ, а в случае с пентагидроксиэтилнафтохиноном содержание ПОЛ остается повышенным. Таким образом, сравнительные исследования показали, что 0,02%-ный раствор ПАБК обладает сравнимой

⁴ Гальбинур А.П. Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2003. 25 с. Режим доступа: <https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495>.

антиоксидантной активностью в случае с метилэтилпиридином и более выраженной, чем препарат пентагидроксиэтилнафтохинон⁵.

На основании полученных результатов рекомендовано применение 0,007%-ного раствора ПАБК не только для лечения вирусных заболеваний глаза в качестве индуктора интерферона, но и при лечении увеитов, ожогов и травм глаз, при дистрофиях сетчатки, ретинопатиях, после офтальмологических операций, при воспалительных и дистрофических заболеваниях роговицы, при кератопатиях различного генеза, при нарушениях аккомодации и др.⁶

Антиоксидантная активность ПАБК и метилэтилпиридинола также сравнивалась в исследовании С.И. Акберовой и соавт. [18]. В данном эксперименте изучалось влияние ПАБК на перекисное окисление липидов в сетчатке глаза крыс и морских свинок, подвергшихся гипоксической гипоксии. ПАБК вводили внутривенно и парабульбарно до и после гипоксического воздействия. Внутривенное введение ПАБК в дозе 10 мг/кг за 24 ч до гипоксии практически полностью предотвращало накопление перекисей липидов и сохраняло активность каталазы в сетчатке. Парабульбарное введение 0,01%-ного раствора ПАБК за 1 ч до гипоксии предотвращало усиление ПОЛ, стабилизировало активность каталазы при гипоксии и защищало сетчатку, начиная с момента непосредственно после гипоксического воздействия. Эффективность 0,01%-ной ПАБК оказалась сравнимой с эффективностью 1%-ного метилэтилпиридинола, а 0,01%-ный раствор метилэтилпиридинола был менее эффективен, чем ПАБК в той же концентрации. ПАБК, по мнению авторов, оказывает антиоксидантное действие при гипоксии за счет снижения аномально высокого уровня перекисей липидов и снижения активности каталазы в сетчатке после парабульбарного введения препарата. Все изученные концентрации препарата (от 0,007 до 0,08%) показали свою активность, но оптимальная доза для сетчатки составляла 0,04%. По своей эффективности эта концентрация была эквивалентной 1%-ному раствору метилэтилпиридинола [18]. В более позднем исследовании этой же группы авторов исследовался антиоксидантный эффект ПАБК в роговице и хрусталике крыс после ее парабульбарного введения. Антиоксидантную активность ПАБК сравнивали с активностью метилэтилпиридинола. Через час после гипоксической гипоксии животным парабульбарно вводили растворы ПАБК (0,007–0,08%) и 1%-ный метилэтилпиридинол. Контролем служили глаза интактных животных и крыс, подвергавшихся только гипоксии. Уровни продуктов ПОЛ (гидроперекиси, малонового диальдегида) и активности каталазы в роговице и хрусталике измеряли через 1, 3, 6 и 11 ч после инъекций. ПАБК во всех изученных концентрациях существенно снижала повышенный уровень гидропероксидов и малонового диальдегида и нормализовывала активность каталазы. Уровень продуктов перекисного окисления липидов и активность

каталазы нормализовались через 24–28 ч после гипоксии, а после применения ПАБК – через 2–11 ч. Антиоксидантная активность метилэтилпиридинола в хрусталике и роговице была такой же, как и у оптимальных антиоксидантных концентраций ПАБК (0,02% – для роговицы и 0,06% – для хрусталика). Таким образом, ПАБК в широком диапазоне концентраций (0,007–0,06%) продемонстрировала достаточно высокую антиоксидантную активность в тканях переднего отрезка глаза (роговице и хрусталике) при местном введении [17].

