

Сравнительная характеристика осмолярности, слезопродукции и состояния эпителия роговицы после инстилляций препаратов Визомитин и гипромеллозы

Т.Н. Сафонова, ORCID: 0000-0002-4601-0904, e-mail: safotat@mail.ru

З.В. Сурнина✉, ORCID: 0000-0001-5692-1800, e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Г.В. Зайцева, ORCID: 0000-0001-8575-3076, e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б

Резюме

Введение. Синдром «сухого глаза» (ССГ) – многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся изменениями ее гомеостаза и сопровождающееся глазными симптомами, этиология которых связана с дестабилизацией слезной пленки, гиперосмолярностью, воспалением, поражением структур глазной поверхности и нейросенсорными нарушениями.

Цель работы. Изучить влияние препарата, содержащего пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ, SkQ1), на динамику осмолярности и репаративные свойства роговицы.

Материалы и методы. В исследование включено 23 пациента (46 глаз) в возрасте от 23 до 49 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на сухость, чувство жжения, рези и дискомфорта в глазах, повышенную чувствительность при инстилляциях капель, периодическое затуманивание зрения. Пациентам проводили стандартные и специальные офтальмологические обследования. Пациенты были распределены на две группы, сопоставимые по гендерному и количественному составу.

Результаты исследования. По результатам обследования на стартовом визите всем пациентам был установлен диагноз «ССГ легкой или средней степени тяжести». Через одну неделю терапии значительное уменьшение субъективных жалоб отметили пациенты, получавшие препарат с ПДТФ. Все пациенты хорошо переносили препарат. В группе пациентов, получавших слезозаместительную терапию с гипромеллозой, у большинства больных при сохранении жалоб на чувство сухости уменьшилось ощущение рези в глазах. Спустя месяц жалобы сохранялись только у пациентов этой группы, но интенсивность их была значительно снижена по сравнению с визитом через неделю. На фоне терапии препаратом с ПДТФ были выявлены достоверные улучшения показателей теста Ширмера, пробы Норна и окрашивания роговицы, а также с помощью конфокальной лазерной микроскопии показано уменьшение количества клеток Лангерганса.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ПДТФ на структуры глазной поверхности даже при кратковременном его применении за счет его кератопротекторного и противовоспалительного действия.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезозаместительная терапия, гипромеллоза, пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Сурнина З.В., Зайцева Г.В. Сравнительная характеристика осмолярности, слезопродукции и состояния эпителия роговицы после инстилляций препаратов Визомитин и гипромеллозы. *Медицинский совет.* 2020;(21):249–255. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-249-255.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of osmolarity, tear production and state of the corneal epithelium after instillations of the preparations Visomitin and hypromellose

Tatiana N. Safonova, ORCID: 0000-0002-4601-0904, e-mail: safotat@mail.ru

Zoya V. Surnina✉, ORCID: 0000-0001-5692-1800, e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Galina V. Zaitseva, ORCID: 0000-0001-8575-3076, e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. Dry eye syndrome (DES) is a multifactorial disease of the ocular surface, characterized by changes in its homeostasis and accompanied by ocular symptoms, the etiology of which is associated with destabilization of the tear film, hyperosmolarity, inflammation, damage to the structures of the ocular surface and neurosensory disorders.

Objective. To study the effect of a drug containing plastoquinonyldecyltriphenylphosphonium bromide (PDTP, SkQ1) on dynamics of osmolarity and reparative properties of the cornea.

Materials and methods. The study included 23 patients (46 eyes) aged 23 to 49 years. All patients presented complaints of dryness, burning sensation, cramps and discomfort in the eyes, increased sensitivity with instillation of drops, periodic blurred vision. Patients underwent standard and special ophthalmic examinations. The patients were divided into two groups comparable in gender and quantitative composition.

Results. Based on the results of the examination at the starting visit, all patients were diagnosed with DES mild or moderate study. After one week of therapy, a significant decrease in subjective complaints was noted patients who received the drug with PDTP.

