

Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы

Т.Н. Малишевская¹Т.Н. Киселева¹Ю.Е. Филиппова^{2,3}М.С. Зайцев¹А.С. Власова^{2,3}, И.В. Немцова^{2,3}, К.В. Луговкина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация

³ АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):761–770

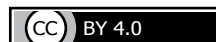
Цель — изучить состояние антиоксидантной системы и липидного спектра крови с оценкой влияния на эти показатели препарата Цитофлавин у пациентов с прогрессирующим и стабилизированным течением ПОУГ. **Пациенты и методы.** Обследовано 67 пациентов с развитой стадией ПОУГ, средний возраст которых составил $66,3 \pm 1,5$ года. В зависимости от характера течения глаукомного процесса все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа со стабилизированным течением (31 пациент) и 2-я группа с прогрессирующим течением глаукомы (36 пациентов). Критериями прогрессирования ПОУГ являлись индекс глобальной потери объема клеток (GLV) и периметрический индекс (MD). Для исследования реактивности сосудистого эндотелия и эндотелиальной дисфункции (ЭД) выполняли пробу с реактивной гиперемией при использовании ультразвукового дуплексного сканирования. Для оценки оксидативного стресса (ОС) в сыворотке крови определяли пероксиды и малоновый диальдегид (МДА), а также показатель антиоксидантной способности (АОС). В исследование липидного профиля сыворотки крови вошли следующие показатели: уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) и коэффициент атерогенности (КА). **Результаты.** Во 2-й группе выявлено достоверное увеличение средних показателей GLV по сравнению с 1-й группой ($7,16 \pm 2,5$ и $1,06 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,001$). У пациентов 1-й группы преобладала легкая степень ЭД (69 %), при прогрессирующем течении — умеренная и выраженная степень ЭД (68 и 25% соответственно). У 43 % пациентов 1-й группы и у 69 % пациентов 2-й группы был установлен высокий уровень ОС (значительное повышение пероксидов и МДА) в сыворотке крови. Показатели липидного профиля: ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА достоверно превышали возрастную норму при прогрессирующем течении ПОУГ ($p < 0,001$). У пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ выявлено позитивное влияние Цитофлавина на функцию сосудистого эндотелия, липидный профиль, а также определено снижение показателей ОС и увеличение АОС в сыворотке крови. **Заключение.** Анализ показателей ОС, АОС и липидного профиля сыворотки дает возможность определять риск прогрессирования ПОУГ и оценивать эффективность лечения заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антиоксидантная способность, липидный профиль

Для цитирования: Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Филиппова Ю.Е., Зайцев М.С., Власова А.С., Немцова И.В., Луговкина К.В. Состояние антиоксидантного статуса и липидного спектра крови у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(4):761–770. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-761-770>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression

T.N. Malishevskaya¹, T.N. Hiseleva¹, Y.E. Filippova², M.S. Zaitsev¹, A.S. Vlasova², I.V. Nemtsova², K.V. Lugovkina¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

² Regional Ocular Health Clinic, Ministry of Public Health and Social Development of Russia

Kholodil'naya str., 118/, bldg. 1, Tyumen, 1625048, Russian Federation

³ West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education

Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):761–770

Purpose: to study the antioxidant system and lipid status of serum and evaluate the effect of Cytoflavin on these characteristics in patients with progressive and stable primary open angle glaucoma (POAG). **Patients and methods.** 67 patients with advanced stage POAG were observed. The average age was 66.3 ± 1.5 years. According to the course of the glaucoma process all patients were randomized into 2 groups: the 1st group with the stable glaucoma (31 patients) and the 2nd group with rapidly progressive glaucoma (36 patients). The progression criteria of POAG were global ganglion cell loss volume (GLV) and perimetric index (mean deviation-MD). For assessment of the reactivity of the vascular endothelium, a test with reactive hyperemia was performed using ultrasound method. The assessment of oxidative stress (OS) including peroxides, malonyldialdehyde (MDA) and the total antioxidant capacity of serum (AOS) were evaluated. The investigations of lipid metabolism included the level of cholesterol total (CT), cholesterol of low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C), high-density lipoproteins cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) and atherogenic index (AI). **Results.** In the 2nd group there was the significant decrease of the mean GLV indices compared to those in the 1st group (7.16 ± 2.5 и 1.06 ± 0.2 , respectively, $p < 0.001$). The mild degree of endothelial dysfunction (ED) predominantly was detected in patients of the 1st group (69 % of cases). The moderate and marked ED were found in patients with progressive POAG (68 and 25 %, respectively). The high level of OS in serum was determined in 43 % of patients of the 1st group and in 69 % of patients of the 2nd group (significant increase of peroxides and MDA). In patients with progressive POAG the mean indices of lipid metabolism (CT, LDL-C, HDL-C, TG, AI) were significantly higher than in healthy subjects ($p < 0.001$). Cytoflavin had a positive effect on the vascular endothelium function, normalization of lipid metabolism and decrease of OS in serum with increasing AOS in patients with progressive POAG. **Conclusion.** The assessment of the indices of OS, AOS and lipid metabolism enable us to determine the risk of progression of POAG and evaluate of the effectiveness of treatment.

Keywords: primary open-angle glaucoma, endothelial dysfunction, oxidative stress, antioxidant capacity of serum lipid metabolism

For citation: Malishevskaya T.N., Hiseleva T.N., Filippova Y.E., Zaitsev M.S., Vlasova A.S., Nemtsova I.V., Lugovkina K.V. Antioxidant Status and Lipid Metabolism in Patients with Different Forms of Primary Open-Angle Glaucoma Progression. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):761–770. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-761-770>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) рассматривается как мультифакторное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконеуропатией и возникновением дефектов поля зрения. Распространенность ПОУГ в популяции достоверно увеличивается по мере старения населения [1–3]. Частое бессимптомное течение глаукомы на ранних стадиях и ее высокая инвалидизирующая способность обуславливают необходимость поиска качественных методов доклинической диагностики заболевания и мониторинга его прогрессирования [4–7]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе ПОУГ, хорошо изучены. Однако вопрос о триггере, обуславливающим переход начальных изменений в патологические, остается открытым.