В исследовании С.Ф. Имановой изучалась эффективность применения 0,007%-ной ПАБК в комплексном лечении возрастной макулярной дегенерации (ВМД), в результате чего применение 0,007%-ной ПАБК было внедрено в клиническую практику в терапии ВМД⁷. Основываясь на проведенные ранее экспериментальные исследования, подтверждающие антиоксидантное, антигипоксическое, фибринолитическое действие ПАБК, ее способность повышать сниженную активность транспортных АТФаз в глазных тканях, в т. ч. и в сетчатке, иммунологическое действие и нейрогенную активность, автор обосновывает применение 0,007%-ной ПАБК в лечении дистрофических заболеваний сетчатки. С.Ф. Иманова изучала эффективность применения лекарственного препарата на основе ПАБК в лечении неэкссудативной формы ВМД. Предложено ее назначение как в виде монотерапии, так и сочетанное ее применение с традиционными методами лечения, причем эффективность монотерапии 0,007%-ной ПАБК и ее сочетанное применение с традиционными методами лечения была сравнимой. Впервые на большом клиническом материале (116 пациентов, 230 глаз) было показано, что 0,007%-ная ПАБК эффективна в лечении неэкссудативной формы ВМД за счет улучшения функциональной активности фоторецепторов, особенно центральных нейронов II порядка и гемодинамики глаза. 0,007%-ный раствор ПАБК применяли в виде перивазальных инъекций в области виска по 1 мл ежедневно. При монотерапии ПАБК у пациентов наблюдалось достоверное улучшение остроты зрения ($p < 0,05$), показателей компьютерной периметрии ($p < 0,001$). Положительная динамика этих показателей была достоверно выше, чем в группе больных, получавших традиционную терапию ($p < 0,01$). Улучшение электрогенеза сетчатки у обследованных пациентов было доказано электрофизиологическими исследованиями, что свидетельствовало об эффективности 0,007%-ной ПАБК как при монотерапии, так и при ее сочетании с традиционными методами лечения.

Положительная динамика показателей скорости кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях при применении 0,007%-ной ПАБК в виде монотерапии у больных неэкссудативной формой ВМД свидетельствовала об улучшении кровоснабжения оболочек глаза, что являлось благоприятным признаком для прогноза заболевания. Авторами даны клинические рекомендации по применению

⁵ Гальбинур А.П. Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинтрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 25 с. Режим доступа: <https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495>.

⁶ Там же.

⁷ Иманова С.Ф. Применение Актипола в комплексном лечении возрастной макулярной дегенерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 24 с. Режим доступа: <https://new-disser.ru/avtoreferats/01004305246.pdf?ysclid=lt45shyfs3233947443>.

0,007%-ной ПАБК в качестве монотерапии в лечении ВМД по 1 мл ежедневно перивазально или подкожно курсом лечения из 10 инъекций. Препарат можно ввести, прибавляя 0,3–0,5 мл 2%-ного прокаина при отсутствии на него аллергических реакций. Далее рекомендуется продолжение лечения 0,007%-ной ПАБК в виде инстилляций по 1–2 капли 3–4 раза в день в течение 1 мес. Повторный курс лечения рекомендуется повторить через 6 мес⁸.

Таким образом, на протяжении последних десятилетий отмечается большой научно-клинический интерес к применению 0,007%-ной ПАБК при широком спектре патологии структур глазного яблока в нашей стране, где она получила статус лекарственного препарата и нашла широкое применение в клинической практике. В зарубежной литературе встречаются публикации относительно применения ПАБК в качестве защитного препарата от УФ-излучения и в диагностических тестах состояния желудочно-кишечного тракта⁹.

В этой связи интерес представляет опубликованная в этом году научная работа группы китайских ученых, исследовавших влияние ПАБК на регенерацию сетчатки рыбок данио в ответ на травму. Ученые отмечают, что сетчатка рыбок данио может полностью регенерировать после травмы, в связи с чем ими выполнено объективное секвенирование метаболома в сетчатке рыбок данио, поврежденной N-метил-D-аспарагиновой кислотой, чтобы продемонстрировать метаболомный механизм регенерации сетчатки. Среди метаболитов с дифференциальной экспрессией они обнаружили значительное снижение содержания ПАБК в сетчатке рыбок данио, поврежденной N-метил-D-аспарагиновой кислотой. Затем они исследовали роль ПАБК в регенерации сетчатки у взрослых рыбок данио. Важно отметить, что ПАБК активировала экспрессию гена *Ascl1a* (*Achaetescute*), тем самым способствуя перепрограммированию и делению клеток мюллеровской глии, а также пролиферации клеток – предшественниц мюллеровской глии. Эти клетки-предшественницы мигрируют в различные слои сетчатки и в дальнейшем дифференцируются во все типы клеток сетчатки, тем самым происходит восстановление зрения (рис. 2). Было обнаружено, что клетки – предшественницы глиальных клеток Мюллера (ГКМ) через 21 день мигрировали в свои конечные позиции и располагались в определенных ядерных слоях как дифференцированные клетки. Перепрограммирование мюллеровской глии включает в себя множество молекулярных механизмов и требует сложной и точной регуляторной сети у рыбок данио. Дедифференцировка и пролиферация мюллеровской глии регулируются осью типа *Achaetescute 1a* (*Ascl1a*)/LIN28/Let-7, сигнальным путем Notch, сигнальным путем Wnt/ β -катенин, сигнальным путем JAK/STAT и сигнальным путем трансформирующего фактора роста- β (TGF- β),

а также плюрипотентными транскрипционными факторами, такими как PAX6, MYC, SOX2 и OCT4. Эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, также играют важную роль в регенерации сетчатки.