All patients tolerated the drug well. In the group of patients who received a tear replacement therapy with hypromellose, in most patients, while complaints of dryness persist, decreased a feeling of pain in the eyes. A month later, complaints persisted only in patients of this group, but their intensity was known significantly reduced compared to the visit after a week. Against the background of therapy with the drug with PDTP, significant improvement of the Schirmer test, Norn test and corneal staining, as well as with the help of a *in vivo* confocal microscopy shows a decrease in the number of Langerhans cells.

Conclusion. The results obtained indicate a positive effect of PDTP on the structure of the ocular surface even with its short-term use due to its keratoprotective and anti-inflammatory action.

Keywords: dry eye syndrome, tear replacement therapy, hypromellose, plastoquinonyldecyltriphenyl phosphonium bromide

For citation: Safonova T.N., Surnina Z.V., Zaitseva G.V. Comparative characteristics of osmolarity, tear production and state of the corneal epithelium after instillations of the preparations Visomitin and hypromellose. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):249–255. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-249-255.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром «сухого глаза» (ССГ) – многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся изменениями ее гомеостаза и сопровождающееся глазными симптомами, этиология которых связана с дестабилизацией слезной пленки, гиперосмолярностью, воспалением, поражением структур глазной поверхности и нейросенсорными нарушениями [1]. В представленном определении отражены основные патогенетические и патофизиологические механизмы развития ССГ. Следует отметить, что еще одним фактором, который может быть первичным или вторичным по отношению к воспалительному процессу, является окислительный стресс, также ведущий к нарушению стабильности гомеостаза глазной поверхности.

Терапия ССГ многокомпонентная, но в первую очередь она включает использование слезозаменителей. Результаты проведенных исследований продемонстрировали снижение показателей осмолярности слезы на фоне инстилляций слезозаменителей, хотя существует и противоположная точка зрения [2–5].

Среди лекарственных препаратов, применяемых при ССГ, препарат Визомитин занимает особое положение. Это обусловлено его составляющими, обеспечивающими многоплановость воздействия на глазную поверхность. В качестве действующего вещества препарат содержит антиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ), в научной литературе – SkQ1, который способен проникать и накапливаться в митохондриях клеток, защищая клетку от окислительного повреждения. Известно, что основной функцией митохондрии является осуществление процесса дыхания клетки. В качестве побочных продуктов при дыхании образуются активные формы кислорода (АФК), способные повреждать как митохондрии, так и сами клетки. В процессе окислительного стресса избыток свободных радикалов поражает и мембраны клеток, воздействуя на молекулы ненасыщенных липидов, содержащихся в них. Возникающие структурные изменения мембран выражаются в повышении их жесткости и изменении мембранных белков, нарушая мембранный транспорт и работу ионных насосов. Клиническими проявлениями этих нарушений у пациентов с синдромом «сухого глаза» являются нейротрофические изменения и

различная степень эпителиальных нарушений глазной поверхности. Однако существуют и защитные механизмы (митофагия, апоптоз), которые запускаются клеткой в ответ на окисление одного из компонентов митохондриальных мембран – кардиолипина – главную мишень АФК. ПДТФ защищает молекулы кардиолипина от окисления, повышая тем самым антиокислительную активность слезной жидкости и улучшая стабильность слезной пленки.

Проведенные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность этих глазных капель при лечении синдрома «сухого глаза». В процессе исследования авторами был зафиксирован как противовоспалительный, так и регенеративный эффект глазных капель, содержащих ПДТФ, что особенно актуально для пациентов с синдромом «сухого глаза» [6, 7].

Цель работы. Изучить влияние препарата, содержащего ПДТФ, на динамику осмолярности и репаративные свойства роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 23 пациента (46 глаз): 12 женщин и 11 мужчин в возрасте от 23 до 49 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на сухость, чувство жжения, рези и дискомфорта в глазах, повышенную чувствительность при инстилляциях капель, периодическое затуманивание зрения. Пациенты были произвольно распределены на две группы, сопоставимые по гендерному и количественному составу. Первой группе (12 человек, 24 глаза) был назначен препарат-слезозаменитель с гипромеллозой в качестве поверхностно-активного компонента. Второй группе (11 человек, 22 глаза) – препарат с аналогичным поверхностно-активным компонентом, но обладающим антиоксидантным свойством за счет содержания ПДТФ. Пациенты закапывали препараты четыре раза в день в оба глаза в течение 1 мес.