Большинство авторов считает сосудистый фактор наиболее значимым в развитии ПОУГ, демонстрируя в своих исследованиях влияние нарушений системной гемодинамики и локального глазного кровотока

на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В настоящее время доказано, что одну из основных ролей в развитии сосудистых заболеваний играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) [8–11]. Причиной ее могут быть прогрессирующие с возрастом структурные и функциональные изменения сосудистой системы человека, затрагивающие прежде всего эндотелий [12, 13].

Другим пусковым механизмом ЭД является интенсификация в организме процессов свободнорадикального окисления [14]. Оксидативный стресс (ОС) как компонент нейродегенерации субклеточных структур ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) может вызывать цитотоксический эффект и, действуя через сигнальные механизмы, приводить к гибели ретинальных клеток [15].

Помимо ОС, возникновению ЭД способствует нарушение липидного метаболизма, в особенности гиперхолестеринемия. Доказано, что наиболее выраженные изменения функций эндотелия происходят именно при дислипидопротеинемии с высоким уровнем общего холестерина и липидных фракций низкой плотности, что способствует активации механизмов атерогенеза [16].

Т.Н. Малишевская, Т.Н. Киселева, Ю.Е. Филиппова, М.С. Зайцев, А.С. Власова, И.В. Немцова, К.В. Луговкина

Кроме того, атеросклеротические изменения сосудистой стенки значительно повышают ее ригидность. Пульсовая волна вследствие повышенной жесткости стенки крупных артерий и снижения их демпфирующей функции распространяется на микрососуды, вызывая гипертрофию (утолщение) их стенки. При этом возрастает периферическое сопротивление сосудов, а следовательно, меньший объем крови поступает к органам, в том числе и к глазу.

Таким образом, вопросы выбора наиболее специфичных маркеров для ранней диагностики ЭД и степени ее выраженности при ПОУГ в сочетании с оценкой ригидности магистральных артерий могут иметь прогностическую ценность в отношении анализа прогрессирующего заболевания [17].

Для эффективной терапии ПОУГ необходимы препараты с разнонаправленными механизмами действия, в том числе обладающие широкими потенциальными возможностями для коррекции ЭД [18]. Одним из них является отечественный препарат Цитофлавин, который относится к группе субстратных антигипоксантов. В его состав входят янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин и инозин. Препарат имеет широкий спектр фармакологической активности: вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, сниженный синтез которых в условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в нервных клетках. По данным А.Н. Гусева и С. McMonnies, препарат Цитофлавин способствует метаболической адаптации нейронов (ишемическому прекодиционированию) и стабилизации ГОН, обеспечивая структурно-функциональную целостность и выживаемость ГКС [19, 20]. Другие авторы указывают на антиатерогенные свойства этого препарата, обусловленные его способностью тормозить перекисное окисление липидов (ПОЛ) и оказывать защитное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза [21].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния антиоксидантной системы и липидного спектра крови с оценкой влияния на эти показатели препарата Цитофлавин у пациентов с прогрессирующим и стабилизированным течением ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 67 пациентов (134 глаз) с развитой стадией ПОУГ и компенсированным офтальмотонусом на фоне местной гипотензивной терапии. Средний возраст пациентов составил $66,3 \pm 1,5$ года. Критерием исключения из исследования было наличие коморбидной патологии, характеризующейся выраженной эндотелиальной дисфункцией: сахарный диабет, ГБ II–III стадии, ИБС, легочная гипертензия, сердечная и почечная недостаточность, ожирение [22]. Срок наблюдения составил $3,2 \pm 0,7$ года.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включавшего визометрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию, всем пациентам выполняли автоматизированную периметрию с определением периметрического индекса MD (Mean Deviation, среднее отклонение) и оптическую когерентную томографию с помощью прибора RTVue-100 OCT. Для исследования макулярной зоны и оценки комплекса ГКС использовали протокол Ganglion cell complex (GCC) с регистрацией трех индексов: средней толщины GCC (Avg. GCC), фокальной потери объема (FLV) и глобальной потери объема клеток (GLV).

Согласно данным литературы, критериями прогрессирования ПОУГ являются индекс GLV и периметрический индекс MD [9, 23, 24]. Динамику зрительных функций принимали за стабилизированную при изменении показателя MD не более чем на 0,5 dB в год и снижении GLV не более 2 % в год, а в остальных случаях процесс считали прогрессирующим. При распределении показателей учитывали данные по худшему глазу с более развитой стадией ПОУГ. В зависимости от динамики критериев прогрессирования глаукомы MD, (dB) и GLV (%) на период наблюдения с января 2017 по декабрь 2018 г. пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошел 31 пациент со стабилизированным течением глаукомы, во 2-ю группу были включены 36 пациентов с прогрессирующим течением глаукомы. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и местному гипотензивному лечению.

Для исследования степени выраженности ЭД проводили пробу с реактивной гиперемией с использованием ультразвукового дуплексного сканирования с использованием аппарата En Visor "Phillips". Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота (NO) в условиях реактивной гиперемии [12, 22]. Плечевую артерию подвергали временному сжатию, после этого оценивали реакцию сосуда на устранение окклюзии. С помощью линейного датчика (7 МГц) в режиме В-сканирования визуализировали правую плечевую артерию на уровне дистального сегмента плеча, затем в пневматической манжете тонометра, расположенной проксимальнее места локации, нагнетали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление (АД), тем самым моделируя реактивную гиперемию. Через 5 минут окклюзию прекращали, осуществляли повторную идентификацию артерии с 30-й по 90-ю секунду от момента декомпрессии. Диаметр плечевой артерии измеряли в ручном режиме по границам комплекса интима-медиа передней и задней стенок сосуда. При этом оценивали исходный диаметр артерии (ИД) и диаметр артерии в динамике на 30, 60 и 90-й секунде от момента декомпрессии.

Расчет поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) проводили по формуле:

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

где ДРГ — максимальная величина диаметра артерии на фоне реактивной гиперемии; ИД — исходный диаметр артерии.