В отличие от рыбок данио, способных к полной замене поврежденных нейронов сетчатки после травмы, взрослые млекопитающие не способны к регенерации сетчатки и, следовательно, не могут восстанавливать повреждения, вызванные дегенеративными заболеваниями сетчатки, такими как глаукома и пигментный ретинит. Это связано с тем, что глия Мюллера млекопитающих не может повторно войти в клеточный цикл и регенерировать после повреждения сетчатки. Однако понимание механизма регенерации сетчатки у рыбок данио позволяет получить представление о потенциальных подходах к лечению нейродегенеративных заболеваний сетчатки и мозга человека и может помочь разработать методы лечения на основе метаболитов, способствующие регенерации сетчатки человека в будущем [21]. В проведенном Н. Kim et al. исследовании было показано, что производное ПАБК – гидразид ПАБК увеличивает пролиферацию клеток и улучшает нейрогенез после ишемического инсульта за счет ингибирования активности миелопероксидазы [22].

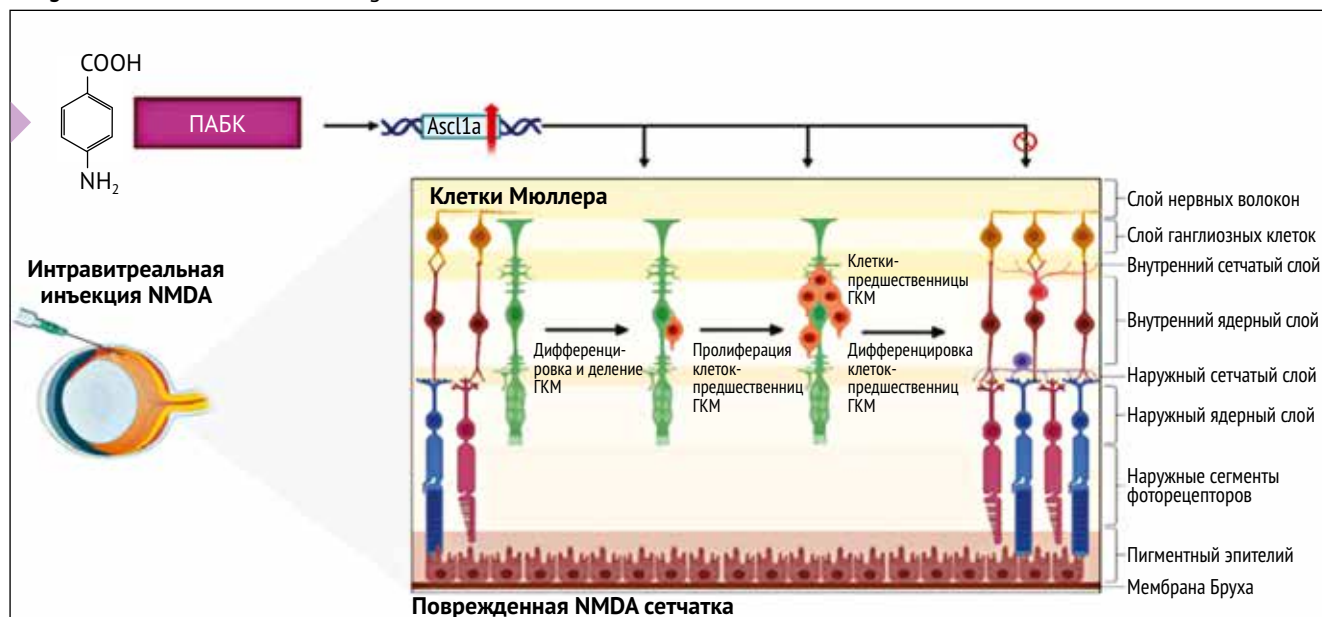
В 2022 г. в Государственном реестре лекарственных средств было зарегистрировано новое противовирусное средство для местного применения Эксинта® (Solopharm, Россия), которое обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным, радиопротекторным действием, ускоряет процесс регенерации роговицы (согласно ИМП препарата Эксинта® РУ ЛП – № (001539)-(ПГ-РУ), содержащее в качестве действующего вещества 0,007%-ный раствор парааминобензойной кислоты (aminobenzoic acid)¹⁰. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксида раствор 1 М до pH 3,5–5,0 и вода для инъекций. Препарат не содержит консервантов и не требует специальных условий хранения. Обладает иммуномодулирующим действием, усиливает действие противовирусных препаратов и антибиотиков, ускоряет регенерацию роговицы, характеризуется широким спектром применения при моно- и комплексной терапии вирусных поражений глаз. Клинико-фармакологическая группа: противовирусный и иммуномодулирующий препарат для местного применения в офтальмологии, индуктор синтеза интерферона. Показаниями к применению являются монотерапия или комплексная терапия вирусных поражений глаза: конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератouveитов, вызываемых вирусами герпеса (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), аденовирусами; кератопатий инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза. Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок по 1–2 разовые дозы 6–8 раз в день. После клинического выздоровления следует продолжать инстилляцию по 2 разовые дозы 3 раза в день в течение 7 дней. В комбинации с аналогами

