

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ КЕРАТИТОВ

Нейротрофический кератит (НК) представляет собой дегенеративное заболевание роговицы, которое характеризуется определенным симптомокомплексом, включающим в себя снижение ее чувствительности, спонтанное нарушение стабильности эпителия роговицы со значительным ухудшением процессов заживления. Развитие кератопатии (КП) сопровождается такими жалобами, как колебание остроты зрения, светобоязнь и слезотечение, а также болевыми ощущениями различной степени выраженности. Являясь одной из наиболее плотно иннервируемых тканей организма, роговица достаточно остро реагирует на нарушения иннервации с развитием тяжелых трофических кератитов и язв.

Причин развития нейротрофических изменений роговицы достаточно много, и находятся они не только в плоскости офтальмопатологий. Среди глазных причин развития НК можно перечислить герпетический кератит, состояние после некоторых глазных операций, ношения контактных линз. Среди неофтальмологических причин развития НК ведущее место занимают нейрохирургические операции, длительные наркозы, состояния после острого нарушения мозгового кровообращения.

Диагностика НК является достаточно кропотливой работой, сочетающей в себе тщательный сбор анамнеза, детальный офтальмологический осмотр с оценкой чувствительности роговицы и высокотехнологичную диагностику с использованием конфокальной биомикроскопии.

В зависимости от степени тяжести НК подразделяются на кератопатию, сливные эрозии роговицы и язвы роговицы.

Алгоритм терапии НК должен быть основан на тяжести клинической картины и направлен на ускорение заживления роговицы и предотвращение прогрессирования заболевания с развитием поражений более глубоких ее слоев. Лечение может быть как консервативным, так и хирургическим, таким как трансплантации амниотической мембраны или конъюнктивального лоскута. В данной статье представлены данные клинических наблюдений потенциально перспективного в терапии НК препарата Визомитин.

Ключевые слова: нейротрофические кератиты, фармакотерапия, митохондриально-адресованный антиоксидант, Визомитин.

E.V. YANI, PhD in medicine, K.E. SELIVERSTOVA

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of Russia

CONSERVATIVE TREATMENT OF NEUROTROPHIC KERATITIS

Neurotrophic keratitis (NK) is a degenerative disease of the cornea characterized by a certain complex of symptoms, including decrease in its sensitivity, spontaneous instability of the corneal epithelium with a significant deterioration of the healing process. The development of keratopathy (KP) is accompanied by such complaints as fluctuation of visual acuity, photophobia and lacrimation, and pain of varying severity. Being one of the most densely innervated tissues of the body, the cornea is sufficiently sensitive to innervation with the development of severe trophic keratitis and ulcers.

There are many reasons for the development of neurotrophic corneal changes, and they are not only in the sphere of ophthalmologic pathologies. Eye reasons of the NK development can include herpetic keratitis, the condition after certain eye surgeries, wearing of contact lenses. Non-ophthalmologic reasons for the NK development of NK include surgeries as the primary reason, prolonged anesthesia, post-acute disorders of cerebral circulation.

NK diagnosis is quite hard work, combining a thorough history, a detailed ophthalmic examination with assessment of corneal sensitivity and high-tech diagnostics, using confocal biomicroscopy.

Depending on the severity NK are divided into the keratopathy, the confluent corneal erosion and corneal ulcers.

The algorithm of NK therapy should be based on the severity of clinical presentations and is aimed at accelerating healing of the cornea and preventing disease progression with the development of deeper layers involvement. Treatment can be both conservative and surgical, such as amniotic membrane transplantation or a conjunctival flap.

This article presents data of clinical observations potentially promising in the treatment of NK by Visomitin drug.