В норме после декомпрессии происходит расширение плечевой артерии и увеличение в ней скорости кровотока за счет накопления за время окклюзии тканевых метаболитов (главным образом аденозина — мощного вазодилататора тканевого происхождения), а также непосредственное тоногенное влияние самого тока крови, или, точнее, напряжение сдвига поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД).

В условиях выраженной ЭД, как правило, наблюдается «извращенный» ответ — отсутствие вазодилатации плечевой артерии на 15-й секунде после декомпрессии. При крайне выраженной степени ЭД после декомпрессии выявляется парадоксальный тип реагирования плечевой артерии — вазоконстрикция вместо ожидаемой вазодилатации.

Для оценки ОС исследовали показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови: пероксиды и малоновый диальдегид (МДА). Содержание МДА определяли колориметрическим методом с наборами реагентов «ТБК-АГАТ» (производство ООО «Агат-Мед», Россия) с использованием тиобарбитуровой кислоты. Определение пероксидов осуществляли с помощью реагентов PerOx (TOS/TOC) Kit фирмы Immunodiagnostik (Германия). Степень выраженности ОС оценивали согласно рекомендациям производителей реагентов: менее 180 мкмоль/л — низкий ОС; от 180 до 310 мкмоль/л — средний ОС; более 310 мкмоль/л — высокий ОС.

Для оценки состояния антиоксидантной системы сыворотки крови определяли показатель общей антиоксидантной способности (АОС) с помощью наборов реагентов ImAnOx (TAS/TAC) Kit. АОС выражалась в мкмоль разложившейся антиоксидантами перекиси на литр сыворотки с использованием следующих критериев активности: менее 280 мкмоль/л — низкая АОС; от 280 до 320 мкмоль/л — средняя АОС; более 320 мкмоль/л — высокая АОС.

Изменение показателей липидного профиля сыворотки крови у пациентов с ПОУГ изучали по динамике уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2.$$

По полученным данным вычисляли коэффициент атерогенности (КА). Учитывали биохимическую норму показателей для разных возрастных групп: ОХС — 3,2–5,6 ммоль/л; ЛПВП — >0,9 ммоль/л; ТГ — 0,41–1,8 ммоль/л; ЛПНП — 1,71–3,5 ммоль/л; КА — <3,5.

Для проведения сравнительного анализа антиоксидантных свойств препарата Цитофлавин и его влияния на упруго-эластические свойства периферических

сосудов в условиях ЭД с помощью метода случайных чисел все пациенты с прогрессирующим течением ПОУГ были разделены на две группы. В основную группу вошли 20 пациентов, которые получали Цитофлавин 10 мл в 200 мл 5 % раствора глюкозы ежедневно внутривенно капельно, на курс 10 инъекций, затем по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом 8 ч перед едой, курс 60 дней. В контрольную группу вошли 16 пациентов, которые получали только местное гипотензивное лечение. Группы были равнозначны по своим исходным гендерно-возрастным, клиническим характеристикам и гипотензивному режиму.

Клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования проводили непосредственно после лечения, через 6 месяцев и через 1 год (с конца 2018 до начала 2020 года).

Данные описательной статистики протяженных переменных представлены как $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для оценки статистической значимости различий между группами использован t -критерий Стьюдента — Фишера. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа связи между переменными применяли корреляционный анализ Пирсона или критерий ранговой корреляции Спирмена, в зависимости от распределения и шкалы переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные комплексного клинико-инструментального обследования показали различную скорость прогрессирования глаукомного процесса у пациентов с развитой стадией ПОУГ. Благодаря анализу результатов ОКТ макулярной области в динамике во 2-й группе выявлено достоверное увеличение средних показателей глобальной потери объема клеток (GLV) по сравнению с таковой в 1-й группе ($7,16 \pm 2,5$ и $1,06 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, через 2 года наблюдения отмечалось статистически достоверное снижение значений MD у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$), что свидетельствовало о выраженном ухудшении световой чувствительности сетчатки у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ.

При оценке вазодилатирующей функции эндотелия у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ был выявлен неодинаковый ответ плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией. При этом расчет показателя ПЗВД позволил оценить тяжесть ЭД в зависимости от уровня дилатации плечевой артерии (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что лишь у 12 % пациентов со стабилизированным течением ПОУГ наблюдалась нормальная реактивность сосудистого эндотелия. В 88 % случаев выявлены признаки патологического реагирования плечевой артерии при проведении пробы, что достоверно указывало на наличие ЭД. Причем для пациентов со стабилизированным течением

Таблица 1. Типы реактивности сосудистого эндотелия плечевой артерии и поток-зависимая вазодилатация (ПЗВД) у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ**Table 1.** Types of the vascular endothelium brachial artery reactivity and flow-dependent vasodilation in patients with different variants of the POAG course

Группы сравнения / Comparison groups	1-я группа / The 1st group (n = 31)					2-я группа / The 2nd group (n = 36)				
	Нормальная реактивность / Normal reactivity	Патологическая реактивность / Abnormal reactivity			Парадоксальная реактивность / Paradoxical reactivity	Нормальная реактивность / Normal reactivity	Патологическая реактивность / Abnormal reactivity			Парадоксальная реактивность / Paradoxical reactivity
Тип реактивности сосудистого эндотелия / The type of the vascular endothelium reactivity										
Частота выявления / Detection rate (%)	12	88			–	–	96			4
Степень тяжести ЭД / Degree of ED	ЭД нет / Absence of ED	Легкая / Mild	Умеренная / Moderate	Выраженная / Marked	Констрикция / Constriction	ЭД нет / Absence of ED	Легкая / Mild	Умеренная / Moderate	Выраженная / Marked	Констрикция / Constriction
ПЗВД / Flow-dependent vasodilation (%)	>10	9,0–7,5	7,5–3,0	3,0–2,0	<2	>10	9,0–7,5	7,5–3,0	3,0–2,0	<2
Частота выявления / Detection rate (%)	12	1 69	14	5	–	–	3	68	25	4