⁸ Иманова СФ. Применение Актипола в комплексном лечении возрастной макулярной дегенерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 24 с. Режим доступа: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004305246.pdf?ysclid=lt4suhysf3233947443.

⁹ Гальбинур АП. Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 25 с. Режим доступа: <https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495>.

¹⁰ Инструкция по медицинскому применению препарата Эксинта® РУ ЛП – № (001539)-(ПГ-РУ). Режим доступа: <https://solopharm.com/storage/files/products/pwunD4EQ3saHEOVfHe00idCfdaCFNGuTswAch4jm.pdf>.

- **Рисунок 2.** ПАБК-индуцированная регенерация сетчатки у взрослых рыбок данио
- **Figure 2.** PABA-induced retinal regeneration in adult zebrafish



нуклеозидов (в т. ч. ацикловир, ганцикловир), противомикробными средствами (фторхинолоны) и антибиотиками (полимиксин В) усиливается терапевтическое действие этих препаратов¹¹.

Не рекомендуется одновременное применение ПАБК с сульфаниламидными препаратами, т. к. последние являются структурными аналогами ПАБК и конкурентно связываются с ферментами метаболизма ПАБК [2, 23].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н. в возрасте 80 лет обратилась с жалобами на появление ощущения инородного тела, боли и покраснения глаз в течение одного месяца. Обращалась к офтальмологу по месту жительства при появлении симптомов, получала местную терапию интерфероном альфа-2b с дифенгидраминам по 1 капле 6 раз в день в течение 10 дней, затем по окончании курса был назначен комбинированный препарат тобрамицин с дексаметазоном по 1 капле 3 раза в день в течение недели. На фоне проводимой терапии пациентка улучшения не отмечала и самостоятельно начала капать олопатадин по 1 капле 2 раза в день в оба глаза на протяжении 2 нед. Кроме того, в течение всего периода лечения пациентка применяла слезозаместительную терапию 0,15%-ным раствором гиалуроновой кислоты по 1 капле 3 раза в день в оба глаза. Обратилась через месяц после появления симптомов в связи с сохранением жалоб на дискомфорт, слезотечение, ощущение инородного тела и покраснение глаз. Пациентка страдает гипертонической болезнью, получает базисную гипотензивную терапию по рекомендации кардиолога. Аллергологический и эпидемиологический анамнез без особенностей.

При объективном осмотре острота зрения:

- Visus OD: 0,2sph + 1,50 = 0,8н/к
- OS: 0,5sph + 0,50cyl-1,0Ax80 = 0,8н/к
- Внутриглазное давление (P_г) OD = 14,0, OS = 16 mmHg

При биомикроскопии переднего отрезка отмечался выраженный хемоз конъюнктивы у нижнего свода скопления лимфоидных элементов, реактивный отек слизистой, увеличение слезного мясца (рис. 3). Изменения были более выраженными на правом глазу. Роговица прозрачная, в хрусталике отмечались начальные помутнения в кортикальных слоях. Глубже лежащие отделы без особенностей. Лимфаденопатия не обнаруживалась.

Пациентка была направлена на консультацию к офтальмоонкологу для исключения MALT-лимфомы конъюнктивы, однако в результате проведенного офтальмоонкологом обследования диагноз не подтвердился.