Пациентам проводили стандартное и специальные офтальмологические обследования: тест Ширмера I, пробу Норна, окрашивание роговицы флюоресцеином, оцениваемое по Оксфордской шкале, определение осмолярности слезы (TearLabSystem, США), лазерную конфокальную томографию (HRT) роговицы (Heidelberg Engineering GmbH, Германия).

Результаты лечения оценивали через 1 нед. и 1 мес. терапии. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.1. В обсчет брали по одному глазу от каждого пациента (с худшими показателями на визите 0). В связи с нормальным распределением значений показателей использовали число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Различия между значениями, посчитанные с помощью t-критерия Стьюдента, считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Для сравнения степеней окрашивания использовали сравнение частот.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На начальном визите всем пациентам был установлен диагноз «ССГ легкой или средней степени тяжести». Через одну неделю значительное уменьшение субъективных жалоб отметили пациенты группы 2. Все пациенты хорошо переносили препарат. В группе 1 у большинства больных уменьшилось ощущение рези в глазах при сохранении жалоб на чувство сухости. Спустя месяц жалобы сохранялись только у пациентов группы 1, но интенсивность их была значительно снижена по сравнению с визитом через неделю.

В процессе наблюдения зафиксировано возрастание функциональных показателей в обеих группах, но степень их выраженности была большей в группе 2. Динамика функциональных результатов представлена в *таблице*.

Значения теста Ширмера I и пробы Норна не имели значимых межгрупповых различий в начале исследования. Однако в течение одного месяца терапии у пациентов группы 2 произошло значительное улучшение обоих показателей, достигнув достоверных различий с группой 1.

Степень суммарного окрашивания роговицы, оцененная по Оксфордской шкале, у пациентов группы 2, в отличие от группы 1, уменьшалась уже через 1 нед. после начала лечения. Через 1 мес. после начала терапии зафиксировали значимое уменьшение признака и у пациентов группы 1. К 30-му дню исследования у 91% пациентов группы 2 степень окрашивания составляла 2, в то время как таких пациентов в группе 1 было 75%.

● **Таблица.** Динамика клинико-функционального обследования пациентов групп 1 и 2

● **Table.** Dynamics of the clinical and functional examination of patients in groups 1 and 2

Исследуемые группы	До лечения	1 нед.	1 мес.
Тест Ширмера I, мм			
1	6,3 ± 1,2	6,4 ± 1,1	6,6 ± 1,0
2	6,4 ± 1,1	6,9 ± 1,2	7,8 ± 1,2
p межгруп.	0,84	0,31	0,016
Проба Норна, с			
1	5,9 ± 1,1	5,9 ± 1,3	6,2 ± 1,0
2	5,8 ± 1,2	6,8 ± 1,0	8,8 ± 1,2
p межгруп.	0,84	0,078	0,00001
Оксфордская шкала оценки поражения глазной поверхности, в баллах			
1	III	III	II
2	III	II	II
p межгруп. част.	0,68	0,06	0,3

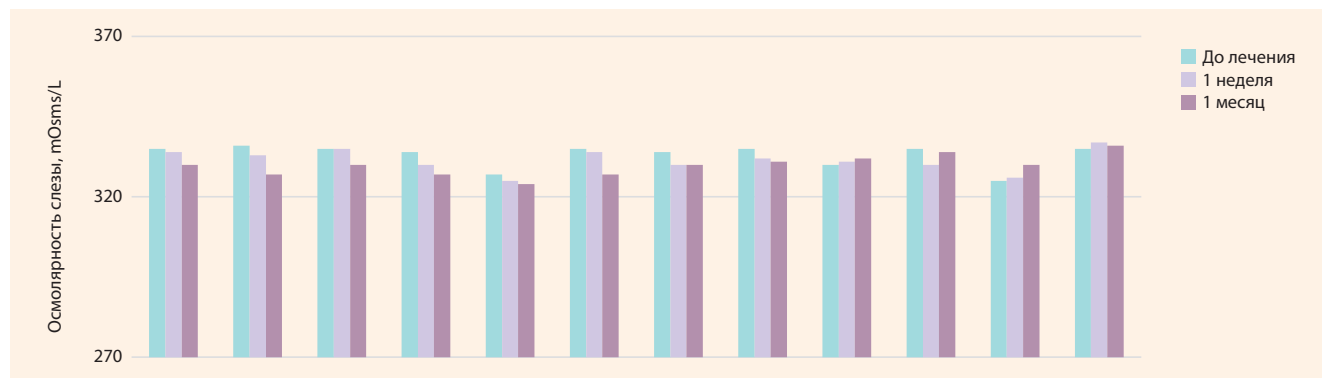
На фоне инстилляций препаратов установлена различная динамика показателя осмолярности в группах. Результаты представлены на *рис. 1, 2*.

У пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение осмолярности в течение всего периода терапии. Однако выраженность улучшения была достоверно более значима в группе 2 (уменьшение осмолярности на 9,4 мОсм/л) по сравнению с группой 1 (уменьшение на 3,2 мОсм/л), межгрупповое $p = 0,00003$. Следует отметить, что в обеих группах за период наблюдения не было достигнуто нормализации показателей осмолярности (средние значения составляли $329,8 \pm 3,3$ и $323,5 \pm 2,2$ для групп 1 и 2 соответственно).

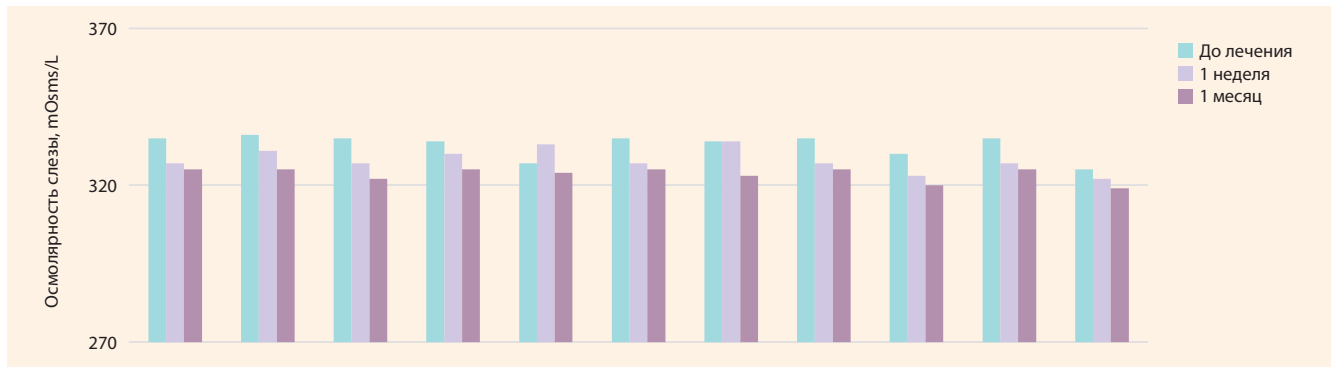
Изменение структуры роговицы на фоне инстилляций препаратов контролировали с помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы (КМР).

На *рис. 3a, b, c* представлены примеры изображений поверхностного эпителия роговицы у пациентов группы 1, полученных с помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы для оценки.

- **Рисунок 1.** Индивидуальные значения осмолярности у пациентов группы 1 на разных сроках наблюдения
 ● **Figure 1.** Individual osmolarity values in Group 1 patients at different follow-up periods



● **Рисунок 2.** Индивидуальные значения осмолярности у пациентов группы 2 на разных сроках наблюдения
 ● **Figure 2.** Individual osmolarity values in Group 2 patients at different follow-up periods



В начале исследования клетки поверхностного эпителия у пациентов имели четкие границы, существенных изменений формы и размера клеток не отмечено.

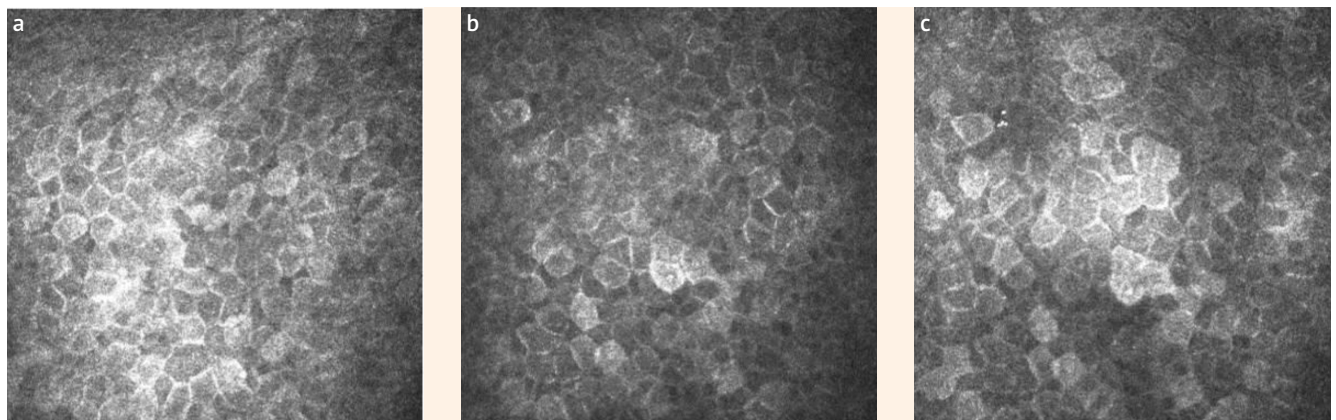
Через неделю после инстилляций препарата, содержащего гипромеллозу, выраженной динамики поверх-

ностных структур роговицы (изменение формы и размера клеток поверхностного эпителия) не отмечено.

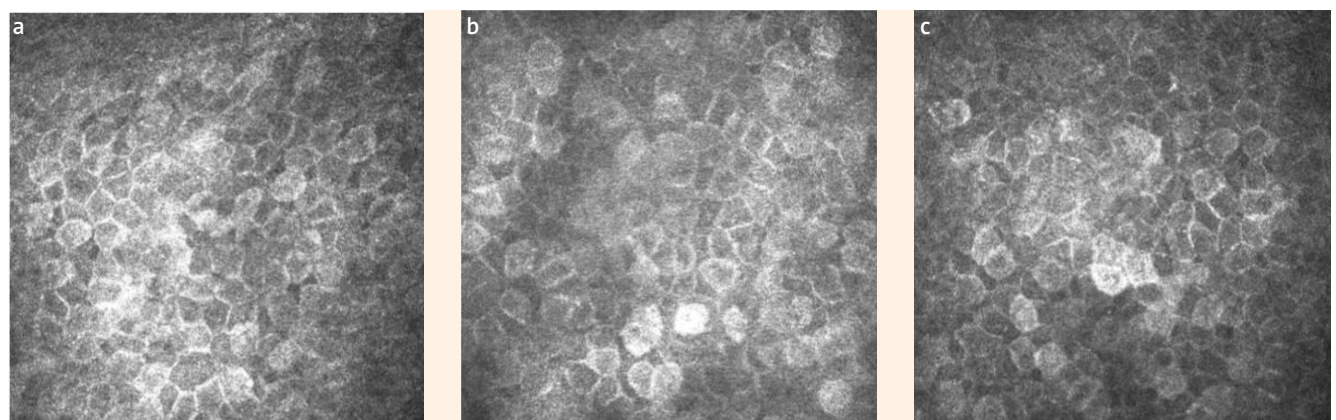
Аналогичное отсутствие динамики наблюдали через 1 мес. после инстилляций препарата гипромеллозы.

На *рис. 4a, b, c* представлены данные лазерной КМР на фоне инстилляций препарата Визомитин.