Таблица 2. Динамика средних показателей ПЗВД у пациентов с ПОУГ**Table 2.** Dynamics of the mean flow-dependent vasodilation parameters in patients with POAG

Показатель / Index	Группы / Groups				p ₂
	1-я группа / the 1st group (n = 31)		2-я группа / the 2nd group (n = 36)		
	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	
ПЗВД 1 / Flow-dependent vasodilation (%)	8,27 ± 1,23	7,8 [5,46; 10,21]	4,52 ± 1,13	3,47 [2,52; 5,13]	<0,001
ПЗВД 2 / Flow-dependent vasodilation (%)	6,41 ± 6,83	6,0 [4,57; 9,31]	2,24 ± 0,11	2,08 [1,61; 3,12]	<0,001
p ₁	<0,001		<0,001		

Примечание: n — число пациентов, p₁ — достоверность различий показателей в группах, p₂ — достоверность различий показателей относительно исходных данных.
Note: n — number of patients, p₁ — statistical significant differences between indices in groups, p₂ — statistical significant difference of indices compared to baseline data.

глаукомы более характерна легкая, реже умеренная степень ЭД (69 и 14 % соответственно), а для пациентов с прогрессирующим течением — умеренная и выраженная (68 и 25 % соответственно). Парадоксальная реактивность эндотелия была определена у 4 % пациентов с прогрессирующим течением глаукомы, что свидетельствует о крайней степени выраженности ЭД.

Об ухудшении состояния сосудистого эндотелия по мере развития заболевания свидетельствует сравнительный анализ ПЗВД в начале наблюдения (ПЗВД 1) и через 2 года (ПЗВД 2). Оказалось, что достоверное нарастание ЭД происходит в обеих группах, однако у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ эти изменения были более выраженными (табл. 2).

Таким образом, ухудшение функции сосудистого эндотелия плечевой артерии у пациентов с ПОУГ по данным ПЗВД может свидетельствовать о неблагоприятном течении глаукомного процесса и выступать в качестве прогностического фактора для оценки прогрессирования заболевания.

По данным ряда авторов, ЭД неизбежно ведет к накоплению продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет сосудистый дисбаланс и приводит к повреждению эндотелия. Этому процессу противостоят эндогенные механизмы антиоксидантной защиты [25].

Изучение некоторых функциональных показателей основного обмена у пациентов с разными вариантами течения глаукомы позволило определить наличие более выраженного ОС, ослабление антиоксидантной защиты и дислипидемию при прогрессирующем течении заболевания, что согласуется с результатами других исследований [26].

Различия интегральных индексов состояния прооксидантной и антиоксидантной системы, липидного обмена у пациентов с развитой стадией ПОУГ представлены в таблице 3.

Полученные результаты показали, что общее количество пероксидов в сыворотке крови у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ составляло 530,94 ± 56,32 мкмоль/л, что в 2,9 раза превышало возрастную норму и в 2,6 раза — их содержание у пациентов со стабилизированным течением заболевания. Кроме того, при прогрессировании заболевания отмечался наиболее низкий уровень показателей АОС в сыворотке крови (в 1,6 раза ниже по сравнению с нормой и в 1,4 раза ниже, чем в 1-й группе).

Показатели липидного профиля: ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА достоверно превышали возрастную норму при прогрессирующем течении ПОУГ. В этой группе пациентов показатель атерогенности (соотношение между

Таблица 3. Сравнительный анализ средних показателей прооксидантной и антиоксидантной системы и липидного профиля у пациентов с ПОУГ**Table 3.** Comparative analysis of the pro-oxidant and antioxidant systems mean indices and lipid status in patients with POAG

Показатель / Index	Группы / Groups					p
	возрастная норма / age-appropriate normal value	1-я группа / the 1st group (n = 31)		2-я группа / the 2nd group (n = 36)		
		M ± SD	Me [25 %; 75 %]	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	
ОС, мкмоль/л / OS, μmol/l	<180	201,21 ± 52,24	194,00 [98,31; 260,17]	530,94 ± 56,32	502,21 [223,00; 800,34]	<0,001
АОС, мкмоль/л / AOS, μmol/l	>320	279,77 ± 46,36	270,00 [200,00; 310,00]	203,36 ± 59,44	199,00 [190,00; 229,00]	<0,001
ОХС, ммоль/л / CT, μmol/l	<5,6	5,42 ± 0,72	5,40 [5,00; 5,80]	6,45 ± 0,49	6,40 [6,10; 6,80]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, μmol/l	>0,9	1,26 ± 0,25	1,20 [1,10; 1,30]	0,89 ± 0,16	0,90 [0,70; 1,00]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, μmol/l	<3,5	2,84 ± 0,28	2,50 [2,32; 2,73]	3,62 ± 0,31	3,00 [2,36; 3,86]	0,074
ТГ, ммоль/л / TG, μmol/l	<1,8	1,41 ± 0,56	1,30 [1,00; 1,80]	2,30 ± 0,60	2,40 [2,00; 2,80]	<0,001
КА / AI	<3,5	3,67 ± 1,16	3,54 [2,86; 4,50]	6,68 ± 2,29	6,50 [5,18; 7,86]	<0,001

Примечание: n — число пациентов, p — достоверность различий показателей в группах.
Note: n — number of patients, p — statistical significant differences between indices in groups.