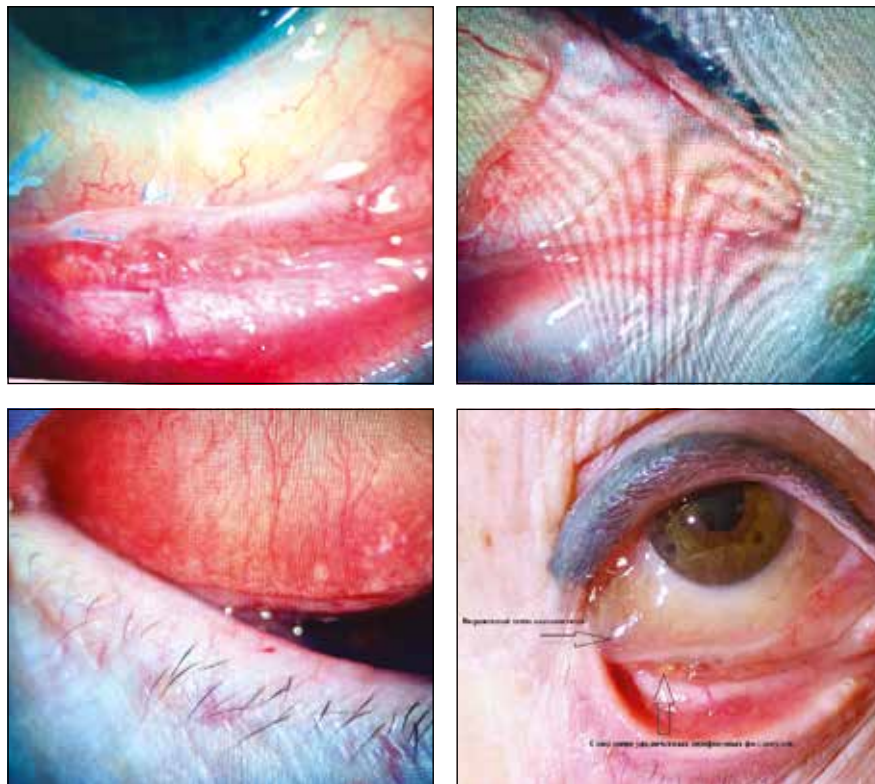
Пациентке была назначена монотерапия 0,007%-ным раствором ПАБК (Эксинта®) в оба глаза по 1 капле 6 раз в день в течение 7 дней с последующим контрольным осмотром для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При повторном осмотре наблюдалась значительная положительная динамика в виде отсутствия признаков воспалительного процесса, хемоза конъюнктивы и гиперемии слизистой. Субъективно пациентка отмечала полное устранение дискомфорта на пятые сутки применения ПАБК. Пациентке было рекомендовано продолжить лечение препаратом Эксинта® в режиме по 1 капле 3 раза в день в течение 7 дней согласно инструкции к медицинскому препарату. Таким образом, данный клинический пример показывает, что 0,007%-ный раствор ПАБК проявляет хорошую терапевтическую эффективность при тяжелых формах воспалительного процесса, когда традиционные методы лечения могут не демонстрировать ожидаемого клинического эффекта (рис. 4).

ПАБК – широко распространенное в природе биологически активное вещество, которое имеет широкий спектр

¹¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Эксинта® РУ ЛП – № (001539)– (PF-RU). Режим доступа: <https://solopharm.com/storage/files/products/pwunD4EQ3saHEOVfH00cidfdaCFNgtuTSwACh4jm.pdf>.

● **Рисунок 3.** Выраженный хемоз конъюнктивы, скопления лимфоидных элементов конъюнктивы нижнего свода, реактивный отек слизистой, увеличение слезного мясца у пациентки Н.

● **Figure 3.** Severe conjunctival chemosis, accumulations of lymphoid elements of the conjunctival lower fornix, reactive edema of the mucous, enlargement of the lacrimal caruncle in patient N.



терапевтического применения в качестве противовирусного, антибактериального, антиоксидантного, антимуtagenного, антикоагулянтного, фибринолитического, иммуномодулирующего, радиопротекторного агента. Кроме того, комбинация 0,007%-ной ПАБК с аналогами нуклеозидов (в т. ч. ацикловиром, ганцикловиром), противомикробными средствами и антибиотиками (фторхинолонами, полимиксином В) усиливает терапевтическое действие этих препаратов, что очень важно в случаях осложнения вирусных процессов сопутствующей бактериальной микст-инфекцией. В результате ряда исследований 0,007%-ная ПАБК показала терапевтическую эффективность и успешный контроль проявлений герпетической инфекции органа зрения, способность уменьшать клинические проявления конъюнктивитов и кератитов герпес-вирусной этиологии и способствовать более быстрому выздоровлению. Изучение практики применения 0,007%-ной ПАБК как при монотерапии, так и в комплексной схеме лечения в дополнение к базовой терапии показало благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость препаратов с возможностью более быстрого купирования воспалительного процесса. Еще одно свойство этого лекарственного препарата – кератопroteкция и ускорение регенерации роговицы, что особенно актуально для пациентов с герпетическими кератопатиями и кератитами. В ходе проведенных исследований было выявлено, что применение ПАБК эффективно в лечении нейродегенеративных заболеваний глаз за счет снижения