● **Рисунок 3.** Данные конфокальной микроскопии роговицы: а – до начала инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1), b – через 1 нед. после инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1), c – через 1 мес. после инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1)
 ● **Figure 3.** Confocal microscopy of the cornea: a – prior to hypromellose instillation (Group 1 patient), b – 1 week after hypromellose instillation (Group 1 patient), c – 1 month after hypromellose instillation (Group 1 patient)

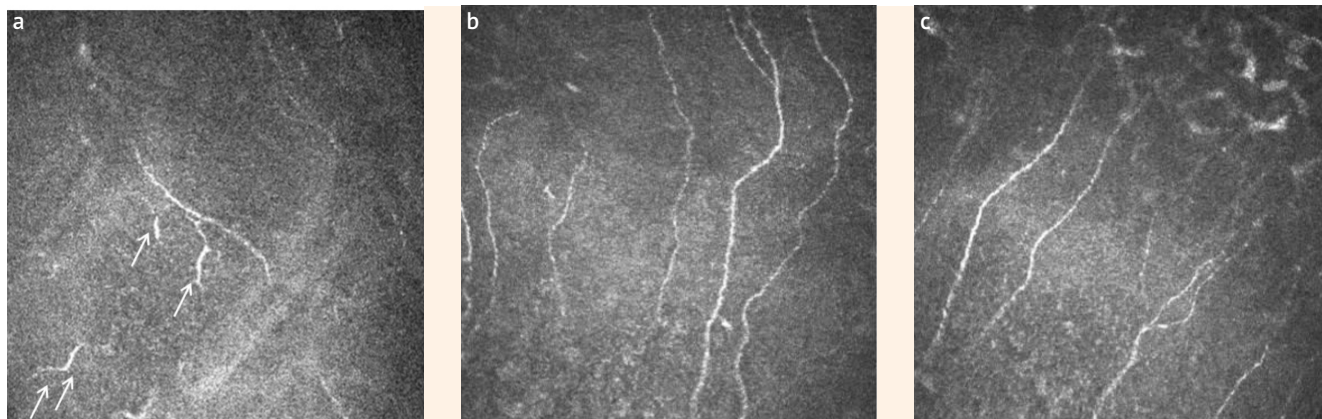


● **Рисунок 4.** Данные конфокальной микроскопии роговицы: а – до начала инстилляций препарата Визомитин, b – через 1 нед. инстилляций препарата Визомитин, c – через 1 мес. инстилляций препарата Визомитин
 ● **Figure 4.** Confocal microscopy of the cornea: a – prior to Visomitin instillation, b – after 1 week of Visomitin instillation, c – after 1 month of Visomitin instillation



● **Рисунок 5.** Данные конфокальной микроскопии роговицы: а – до начала инстилляций препарата Визомитин (стрелками указаны дендритиформные макрофаги – клетки Лангерганса), b – через 1 нед. инстилляций препарата Визомитин (клетки Лангерганса отсутствуют), с – через 1 мес. инстилляций препарата Визомитин (клетки Лангерганса отсутствуют)

● **Figure 5.** Confocal microscopy of the cornea: a – prior to Visomitin instillation (arrows indicate dendritiform macrophages – Langerhans cells), b – after 1 week after the instillation of Visomitin (there are no Langerhans cells), c – after 1 month after the instillation of Visomitin (there are no Langerhans cells)



На стартовом визите клетки поверхностного эпителия у пациентов имели четкие границы, существенных изменений формы и размера клеток не отмечено.

Обращает на себя внимание увеличение размера клеток поверхностного эпителия через 1 нед. после инстилляций препарата.

По данным лазерной КМР размер клеток вернулся к исходному через 1 мес. после начала инстилляций, контакты между клетками нарушены не были.

В процессе наблюдения было установлено выраженное уменьшение воспалительных клеток Лангерганса на фоне инстилляций препарата Визомитин (рис. 5a, b, c).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышение осмолярности вследствие повреждения мембран клеток и нарушения работы калий-натриевого насоса является одним из основных патогенетических звеньев развития ССГ, которое ведет к повреждению глазной поверхности – дегидратации. Повышение осмолярности свыше 312 мОсм/л свидетельствует с высокой достоверностью (73–94%) о наличии нарушений в системе слезопродукции [8].

Это находит свое отражение в морфологических изменениях структурных элементов роговицы и конъюнктивы. Существуют доказательства взаимосвязи между гиперосмолярностью и воспалением в тканях глаза, которое приводит к апоптозу клеток эпителия роговицы и снижению количества бокаловидных клеток конъюнктивы [9–11]. В отечественной и зарубежной литературе представлены результаты исследований осмолярности слезной жидкости при лечении поражения глазной поверхности различной этиологии на фоне применения офтальмологических препаратов [12–15].

В данном исследовании сравнительная оценка воздействия на показатель осмолярности в обеих группах показала уменьшение признака через месяц после

начала терапии, однако достоверно более значимый эффект наблюдали на фоне применения препарата с ПДТФ уже в конце первой недели. С нашей точки зрения, это обусловлено двунаправленным действием препарата Визомитин. Благодаря действующему веществу ПТДФ препарат обладает способностью нейтрализовать действие свободных радикалов, повреждающих мембраны клеток. Наличие в препарате гипромеллозы, которая благодаря высокой вязкости увеличивает продолжительность контакта между препаратом и глазной поверхностью, способствует восстановлению, стабильности и воспроизведению оптических характеристик слезной пленки, оказывая смазывающее и смягчающее действие.

ПДТФ – производное пластохинона, который через линкерную цепь (С10) связан с остатком трифенилфосфина. Препарат является инновационным антиоксидантом (размер молекулы около 1,5 нм), который нейтрализует активные формы кислорода в митохондриях (в т. ч. клеток конъюнктивы и слезных желез), адресно проникая через их мембраны и концентрируясь во внутреннем пространстве. При применении в низких (наномолярных) концентрациях ПДТФ проявляет высокую антиоксидантную активность, оказывая стимулирующее действие на процесс эпителизации роговицы, способствуя повышению стабильности слезной пленки, что нашло подтверждение в нашем исследовании по итогам теста Ширмера, пробы Норна и результатов окрашивания роговицы.

В начале исследования результаты лазерной КМР роговицы также выявили наличие клеток воспаления – дендритиформных макрофагов у пациентов обеих групп. Однако этот тип клеток не был зафиксирован у пациентов, применявших препарат с ПДТФ, уже через неделю после начала терапии, в отличие от пациентов, применявших только препарат гипромеллозы. Этот факт свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата, содержащего ПДТФ. Полученные данные сопоставимы с результатами применения циклоспорина А [11].

Возможно, это связано как с действием самого препарата на дендритиформные макрофаги, так и с реакцией клеток эпителия на уменьшение проявлений синдрома «сухого глаза».

Кроме того, у пациентов, применявших препарат Визомитин, наблюдалось транзитное увеличение размеров клеток поверхностного эпителия, что, возможно, связано с запуском компенсаторного защитного механизма клеток, однако данный эффект требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ПДТФ на структуры глазной поверхности даже при кратковременном его применении за счет его кератопротекторного и противовоспалительного действия.



Поступила / Received 01.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2020

Принята в печать / Accepted 16.12.2020

Список литературы

- Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
- Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi:10.3109/02713683.2012.757323.
- Lee J.E., Kim N.M., Yang J.W., Kim S.J., Lee J.S., Lee J.E. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(1):46–51. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303742.
- Iester M., Orsoni G.J., Gamba G., Taffara M., Mangiafico P., Giuffrida S., Rolando M. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond).* 2000;14(6):892–898. doi: 10.1038/eye.2000.244.
- Messmer E.M., Bulgen M., Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol.* 2010;45:129–138. doi: 10.1159/000315026.
- Brzheskiy V.V., Efimova E.L., Vorontsova T.N., Alekseev V.N., Gusarevich O.G., Shaidurova K.N. 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. *Adv Ther.* 2015;32(12):1263–1279. doi: 10.1007/s12325-015-0273-6.
- Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi: 10.3109/02713683.2012.757323.
- Report of the 2007 International Dry Eye WorkShop (DEWS) Glossary. *Ocul Surf.* 2007;5(2):73–74. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70080-0.
- Емелина В.Г., Линник Е.А., Колединцев М.Н., Майчук Н.В. Возможности ранней диагностики и прогноза развития «сухого глаза» при контактной коррекции. Новые технологии в лечении заболеваний роговицы. В: Тахчиди Х.П. (ред.). Федоровские чтения – 2004: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в лечении заболеваний роговицы», Москва, 25–26 июня 2004 г. М.: ГУ МНТК «Микрохирургия глаза»; 2004. С. 679–682.
- Yeh S., Song X.J., Farley W., Li D.Q., Stern M.E., Pflugfelder S.C. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):124–129. doi: 10.1167/iov.02-0581.
- Iaccheri B., Torroni G., Cagini C., Fiore T., Cerquaglia A., Lupidi M. et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond).* 2017;31(5):788–794. doi: 10.1038/eye.2017.3.
- Шешенко О.Н., Митичкина И.С. Качественная характеристика слезы у больных после удаления слезной железы. *Офтальмологические ведомости.* 2013;(6)4:46–50. doi: 10.17816/OV2013446-50.
- Гилязова И.И., Бабушкин А.Э. Результаты исследования осмолярности слезы при различной гипотензивной терапии глаукомы. *Точка зрения. Восток-Запад.* 2014;(2):37–38. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?15115>.
- Bron A.J., Tiffany J.M., Yokoi N., Gouveia M.S. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumption. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(1):1087–1095. doi: 10.1007/978-1-4615-0717-8_153.
- Tomlinson A., Khanal S., Ramaesh K., Diaper C., McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309–4315. doi: 10.1167/iov.05-1504.

References

- Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
- Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi:10.3109/02713683.2012.757323.
- Lee J.E., Kim N.M., Yang J.W., Kim S.J., Lee J.S., Lee J.E. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(1):46–51. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303742.
- Iester M., Orsoni G.J., Gamba G., Taffara M., Mangiafico P., Giuffrida S., Rolando M. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond).* 2000;14(6):892–898. doi: 10.1038/eye.2000.244.
- Messmer E.M., Bulgen M., Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol.* 2010;45:129–138. doi: 10.1159/000315026.
- Brzheskiy V.V., Efimova E.L., Vorontsova T.N., Alekseev V.N., Gusarevich O.G., Shaidurova K.N. 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. *Adv Ther.* 2015;32(12):1263–1279. doi: 10.1007/s12325-015-0273-6.
- Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi: 10.3109/02713683.2012.757323.
- Report of the 2007 International Dry Eye WorkShop (DEWS) Glossary. *Ocul Surf.* 2007;5(2):73–74. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70080-0.
- Emelina V.G., Linnik E.A., Koledintsev M.N., Maychuk N.V. Possibilities for early diagnosis and prognosis of «dry eye» in contact correction. New technologies in the treatment of corneal diseases. In: Takhchidi H.P. (ed.). Fedorov readings – 2004: materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation «New technologies in the treatment of corneal diseases», Moscow, June 25–26, 2004. Moscow: State Institution MNTK «Eye Microsurgery»; 2004. pp. 679–682. (In Russ.)
- Yeh S., Song X.J., Farley W., Li D.Q., Stern M.E., Pflugfelder S.C. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):124–129. doi: 10.1167/iov.02-0581.
- Iaccheri B., Torroni G., Cagini C., Fiore T., Cerquaglia A., Lupidi M. et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond).* 2017;31(5):788–794. doi: 10.1038/eye.2017.3.
- Steshenko O.N., Mitichkina T.S. The tear fluid qualitative characterization in patients after lacrimal gland excision. *Oftalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2013;(6)4:46–50. (In Russ.) doi: 10.17816/OV2013446-50.
- Gilyazova I.I., Babushkin A.Eh. Tear osmolarity results for different hypotensive glaucoma therapies. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad = Point of View. East – West.* 2014;(2):37–38. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?15115>.
- Bron A.J., Tiffany J.M., Yokoi N., Gouveia M.S. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumption. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(1):1087–1095. doi: 10.1007/978-1-4615-0717-8_153.
- Tomlinson A., Khanal S., Ramaesh K., Diaper C., McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309–4315. doi: 10.1167/iov.05-1504.

Информация об авторах:

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; e-mail: safotat@mail.ru

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Зайцева Галина Валерьевна, младший научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Safonova, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lacrimal System Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: safotat@mail.ru

Zoya V. Surnina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Refractive Disorders, Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Galina V. Zaitseva, Junior Researcher of the Department of Lacrimal System Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: privezentseva.galya@mail.ru