Таблица 4. Частота выявления показателей оксидативного стресса (ОС) и общего антиоксидантного статуса (АОС) у пациентов с развитой стадией ПОУГ**Table 4.** The Detection rate of oxidative stress (OS) and total antioxidant status (AOS) in patients with advanced stage of POAG

Показатели / Indices	1-я группа / The 1st group (n = 31)			2-я группа / The 2nd group (n = 36)		
	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low
Уровень ОС, мкмоль/л / The level of OS, μmol/l	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low
Значение показателя ОС / Value of OS	602,8 ± 70,6	232,4 ± 15,8	180,5 ± 12,2	602,8 ± 70,6	232,4 ± 15,8	180,5 ± 12,2
Частота выявления / Detection rate (%)	43,3	55,0	1,7	69,2	23,1	7,7
Уровень АОС, мкмоль/л / Level of AOS, μmol/l	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low	Высокий / High	Средний / Middle	Низкий / Low
Значение показателя АОС / Value of AOS	353,9 ± 9,4	250,9 ± 11,1	204,7 ± 15,1	353,9 ± 9,4	250,9 ± 11,1	204,7 ± 15,1
Частота выявления / Detection rate (%)	25,8	50,3	23,9	5,5	20,3	74,2

Таблица 5. Динамика показателей ОС и АОС сыворотки крови у пациентов с развитой стадией ПОУГ**Table 5.** Dynamics of the oxidative stress (OS) and antioxidant status (AOS) serum indices in patients with advanced stage of POAG

Показатели / Indices	1-я группа / The 1st group (n = 31)		2-я группа / The 2nd group (n = 36)		p ₂
	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	M ± SD	Me [25 %; 75 %]	
ОС1 / OS1	201,21 ± 52,24	194,00 [98,31; 260,17]	530,94 ± 56,32	502,21 [223,00; 800,34]	<0,001
ОС2 / OS2	253,06 ± 48,23	230,00 [172,25; 291,00]	730,94 ± 68,26	640,11 [489,00; 850,17]	<0,001
p	<0,001		<0,001		
АОС1 / AOS1	279,77 ± 46,36	270,00 [200,00; 310,00]	203,36 ± 59,44	199,00 [190,00; 229,00]	<0,001
АОС2 / AOS2	219,35 ± 36,58	200,14 [145,26; 280,44]	180,35 ± 41,10	163,45 [143,18; 192,51]	<0,001
p ₁	<0,001		<0,001		

Примечание: n — число пациентов, p₁ — достоверность различий показателей в группах, p₂ — достоверность различий показателей относительно исходных данных.
Note: n — number of patients, p₁ — statistical significant differences between indices in groups, p₂ — statistical significant difference of indices compared to baseline data.

двумя фракциями холестерина) оказался значительно выше, чем у пациентов со стабилизированным течением глаукомы.

При прогрессирующем течении глаукомы отмечалась тенденция к увеличению частоты выявления высокого уровня ОС и снижения АОС сыворотки крови (табл. 4).

Таким образом, у 43 % пациентов 1-й группы и у 69 % пациентов 2-й группы был установлен высокий уровень ОС, обусловленный избыточным образованием свободных радикалов и продуктов ПОЛ. Увеличение уровня ОС у пациентов с развитой стадией ПОУГ сопровождалось

уменьшением АОС сыворотки крови, в особенности при прогрессирующем течении глаукомы.

Сравнительный анализ уровня ОС и АОС в начале наблюдения (ОС1 и АОС1) и через 2 года (ОС2 и АОС2) подтверждает достоверное нарастание ОС и снижение АОС по мере развития заболевания в обеих группах, однако у пациентов с прогрессирующим течением ПОУГ эти изменения были более выраженными (табл. 5).

Корреляционный анализ функциональных показателей метаболизма в группах сравнения выявил неравнозначные зависимости. Увеличение фракции ХС ЛПНП,

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа интегральных индексов прооксидантной и антиоксидантной системы и параметров липидного статуса у пациентов с развитой стадией ПОУГ

Table 6. Results of correlation analysis of pro-oxidant and antioxidant systems integral indices and parameters of lipid status in patients with advanced stage of POAG

Показатели липидного профиля / Indices of lipid metabolism	АОС, мкмоль/л / AOS, $\mu\text{mol/l}$		ОС, мкмоль/л / OS, $\mu\text{mol/l}$	
	1-я группа / the 1st group (n = 31)	2-я группа / the 2nd group (n = 36)	1-я группа / the 1st group (n = 31)	2-я группа / the 2nd group (n = 36)
ОХС, ммоль/л / СТ, $\mu\text{mol/l}$	<i>r</i>	-0,423		
	<i>p</i>	<0,001		
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	<i>r</i>	-0,211	0,213	0,413
	<i>p</i>	< 0,001	<0,001	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	<i>r</i>		-0,576	
	<i>p</i>		<0,001	
КА / AI	<i>r</i>	-0,28	-0,435	
	<i>p</i>	< 0,001	<0,001	

Примечание: *n* — число пациентов, *p* — достоверность различий показателей в группах.
Note: *n* — number of patients, *p* — statistical significant differences between indices in groups.

нарастание коэффициента атерогенности (КА) и оксидативного стресса, снижение антиоксидантной защиты способствуют прогрессированию глаукомы (табл. 6).

Всем пациентам проводили оценку эффективности препарата Цитофлавин и его влияния на функции сосудистого эндотелия, а следовательно, и на показатели антиоксидантного статуса сыворотки крови, упруго-эластические свойства периферических сосудов и состояние липидного профиля. У пациентов основной группы на фоне лечения наблюдали улучшение функции эндотелия сосудов по динамике ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией. Как показали исследования, наиболее значимый терапевтический эффект Цитофлавина проявился сразу после лечения с плавным регрессом к концу периода наблюдения. В основной группе выявили увеличение ПЗВД на 2,31 % сразу после лечения, на 2 % — через 6 месяцев и на 0,83 % — через 12 месяцев. По данным большинства авторов, увеличение ПЗВД за счет прироста диаметра артерии на 2 % в результате лечения является достаточным, чтобы судить об улучшении эндотелиальной функции [17, 22].

У пациентов контрольной группы отмечали отрицательную динамику ПЗВД в течение периода наблюдения. Анализ результатов исследования ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией свидетельствует о положительном влиянии Цитофлавина на функцию сосудистого эндотелия, что проявляется в ремодулирующем действии.

На рисунках 1 и 2 представлены эхограммы плечевой артерии пациентки основной группы до и после курса лечения Цитофлавином.