● **Рисунок 4.** Положительная динамика биомикроскопической картины конъюнктивы пациентки Н. на фоне лечения в виде отсутствия признаков воспалительного процесса

● **Figure 4.** Positive dynamics of the biomicroscopic picture of the conjunctiva of patient N. during treatment in the form of absence of signs of the inflammatory process



интенсивности окислительного повреждения продуктами перекисного окисления липидов, а также повышения активности транспортных АТФаз в тканях глаза. На основании полученных результатов рекомендовано применение 0,007%-ного раствора аминокислотной кислоты при широком

спектре нейродегенеративных заболеваний, включая лечение пигментного ретинита и неэкссудативной формы ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном клиническом примере новый препарат Эксинта® с действующим веществом 0,007%-ной ПАБК показал свою эффективность при затяжном течении хронического конъюнктивита на фоне низкой эффективности других препаратов, при котором с помощью монотерапии 0,007%-ной ПАБК удалось достичь купирования воспалительного процесса. Это согласуется с данными проведенных ранее исследований о том, что эффективность 0,007%-ной ПАБК отмечается при осложненных формах заболеваний конъюнктивы и роговицы, где с помощью монотерапии удалось достичь клинического выздоровления или значительного улучшения.

Таким образом, имеется богатый, накопленный предшественными поколениями ученых научный и клинический опыт, служащий опорой для дальнейшего изучения разнообразных фармацевтических эффектов 0,007%-ной парааминобензойной кислоты и ее широкого внедрения в клиническую практику для профилактики и лечения широкого спектра офтальмопатологии.



Поступила / Received 28.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024
Принята в печать / Accepted 14.03.2024