Keywords: neurotrophic keratitis, pharmacotherapy, mitochondria-targeted antioxidant, Visomitin.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейротрофический кератит длительное время оставался за рамками интереса практических офтальмологов. Являясь достаточно редким видом дегенеративных изменений роговицы, НК развивается на фоне значительного снижения иннервации тройничного нерва и приводит к нарушению стабильности и плотности эпителия роговицы, трудно поддающемуся коррекции, с возможностью

развития тяжелых язв роговицы с нередкими перфорациями. Механическая защита поверхности роговицы, обеспечение ее прозрачности, увлажнение и питание – наиболее важные аспекты поддержания оптической системы в хорошем физиологическом состоянии. Роговица представляет собой высокочувствительную ткань с плотностью чувствительных нервных окончаний примерно 300–400 раз выше, чем в коже [1–5]. Благодаря этому происходит определение вредных раздражителей на поверхности

роговицы и защита ее от повреждений [6]. Кроме защитных рефлексов, таких как моргание и слезотечение, иннервация роговицы напрямую влияет на рост и регенерацию ткани путем секреции нейропептидов [7, 8].

Сама по себе роговица иннервируется тройничным нервом, что же касается слезных желез, то их иннервация осуществляется как за счет тройничного нерва, так и за счет большого каменного нерва (ветви черепных нервов VII). При нарушении иннервации по ходу волокон данных нервов возможно снижение слезопродукции [9–11], что утяжеляет течение дегенеративного процесса. К тому же парез VII пары черепных нервов может ограничивать или полностью нарушать способность пациента к мигательным движениям или смыканию глазной щели, приводя к развитию ксероза роговицы [12]. Суммируя данные, можно отметить, что на фоне повреждения нерва запускаются два основных механизма развития дефектов эпителия роговицы: недостаточность стимуляции нейропептида и синдром «сухого глаза» (ССГ), так как иннервация слезных и мейбомиевых желез является крайне важным фактором для их секреторной функции и поддержания стабильности прекорнеальной слезной пленки (ПСП).

Наиболее частыми причинами развития НК являются герпетический кератит, внутричерепные объемные образований и/или нейрохирургические манипуляции, сопровождающиеся повреждением глазной ветви тройничного нерва. Среди других глазных причин развития НК можно перечислить бактериальные (лепра) и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания (синдром Шегрена), дистрофии роговицы, кератоконус, эндокринную офтальмопатию, ношение контактных линз, кераторефракционные операции и др. Среди общих патологий ведущее место занимает сахарный диабет, состояние после острого нарушения мозгового кровообращения, рассеянный склероз и др.

По данным зарубежных авторов, НК является достаточно редкой патологией и встречается реже чем в 5 случаях на 10 000 населения. В литературе нет четких статистических данных по эпидемиологии НК и связи, например, с герпетическим кератитом или с постхирургическими осложнениями. По нашим данным, НК является причиной около 6% случаев развития роговичной слепоты в России. Из всех причин возникновения язв роговицы, 9% случаев приходится на нейродегенеративные процессы [13].

Клиническая картина НК характеризуется наличием эпителиальных дефектов – от единичной поверхностной точечной кератопатии в начальной стадии, сливных эрозий и язв роговицы до развития ее истончения и перфорации. На фоне повреждения сенсорных волокон тройничного нерва происходит также уменьшение слезопродукции и снижение стабильности ПСП. Учитывая этиопатогенетические особенности развития заболевания, пациенты с НК могут длительное время не предъявлять жалоб в связи с нарушением чувствительности роговицы.

Диагностика НК является достаточно кропотливой работой и начинается с тщательного сбора анамнеза, с акцентом расспросов на наличие изменяющих нейротрофику процессов. Так как причины развития НК очень многообразны, история болезни пациента должна быть

досконально изучена. Наличие в анамнезе системного заболевания (сахарный диабет или рассеянный склероз), длительное лечение различными препаратами (нейролептики и антипсихотические средства), хроническое употребление наркотиков, а также местные причины (предыдущее хирургическое вмешательство на роговице, травмы, злоупотребление инстилляциями анестетика, длительное ношение контактных линз), все нарушения, которые потенциально могут привести к развитию сенсорных нарушений, должны быть тщательно изучены.

Далее следует общий офтальмологический осмотр и постановка диагностических проб для определения слезопродукции. Осмотр состояния век включает в себя наружный осмотр для определения лагофтальма, характерного для паралича седьмой пары черепных нервов. Птоз может указывать на участие третьей пары черепно-мозговых нервов. Со стороны конъюнктивы у пациентов с НК признаки воспаления отмечаются достаточно редко, несмотря на наличие поражений роговицы и даже язв. Наличие выраженной воспалительной реакции может указывать на присоединение вторичной бактериальной инфекции, что является показанием для проведения микробиологических исследований. Состояние эпителия роговицы оценивается при проведении флюоресцеинового теста. Чаще всего участки кератопатии локализуются в центральной зоне (в пределах открытой глазной щели), по интенсивности – от поверхностной точечной эпителиопатии, сливных эрозий до тотальной кератопатии и язв роговицы. Наличие других изменений роговицы, таких как рубцы и помутнения, неоваскуляризация, может указывать не предыдущие воспалительные процессы, ношение МКЛ, ранее перенесенные операции и травмы. Наличие изменений радужной оболочки, передних и задних синехий может быть признаком перенесенного герпетического увеита или кератоувеита.

Механическая защита поверхности роговицы, обеспечение ее прозрачности, увлажнение и питание – наиболее важные аспекты поддержания оптической системы в хорошем физиологическом состоянии

Дополнительные методы исследования также могут помочь в диагностике НК. Некоторые из них являются обязательными, в то время как другие помогают определить сопутствующую патологию, а также помогают в дифференциальной диагностике, оценке тяжести НК и мониторинге прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Оценка чувствительности роговицы производится прикосновением к центральной и периферической части роговицы хлопчатобумажной нитью, вызывающей реакцию моргания и определенные ощущения прикосновения у пациентов с нормальной иннервацией, пациенты с потерей чувствительности роговицы на проводимые манипуляции не реагируют. К числу обязательных также относятся тесты, определяющие слезопродукцию: проба Ширмера, проба Норна, тест Липкоф, определение высоты слезного мениска, пробы с красителями. Полученные

результаты анализируются, и их данные интерпретируются в направлении подбора адекватной терапии. Для уточнения диагноза и мониторинга эффективности лечения возможно также проведение таких дополнительных исследований, как конфокальная биомикроскопия, ОКТ – ПОГ. В последнее время конфокальная биомикроскопия все чаще применяется в практике современных офтальмологов. С помощью данного исследования можно оценить структуру роговицы на клеточном уровне, в том числе стромальные и суббазальные нервные волокна.

Диагностика НК часто требует проведения консультаций с другими специалистами, такими как невролог, оториноларинголог, эндокринолог, онколог.

Стратегия лечения НК включает в себя спектр лекарственных препаратов, в том числе направленных на подавление окислительного стресса. Общеизвестно, что в патогенезе дистрофических заболеваний глаз ключевую роль играет окислительный стресс – повреждение свободными радикалами молекул, клеток, тканей. Ткани глаза наиболее уязвимы для атаки свободными радикалами и активными формами кислорода (АФК). Одними из самых мощных производителей эндогенных АФК в наших клетках являются митохондрии. При повреждении митохондрий активными формами кислорода нарушается функционирование электрон-транспортной цепи, что приводит к еще большему увеличению продукции АФК за счет восстановления молекулярного кислорода в начальном и среднем звеньях этой цепи. Митохондрии вовлечены в своеобразный «порочный круг» окислительного стресса в клетке. Воздействие свободных радикалов и активных форм кислорода приводит к увеличению последних в митохондриях, развитию апоптоза клеток, уменьшению их числа и развитию дистрофических изменений в тканях. Таким образом, весь спектр негативных факторов, воздействующих на глазную поверхность, приводит к нарушению стабильности слезной пленки, повышению осмолярности слезной жидкости и развитию апоптоза клеток. Основными направлениями в терапии дегенеративных изменений переднего отдела глаза являются противовоспалительная, кератопротективная и слезозаместительная терапии. В силу механизма действия антиоксидантные препараты могут оказывать терапевтический эффект различной степени действия в перечисленных позициях.