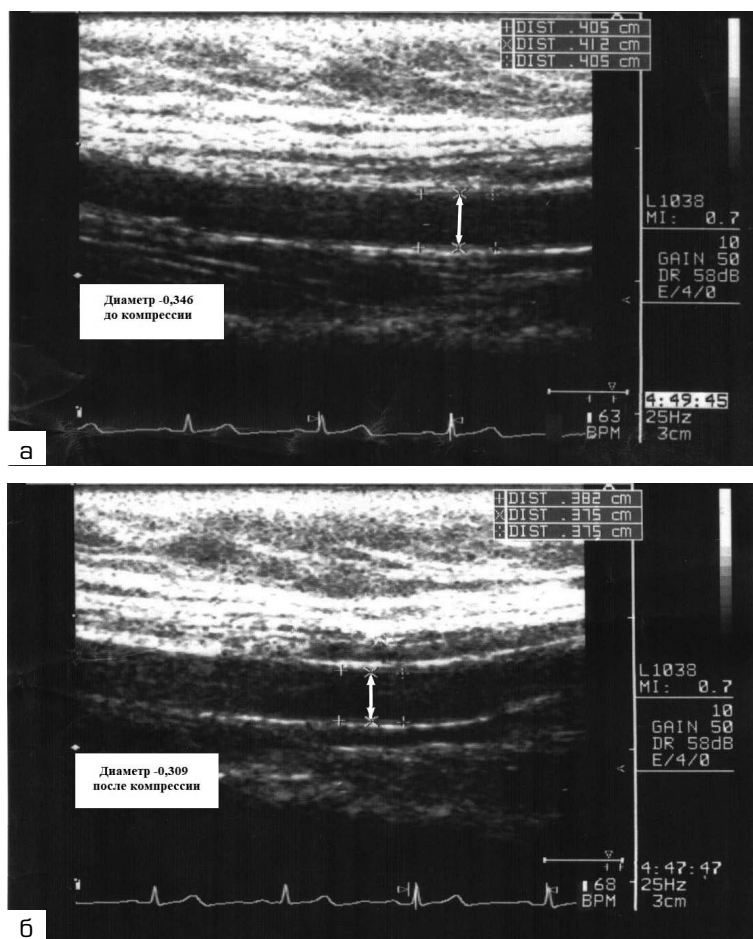


Рис. 1. Эхограмма плечевой артерии до лечения у пациентки А., 66 лет, с диагнозом ПОУГ II обоих глаз, ВГД компенсировано, прогрессирующее течение. ЭД выраженной степени, ПЗВД 2,3 %, парадоксальная реактивность сосудистого эндотелия (констрикторный тип): а) исходный диаметр плечевой артерии, б) через 90 с после декомпрессии

Fig. 1. Scans of brachial artery before treatment in patient A. with POAG II of both eyes, 66 years old, IOP is normalized, progressive course. Severe ED, PVD 2.3 %, paradoxical vascular endothelial reactivity (constrictor type): a) the initial diameter of the brachial artery, b) in 90 s after decompression

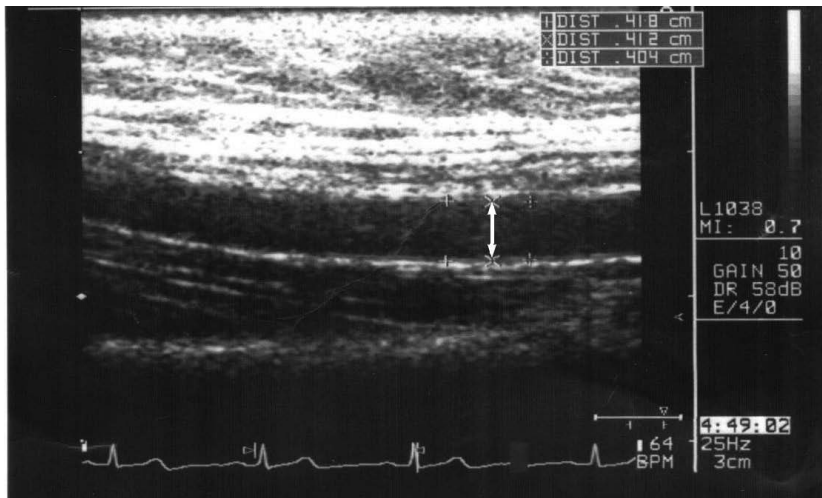


Рис. 2. Эхограмма плечевой артерии той же пациентки через 90 с после декомпрессии на фоне лечения Цитофлавином. Улучшение эндотелиальной функции сосудистого эндотелия. ПЗВД 4,6 %, нормальная реактивность сосудистого эндотелия (дилатационный тип)

Fig. 2. A scan of the same patient in 90 sec after decompression in a course of treatment with Cytoflavin. Improvement of vascular endothelial function. Flow-dependent vasodilation 4.6 %, normal vascular endothelial reactivity (dilated type)

Позитивное влияние Цитофлавина на сосудистый эндотелий обусловлено его способностью тормозить процессы ПОЛ и оказывать защитное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза [27].

Результаты исследования показателей ОС, АОС и липидного профиля у пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы, у пациентов основной группы на фоне лечения отмечалось достоверное снижение

свойства Цитофлавина.

Результаты настоящего исследования, подтвердившие вовлеченность в патологический процесс при прогрессировании ПОУГ многих регуляторных систем на уровне всего организма, требуют системного подхода для оценки состояния здоровья пациента и открывают новые перспективы в изучении клинко-патогенетических аспектов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

Таблица 7. Показатели ОС и липидного профиля у пациентов с развитой стадией ПОУГ

Table 7. Indices of oxidative stress and lipid status in patients with advanced stage of POAG