Список литературы / References

1. Crisan ME, Bouroush P, Maffei ME, Forni A, Pieraccini S, Sironi M, Chumakov YM. Synthesis, crystal structure and biological activity of 2-hydroxyethylammonium salt of p-aminobenzoic acid. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101892. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101892>.
2. Митрофанов ВГ, Строева ОГ (ред.). *Иосиф Абрамович Рапопорт – ученый, воин, гражданин*. М.: Наука; 2001. 335 с. Режим доступа: <http://ihst.ru/projects/sohist/books/rapoport.pdf?ysclid=lu9mry0xoi693314613>.
3. Акберова СИ, Ершов ФИ, Мусаев Галбинур ПИ, Тазулахова ЭБ, Мамедова ВМ. Динамика интерферонов статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении нового индуктора интерферона актиполом. *Вестник офтальмологии*. 2001;117(1):33–36. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339038>.
4. Акберова СИ, Ершов ФИ, Мусаев Галбинур ПИ, Тазулахова ЭБ, Мамедова ВМ. Time course of interferon status of patients with herpetic keratitis during treatment with actipol, a new interferon inducer. *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(1):33–36. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339038>.
5. Строева ОГ. Биологические свойства парааминобензойной кислоты. *Онтогенез*. 2000;31(4):259–260. Stroeveva OG. Biological properties of para-aminobenzoic acid. *Ontogenez*. 2000;31(4):259–260. (In Russ.)
6. Нероев ВВ, Вахова ЕС. Заболевания конъюнктивы. В: Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Моштова ЛК, Нероев ВВ, Тахиди ХП (ред.). *Офтальмология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 904 с.
7. Зумбулидзе НГ, Хокканен ВМ, Литвин ИБ. Опыт применения и оценка терапевтической эффективности лекарственного препарата на основе парааминобензойной кислоты в терапии герпесвирусных конъюнктивитов и кератитов. *Офтальмология*. 2022;19(4):864–874. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-864-874>. Zumbulidze NG, Khokkanen VM, Litvin IB. Experience in the Use and Evaluation of the Therapeutic Efficacy of a Drug Based on Para-Aminobenzoic Acid in the Complex Therapy of Herpesvirus Conjunctivitis and Keratitis. *Oftalmologiya*. 2022;19(4):864–874. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-864-874>.
8. Акберова СИ, Ченцова ОБ, Мусаев-Гальбинур ПИ, Рябцева АА, Пирцхалава МА, Чернакова ГМ. Десятилетний клинический опыт применения актипола® в лечении заболеваний роговицы. В: *IX съезд офтальмологов России: сборник тезисов научно-практической конференции, Москва, 16–18 июня 2010 г.* М.; 2010. Режим доступа: <https://eyepress.ru/material/desyatiletniy-klinicheskiy-opyt-primeneniya-aktipola-reg-v-lechenii-zabolevaniy-rogovitsy>.
9. Акберова СИ, Леонтьева НА, Строева ОГ, Галегов ГА. Парааминобензойная кислота в лечении экспериментального кератита, вызванного вирусом простого герпеса у кроликов: терапевтический эффект и снижение инфекционного титра. *Вестник офтальмологии*. 1996;112(4):23–26. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9019907>. Akberova SI, Leont'eva NA, Stroeveva OG, Galegov GA. Para-aminobenzoic acid in therapy of experimental keratitis caused by herpes simplex virus in rabbits: the therapeutic effect and decrease of infectious titer. *Vestnik Oftalmologii*. 1996;112(4):23–26. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9019907>.
10. Мусаев-Галбинур ПИ, Акберова СИ, Гусева ТС, Паршина ОВ, Тазулахова ЭБ, Мамедова ВМ. Влияние актипола на уровень интерферона в слезной жидкости (клинико-лабораторные исследования). *Вестник офтальмологии*. 2001;117(6):33–35. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11845692>. Musaev Galbinur PI, Akberova SI, Guseva TS, Parshina OV, Tazulakhova EB, Mamedova VM. Effect of actipol on interferon level in tears (clinicolaboratory study). *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(6):33–35. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11845692>.
11. Акберова СИ, Тазулахова ЭБ, Мусаев-Галбинур ПИ, Леонтьева НА, Строева ОГ. Изучение интерферониндуцирующей активности парааминобензойной кислоты в глазах кроликов при субконъюнктивальном введении. *Вестник офтальмологии*. 1999;115(1):24–26. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10207316>. Akberova SI, Tazulakhova EB, Musaev Galbinur PI, Leont'eva NA, Stroeveva OG. Study of interferon-inducing activity of para-aminobenzoic acid injected subconjunctivally in rabbits. *Vestnik Oftalmologii*. 1999;115(1):24–26. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10207316>.
12. Сологуб АА, Панова ИГ, Строева ОГ. Влияние парааминобензойной кислоты на уровень пролиферативной активности в регенерирующей роговице взрослых крыс. *Онтогенез*. 1994;25(6):54–59. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777257>. Sologub AA, Panova IG, Stroeveva OG. The effect of para-aminobenzoic acid on the level of proliferative activity in the regenerating cornea of adult rats (a radioautographic study). *Ontogenez*. 1994;25(6):54–59. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777257>.
13. Строева ОГ, Панова ИГ. Регуляция митотической активности в роговице крыс при защитном и лечебном действии парааминобензойной кислоты в опытах с рентгеновским облучением. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 1999;5(5):613–616. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10581873>. Stroeveva OG, Panova IG. Regulation of the mitotic activity in the rat cornea in response to protective and therapeutic effects of para-aminobenzoic acid in experiments with roentgen radiation. *Biology Bulletin*. 1999;5(5):613–616. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10581873>.
14. Булатова АА, Рябцева АА, Русанова ЕВ. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения тяжелых форм офтальмогерпеса. *Альманах клинической медицины*. 2012;(26):53–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornaya-otsenka-effektivnosti-lecheniya-tyazhelykh-form-oftalmogerpesa/viewer>. Bulatova AA, Ryabseva AA, Rusanova EV. Clinical and laboratory evaluation of the efficacy of treatment of the severe ocular herpes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2012;(26):53–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornaya-otsenka-effektivnosti-lecheniya-tyazhelykh-form-oftalmogerpesa/viewer>.
15. Панова ИГ, Фатеева ВИ, Петрищева ТС, Фридман ЕЕ. Исследование фармакокинетики парааминобензойной кислоты при введении в глаз кролика методом фонофореза. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 1995;(4):487–489. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496317>. Panova IG, Fateeva VI, Petrishcheva TS, Fridman FE. A pharmacokinetic study of para-aminobenzoic acid administered into the rabbit eye by phonophoresis. *Biology Bulletin*. 1995;(4):487–489. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496317>.
16. Дрозд НН, Макаров ВА, Мифтахова НТ, Калугин СА, Строева ОГ, Акберова СИ. Антиромботическая активность парааминобензойной кислоты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2000;63(3):40–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mpghnl>. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10934595>. Drozd NN, Makarov VA, Miftakhova NT, Kalugin SA, Stroeveva OG, Akberova SI. Antithrombotic activity of para-aminobenzoic acid. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2000;63(3):40–44. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10934595>.
17. Строева ОГ, Акберова СИ, Дрозд НН, Макаров ВА, Мифтахова НТ, Калугин СС. Антиромботическая активность парааминобензойной кислоты при экспериментальном тромбозе. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 1999;26(3):329–336. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10441911>. Stroeveva OG, Akberova SI, Drozd NN, Makarov VA, Miftakhova NT, Kalugin SS. The antithrombotic activity of para-aminobenzoic acid in experimental thrombosis. *Biology Bulletin*. 1999;26(3):329–336. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10441911>.
18. Акберова СИ, Мусаев Гальбинур ПИ, Строева ОГ, Магомедов НМ, Бабаев НФ, Гальбинур АП. Сравнительная оценка антиоксидантной активности парааминобензойной кислоты и эмоксипина в роговице и хрусталике (экспериментальные исследования). *Вестник офтальмологии*. 2001;117(4):25–29. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11569176>. Akberova SI, Musaev Galbinur PI, Stroeveva OG, Magomedov NM, Babaev NF, Galbinur AP. Comparative evaluation of the antioxidant activity of para-aminobenzoic acid and emoxipin in the cornea and crystalline lens (an experimental study). *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(4):25–29. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11569176>.
19. Акберова СИ, Мусаев Гальбинур ПИ, Магомедов НМ, Бабаев НФ, Гахраманов ХМ, Строева ОГ. Сравнительная оценка антиоксидантной активности парааминобензойной кислоты и эмоксипина в сетчатке. *Вестник офтальмологии*. 1998;114(6):39–44. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9951387>. Akberova SI, Musaev Galbinur PI, Magomedov NM, Babaev NF, Gakhramanov KhM, Stroeveva OG. Comparative assessment of antioxidant activity of para-aminobenzoic acid and emoxipin in retina. *Vestnik Oftalmologii*. 1998;114(6):39–44. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9951387>.
20. Строева О.Г., Поплинская В.А., Хорошилова-Маслова И.П., Рапопорт И.А. Стимуляция образования мембранных дисков наружных сегментов фоторецепторных клеток у крыс с помощью парааминобензойной кислоты. *Доклады Академии наук*. 1990;314(2):483–487. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265586>. Stroeveva OG, Poplinskaya VA, Khoroshilova-Maslova IP, Rapoport IA. The stimulation of membrane disk formation on the outer segments of rat photoreceptor cells by using para-aminobenzoic acid. *Doklady Akademii nauk*. 1990;314(2):483–487. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265586>.
21. Гальбинур ТП, Новикова ЕА. Оценка влияния парааминобензойной кислоты на морфологическое состояние сетчатки мышей линии rd10 – модели пигментного ретинита. *Офтальмология*. 2012;9(3):57–60. Режим доступа: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/156>.