Антиоксидантные препараты различной направленности действия широко используются в офтальмологии при различных патологических процессах. В последние годы все более широкое применение находит митохондриально-адресованный антиоксидант Визомитин. Данный препарат, имеющий в своей основе уникальную комбинацию SkQ1 (МНН – пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид), специфически накапливается в митохондриях, проявляет высокую антиоксидантную активность и является регенерируемым антиоксидантом, т. к. его отработавшая (окисленная) форма восстанавливается электрон-транспортной цепью *in vivo* [14]. Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид является активной субстанцией глазных капель Визомитин, первого в мире зарегистрированного лекарственного препарата с митохондриально-адресованным антиокси-

Рисунок 1. Больная Д. 67 лет. Диагноз: ОС – нейротрофический кератит средней степени



Рисунок 2. Больная С. 47 лет. Диагноз: ОД – нейротрофическая язва роговицы



дантом в качестве основного действующего вещества. Учитывая механизм терапевтического действия препарата Визомитин, нами была рассмотрена возможность его использования у больных с НК [15–18].

Результаты использования препарата Визомитин у данной категории больных можно проиллюстрировать следующими клиническими случаями.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1 (рис. 1)

Больная Д. 67 лет.

В 2013 г. произведена операция по поводу невриномы верхнечелюстной ветви тройничного нерва слева. Через месяц после операции появился туман перед глазом, слезотечение, покраснение глаза. Длительное время лечилась с применением антибактериальных, противовоспалительных и репаративных препаратов.

Диагноз при обращении:

ОС – нейротрофический кератит средней степени тяжести.

Острота зрения до лечения – ОД – 0,8 н/к; ОС – 0,3 н/к.

При общем осмотре: наблюдается легкая асимметрия левой половины лица, неполное смыкание левой глазной щели. При биомикроскопии: правый глаз спокоен, роговица без особенностей. Левый глаз: конъюнктивит век и глазного яблока почти спокоен, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице почти тотальная кератопатия.

П. Ширмера ОД = 4 мм; ОС = 3 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 2 сек; тест Липкоф ОД – 2 параллельные складки конъюнктивы, ОС – 3 параллельные складки конъюнктивы; высота слезного мениска ОД = 0,2 мм; ОС = 0,1 мм.

Рекомендованная терапия – назначение Визомитина в инстилляциях по 2 капли 3 раза в день и мазь ВитА-ПОС закладывали за веко 2 раза в день.

Нормализация состояния конъюнктивы и уменьшение площади кератопатии были зарегистрированы на первой неделе лечения. К концу второй недели поверхность роговицы стала более гладкой. К концу третьей недели лечения конъюнктивa век и глазного яблока спокойна, на роговице сформировался стабильный эпителиальный покров, строма прозрачна. П. Ширмера ОД = 6 мм; ОС = 5 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 3 сек; тест Липкоф ОИ – 2 параллельные складки конъюнктивы; высота слезного мениска ОД = 0,3 мм; ОС = 0,2 мм.

Острота зрения после лечения – ОД – 0,8 н/к; ОС – 0,7 н/к.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2 (рис. 2)

Больная С. 47 лет.

В 2010 г. произведена операция по поводу невриномы нижнечелюстной ветви тройничного нерва справа. Через 3 месяца после операции появилось ощущение дискомфорта, глаз периодически краснел. Длительное время не обращалась к врачу. С 2015 г. диагностирован трофический кератит ОД.

При обращении:

ОД – нейротрофическая язва роговицы.

Острота зрения до лечения – ОД 0,05 с – 1,0 Д = 0,1.

ОС 0,3 с – 2,5 Д = 0,7.

При общем осмотре: наблюдается неполное смыкание правой глазной щели. При биомикроскопии: правый глаз умеренно раздражен, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице в центре язва овальной формы с ксерозированными краями, умеренная инфильтрация стромы перифокально. Левый глаз спокоен, роговица без особенностей. П. Ширмера ОД = 0 мм; ОС = 12 мм, п. Норна ОС = 10 сек; тест Липкоф ОД – 2 параллельные складки конъюнктивы, ОС – отрицательный; высота слезного мениска ОД = 0,2 мм; ОС = 0,5 мм.

Рекомендованная терапия – назначение Визомитина в инстилля-

циях по 2 капли 3 раза в день; Корнерегель 1 раз в день; мазь ВитА-ПОС закладывали за веко на ночь; Окомистин 3 раза в день. Нормализация состояния конъюнктивы и сокращение зоны изъязвления по площади и глубине были зарегистрированы в конце первой декады лечения. К концу третьей недели лечения конъюнктивa век и глазного яблока спокойна, язва сократилась в размере на $\frac{2}{3}$ от начального состояния, через 30 дней от начала лечения язва роговицы почти полностью заэпителизовалась, в центре формируется помутнение неправильной формы. П. Ширмера ОД = 5 мм; ОС = 10 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 10 сек; тест Липкоф ОД – 1 параллельная складка конъюнктивы, ОС – отрицательный; высота слезного мениска ОИ = 0,5 мм.

Острота зрения после лечения – ОД 0,2 с – 1,0 Д = 0,6.

ОС 0,3 с – 2,5 Д = 0,7.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3 (рис. 3)

Больной Н. 62 лет.

В 2015 г. перенес ОНМК. Впоследствии отмечался гемипарез мимической мускулатуры справа, сухость глаза, легкая сухостью во рту, слезотечение, обусловленное замедлением оттока слезы через слезный канал. Лечился с применением антибактериальных, противовоспалительных и репаративных препаратов.

С 2016 г. диагностирован трофический кератит ОД.

При обращении:

ОД – нейротрофический кератит средней степени тяжести.

Острота зрения до лечения – ОД 0,3 с + 2,5 Д = 0,5.

ОС 0,3 с + 2,5 Д = 0,6.

При общем осмотре: птоз верхнего века справа. Асимметрия мышц на правой половине лица. При биомикроскопии: правый глаз почти спокоен, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице тотальная кератопатия. Левый глаз спокоен, роговица без особенностей. П. Ширмера ОД = 1 мм; ОС = 7 мм, п. Норна ОД = 2 сек, ОС = 4 сек; тест Липкоф ОИ – 2 параллельные складки конъюнктивы; высота слезного мениска ОД = 0,1 мм; ОС = 0,3 мм.



Разработано в МГУ имени М.В.Ломоносова

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

ВИЗОМИТИН®

Первый в мире зарегистрированный препарат адресной доставки в митохондрии, предотвращающий окислительное повреждение клеток глаза. Эффективное кератопротекторное средство, достоверно ускоряет заживление роговицы*



new Новое показание к применению: **возрастная катаракта**
Увеличен срок годности

Оригинальный российский лекарственный препарат

Не имеет аналогов в мире

Лекарственный препарат адресной доставки: подавляет окислительный стресс в месте его возникновения

* Результаты клинических исследований глазных капель Визомитин® опубликованы в следующих статьях:
Яни и соавт. (2012) Практическая медицина. 4 (59), стр. 134-137
Максимова и соавт. (2014) Медицинский совет. 17, стр 16-19
Brzheskiy et al (2015) Advances in Therapy, 32 (12), pp 1263-1279
Petrov et al (2016) Advances in Therapy, 33 (1), pp 96-115

MITOTECH SKQ www.visomitin.ru
+7 (495) 939-59-45

Реклама

Рисунок 3. Больной Н. 62 лет. Диагноз: ОД – нейротрофический кератит средней степени



Рекомендованная терапия – назначение Визомитина в инстилляциях по 2 капли 3 раза в день; Корнерегель 1 раз в день; мазь Вита-ПОС закладывали за веко на ночь. Нормализация состояния конъюнктивы и уменьшение площади кератопатии были зарегистрированы в конце первой декады лечения. К концу третьей недели лечения конъюнктивa век и глазного яблока спокойна, поверхность роговицы флуоресцеином не окрашивается. П. Ширмера ОД = 3 мм; ОС = 8 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 5 сек; тест Липкоф ОД – 1 параллельная складка конъюнктивы, ОС – отрицательный; высота слезного мениска ОИ = 0,3 мм.

Острота зрения после лечения – ОД 0,3 с + 2,5 Д = 0,6. ОС 0,3 с + 2,5 Д = 0,6.

В заключение хочется отметить, что появление нового, митохондриально-адресованного антиоксиданта позитивно изменяет современные подходы к лечению НК. Препарат обладает высокой терапевтической эффективностью, хорошей переносимостью, отсутствием токсичности. Оказывает терапевтический эффект непосредственно в точке приложения – на поверхности роговицы.

Как видно из представленных клинических случаев, дефекты роговицы при НК обладают полиэтиологичностью, сопровождаются снижением репаративных свойств тканей ПОГ, нарушением слезопродукции и нейротрофики, а также усилением окислительного стресса, воспалением и последующей неоваскуляризацией. Таким образом, эффективное лечение роговичных дефектов при НК требует одновременного использования нескольких активных препаратов, действие каждого из которых направлено на конкретные патогенетические механизмы. Учитывая состав, Визомитин обладает сочетанным действием – антиоксидантным, противовоспалительным, репаративным и слезозаместительным.

Диагноз и лечение НК являются проблемой для врачей-офтальмологов. Тем не менее длительная консервативная терапия, направленная на ускорение заживления роговицы и предотвращение прогрессирования заболевания, является единственным способом профилактики развития тяжелых осложнений у данной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Tervo K, Tervo T, Palkama A. Pre- and postnatal development of catecholamine-containing and cholinesterase-positive nerves of the rat cornea and iris. *Anatomy and embryology*, 1978, 154(3): 253-265.
2. Tervo T, Palkama A. Innervation of the rabbit cornea. A histochemical and electron-microscopic study. *Acta anatomica*, 1978, 102(2): 164-175.
3. Marfurt CF, Kingsley RE, Echtenkamp SE. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1989, 30(3): 461-472.
4. Suuronen EJ, Nakamura M, Watsky MA, Stys PK, Muller LJ, Munger R, Shinozaki N, Griffith M. Innervated human corneal equivalents as in vitro models for nerve-target cell interactions. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2004, 18(1): 170-172.
5. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental eye research*, 2003, 76(5): 521-542.
6. Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001, 42(9): 2063-2067.
7. Mikulec AA, Tanelian DL. CGRP increases the rate of corneal re-epithelialization in an in vitro whole mount preparation. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 1996, 12(4): 417-423.
8. Reid TW, Murphy CJ, Iwashita CK, Foster BA, Mannis MJ. Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P. *Journal of cellular biochemistry*, 1993, 52(4): 476-485.
9. Ruskell, GL. Changes in nerve terminals and acini of the lacrimal gland and changes in secretion induced by autonomic denervation. *Zeitschrift fur Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 1969, 94(2): 261-281.
10. LeDoux MS, Zhou Q, Murphy RB, Greene ML, Ryan P. Parasympathetic innervation of the meibomian glands in rats. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001, 42(11): 2434-2441.
11. De Haas EH. Desiccation of cornea and conjunctiva after sensory denervation: Significance of desiccation for pathogenesis of neuroparalytic keratitis. *Archives of ophthalmology*, 1962, 67(4): 439-452.
12. Alsuhaibani AH. Facial nerve palsy: providing eye comfort and cosmesis. *Middle East African journal of ophthalmology*, 2010, 17(2): 142-147.
13. Нероев В.В., Яни Е.В. Результаты работы по целевой программе «ликвидация устранимой слепоты вследствие роговичной и воспалительной патологии». Сборник материалов VII Российского международного симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ. Ликвидация устранимой слепоты вследствие роговичной и воспалительной патологии», 2015: 22-31.
14. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. *Биохимия*, 2008, 73(12): 1589-1606.
15. Skulachev MV, Antonenko YN, Anisimov VN et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Current Drug Targets*, 2011, 12(6): 800-826.
16. Яни Е.В., Сенин И.И., Скулачев М.В. Перспективы применения в офтальмологии нового класса лекарственных препаратов – митохондриально-адресованных антиоксидантов. Сборник трудов «VI Российский общенациональный офтальмологический форум». М., 2013: 668-670.
17. Нероев В.В., Орлова Е.Н., Ибрагимова Д.И., Яни Е.В., Вахова Е.С. Патогенетически обоснованный дифференцированный подход к диагностике и терапии различных клинических форм поражения роговицы при ССГ. *Российский Офтальмологический Журнал*, 2014, 7(4): 81-86.
18. Brzheshkiy VV, Efimova EL, Vorontsova TN, Alekseev VN, Gusarevich OG, Shaidurova KN et al. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of the Efficacy and Safety of Visomitin Eye Drops in Patients with Dry Eye Syndrome. *Advances in Therapy*, 2015, 32: 1263-79.