Показатель / Index	Основная группа / Main group (n = 20)				Контрольная группа / Control group (n = 16)			p**
	исходно / baseline	2 мес. / 2 months	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months	2 мес. / 2 months	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months	
ОС, мкмоль/л / OS, $\mu\text{mol/l}$	730,9 ± 68,2	458,1 ± 43,4	508,3 ± 72,1	530,3 ± 33,2	749,1 ± 72,1	785,0 ± 51,5	793,2 ± 47,8	<0,001
p*		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
АОС, мкмоль/л / AOS, $\mu\text{mol/l}$	180,4 ± 41,1	304,3 ± 52,3	295,1 ± 62,4	271,4 ± 77,6	180,0 ± 31,4	162,3 ± 54,7	157,8 ± 43,3	<0,001
p*		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
ОХС, ммоль/л / CT, $\mu\text{mol/l}$	6,45 ± 0,49	5,62 ± 1,12	6,00 ± 2,21	6,08 ± 1,15	6,62 ± 2,27	6,67 ± 3,22	6,71 ± 1,42	<0,001
p*		<0,001						
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	0,89 ± 0,16	1,23 ± 0,72	1,00 ± 0,51	0,90 ± 0,08	0,84 ± 0,02	0,83 ± 0,14	0,80 ± 0,02	<0,001
p*		<0,001	<0,001					
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	3,62 ± 0,31	2,79 ± 0,32	2,92 ± 0,17	3,41 ± 0,93	3,69 ± 0,73	3,69 ± 0,24	3,72 ± 0,61	<0,001
p*		<0,001	<0,001					
ТГ / TG	2,30 ± 0,60	1,92 ± 0,71	1,98 ± 0,13	2,03 ± 0,79	2,32 ± 0,66	2,35 ± 0,21	2,33 ± 0,12	<0,001
p*		<0,001	<0,001					
КА / AI	6,68 ± 2,29	5,12 ± 1,33	5,28 ± 1,43	6,02 ± 1,25	6,65 ± 0,12	6,72 ± 1,01	6,69 ± 1,12	<0,001
p*		<0,001	<0,001					

Примечание: n — число пациентов, p* — достоверность различий показателей в сравнении с исходным значением, p** — достоверность различий между группами через 2 месяца после лечения.

Note: n — number of patients, p* — statistical significant difference of indices compared to baseline data, p** — statistical significant difference between groups after 2 months of treatment.

Проведенные нами исследования продемонстрировали роль ЭД, снижения упруго-эластических свойств и тонуса сосудистой стенки периферических сосудов, усиливающих на фоне оксидативного стресса, снижения антиоксидантной защиты и нарушения липидного обмена как предикторных факторов риска развития ГОН. Представляется важным определять риск прогрессирования глаукомы по совокупности показателей, характеризующих функцию сосудистого эндотелия периферических артерий, состояние АОС и липидного профиля сыворотки крови, что позволит клиницистам более детально оценивать степень тяжести заболевания, его прогноз и эффективность лечения.

При прогрессирующем течении глаукомы оксидативный стресс имеет принципиальное значение для сохранения жизнеспособности ГКС и волокон зрительного нерва в условиях хронической ишемии и гипоксии. Способность Цитофлавина усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза и восстанавливать энергоемкие процессы в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата может предотвратить патоморфологические изменения в нервных клетках и тем самым замедлить скорость прогрессирования ГОН [27]. Кроме того, в нашем исследовании было показано позитивное вазоремодулирующее влияние Цитофлавина на сосудистый эндотелий у пациентов с развитой ПОУГ на основании увеличения способности сосудистой стенки к вазодилатации. Метаболические эффекты препарата проявились в нормализации повышенных показателей липидного спектра

крови и снижении факторов ацелерации атерогенеза у пациентов с ПОУГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что активация процессов перекисного окисления липидов и оксидативный стресс тесно связаны с дислипидотемией (высоким уровнем общего холестерина и липидных фракций низкой плотности) и снижением эндогенных механизмов антиоксидантной защиты при прогрессирующем течении ПОУГ. Нарушение липидного метаболизма и снижение факторов антиоксидантной защиты в сыворотке крови способствуют возникновению ЭД и активации процессов атерогенеза. Исследование показателей оксидативного стресса и антиоксидантного статуса сыворотки крови по соответствующим уровням (высокого, среднего и низкого) дает возможность определять риск прогрессирования заболевания и оценивать эффективность лечения у пациентов с ПОУГ. Положительное влияние Цитофлавина на такие важные патогенетические звенья, как функция эндотелия сосудов, оксидативный стресс и липидный дисбаланс, делает возможным разработку новой стратегии патогенетической терапии и профилактики прогрессирования ПОУГ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Малишевская Т.Н. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования;
Киселева Т.Н. — критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания;
Филиппова Ю.Е. — сбор данных и анализ;
Зайцев М.С. — подготовка статьи и библиографии;
Власова А.С. — сбор данных и анализ;
Немцова И.В. — интерпретация данных;
Луговкина К.В. — подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Fujino Y., Asaoka R., Murata H. Evaluation of Glaucoma Progression in Large-Scale Clinical Data: The Japanese Archive of Multicenter Databases in Glaucoma (JAM-DIG). *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2016;57(4):2012–2020. DOI: 10.1167/iovs.15-19046
3. Liu B., McNally S., Kilpatrick J.I. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(1):56–74. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.06.007
4. Springelkamp H., Iglesias A.L., Mishra A. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol. Gen.* 2017;26(2):438–453. DOI: 10.1093/hmg/ddw399
5. Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M. Glaucoma Pathogenesis and Neurotrophins: Focus on the Molecular and Genetic Basis for Therapeutic Prospects. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(7):1018–1035. DOI: 10.2174/1570159X16666180419121247.
6. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Y.S., Astakhov S.Y., Kuznetsov V.A., Cornelissen, G., Weinert D. Progressive retinal cell loss in primary open-angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. *Chronobiology International.* 2019;36(4):564–577. DOI: 10.1080/07420528.2019.1566741
7. Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Немцова И.В., Власова А.С., Филиппова Ю.Е., Фарикова Э.Э., Богданова Д.С. Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формах первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(4):35–42. [Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Nemtsova I.V., Vlasova A.S., Filippova Yu.E., Farikova E.E., Bogdanova D.S. Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure with stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2019;12(4):35–42 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42
8. Astakhov Y., Rukhovets A., Akopov E. Ocular Blood Flow And Systemic Blood Pressure Correlations In Young And Elderly Subjects. *6th World Glaucoma Congress.* 2015;4:157.
9. Волков В.В. *Глаукома открытоугольная.* М.: Медицинское информационное агентство; 2008:352. [Volkov V.V. *Open-angle glaucoma.* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008:352 (In Russ.)].
10. Konieczka K., Cackathayil T.N., Fränkl S. Primary vascular dysregulation and glaucoma. *Russian Journal of glaucoma.* 2015;14(1):20–26.
11. Salles G.F., Reboldi G., Fagard R.H. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693–700. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981
12. Малишевская Т.Н., Астахов С.Ю. Реактивность сосудистого эндотелия у пожилых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и физиологические старения людей в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016;15(4):59–68. [Malishevskaya T.N., Astakhov S.Yu. Reactivity of vascular endothelium in elderly patients with primary open-angle glaucoma and physiologically aging people, depending on the severity of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2016;15(4):59–68 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1682-6655-2016-15-4-59-67
13. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: возможности коррекции. *Вестник офтальмологии.* 2014;2(5):1–6. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma: correction possibilities. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2014;2(5):1–6 (In Russ.)].
14. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog. Retin. Eye Res.* 2006;25:490–513. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003
15. Gregory M.S., Hackett C.G., Abernathy E.F., Lee K.S. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma associated retinal ganglion cell death. *PLoS One.* 2011;29;6(3):17659. DOI: 10.1371/journal.pone.0017659
16. Оганов Р.Г. *Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение. Руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009:10–150. [Oganov R.G. *Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnosis and treatment. Guide for doctors.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009:10–150 (In Russ.)].
17. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В., Щеглова А.В., Индукаева Е.В., Аргамоню Г.В. Значения сердечно-сосудистого и липидно-плечевого индексов у пациентов с нарушениями углеводного обмена