- Galbinur TP, Novikova EA. Effect of para-aminobenzoic acid on morphologic changes of the retina in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Oftalmologiya*. 2012;9(3):57–60. (In Russ.) Available at: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/156>.
21. He M, Xia M, Yang Q, Chen X, Li H, Xia X. P-aminobenzoic acid promotes retinal regeneration through activation of Ascl1a in zebrafish. *Neural Regen Res*. 2024;19(8):1849–1856. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.389646>.
22. Kim H, Wei Y, Lee JY, Wu Y, Zheng Y, Moskowitz MA, Chen JW. Myeloperoxidase Inhibition Increases Neurogenesis after Ischemic Stroke. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(2):262–272. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.235127>.
23. Dimond NS. P-aminobenzoic acid prevents the growth-inhibitory action of sulfanilamide. *Science*. 1941;94(2444):420–421. <https://doi.org/10.1126/science.94.2444.420>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Корнеева Алина Владимировна, к.м.н., врач-офтальмолог, ООО «Московская офтальмологическая клиника»; 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48; врач-офтальмолог, Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1; a.korneeva@skolkovomed.com

Лоскутов Игорь Анатольевич, д.м.н., главный внештатный специалист-офтальмолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; loskoutigor@mail.ru

Information about the authors:

Alina V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, LLC "Moscow Ophthalmology Clinic"; 48, Novoslobodskaya St., Moscow, 127055, Russia; Ophthalmologist, Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia; a.korneeva@skolkovomed.com

Igor A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Ophthalmologist of the Ministry of Health of the Moscow Region Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; loskoutigor@mail.ru