- (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Терапевтический архив*. 2016;88(12):11–20. [Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Fedorova N.V., Shcheglova A.V., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. [Values of the cardio-ankle vascular and ankle-brachial indices in patients with impaired carbohydrate metabolism (Essay-RF study in the Kemerovo region). *Therapeutic Archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(12):11–20 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881211-20
18. Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M. Glaucoma Pathogenesis and Neurotrophins: Focus on the Molecular and Genetic Basis for Therapeutic Prospects. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):1018–1035. DOI: 10.2174/1570159X16666180419121247
19. Гусев А.Н., Красногорская В.Н., Сорокина Е.В., Гусева Е.В. Результаты лечения глаукомной оптической нейропатии с использованием препаратов Цитофлавин и Комбилипен. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;2:154–155. [Gusev A.N., Krasnogorskaya V.N., Sorokina E.V., Guseva E.V. The results of the treatment of glaucomatous optic neuropathy using drugs cytoflavin and combined. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2015;2:154–155 (In Russ.)]
20. McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Optometry*. 2018;11(1):3–9. DOI: 10.1016/j.optom.2017.06.002
21. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. *Нервные болезни*. 2002;1:15–18. [Fedin A.I. Oxidant stress and the use of antioxidants in neurology. *Nervous diseases = Nervnye bolezni*. 2002;1:15–18 (In Russ.)].
22. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг; 2000:432. [Malaya L.T., Korzh A.N., Balkovskaya L.B. *Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system*. Khar'kov: Torsing; 2000:432 (In Russ.)]
23. Курышева Н.И., Царегородцева М.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы. *Глаукома*. 2011;(1):58–63. [Kuryshva N.I., Tsaregorodtseva M.A. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of glaucoma. *Glaucoma = Glaukoma*. 2011;(1):58–63 (In Russ.)]
24. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Руховец А.Г. Нужно ли выполнять биометрию при офтальмоплетизмографии? *Точка зрения. Восток — Запад*. 2014;(1):95–97. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Rukhovets A.G. Is biometrics necessary for ophthalmoplethysmography? Point of view. East — West = *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2014;(1):95–97 (In Russ.)].
25. Toda N., Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2007;26(3):205–238. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.01.00410.1002/jcb.1198
26. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Зайцев М.С. Молекулярные механизмы повреждения зрительного нерва: роль антицианозина в профилактике гибели ганглиозных клеток. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(3):101–106. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Zaitsev M.S. [Molecular mechanisms of optic nerve damage: the role of anticyanosis in the prevention of ganglion cell death]. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2018;11(3):101–106 (In Russ.)].
27. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В., Плеханов А.Н. Точки приложения цитофлавина на внутриклеточные биохимические процессы (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ РАМН*. 2011;1(77):232–236. [Markevich P.S., Danilenko S.Yu., Yankin A.V., Plekhanov A.N. Points of application of cytoflavin on intracellular biochemical process (the review of literature). *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS = Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 2011;1(77):232–236 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Малишевская Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, заведующая отделением аналитической работы
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Киселева Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
Филиппова Юлия Евгеньевна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зайцев Максим Сергеевич
младший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
Власова Анастасия Сергеевна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер»
АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования»
Немцова Ирина Владимировна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. Холодильная, 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Российская Федерация
ул. Прокопия Артамонова, 5/11, Тюмень, 625051, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Луговкина Ксения Вадимовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Malishevskaya Tatiana N.
MD, head of analytical department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kiseleva Tatiana N.
MD, Professor, head of the ultrasound department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Regional Ocular Health Clinic
West Siberian Institute of postgraduate medical education
Filippova Yuliya E.
assistant of the ophthalmology department
Kholodil'naya str., 118, bldg. 4, Tyumen, 1625048, Russian Federation
Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zaitsev Maksim S.
research assistant
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Regional Ocular Health Clinic, Ministry of public health and Social Development of Russia
West Siberian Institute of postgraduate medical education
Vlasova Anastasiya S.
assistant of the ophthalmology department
Kholodil'naya str., 118, bldg. 4, Tyumen, 1625048, Russian Federation
Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

Regional Ocular Health Clinic, Ministry of public health and Social Development of Russia
West Siberian Institute of postgraduate medical education
Nemtsova Irina V.
assistant of the ophthalmology department
Kholodil'naya str., 118, bldg. 4, Tyumen, 1625048, Russian Federation
Prokopiya Artamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Lugovkina Kseniya V.
PhD, research officer
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation