

**АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И  
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-  
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»**

*На правах рукописи*

**Дашина Вера Викторовна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ  
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ КАТАРАКТЫ  
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ВИТРЕКТОМИИ  
ПО ПОВОДУ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ**

14.01.07 – Глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

А.В.Мальшев

Москва - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СНИЖЕНИЯ<br/>РИСКА РАЗВИТИЯ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ ОПЕРИРОВАННЫХ<br/>ПО ПОВОДУ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ (обзор литературы)....</b>                   | <b>11</b> |
| 1.1. Общая характеристика диагностики и лечения эпиретинальной мембраны на современном этапе развития офтальмологической практики.....  | 11        |
| 1.2. Роль окислительно-восстановительных процессов в механизме образования катаракты после выполнения витрэктомии.....  | 17        |
| 1.3. Краткий анализ основных средств повышения антиоксидантной защиты глаза.....  | 22        |
| 1.4. Анализ применения митохондриально-направленных антиоксидантов в современной медицинской и офтальмологической практике.....   | 25        |
| <b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>  | <b>32</b> |
| 2.1. Общая характеристика пациентов и методика проведения исследования.....   | 32        |
| 2.2. Методика проведения витрэктомии и применения лекарственных средств..   | 35        |
| 2.3. Методики комплексного обследования функционального состояния зрительного анализатора, определения показателей антиоксидантной защиты и статистической обработки эмпирических данных..... | 39        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>  | <b>49</b>  |
| 3.1. Результаты исследования частоты возникновения катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны.....  | 49         |
| 3.2. Результаты сравнительной оценки клинической эффективности применения различных медикаментозных методов профилактики катаракты после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны.....              | 56         |
| 3.3. Общие закономерности клинической эффективности применения митохондриально-направленных антиоксидантов в целях профилактики катарактогенеза после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны..... | 77         |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>  | <b>80</b>  |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>  | <b>90</b>  |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>   | <b>92</b>  |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>   | <b>93</b>  |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>   | <b>95</b>  |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>  | <b>113</b> |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность и степень разработанности темы**

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты выявления эпиретинальной мембраны (ЭРМ). Причиной этого является как увеличение средней продолжительности жизни населения, так и улучшение качества диагностики в офтальмологии. Этиология процесса связана с нарушением кровоснабжения центральных отделов сетчатки, что приводит к возникновению сухой формы возрастной макулодистрофии и одного из вариантов ее течения эпиретинального фиброза - замещения соединительной тканью задней гиалоидной мембраны стекловидного тела. Анализ литературных данных указывает, что частота распространения ЭРМ у пациентов старше 70 лет составляет 6,0-11,8%, достигая 15%. Ведущей формой ЭРМ является идиопатическая. Так же диагностируется ЭРМ травматической, сосудистой и воспалительной этиологии. Необходимо подчеркнуть, что ЭРМ является причиной инвалидности по зрению у 1-2% пациентов (Горшков И.М. с соавт., 2016, Бикбов М.М. с соавт., 2014).

Хирургический способ лечения пациентов с ЭРМ является основным, так как пока ещё не существует более результативных методов, вызывающих на этапах формирования идиопатической ЭРМ антипролиферативный и антиконстриктивный эффекты (Rahman R., 2014).

Одним из ведущих послеоперационных осложнений является развитие катаракты, прогрессирование которой определяется не столько тяжестью основного витреоретинального заболевания, сколько выраженностью местных нарушений в системе свободнорадикального окисления до операции и в послеоперационном периоде (Малышев А.В. с соавт., 2015).

На начальных этапах развития витреоретинальной хирургии основное внимание уделялось совершенствованию методов техники оперативного вмешательства с внедрением микроинвазивных инструментов, позволяющих минимизировать риск операционной травмы (Алпатов С.А., 2011). Следующим этапом признается применение интраоперационной антиоксидантной терапии.

Установлено, что интраоперационное введение ирригационного раствора «BSS-Плюс», обогащенного антиоксидантом глутатионом, обеспечивает существенное снижение выраженности окислительного стресса и является действенным методом профилактики катарактогенеза (Анисимова С.А., 2010). Анализ литературных данных указывает на следующие методики восстановительного лечения после выполненного хирургического вмешательства, направленные на снижение риска развития катаракты в послеоперационном периоде: микроимпульсная лазерная терапия, физиотерапевтическое воздействие, применение антиоксидантной терапии и витаминотерапии (Столяренко Г.Е., 2010; Тахчиди Х.П., 2011; Шишкин М.М., 2011).

Кроме того с целью достижения наилучшего результата по зрению предпринимались интравитреальное введение ранибизумаба, триамцинолона ацетонида, системное использование преднизолона, лазеркоагуляция по типу «решетки», практическое применение которых далеко не всегда приводит к желаемому анатомическому и функциональному результату после хирургического вмешательства (Балашевич Л.И. 2005, Bringmann A. 2009).

В настоящее время одним из ведущих направлений снижения вероятности развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ, признается применение в послеоперационном периоде антиоксидантной терапии. Проведенный анализ литературы указывает на использование с этой целью нейропротекторной терапии (препараты метилэтилпиридинол (Эмоксипин), комплекса водорастворимых полипептидных фракций (Ретиналамин)), нейрососудистой терапии (препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат «Мексидол»), концентратов биологически активных веществ (препараты Гинкго двулопастного листьев экстракт (Танакан) и др.. В то же время, по мнению ряда авторов, указанные выше препараты обладают лишь ограниченной эффективностью в антиоксидантной терапии, наравне с традиционно используемой терапией катаракты (Шишкин М.М. 2011, Kumagai K. 2012), что определяет необходимость разработки новых направлений коррекции

окислительного стресса, одним из которых признаётся использование митохондриально-направленных антиоксидантов (МНА) (Скулачев В.П., 2013).

В настоящее время единственным зарегистрированным (регистрационный номер ЛП 001355-13121, Код АТХ - S01XA), в Российской Федерации лекарственным средством МНА, применяемым в офтальмологической практике, прерывающий «порочный круг» перекисного окисления в митохондриях (Skulachev V.P. 2012), является препарат пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид («Визомитин»). Проведенный анализ литературы указывает лишь на единичные исследования оценки эффективности данного препарата для замедления прогрессирования возрастной катаракты (Еричев Е.П. с соавт., 2016), свидетельствующие об изменении после 6 месяцев лечения АОА слезной жидкости в группе пациентов, применявших «Визомитин», в отличие от группы плацебо.

Применительно к целевым установкам настоящей работы, изложенные результаты обосновывают актуальность проведения исследований, направленных на оценку эффективности применения препаратов МНА в целях снижения вероятности развития катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ. В доступной отечественной и зарубежной литературе мы не нашли работ, сравнивающих эффективность применения нескольких различных официальных антиоксидантных препаратов, в том числе митохондриально-направленных (МНА), на степень развития помутнений хрусталика после витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны с целью отсрочки хирургического вмешательства. Этим обуславливается целесообразность проведения настоящего исследования.

**Цель работы** - оценить эффективность применения митохондриально-направленных антиоксидантов с целью снижения вероятности развития катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны на основе комплексного многомерного анализа офтальмологических, биохимических и анкетно-субъективных показателей зрительной системы.

### **Основные задачи работы:**

1. Исследовать в течение 12 месяцев частоту возникновения катаракты у пациентов, которым после проведения операции витрэктомии по поводу ЭРМ не назначались антиоксидантные готовые лекарственные средства (ГЛС), и определить взаимосвязь объективных офтальмологических клинико-функциональных, биохимических и субъективных показателей зрительной системы с выраженностью процесса катарактогенеза.

2. Оценить вероятность возникновения катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ в зависимости от назначения с профилактической целью медикаментозной терапии митохондриально-ориентированным препаратом (Визомитин) и лекарственными препаратами иной антиоксидантной направленности (Офтан Катахром, Эмоксипин).

3. Провести анализ изменений биохимических показателей окислительного стресса в слезной жидкости у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ при длительном применении лекарственных препаратов Визомитин, Офтан Катахром, Эмоксипин.

4. Выявить корреляционные связи изученных показателей с клиническими проявлениями, оценить их многомерность, статистическую значимость и обоснованность различий при применении митохондриально-ориентированного препарата (Визомитин) и лекарственных препаратов иной антиоксидантной направленности (Офтан Катахром, Эмоксипин).

### **Научная новизна работы**

Данные, полученные в рамках работы, основываются на применении современных клинико-лабораторных методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, являются новыми и актуальными. Результаты комплексной оценки исследования эффективности применения официальных антиоксидантных ГЛС в целях снижения вероятности развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ доказываются статистическим комплексным многомерным корреляционным анализом (множественный

коэффициент корреляции 0,850470) и могут быть отнесены к методам доказательной медицины. Установлено, что наиболее информативными параметрами зрительной системы, определяющими показатель развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ являются МКОЗ, КАЗ, АОА, СОД и КЖ. Впервые доказано, что с целью отсрочки хирургического вмешательства назначение таких лекарственных препаратов антиоксидантного действия, как Офтан-Катахром, Эмоксипин, Визомитин пациентам после витрэктомии, может рассматриваться в клинической практике как важнейший профилактический фактор терапевтического влияния на развитие катаракты с преимуществом митохондриально-ориентированных антиоксидантов.

### **Теоретическая значимость работы**

Теоретически обоснованы и подтверждены ( $p < 0,001$ ) наиболее информативные параметры, определяющие показатель развития катаракты после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ, которые следует в первую очередь учитывать при оценке дальнейшего возможного прогрессирования катаракты (КЖ, СОД, МКОЗ, АОА, КАЗ), а совокупность маркеров (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, АОА, СОД, ГП, ТБК-АП, КАЗ, КЖ) позволяет обозначить их как комплекс диагностических критериев развития катаракты и оценки эффективности применения изучаемых лекарственных средств. Достоверные комплексные статистические доказательства преимущества митохондриально-ориентированного препарата Визомитин по снижению ПРК перед препаратами другой антиокислительной направленности (Офтан Катахром, Эмоксипин) могут являться основанием для дальнейшего изучения решения проблемы окислительного стресса в тканях глаза на субклеточном уровне.

### **Практическая значимость работы**

Разработаны предложения о рекомендациях практикующим врачам офтальмологам по практическому использованию официальных антиоксидантных средств с целью профилактики катаракты и отсрочки хирургического вмешательства у пациентов в течение полугода после витрэктомии по поводу ЭРМ. Изменение уровня всех показателей (МКОЗ, ТЦЗС,



КЧСМ, АОА, СОД, ГП, ТБК-АП, КАЗ, КЖ) как синдромокомплекса проявляется на раннем этапе после витрэктомии по поводу ЭРМ и, следовательно, может служить достоверным прогностическим инструментом клинического понимания последующего развития катаракты и в связи с этим принятия своевременного решения о тактике её хирургического лечения.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой работы явился многомерный комплексный статистический подход к оценке риска развития катаракты в послеоперационном периоде при хирургическом лечении ЭРМ, основанный на анализе клинических, биохимических и субъективных показателей.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Операция витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны (ЭРМ) является пусковым звеном оксидативного стресса и провоцирующим фактором риска развития катаракты в первые 12 месяцев после проведения вмешательства, что доказывается данными дискриминантного анализа ( $p < 0,001$ ) и связано с биохимическими показателями окислительного стресса в слезной жидкости.

2. Профилактикой формирования катаракты после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны (ЭРМ) являются раннее назначение и длительное (не менее полугода) местное применение антиоксидантных препаратов. По критериям снижения вероятности возникновения и выраженности помутнения хрусталика, повышения клинико-функциональных показателей зрительной системы в сравнении с применением метилэтилпиридинола (Эмоксипин) и комплекса аденозин-никотиномид-цитохом С (Офтан-Катахром), наибольшей эффективностью обладает митохондриально-направленный антиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (Визомитин), что статистически ( $p < 0,001$ ) подтверждается многомерным корреляционным анализом.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, постановкой

корректной цели и задачи исследования, использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования и современного статистического программного обеспечения для обработки результатов исследования.

### **Апробация и публикация материалов исследования**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международной конференции «Инновационная офтальмология» (Сочи, 2014), конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2015), научно-практической конференции «Повреждения органа зрения» (Краснодар, 2016,2017), Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2017).

Материалы диссертации представлены в 10 печатных работах, из них 5 - в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Внедрение работы**

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», внедряются в клиническую практику офтальмологического отделения ГБУЗ «НИИ Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В.Очаповского» МЗ Краснодарского края, муниципальных учреждений здравоохранения Краснодарского края.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части (глав «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 16 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками. Список литературы включает в себя 159 источников, из них 104 отечественных и 55 иностранных авторов.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ (обзор литературы)

#### 1.1. Общая характеристика диагностики и лечения эпиретинальной мембраны на современном этапе развития офтальмологической практики

На сегодняшний день выявляется устойчивая тенденция к распространению частоты встречаемости пациентов с эпиретинальной мембраной (ЭРМ). Это определяется особенностями этиологии заболевания, часто развивающегося без сопутствующей глазной патологии в виде «идиопатической» формы или на фоне глазных заболеваний и состояний в результате проникающих ранений глаза, регматогенной отслойки сетчатки, ретинальной сосудистой патологии, воспалительных заболеваний и т.д. [11,17,53,126]. Анализ литературных данных указывает, что частота распространения ЭРМ составляет 6,0-11,8%, достигая 15% у пациентов старше 70 лет. Кроме того, следует отметить примерно одинаковую распространенность заболевания по гендерному признаку, а также достаточно высокую (до 31%) вероятность развития ЭРМ на парном глазу. Особо необходимо подчеркнуть, что ЭРМ являются причиной инвалидности по зрению у 1-2% пациентов [46,90,110,142].

Согласно общепринятой классификации F.Gass (цит.по 137] выделяются 3 (три) степени ЭРМ, отличающиеся достаточно характерными признаками поражения сетчатой оболочки глаза – «целлофановая» макулопатия, характеризующаяся прозрачной мембраной без деформации сетчатки; «целлофановая» макулопатия со сморщиванием, характеризующаяся тем, что по мере прогрессирования заболевания сокращение мембраны приводит к неравномерной складчатости внутренних слоев сетчатки; преретинальный макулярный фиброз, характеризующийся толстыми и распространенными непрозрачными мембранами, затеняющими сосуды сетчатки.

В плане диагностики необходимо отметить, что прогрессирование симптомов у пациентов с диагнозом ЭРМ зависит от толщины мембраны, степени деформации сетчатки, места её сморщивания, наличия или отсутствия отслойки или отёка макулярной зоны. Диапазон клинических проявлений ЭРМ может варьировать от полного отсутствия симптомов (на ранних стадиях) до выраженного снижения зрения. В случае прогрессирования эпиретинальной мембраны наиболее частым симптомом является мягкое искажение предметов, что не всегда замечается самим пациентом. Острота зрения более 0,3 сохраняется в 78-85% случаев, из них у 56-67% пациентов - выше 0,5 и только у 2-5% случаев наблюдается снижение остроты зрения до 0,1 [90].

При наличии в макулярной области визуализированного неправильного светового рефлекса, обусловленного ЭРМ, у пациента субъективная симптоматика может отсутствовать. Тонкие мембраны, известные как «целлофановая макулопатия» из-за целлофаноподобного отблеска от внутренней поверхности сетчатки, обнаруживаются только при тщательном офтальмологическом осмотре. В случае, когда мембрана становится более плотной и сократимой, может формироваться складчатость внутренней пограничной мембраны с дополнительным тракционным воздействием на подлежащую сетчатку. Радиальная от центра ЭРМ тракционная деформация образует складки сетчатки, что проявляется в жалобах на искажение предметов. Эктопия фовеа, являющаяся причиной появления диплопии, может проявиться в случаях, когда мембрана центрирована дистальнее макулы. Гораздо реже ЭРМ приводит к появлению точечных геморрагий, возникающих во внутренних слоях сетчатки, сочетающихся с микроаневризмами или расширением капилляров. Обычно это наблюдается при длительносуществующих идиопатических ЭРМ. Тракции в этом случае приводят к блокаде аксоплазматического тока, что вызывает образование ватообразных экссудатов. Обычно через несколько дней после удаления ЭРМ зоны побеления самостоятельно разрешаются. Если ЭРМ сокращается по направлению от центра фовеа, то происходит углубление фовеальной ямки, фовеолярный рефлекс становится темно-красным, что создаёт

ошибочное впечатление полного макулярного разрыва или псевдоразрыва (8-20% в глазах с ЭРМ). Кроме того, образующиеся интравитреальные кисты, принимаемые за псевдоразрывы (в глазах с интенсивным сосудистым ликедежем и макулярным отеком под ЭРМ) или множественные дегисценции, могут придавать макуле вид «швейцарского сыра» [17,35,69,126].

В прогностическом плане следует выделить отмеченную в литературе тенденцию к более широкому применению опросников, направленных на оценку качества жизни (КЖ) пациента. Данное положение связано с тем, что несмотря на относительно небольшой период активного использования в медицинской практике, определение КЖ приобретает все более широкое распространение, так как полученные при исследовании результаты в совокупности с данными традиционного офтальмологического обследования расцениваются как важный критерий оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных с нарушением зрительных функций [19,26,29,74,31,41,52,82]. К настоящему моменту накоплен достаточно большой объем данных, касающихся показателя КЖ при катаракте [105,125,143,153,157], глаукоме [120,133,148], рефракционной хирургии [1,70,98,104,117,140,141]. В практике отечественной витреоретинальной хирургии по данным литературы апробированы и используются различные варианты опросных листов КЖ, связанных с зрительными функциями: русифицированный адаптированный вариант опросника «VFQ-25» [53], оригинальный опросник «КЖ-9» (на основе принципов создания теста «VF-14» [9] и оригинальный опросник «КЖ-20» [61].

Определенный объем научных исследований КЖ выполнен в направлении витреоретинальной хирургии. При этом некоторые авторы указывают на то, что операции на сетчатке и стекловидном теле в наибольшей степени влияют на КЖ пациента, что подтверждается более высоким уровнем психофизического комфорта пациентов в послеоперационном периоде [174].

Хирургический способ лечения пациентов с ЭРМ является основным, так как пока ещё не существует более результативных методов, вызывающих на этапах формирования идиопатической ЭРМ антипролиферативный и

антиконстриктивный эффекты [142,158]. Стандартная техника оперативных вмешательств при ЭРМ, сложившаяся к настоящему времени, предусматривает использование классического трехпортового входа в полость глаза, удаление стекловидного тела, отделение задней гиалоидной мембраны, окраску внутренней пограничной мембраны красителями, зачастую токсичными для сетчатки, высушивание и заполнение полости глаза воздухом или газом [3,56,91,99]. При этом анализ литературных данных указывает на следующие этапы совершенствования хирургического вмешательства по поводу ЭРМ. На начальных этапах развития витреоретинальной хирургии основное внимание уделялось разработке улучшенных методов собственно техники оперативного вмешательства.

Современный этап развития офтальмологической практики с постоянным расширением медицинских показаний к офтальмохирургии в связи с внедрением и применением микроинвазивных инструментов, позволяющих минимизировать риск хирургического вмешательства, рассматривает витрэктомию в качестве одной из самых динамично развивающихся областей [3,71,44,91,95,146,150,158].

Следующим этапом повышения клинической эффективности проведения витрэктомии по поводу ЭРМ признается внедрение интраоперационной антиоксидантной терапии. Данное положение связано с мнением ряда авторов, определяющих проведение витрэктомии в качестве ведущего фактора риска развития окислительного стресса в результате истощения клеточной защитной антиоксидантной системы и увеличение в плазме, мембранах и клетках количества свободных радикалов [103,116,128,135,169]. В этой связи следует подчеркнуть выполненный комплекс исследований отечественными авторами, результаты которых показали, что интраоперационное введение антиоксидантов в процессе различных видов витреоретинального хирургического вмешательства (отслойка сетчатки, гемофтальм, ЭРМ, макулярное отверстие и помутнение стекловидного тела) обеспечивает (по сравнению с пациентами, применявшими антиоксиданты в послеоперационном периоде и пациентами контрольной группы) более выраженную, статистически значимую положительную динамику

максимально корригированной остроты зрения вдаль и функционального состояния зрительного анализатора, по биохимическим, микроциркуляторным, микрососудистым, биохимическим и электрофизиологическим показателям, а также «качества жизни» пациента [48,49,51].

В ходе дальнейшего развития данного направления было установлено, что по сравнению с приёмом в послеоперационном периоде пероральных антиоксидантных препаратов, интраоперационная антиоксидантная терапия ирригационным раствором «BSS-Плюс», обогащенного глутатионом, значительно уменьшает проявления окислительного стресса после витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны (ЭРМ) и приводит к более высоким клинко-функциональным результатам, подтверждаемым соответствующей динамикой биохимических показателей местной антиоксидантной защиты.

Наряду с этим, интраоперационное применение «BSS» с антиоксидантом (окисленным глутатионом) является действенным методом профилактики катарактогенеза [5,20,69,57]. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о практической целесообразности применения интраоперационной оксидантной терапии.

После операции витрэктомии при электроретинографическом исследовании макулы нередко могут выявляться изменения, свидетельствующие о незавершённости процессов морфологического и функционального восстановления центральной зоны сетчатки. Пациент субъективно может быть неудовлетворён результатом операции, предъявляя жалобы на «расплывчатость» предметов, несмотря на объективно высокую остроту зрения [115].

Поэтому важным этапом повышения клинической эффективности после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ также является выбор методики восстановительного лечения. Причины отсутствия функционального успеха по восстановлению зрения после операции до сих пор остаются недостаточно изученными в полной мере.

На результат может повлиять выполняемое оперативное вмешательство, так как во время удаления ЭРМ сетчатка подвергается значительным механическим

тракциям [108,113]. Необходимо учитывать, что однажды нарушенная структура наружных и внутренних слоев сетчатки редко возвращается к норме даже после операции, обуславливая плохой прогноз в отношении зрительных функций [115].

Выявлена прямая зависимость функционального результата между предоперационным состоянием сетчатки и своевременностью оказания хирургического вмешательства [106]. Своевременное оперативное вмешательство нацелено на предотвращение дальнейшего повреждения фоторецепторов и достижения более высоких функциональных результатов лечения, так как длительные тракции на макулу со стороны ЭРМ, приводят к необратимой потере фоторецепторов, нарушению их взаимного расположения и функции [137].

Для улучшения зрительных функций и функционального результата у пациентов после витрэктомии по поводу ЭРМ использовались разнообразные методики воздействия (интравитреальное введение ранибизумаба, триамцинолона ацетонида, системное использование преднизолона), практическое применение которых не всегда позволяют достичь желаемых анатомических и функциональных показателей после операции [110,122,156]. Несмотря на остающийся неясным механизм противоотечного действия, для устранения макулярного отека высокоэффективно применяется лазеркоагуляция по типу «решетки». Применение этой методики ограничивается возможными осложнениями в виде появления положительных скотом в центральном поле зрения, а также может приводить к развитию обширных фокусов атрофии пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя [10,109,144], значительно затрудняющих тонкую зрительную работу. Поэтому чаще применяется медицинская лазерная техника, способная к генерации сверхкоротких (низкоэнергетическое лазерное воздействие) импульсов. Субпороговая микроимпульсная лазерная терапия расценивается как новое направление в лазерной хирургии, при которой тепловое повреждение ограничивается только клетками пигментного эпителия сетчатки с незначительным воздействием на фоторецепторы и хориокапиллярис [123,159].



Низкоэнергетическое лазерное излучение, достоинством которого являются сочетание специфичности, адекватность и возможность дозированного предъявления стимула допороговой величины, а также широкие возможности индивидуализации воздействия [64,71] также эффективно, как и назначение магнитотерапии, улучшающие трофику тканей.

В офтальмологии также эффективно применяется комплексный полипептид в готовой лекарственной форме «Ретиналамин», оказывающий на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки стимулирующее действие, способствующий улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, ускоряющий восстановление световой чувствительности сетчатки [23,25,79]. В комплексной терапии дистрофических изменений сетчатки доказана целесообразность применения препаратов с повышенным содержанием антоцианозидов черники [7,65,89].

Ряд авторов для реабилитации пациентов с сухой формой макулодистрофии после витрэктомии по поводу ЭРМ применяет разнонаправленные комбинированные методики комплексного низкоэнергетического лазерного излучения, магнитотерапии в сочетании с полипептидными комплексами антоцианозидов черники, что подтверждается положительной статистически значимой динамикой клинико-функциональных и гемодинамических показателей зрительной системы после курса лечебно-восстановительных мероприятий, обеспечивает выраженное повышение уровня функционирования нейрозрительной системы и качества жизни пациента [21,70,62]. Однако, изложенные по данным литературы выше методы повышения клинической эффективности проведения витрэктомии по поводу ЭРМ далеко не всегда могут удовлетворить и врача, и пациента.

## **1.2. Роль окислительно-восстановительных процессов в механизме образования катаракты после выполнения витрэктомии**

Роль повышенного образования свободных радикалов (СР) в настоящее время доказана в патогенезе множества заболеваний и патологических состояний органа зрения, которые могут возникать как при неблагоприятном воздействии

внешней среды, так и в процессе старения организма. С активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) связывают развитие возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, катаракты, псевдоэкзофолиативного синдрома, диабетической ретинопатии, увеитов, ишемического поражения зрительного нерва, гемофтальма [8,13,33,43,63,101].

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) и гомеостатическое равновесие клеток, тканей, органов и в целом аэробного организма управляются системой антиоксидантной защиты и осуществляются на молекулярном уровне. В системе антиоксидантной защиты выделяются ферментативные и неферментативные антиоксиданты (антиокислители), обладающие способностью влиять на реакции окисления органических соединений. Наиболее изученными ферментативными антиоксидантами, применительно к органу зрения, являются трансферазы, супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), каталаза. Природные или синтетические вещества, отнесённые к антиоксидантам, являются ингибиторами окисления. В научной литературе отражено, что ферментативные антиоксиданты проявляют наибольшую активность в тех структурах глаза, которые подвергаются интенсивному воздействию кислорода в обычных условиях [40,45,67,97,102,114].

Супероксиддисмутаза (обнаруживается в эпителии и эндотелии роговицы, эндотелии радужки, эпителии цилиарного тела и хрусталика, пигментном эпителии и внутренних слоях сетчатки) является одним из самых активных ферментов тканей глаза.

Глутатионпероксидаза (локализуется преимущественно в эпителии и эндотелии роговицы, хориоидее, внутреннем сегменте фоторецепторного слоя и ретинальном пигментном эпителии), окисляясь, восстанавливает перекись путем переноса водорода от глутатиона и превращается в глутатиондисульфид. Система глутатиона, включая глутатионпероксидазу, также является одним из основных факторов антиоксидантной защиты, как в естественных условиях, так и при повышенном образовании СР [43,109,122].

По клиническим наблюдениям после операций витрэктомии с относительно высокой частотой в дальнейшем могут развиваться помутнения хрусталика. В классических патофизиологических исследованиях, объясняющих этот факт на молекулярном уровне (большинство, датируются концом XX века), описывается, что проведение витрэктомии приводит к резкому, превышающие нормальные показатели в 2-3 раза ( $p < 0,05$ ), увеличению напряжения кислорода в хрусталике глаза и длительному периоду (до 8 недель) восстановления до нормального уровня [93]. В различных структурах интактного глаза напряжение кислорода определяется как максимальное в области сетчатки и минимальное (практически одинаковое) в ядре хрусталика и в витреальной полости. Предполагается, что в геле стекловидного (СТ) поддерживается адекватная концентрация аскорбата в присутствии ионов железа, чем компенсируется воздействие активных форм кислорода на хрусталик. Витрэктомия и другие процессы дегенерации стекловидного тела (СТ) ускоряют воздействие кислорода на хрусталик, тем самым способствуя развитию катаракты [93,145].

Представляют интерес результаты экспериментального (на кроликах) исследования, выполненного с целью оценки изменения хрусталика при проведении витрэктомии. Авторы исследования выявили снижение активности каталазы, глутатион-редуктазы в хрусталике, обосновав эффективность назначения антиоксиданта N-ацетилцистеина, поскольку хрусталики сохраняли свою прозрачность, а снижение активности ферментов было не столь значительным по сравнению с группой контроля [124].

В альтернативном эксперименте на кроликах оценивалась активность показателей СРО после операции витрэктомии. По сравнению с группой, получавшей перорально антиоксидантные препараты группы флавоноидов, при наличии достоверной разницы, в тканях сетчатки и хрусталика выявлялась активация процессов СРО, характеризующаяся повышением концентрации уровня малонового диальдегида (МДА). Кроме того, при интраоперационном применении сбалансированного солевого раствора (BSS) с антиоксидантом (окисленным глутатионом) в сетчатке наблюдалось уменьшение концентрации

МДА, которое сохранялось максимально выраженным в отдаленные сроки (через 48 часов) после оперативного вмешательства [119]. Концентрация антиоксидантов в сетчатке после проведения витрэктомии зависит от вида введенного тампонирующего вещества (силиконовое масло, фторированное силиконовое масло или перфторорганические соединения) [76], поэтому поиск безопасных и эффективных, в том числе с антиоксидантной целью, тампонирующих составов для проведения тампонады витреальной полости является актуальным.

Следует особо отметить, что в литературе присутствует ряд комплексных исследований лечения пациентов с разнообразной витреоретинальной патологией, направленных на оценку состояния общей и местной антиоксидантной защиты. В одном из них у пациентов с периферической витреохориоретинальной дистрофией и оперированной отслойкой сетчатки (ОС) выявлено выраженное (в среднем на 35%) снижение антиоксидантной активности (АОА) слезы в отличие от показателя СРО и антиоксидантной защиты в сыворотке крови, которые достоверно не изменились, что может, по мнению авторов, указывать на локальный характер. При назначении флавоноидных антиоксидантов наблюдалось снижение уровней продуктов СРО и увеличение АОА в слезе и сыворотке крови, оцениваемые как положительная динамика биохимических показателей в сочетании с улучшением зрительных функций, в том числе и у пациентов с витрэктомией по поводу ОС [72].

В рамках других исследований, касающихся взаимосвязи вероятности развития катаракты в зависимости от уровня антиоксидантной защиты, вида и тяжести витреоретинальной патологии, был разработан специальный показатель в виде коэффициента антиоксидантной защиты (КАЗ), определяющийся соотношением уровня АОА ( $\mu\text{моль аскорбата/л}$ ) в слезной жидкости к концентрации продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП,  $\text{мкмоль/мл}$ ). Определены показатели нормы КАЗ, варьирующиеся в интервале от 140 до 270. При этом КАЗ у больных с ЭРМ и гемофтальмом, составлял менее 60, а степень последующего возможного прогрессирования катаракты определялась не столько тяжестью основного витреоретинального

заболевания, сколько выраженностью местных нарушений в системе свободнорадикального окисления до операции и в послеоперационном периоде [14,15,50, 53,57].

В рамках альтернативных исследований было определено, что формирование ЭРМ сопровождается активацией местных процессов СРО, не изменяющих и не влияющих на общие показатели антиоксидантной системы организма в целом. Через неделю после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ авторами выявлено повышение показателей ТБК-АП, АОА и супероксиддисмутазы (СОД), что связывается с возникновением окислительного стресса. Было также научно подтверждено, что интраоперационное применение «BSS» с антиоксидантом (окисленным глутатионом) является действенным методом профилактики катарактогенеза.

Следует также отметить установленный факт уменьшения активности СРО в стекловидном теле и сетчатке после операции по удалению катаракты, причем эти изменения не зависели от процесса имплантации ИОЛ [135]. Наряду с этим, активные формы кислорода рассматриваются как доминирующий фактор катарактогенеза после операции витрэктомии.

В заключение данного раздела следует подчеркнуть, что в иерархической совокупности защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание в гомеостатическом равновесии реакций организма даже при возникновении ишемии и стресса, определяемой как физиологическая антиоксидантная система (АОС) и противостоящей окислительному стрессу, эволюционно предусмотрены внутриклеточные антиокислительные ферментные и неферментные системы, обезвреживающие активные формы кислорода (АФК), основными представителями которых в настоящее время считаются супероксидный анион-радикал (супероксид-анион), гидроксильный радикал, пергидроксильный радикал, перекись водорода, синглетный кислород, высокая реакционная способность которых обусловлена дополнительной валентностью (наличие одного или нескольких неспаренных электронов на внешней орбитали), или вторичные продукты, образующиеся при

взаимодействии перечисленных соединений с органическими субстратами. Важно отметить, что к настоящему моменту практически установлена взаимосвязь между степенью прогрессирования катаракты и выраженностью местных нарушений в системе свободнорадикального окисления до операции и в послеоперационном периоде.

Известно, что основной пул свободных радикалов как в физиологических условиях, так и при многих патологических состояниях генерируется клеточными митохондриями, которые являются одним из важных мест образования свободных радикалов – активных форм кислорода (АФК).

В настоящее время единственным зарегистрированным в Российской Федерации лекарственным средством МНА, применяемым в офтальмологической практике, является препарат «Визомитин» (в каплях с содержанием антиоксиданта SkQ1), прерывающего «порочный круг» перекисного окисления в митохондриях.

### **1.3. Краткий анализ основных средств повышения антиоксидантной защиты глаза**

К настоящему моменту в научной медицинской литературе накоплен большой объем исследований, направленных на разработку и оценку эффективности применения лекарственных и прочих средств с целью повышения антиоксидантной защиты глаза. В общем виде следует отметить следующие конкретные разработки.

Препарат «Мексидол», доказано обладающий широким спектром фармакологических эффектов (нейропротекторный, ноотропный, противогипоксический, противоишемический, антистрессорный, анксиолитический, противосудорожный, вегетотропный, кардиопротекторный, антиатерогенный, геропротекторный), реализуемых, как минимум, на нейрональном и сосудистом уровнях, применяется в офтальмологической практике для лечения посттравматических процессов, ожогов, заболеваний дегенеративно-дистрофического происхождения, в комплексном лечении острого

посттравматического увеита или заживлении эпителиальной раны роговицы [6,16,58,60].

Лекарственное средство «Танакан» из растительного сырья растения гинкго билоба в качестве стандартизированного экстракта EGb 761 обнаруживает при применении положительные реологический, гемодинамический, метаболический эффекты, так как улучшает клеточный метаболизм за счёт ускорения захвата и утилизации клетками кислорода и глюкозы, повышения аэробного гликолиза и синтеза АТФ. Важнейшим лечебным эффектом препарата является предохранение сетчатки от морфофункционального поражения, вызванного перекисным окислением липидов [85,111,152].

Концентраты экстракта черники отличаются высоким содержанием биофлавоноидного комплекса антоцианозидов (антоцианов) («Стрикс», «Фокус», «Окулист», «Черника форте» и др.). Достоверно установлено, что основными действующими веществами черники являются антоцианозиды, которые поддерживают систему кровообращения, обеспечивая антиоксидантную активность, улучшая микроциркуляцию, участвуя в процессах формирования соединительных тканей. Проведенными ранее исследованиями было определено, что антоцианозиды защищают вены и артерии, стабилизируя фосфолипиды эндотелиальных клеток и стимулируя синтез коллагена и мукополисахаридов, которые придают структурную целостность стенкам кровеносных сосудов. Кроме того, данные биологически активные вещества предупреждают агрегацию и прилипание тромбоцитов к эндотелию. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают способность антоцианозидов, содержащихся в листьях и плодах черники, ускорять регенерацию светочувствительного пигмента – родопсина, улучшать трофику сетчатки глаза, стимулировать ее микроциркуляцию, и восстанавливать тканевые механизмы защиты сетчатки, что позволяет использовать эти препараты при различных заболеваниях сетчатки [2,22,28,37,89,107,118,127]. Следует особо отметить ряд исследований, выполненных отечественными офтальмологами, результаты которых свидетельствуют, что применение экстракта черники приводит к статистически

значимому повышению уровня функционирования зрительного анализатора, что подтверждается положительной динамикой клинических (повышение остроты зрения вдаль), функциональных (повышение глэр-чувствительности, остроты мезопического зрения, снижение порогов яркостной чувствительности) и субъективных (повышение субъективного показателя «качества зрительной жизни», снижение выраженности синдрома зрительной астенопии) показателей зрительной системы [7,66,80].

Принимая во внимание целевые установки настоящей работы, отдельно рассматривается назначение нейропротекторной терапии (НТ). Для этих целей в клинике наиболее часто применяются препараты «Эмоксипин» и «Ретиналамина», при этом согласно результатам специально проведенного электрофизиологического исследования и световой микроскопии ткани сетчатки выраженность нейропротекторного эффекта обоих препаратов практически равнозначна [87]. В общем плане НТ оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению фоторецепторов при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Изложенные эффекты обеспечивают нормализацию проницаемости сосудов, активацию репаративных процессов при заболеваниях и дистрофических поражениях клеток сетчатки и зрительного нерва [47,73,79]. Результаты клинического применения НТ указывают на достаточно высокую клиническую эффективность их применения для профилактики и купирования изменений ткани сетчатки, и улучшения ее функций вследствие того, что пептидные регуляторы способствуют стимуляции функции клеточных элементов сетчатки, улучшению функционального взаимодействия ретинального пигментного эпителия и наружных слоев фоторецепторов, а также ускорению восстановления световой чувствительности сетчатки. Кроме того, НТ способствует нормализации проницаемости сосудов за счет выраженного протекторного действия в отношении сосудистого эндотелия, стимулирует репаративные процессы и, что особенно важно, восстанавливает равновесие



между прооксидантной и антиоксидантной системами, обладает иммуномодулирующим действием [24,25,68,69].

В заключение данного раздела следует подчеркнуть, что по мнению ряда авторов, указанные выше препараты обладают лишь ограниченной эффективностью антиоксидантной терапии [11,39,80,92,101,106,112,121,126].

Клинические фармакологи по механизму действия подразделяют антиоксидантные лекарственные препараты следующим образом:

1. Антирадикальные средства ("скэвинджеры" - от англ. "scavengers" - мусорщики):

1.1. Эндогенные соединения: а-токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), б-каротин (провитамин А), убихинон (убинон).

1.2. Синтетические препараты: ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен).

2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы: супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит.

3. Блокаторы образования свободных радикалов: аллопуринол (милурит), антигипоксанты.

Выбор конкретных препаратов, точные показания и противопоказания к их применению пока недостаточно разработаны и требуют дальнейших исследований.

Именно это определяет необходимость разработки новых направлений коррекции окислительного стресса, одним из которых признается использование митохондриально-направленных антиоксидантов.

#### **1.4. Анализ применения митохондриально-направленных антиоксидантов в современной медицинской и офтальмологической практике**

К настоящему моменту в общемедицинской практике установлено, что окислительный стресс является одним из ведущих факторов патогенеза большинства патологических состояний, старении и развитии ряда возраст-

зависимых патологий [4,128] и является обоснованием идеи использования веществ различной химической природы, нейтрализующих образование свободных радикалов в качестве антиоксидантов при терапии. Однако не все антиоксидантные препараты могут проявлять избирательность по отношению к клеточным компартментам, чаще оказывая «одноразовое» антиокислительное действие, утрачивая свои антиоксидантные свойства после взаимодействия со свободными радикалами.

Воплощение в медицинскую практику научной теории поиска и использования лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью с направленным накоплением в митохондриях связано с тем, что именно эти органеллы являются одним из важнейших мест образования свободных радикалов (активных форм кислорода (АФК)) в клетках и способны при окислительном повреждении инициировать активацию сигнальных путей, ведущих к гибели клеток, а, следовательно – к повреждению тканей и функциональным нарушениям органов и систем [131].

На основании предположения, что «старение представляет собой один из вариантов программируемой гибели организма, реализуемой через апоптотические процессы в органах и тканях, вызываемые постоянной генерацией митохондриями определенного уровня АФК», было предложено использовать митохондриальные антиоксиданты как направленное средство против старения, прерывающее этот сигнальный путь более эффективно, чем обычные антиоксидантные препараты [147]. Родоначальниками (В.П.Скулачев, М.Murphy) научного направления митохондриально-направленных антиоксидантов (mitochondria-targeted antioxidants) было создано целое семейство таких соединений на основе субстанции, получившей обозначение SkQ1 (10-(6'-пластохинонилдецил) трифенилфосфоний). Пластохинон в качестве действующего звена антиоксидантной части обладает потенциальной способностью к регенерации в дыхательной цепи митохондрий, то есть является уникальным антиоксидантом многократного действия [131]. В настоящее время синтезированы митохондриально-направленные антиоксиданты (МНА), в

частности, соединение SkQR1, в котором пластохинон соединен с митохондриальным флуоресцентным красителем – родамином 19 [84]. В таблице 1 представлена общая характеристика важнейших представителей класса МНА (цит. по [59]). Применение МНА в общеклинической практике показало достаточно высокую эффективность препаратов в целях профилактики последствий ишемии тканей, выраженное нейропротекторное, нефропротекторное и ангиопротекторное действие [134]. В экспериментах на животных в частности, было показано, что добавление к пище даже очень малых доз SkQ1 (50 нмоль/кг x день) предотвращало связанные с возрастом атрофические процессы в скелетных мышцах и снижение минерализации костей [129,134].

Таблица 1 - Общая характеристика митохондриально-направленных антиоксидантов (цит. по [59])

|       |   |
|-------|---|
| SkQ1  | Соединение антиоксиданта из хлоропластов растений – пластохинона и трифенилфосфония в качестве проникающего катиона. Обладает очень высокой антиоксидантной и проникающей способностью, широким коридором эффективных концентраций между антиоксидантной и прооксидантной активностью и многочисленными биологически значимыми эффектами. Наиболее изученное соединение класса митохондриально-направленных антиоксидантов. |
| MitoQ | Соединение проникающего катиона трифенилфосфония и антиоксиданта из дыхательной цепи митохондрий – убихинона. Исторически первый представитель класса митохондриально-направленных антиоксидантов. Оказывает большое число биологически значимых эффектов, но обладает худшими по сравнению с SkQ1 характеристиками антиоксидантной активности. Аналог MitoQ - MitoQ10 - пока не испытан <i>in vivo</i> .                   |
| SkQR1 | Флуоресцентный аналог SkQ1, позволяющий следить за его распределением как митохондриально-таргетированного вещества в живой клетке или организме (в качестве проникающего катиона   |

|                  |   |
|------------------|---|
|                  | использован родамин). Обладает несколько иными свойствами по сравнению с SkQ1 - большей проникающей способностью по отношению к липидным мембранам, существенно меньшей стабильностью в водных растворах. Показаны значимые позитивные эффекты на моделях ишемического повреждения.   |
| SkQ2M            | Соединение, в котором в качестве проникающего катиона использован карнитин. По результатам опытов <i>in vitro</i> обладает очень слабой проникающей способностью. Эффекты <i>in vivo</i> не известны.   |
| SkQ3             | Модифицированный, более стабильный вариант SkQ1, однако, обладающий менее выраженными антиоксидантными свойствами. Используется в качестве действующей субстанции в биотехнологических препаратах, предназначенных для защиты растений от стресса, продления срока их жизни.  |
| SkQ4             | Митохондриально-направленное соединение, не содержащее фосфора и ароматических групп. По результатам тестов <i>in vitro</i> обладает ослабленной по сравнению с SkQ1 проникающей способностью. На биологических системах не испытывалось.   |
| SkQ5             | Соединение с укороченным линкерным звеном между остатком трифенилфосфония и антиоксидантом. Существенно менее гидрофобно. Проникающая и антиоксидантная активность ниже, чем у SkQ1. Свойства <i>in vivo</i> не известны.   |
| SkQTl, SkQTRl    | Аналоги соответственно SkQ1 и SkQR1, в которых в качестве антиоксидантной части присоединен не пластохинон, а тимохинон. Имеются ограниченные данные об антиоксидантной и проникающей активности <i>in vitro</i> . Считаются перспективными для исследования <i>in vivo</i> , однако результаты таких экспериментов пока не опубликованы. |
| DMQ, C12-TPP     | Вещества, по структуре сходные с SkQ1 и MitoQ, но с отсутствующей (C12-TPP) или менее выраженной (DMQ) - антиоксидантной активностью, используются в экспериментах в качестве контрольных соединений.   |
| SkQVerb, SkQPalm | Первые митохондриально-направленные антиоксиданты, сконструированные исключительно из   |

|                  |  |
|------------------|--|
|                  | натуральных компонентов, а именно, остатков пластохинона, нонила, ацетила и берберины или пальмитина. Обладают антиоксидантной активностью <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> не испытаны. |
| ClOVerb, ClOPalm | Аналоги SkQVerb и SkQPalm без остатка пластохинона, используются в качестве контрольных соединений   |

Применительно к офтальмологии проведена серия доклинических экспериментов (*in vivo*) для определения эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на атрофические возрастные заболевания глаз животных в ветеринарной клинике, свидетельствующие о мощном терапевтическом влиянии на уже развившиеся катаракту и ретинопатию у крыс OXYS в возрасте 3-12 месяцев, но не 24 месяцев [75]. Было установлено, что 20 нМ раствор SkQ1 ингибирует макрофагальную трансформацию клеток пигментного эпителия при культивации заднего сектора глаза. Дальнейшее изучение показало, что эффект SkQ1 на ретинопатию также связан с нормализацией экспрессии факторов роста сосудов в сетчатке крыс линии OXYS.

Аналогичные результаты, выявляющие связь преждевременного старения крыс линии OXYS с дисфункцией митохондрий, получены в следующем исследовании [100]. Способность SkQ1 влиять на развитие катаракты и ХРД у крыс линии OXYS свидетельствует о том, что их развитие зависит от скорости образования АФК внутри митохондрий. Проникающий в митохондрии антиоксидант SkQ1 способен влиять на механизмы реализации программ старения, предупреждать развитие катаракты, хориоретинальные дистрофии, обеспечивать структурно-функциональные предпосылки к восстановлению зрительной функции через нормализацию микроциркуляции в хориоидее, потенцировать фагоцитарную функцию клеток пигментного эпителия и восстановление структуры мембраны Бруха. Митохондриально направленный антиоксидант SkQ1 при его приеме с кормом и в виде капель в конъюнктивальную полость предупреждает развитие катаракты и дистрофии сетчатки и снижает тяжесть течения этих заболеваний у крыс линии OXYS.

Кроме того терапию SkQ1 в ветеринарной клинике получали собаки, кошки и лошади (всего 293 крупных животных), страдавших ретинопатиями. В 61 (20,8%) случае зафиксировано восстановление зрения. Раствор, содержащий SkQ1, также был эффективен в профилактике развития глаукомы.

Следует отметить, что в митохондриях SkQ1 в основном находится в восстановленной форме, обладающей высокой антиоксидантной активностью. Данная субстанция является регенерируемым антиоксидантом, специфически накапливается в митохондриях, проявляя высокую антиоксидантную активность путем предотвращения окисления кардилипина (компонент внутренней мембраны митохондрий), прерывая цепную радикальную реакцию перекисного окисления липидов. SkQ1 предотвращает гиперполяризацию митохондрий, снижая количество производимых АФК. За счет этого SkQ1 осуществляет профилактику воспалительных и дегенеративных процессов в различных тканях. Таким образом, SkQ1 прерывает «порочный круг» перекисного окисления в митохондриях [83,139,74].

В настоящее время единственным зарегистрированным в Российской Федерации лекарственным средством МНА, применяемым в офтальмологической практике, является препарат «Визомитин» (в каплях с содержанием SkQ1 155 мкг/мл). Следует особо отметить, что в медицинской научной литературе отражены результаты оценки эффективности данного препарата. При этом, в частности, установлено, что трёхнедельный курс применения препарата приводит к исчезновению симптомов синдрома сухого глаза в 60% случаев [83]. Необходимо выделить комплексное исследование эффективности применения препарата «Визомитин» у пациентов с возрастной катарактой. Полученные результаты свидетельствуют, что в группе пациентов, применявших «Визомитин», острота зрения увеличилась в среднем более чем на 50%, в то время как в контрольной группе осталась на уровне 10-15% (достоверное отличие между группами пациентов, применявших плацебо и «Визомитин»,  $p < 0,05$ ). Еще большая разница между группами была обнаружена у пациентов старшего возраста, где применение плацебо не дало улучшения остроты зрения ( $p < 0,001$  на

последнем визите). В группе пациентов, применявших «Визомитин», наблюдалась тенденция к снижению средней и максимальной плотности хрусталика, в то время как в группе плацебо средняя и максимальная плотность хрусталика имели тенденцию к увеличению. Авторы предполагают связь этих эффектов препарата с усилением антиоксидантной защиты глаза, что подтверждается результатами измерения антиокислительной активности показателя АОА слезной жидкости в ходе исследования. После 6 месяцев лечения АОА слезной жидкости достоверно возросла в группе пациентов, применявших «Визомитин», в отличие от группы плацебо. В заключение отмечается, что результаты исследования позволяют обосновать применение глазных капель «Визомитин» в качестве безопасного и эффективного лекарственного средства у пациентов с возрастной катарактой для замедления прогрессирования заболевания, с целью отсрочки хирургического вмешательства [38]. Применительно к целевым установкам настоящей работы изложенные результаты обосновывают актуальность проведения исследований, направленных на оценку эффективности применения препаратов МНА в целях снижения вероятности развития катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов и методика проведения исследования

Работа осуществлена на базах кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» города Москвы и в офтальмологическом отделении ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар, главный врач - доктор медицинских наук, академик РАН, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии РФ Порханов В.А.) в период 2014-2018 гг.

Всего было обследовано 284 пациента с эпилетинальной мембраной (ЭРМ) - 284 глаза, 62,7%- женщины, 37,3%- мужчин в возрасте 37-75 лет. Пациентов старше 75 лет в исследование не включали. Средний возраст всех пациентов составил  $64,5 \pm 9,4$  года. Предварительный отбор и включение пациентов в группы осуществлялся по основным характеристикам исходного уровня здоровья, среднему возрасту, возрастному интервалу, числу наблюдений, полу для исключения существенных стартовых различий между группами исследования.

На рисунке 1 отражено распределение всех пациентов ( $n=284$ ), принявших участие в исследовании, по полу и возрасту, а в таблице 2 представлена характеристика этих пациентов по группам наблюдений.



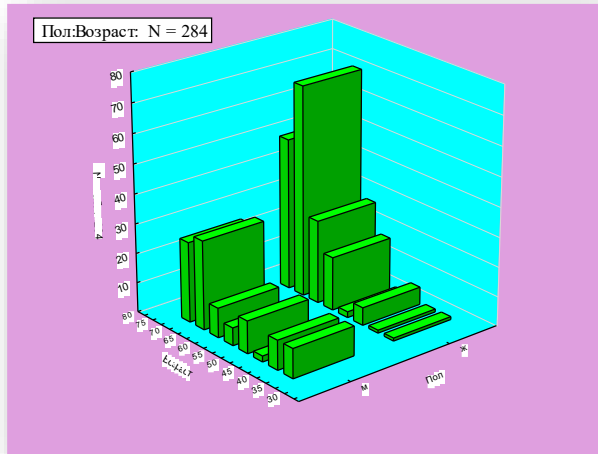


Рисунок 1 - Распределение всех пациентов (n=284) по полу и возрасту

Таблица 2 - Распределение пациентов по группам наблюдений

|                    | Число наблюдений | Всего Мужчин | Всего Женщин | Возраст    | Минимум лет в группе | Максимум лет в группе |
|--------------------|------------------|--------------|--------------|------------|----------------------|-----------------------|
| Группа I           | 70               | 26           | 44           | 62,55±10,5 | 37,0                 | 75,0                  |
| Группа II          | 69               | 28           | 41           | 65,29 ±8,8 | 38,0                 | 75,0                  |
| Группа III         | 71               | 27           | 44           | 64,71±10,2 | 37,0                 | 75,0                  |
| Контрольная группа | 74               | 25           | 49           | 65,52±8,0  | 37,0                 | 75,0                  |

При формировании групп наблюдений мы следовали заранее намеченным условиям, не включая в исследование пациентов по следующим критериям:

-наличие тяжёлых сопутствующих соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации (некомпенсированный сахарный диабет, выраженная сердечно-легочная патология, нефропатии различного генеза);

- диабетическая пре- и пролиферативная ангиоретинопатия;
- первичная и вторичная глаукома;
- атрофия nervus opticus;

- вторичная эпиретинальная мембрана (травматической, сосудистой, воспалительной этиологии);
- афакия и артификация;
- подвывих хрусталика разной степени;
- лейкомы роговицы;
- клинически значимая катаракта;
- возраст пациентов выше 75 лет.

В группах I-III исследование было направлено на проведение комплексной сравнительной оценки эффективности применения в течение 6 (шести) месяцев глазных капель в качестве профилактической медикаментозной терапии катарактогенеза после витрэктомии по поводу ЭРМ следующими готовыми лекарственными средствами (ГЛС):

1. Метилэтилпиридинол, (Торговое наименование «Эмоксипин»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - С05СХ (Другие препараты, снижающие проницаемость капилляров), регистрационный номер ЛСР-001863/07-010807;

2. Аденазин, Никотинамид, Цитохром С (Торговое наименование «Офтан Катахром»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - S01XA (Другие препараты, применяемые в офтальмологии), регистрационный номер ПН015553/01-280509);

3. Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид, (Торговое наименование «Визомитин»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - S01XA (Другие препараты, применяемые в офтальмологии), регистрационный номер ЛП 001355-131211.

Официальные антиоксидантные лекарственные средства в послеоперационном периоде применялись в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок 3 раза в день по 2 капли, после выписки из стационара приобретались пациентами самостоятельно в аптечной сети.

Проведение динамического наблюдения состояния зрения (офтальмологическое, клинико-лабораторное, субъективная оценка качества

зрения пациентом) осуществлялось перед оперативным вмешательством, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев.

Кроме того, во время пребывания в стационаре в соответствии со стандартами лечения в послеоперационном периоде пациентам всех клинических групп исследования назначалась стандартная противовоспалительная и антибактериальная терапия.

В контрольной группе исследования оценивалась частота возникновения катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ перед оперативным вмешательством, через 1(один), 3 (три), 6 (шесть), 9 (девять) и 12 (двенадцать) месяцев. С этой целью наблюдались 74 пациента (74 глаза), которым в послеоперационном периоде не назначалась антиоксидантная терапия. Комплексное обследование состояния зрения (офтальмологическое, клинко-лабораторное, субъективная оценка качества зрения пациентом) в этой группе осуществлялось в те же временные периоды.

## **2.2. Методика проведения витрэктомии и оцениваемые лекарственные средства**

Все операции витрэктомии пациентам, принявшим участие в исследовании, выполнялись одним хирургом (главным офтальмологом Министерства здравоохранения Краснодарского края, д.м.н., профессором кафедры глазных болезней ВПО КубГМУ Минздрава России, заведующим офтальмологическим отделением ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) А.В.Мальшевым).

Характерный вид эпиретинальной мембраны представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 - Эпиретинальная мембрана

Техника операции задней субтотальной витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны заключается в следующем:

под общей внутривенной седацией в комбинации с местной анестезией в трех квадрантах глазного яблока (верхне-наружном, ниже-наружном и верхне-внутреннем) при помощи троакаров устанавливаются порты калибра 25 G, через которые в полость стекловидного тела осуществляется подача раствора «BSS Плюс», а также в пределах видимости удаляется измененное стекловидное тело. Затем цанговым пинцетом производится удаление эпиретинальной мембраны после предварительного окрашивания её небольшим количеством раствора препарата Триамцинолон ацетонид (40 мг). Порты удаляются, тампонирующие вещества не применяются, швы не накладываются. Герметизация осуществляется градиентом давления после введения в полость глазного яблока 2мл стерильного воздуха. Под конъюнктиву вводится 20мг раствора антибиотика широкого спектра действия. Накладывается асептическая повязка.

Общий вид оперативного вмешательства на этапе удаления эпиретинальной мембраны представлен на рисунке 3.

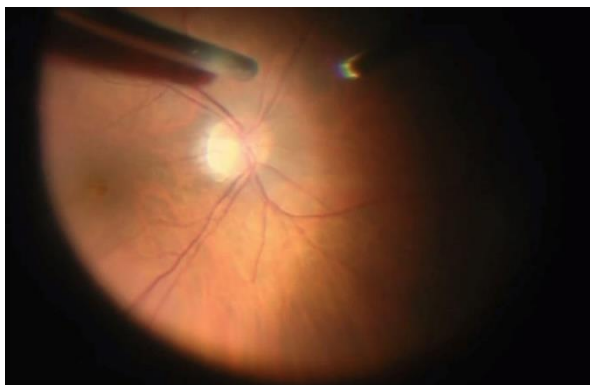


Рисунок 3 - Субтотальная задняя витрэктомия по поводу ЭРМ

Лекарственные средства, оцениваемые в рамках настоящего исследования, назначались и применялись пациентами в соответствии с официальными инструкциями производителя.

Лекарственное средство глазные капли «Офтан-Катахром» (производитель - АО «Сантэн», Финляндия), регистрационный номер ПН015553/01-280509 согласно инструкции по применению содержит (на 1 мл): 20 мг никотинамида, 0,675 мг цитохрома С, 2 мг аденозина и вспомогательные ингредиенты (сукцинат натрия гексагидрат, двузамещенный 2-водный фосфат натрия, вода, хлорид бензалкония, сорбит, однозамещенный фосфат натрия 2-водный). Прогнозируемый терапевтический эффект при назначении капель обусловлен совокупностью нескольких действующих веществ (субстанций), входящих в их состав. Цитохром С (относится к антиоксидантам) нейтрализует действие свободных радикалов, играет важную роль в биохимических окислительно-восстановительных процессах в тканях глазного яблока, непосредственно воздействует на хрусталик (расщепляется в эпителии хрусталика до гем-пептида), ингибируя синтез фермента цитохром-оксидазы, и тем самым понижает риск возникновения катаракты. Никотинамид стимулирует синтез никотинамиддинуклеотида, кофактора дегидрогеназ. Аденозин расширяет сосуды и способствует восстановлению нормальной микроциркуляции в глазу. Также нормализует отток токсинов и насыщение крови кислородом. Является одним из основополагающих элементов в процессах обновления ДНК и энергетического обмена. Являясь структурной составляющей фермента глутатионредуктазы и

НАДФ, данное вещество играет роль посредника в процессах восстановления глутатиона, происходящих в хрусталике глаза. Аденозин, как предшественник АТФ, также принимает участие в метаболических процессах хрусталика.

Глазные капли «Эмоксипин» - метилэтилпиридинол (производитель – «Московский эндокринный завод», Россия), регистрационный номер ЛСР-001863/07-010807. Согласно инструкции активное вещество - 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида - 10 мг/мл; вспомогательные вещества: натрия сульфит безводный, натрия бензоат, калия дигидро-фосфат, динатрия фосфат дигидрат, вода для инъекций. Эмоксипин является антигипоксантом, антиоксидантом и ангиопротектором, который уменьшает уровень проницаемости сосудистых стенок, является ингибитором свободнорадикальных процессов окисления липидов, содержащихся в биомембранах, уменьшает вязкость крови и агрегацию тромбоцитов. Также эмоксипин обладает ретинопротекторными свойствами, защищая сетчатку глаза от действия высокоинтенсивных световых лучей.

Глазные капли «Визомитин» - пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (производитель - ООО «Митотех», Россия), регистрационный номер ЛП 001355-131211, содержат пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид- 0,155 мкг/мл, а также вспомогательные вещества (хлорид бензалкония- 0.1 мг, хлорид натрия - 9 мг, гипромеллозу - 2 мг, дигидрофосфат натрия - 0.81 мг, додекагидрат гидрофосфата натрия - 116.35 мг, раствор гидроксида натрия (до нейтрального рН), воду (до 1 мл)). Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) является производным пластохинона. При применении в низких (наномолярных) концентрациях ПДТФ проявляет высокую антиоксидантную активность, оказывает стимулирующее действие на процессы эпителизации роговицы, стабильность слезной пленки, повышение антиоксидантной активности слезы, проявляющееся защитой тканей глаза от ультрафиолетового излучения повышением уровня экспрессии основных белков хрусталиков -  $\alpha$ -кристаллинов и соответственно снижением процессов фотоокисления в хрусталике.

Общий вид заводской упаковки лекарственных средств, оцениваемых в рамках настоящего исследования, представлен на рисунке 4.



Рисунок 4 - Общий вид лекарственных средств (Эмоксипин, Офтан Катахром, Визомитин)

### **2.3. Методики комплексного обследования функционального состояния зрительного анализатора, определения показателей антиоксидантной защиты и статистической обработки эмпирических данных**

Комплекс обследования состояния зрительного анализатора пациентов включал в себя оценку офтальмологического статуса, биохимических клиничко-лабораторных показателей и оценки анкетно-субъективных данных качества зрения самим пациентом.

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 226.

При офтальмологическом клиничко-функциональном обследовании применялись:

1. Стандартное измерение остроты зрения вдаль с использованием экранного офтальмологического проектора знаков Smart CP-11 («MEDIZS INC.», Корея, Регистрационный номер медицинского изделия РЗН 2015/3172 от 19.10.2015).

2. Исследование рефракции на авторефрактометре RM-8900 («Topcon Corporation», Япония, Регистрационный номер медицинского изделия ФСЗ 2009/04965 от 18.08.2009).

3. Проведение биомикроскопии на щелевой офтальмологической лампе SL 1000 («Alcon Laboratories», США, Регистрационный номер медицинского изделия ФСЗ 2010/07155 от 01.11.2016).

4. Прямая и обратная офтальмоскопия с использованием офтальмоскопа All Pupil II («Rudolf Riester GmbH», Германия, Регистрационный номер медицинского изделия ФСЗ 2012/12790 от 15.07.2015), контактных трехзеркальных линз Гольдмана и асферических бесконтактных линз (L40D, L60D, L78D, L90D) в условиях максимального медикаментозного мидриаза.

5. Тонометрия на автоматическом бесконтактном тонометре КТ-800 («Kowa Company», Япония, Регистрационный номер медицинского изделия РЗН 2015/7004 от 20.10.2015) или по Маклакову с помощью стандартного набора грузов в 10г.

6. Статическая периметрия на автоматическом полусферическом периметре HFA 745i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США, Регистрационный номер медицинского изделия ФСЗ 2008/02964 от 26.11.2008).

7. Оптическая когерентная томография (ОКТ) на офтальмологическом когерентном томографе «RTVue XR 100-2» («Optovue Inc.», США, Регистрационный номер медицинского изделия РЗН 2015/7091 от 12.11.2015).

Оценка степени помутнения хрусталика производилась по системе международной классификации непрозрачности линз LOCS III (Lens Opacities Classification System). При осмотре хрусталика под щелевой лампой определялись и оценивались по шести бальной шкале уровни цвета ядра (nuclear color - NC), ядерной опалесценции (nuclear opalescence - NO), а по пятибальной шкале - ретроиллюминационные изображения кортикальных слоёв (cortical opacity - C) и задних субкапсулярных (subcapsular opacity - P) помутнений [53,94,154].



В соответствии с указанными классификационными критериями в баллах как суммарное значение показателей рассчитывался показатель развития катаракты (ПРК) по LOCS III.

Также степень помутнения хрусталика (начальная, незрелая, зрелая, перезрелая) оценивалась традиционным биомикроскопическим методом.

Классическое изображение и оценочная шкала уровней помутнения хрусталика по классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System – Система классификации непрозрачности линз) представлены в таблице 3 и на рисунке 5.

Таблица 3 - Оценочная шкала уровней помутнения хрусталика по классификации LOCS III

| Показатель                 | Баллы | Степень помутнения                   |
|----------------------------|-------|--------------------------------------|
| Цвет ядра хрусталика       |       |                                      |
| NC 0                       | 0     | Прозрачное ядро                      |
| NC I                       | 1,0   | Точечные изменения прозрачности      |
| NC II                      | 2,0   | Легкий белесоватый оттенок           |
| NC III                     | 3,0   | Белесый с незначительной желтизной   |
| NC IV                      | 4,0   | Белесый с умеренной желтизной        |
| NC V                       | 5,0   | Белесый со значительной желтизной    |
| NC VI                      | 6,0   | Бурая окраска ядра                   |
| Помутнения ядра хрусталика |       |                                      |
| NO 0                       | 0     | Прозрачное ядро                      |
| NO I                       | 1,0   | Единичные начальные помутнения       |
| NO II                      | 2,0   | Незначительное помутнение всего ядра |
| NO III                     | 3,0   | Умеренное помутнение                 |
| NO IV                      | 4,0   | Выраженное помутнение                |
| NO V                       | 5,0   | Значительно выраженное помутнение    |
| NO VI                      | 6,0   | Практически полное помутнение        |

| Помутнения кортикальных слоев    |     |                                       |
|----------------------------------|-----|---------------------------------------|
| C 0                              | 0   | Прозрачные кортикальные слои          |
| C I                              | 1,0 | Начальное помутнение (точки, вакуоли) |
| C II                             | 2,0 | Помутнение $\approx 20\%$             |
| C III                            | 3,0 | Помутнение $\approx 74\%$             |
| C IV                             | 4,0 | Помутнение $\approx 60\%$             |
| C V                              | 5,0 | Практически полное помутнение         |
| Задние субкапсулярные помутнения |     |                                       |
| P 0                              | 0   | Прозрачная задняя капсула             |
| P I                              | 1,0 | Начальные точечные помутнения         |
| P II                             | 2,0 | Помутнение $\approx 20\%$             |
| P III                            | 3,0 | Помутнение $\approx 40\%$             |
| P IV                             | 4,0 | Помутнение $\approx 80\%$             |
| P V                              | 5,0 | Практически полное помутнение         |

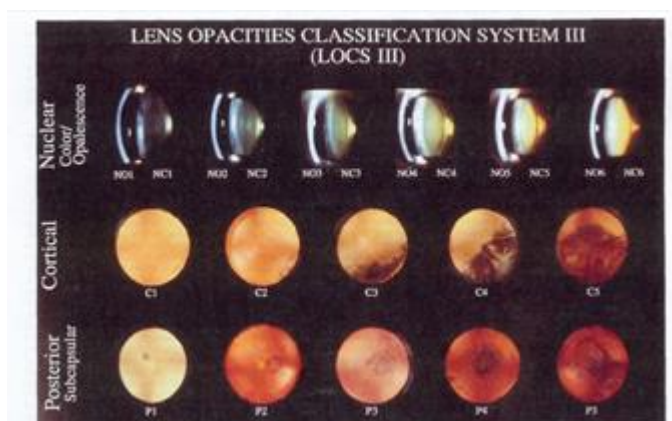


Рисунок 5 - Степени помутнения хрусталика по классификации LOCS III

Общепризнанно, что наиболее доступным биологическим субъектом для биохимических исследований, характеризующих локальные изменения метаболизма глаза, является слезная жидкость (СЖ). Поэтому выявление возможных корреляционных связей между биохимическим составом слезы, активностью ее компонентов и характером клинического проявления патологического процесса является актуальной проблемой. Целью нашего исследования является оценка изначальных показателей активности процессов

свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы слёзной жидкости, а также изменение этих показателей в динамике.

Учитывая малые объемы исследуемого биологического материала, взятие слезы осуществлялось автоматическим микрокапилляром из нижнего конъюнктивального свода без стимуляции и прикосновения к глазу (в среднем отбиралось 0,05 мл слезной жидкости у одного пациента, которую затем помещали в микропробирку типа Эппендорф объемом 1,5 мл с последующими в этот же день центрифугированием и измерением показателей надосадочной жидкости в микрокуветах на спектрофотометре). При этом оценивались следующие показатели: антиокислительная активность слезы (АОА), супероксиддисмутаза (СОД), гидропероксиды (ГП), концентрация продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП). Отдельно, определялся специальный интегральный показатель, касающийся взаимосвязи вероятности развития катаракты с уровнем антиоксидантной защиты, — коэффициент антиоксидантной защиты (КАЗ), впервые предложенный д.м.н. А.В.Малышевым, который рассчитывался в относительных единицах как отношение между уровнем АОА ( $\mu\text{моль аскорбата/л}$ ) и ТБК-АП ( $\text{мкмоль/мл}$ ) [53].

Методические основы проведения биохимических измерений и комплексной оценки полученных результатов соответствовали накопленному опыту данных исследований в витреоретринальной хирургии [12,42,54,55,86].

#### **Метод определения АОА слезы.**

Исследование АОА слезы проводилось методом хемилюминесценции системы гемоглобин-пероксид водорода-люминол (Теселкин Ю. О. и соавт.) [96]. В качестве измеряемого параметра использовали латентный период хемилюминесценции, который определяли как время от момента инициирования СРО люминола до начала развития свечения. АОА слезы определяли по увеличению латентного периода модельной системы при добавлении к ней 50 мкл слезной жидкости и выражали через концентрацию эквивалентного раствора аскорбата, который был выбран в качестве антиоксиданта сравнения. Измерения

характеристик импульса свечения измерялись на Биохемиллюминиметре «БХЛ-07» (Россия).

### **Метод определения активности СОД.**

Активность Cu,Zn-СОД определяли по ингибированию реакции восстановления нитросинего тетразолия супероксидными радикалами, генерируемыми ксантиоксидазой при окисления ксантина по методу Sun Y. с соавт. [149].

В лабораторных условиях следующим образом готовилась реакционная смесь: с ксантином и тетразолием. к 1,0 мл 5  $\mu\text{M}$  р-ра ксантина добавляли 2,0 мл 0,625 mM р-ра нитросинего тетразолия (НСТ) и 4,0 мл 0,5 M раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , затем добавлялся 0,05M фосфатный буфер (pH= 7,4) до получения 40,0 мл общего объема реактива. Контрольный раствор предварительно разбавленной до требуемой концентрации в 0,05M фосфатном буфере с pH=7,4 суспензии ксантиоксидазы (КО) смешивали с 2,0 мл раствора, содержащего аликвоты ксантина (20-74 мкл), стараясь добиться, чтобы начальная скорость восстановления НСТ без СОД за 1 мин стремилась к значению 0,02. Скорость реакции выражали в единицах оптической плотности раствора в единицу времени.

Опытный образец слёзной жидкости также разводили 0,05 M фосфатным буфером (pH=7,4). После добавления к реакционной смеси (20-250 мкл образца с выбранным количеством КО, чтобы общий объем составлял 2,0 мл) и перемешивания в течение 40-60 сек регистрировали изменения оптической плотности при 560 нм. Для каждого образца реакцию проводили не менее 3-4 раз с различными аликвотами, оценивая в каждом случае I (процент ингибирования), VKO (изменение оптической плотности раствора восстанавливающего НСТ без СОД за одну минуту), Vобр (изменение оптической плотности опытного раствора восстанавливающего НСТ в присутствии СОД за одну минуту).

Измерения проводили на Спектрофотометре СФ-46 со встроенной микропроцессорной системой, в основу работы которого положен принцип

отношения двух световых потоков (потока, прошедшего через исследуемый образец, и потока, падающего на исследуемый образец в области спектра от 190 до 1100 Нм).

### **Метод определения интенсивности процессов ПОЛ**

Содержание продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) измеряли спектрофотометрическим методом А. Кона и В. Ливерсейджа в модификации Ю.В. Владимирова и А.В. Арчакова (1972). К 0,05 мл слезы добавляли 0,1 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты и 0,1 мл дистиллированной воды, через 10 минут центрифугировали в течение 15 минут при 2500 об/мин. К надосадочной жидкости добавляли 0,5 мл 0,8% раствора ТБК. Затем пробирки плотно закрывали пробкой, помещали в баню при температуре 100°С на 1 час. Интенсивность окрашивания раствора измеряли на спектрофотометре СФ-46 в микрокювете при длине волны 535 и 580 нм против контрольной пробы. Концентрацию рассчитывали по формуле  $A=(E_{535}-E_{580}):(K \cdot V_{сл})$ , где А-содержание ТБК-активных продуктов мкмоль/мл,  $E=E_{535}-E_{580}$ ,  $V_{см}$ -объем смеси, К-коэффициента молярной экстинкции (от лат. *extinctio*-гашение) - ослабление пучка света при его распространении в веществе за счёт поглощения света и рассеяния света ( $1,56 \cdot 10^{-5}$  моль),  $V_{сл}$ -объем слезы, влаги передней камеры ( $E_{535}$ - оптическая плотность опытной пробы при длине волны 535 Нм,  $E_{580}$ - оптическая плотность опытной пробы при длине волны 580Нм).

Концентрация гидропероксидов (ГП, нмоль/мл) измерялась по методике Organisciас D.T, Noell W.K., основанной на специфической реакции взаимодействия ГП с восстановленным глутатионом, катализируемой глутатионпероксидазой.

### **Определение действительного значения КЧСМ.**

Функциональные обследования с целью определения действительного значения КЧСМ выполнялись на приборе исследования критической частоты слияния мельканий на хроматические стимулы «Свето-тест» (НПО «Спецмедприбор», Россия). В несколько этапов оценивалась критическая частота

слияния световых мельканий путем предъявления пациентам световых мельканий с изменяющейся частотой. До момента определения пациентом надпорогового значения КЧСМ предъявляли световые мелькания с увеличивающейся скоростью частоты в 2 Гц/с. Для определения подпорогового значения КЧСМ частота световых мельканий уменьшалась со скоростью 2 Гц/с. Кроме того, путем последовательного дискретного увеличения или уменьшения частоты световых мельканий на 0,1 Гц предъявлялись световые мелькания с частотой, равной среднему арифметическому значений частот, зафиксированных на предыдущих этапах измерений надпороговых и подпороговых значений. Общий вид прибора представлен на рисунке 5.



Рисунок 5 - Общий вид прибора «Свето-тест»

### **Исследование качества жизни (КЖ)**

Исследование качества жизни (КЖ) нами выполнялось с помощью адаптированного в российской офтальмологической практике методики анкетирования пациентов по международному, валидированному ВОЗ, опросному листу Visual Functioning Questionnaire VFQ-25 Национального Глазного Института США (National Eye Institute), направленного на определение зрительных функций у опрашиваемого пациента и использующийся в медицине как дополнительный критерий оценки эффективности лечения, реабилитационных мероприятий, показателей индивидуального мониторинга состояния больного.

Анкета (представлена в приложении «А») состоит из 25 вопросов субъективно оцениваемых пациентами в баллах, которые образуют 12 категорий,

позволяющие нам через анкетирование дополнительно охарактеризовать связанные с зрительными функциями: общее состояние здоровья (General Health), общее зрение (General Vision), глазной болевой синдром (Ocular Pain), зрение вблизи (Near Activities), зрение вдаль (Distant Activities), социальное (Social Functioning), психическое здоровье (Mental Health), трудности во взаимоотношениях (Role Difficulties), зависимости (Dependency), цветовое зрение (Color Vision), периферическое зрение (Peripheral Vision), общий показатель VFQ-25 (Composite).

Числовые показатели каждой шкалы анкеты определялись в пределах от 0 до 100 баллов, перекодировались, исходя из того, что большее число означает лучшее функционирование, и затем выражались в процентных отношениях к максимально возможному результату. Исходя из полученных результатов данных, по всем разделам рассчитывался общий показатель тестирования [41,52,53]. В среднем в формате интервью время для ответов на все вопросы по опросному листу VFQ-25 у пациента занимало не более 15-20 минут.

### **Статистическая обработка результатов исследования.**

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excell и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США).

В каждой группе исследования вычислялись среднее арифметическое и ошибка среднего значения ( $M \pm m$ ), медиана ( $Me$ ), мода ( $Mo$ ) стандартное отклонение ( $\sigma$ ), определялись частоты и относительные доли (%), квартили ( $Q1; Q3$ ), доверительные интервалы (ДИ).

Нормальность распределения выборочных данных в исследуемых группах оценивалась по критериям асимметрии, эксцесса и Шапиро-Уилка. При сравнении количественных показателей в группах на одном этапе наблюдений, имеющих нормальное распределение, применялся однофакторный дисперсионный анализ, а при сравнении процентных долей - критерий Хи-квадрат Пирсона. При сравнении количественных показателей в группах на одном этапе

наблюдений, не имеющих нормального распределения, рассчитывались критерий Краскела-Уоллиса или критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. При сравнении количественных нормально распределенных показателей на разных этапах наблюдения у пациентов одной группы применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями и апостериорным анализом с помощью парного t-критерия Стьюдента. При сравнении количественных показателей на разных этапах наблюдения у пациентов одной группы с распределением, отличающимся от нормального, - ранговый дисперсионный анализ Фридмана и конкордация Кендалла, дисперсионный анализ Хи-квадрат и апостериорный анализ с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение средних значений в независимых выборках производилось с помощью непараметрических U-критерия Манна-Уитни или двухвыборочного критерия Вилкоксона.

При необходимости результаты полученных статистик по уровням достоверности дополнительно оценивались по таблицам критических значений.

Статистически достоверными считались различия при которых уровень значимости ( $p$ ) располагался в интервале  $p > 0,0001 \div p \leq 0,05$ . В остальных случаях ( $p > 0,05$ ) статистические различия признавались недостоверными.

Все вышеперечисленные методы так или иначе применялись нами при проведении сравнительного многомерного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа. Коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) в интервале  $0 \div 0,29$  расценивался как низкий уровень корреляции признаков, в интервале  $0,3 \div 0,49$  как умеренная корреляция, в интервале  $0,5 \div 0,69$  как заметная корреляция, в интервале  $0,7 \div 0,89$  как тесная корреляция, а в интервале  $0,9 \div 1,0$  как очень тесная корреляция.



## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Результаты исследования частоты возникновения катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны

Опорной группой подтверждения или отклонения базовых гипотез, возникающих в процессе проведения данного исследования, была определена контрольная (n=74) группа пациентов. Первичные данные (в абсолютных цифрах и в % выражении от общего числа оперированных глаз) пациентов в контрольной группе клинического исследования, полученные в течение 12 месяцев, с целью последующего анализа возникновения и развития различных стадий катаракты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Динамика развития катаракты в контрольной группе после операции витрэктомии по поводу ЭРМ (n=74)

| Форма катаракты | Начальная (абс.) | Начальная (%) | Незрелая (абс.) | Незрелая (%) | Зрелая (абс.) | Зрелая (%) | Перезрелая (абс.) | Перезрелая (%) | ИТОГО с признаками катаракты (абс.) | ИТОГО с признаками катаракты (%) | ИТОГО без признаков катаракты (абс.) | ИТОГО без признаков катаракты (%) |
|-----------------|------------------|---------------|-----------------|--------------|---------------|------------|-------------------|----------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| До операции     | 11               | 14,9          | 0               | 0,0          | 0             | 0,0        | 0                 | 0,0            | 11                                  | 14,9                             | 63                                   | 85,1                              |
| 1 месяц         | 8                | 10,8          | 4               | 5,4          | 0             | 0,0        | 0                 | 0,0            | 12                                  | 16,2                             | 62                                   | 83,8                              |
| 3 месяца        | 8                | 10,8          | 5               | 6,8          | 2             | 2,7        | 0                 | 0,0            | 15                                  | 20,3                             | 59                                   | 79,7                              |
| 6 месяцев       | 13               | 17,6          | 19              | 25,7         | 6             | 8,1        | 0                 | 0,0            | 38                                  | 51,4                             | 36                                   | 48,6                              |
| 9 месяцев       | 11               | 14,9          | 18              | 24,3         | 9             | 12,2       | 2                 | 2,7            | 40                                  | 54,1                             | 34                                   | 45,9                              |
| 12 месяцев      | 12               | 16,2          | 26              | 35,1         | 14            | 18,9       | 4                 | 5,4            | 56                                  | 75,7                             | 18                                   | 24,3                              |

Данные, представленные в таблице 4, свидетельствуют, что частота возникновения всех форм катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ в первые три месяца была без резких изменений (рост с 14,9% до 20,3%: начальной (10,8%), незрелой (6,8%) и зрелой (2,7%) форм катаракты). Затем, в последующие три месяца, т.е. через полгода от начала наблюдения, этот

показатель резко возрастает (больше, чем в три раза) и достигает 51,4% с увеличением доли зрелой формы катаракты до 8,1%. Дальнейшее наблюдение за пациентами в динамике выявляет сохранение выраженной тенденции к увеличению частоты возникновения катаракты, которая через 12 месяцев достигает 75,7% с появлением зрелой (18,9%) и перезрелой (5,4 %) форм. Таким образом, через год после операции витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны только у  $\frac{1}{4}$  (четверти) - 24,3% пациентов не наблюдается признаков катаракты в оперированном глазу.

Как видно на рисунке 6 временной точкой пересечения линий графиков пациентов с признаками катаракты и без признаков являются шесть месяцев (полгода). Поэтому в дальнейшем анализе полгода нами рассматриваются, как критический временной период в плане развития и прогрессирования катаракты до зрелых форм, что является решающим в определении сроков и тактики дальнейшего хирургического пособия по катаракте и прогноза по зрению для этих пациентов.

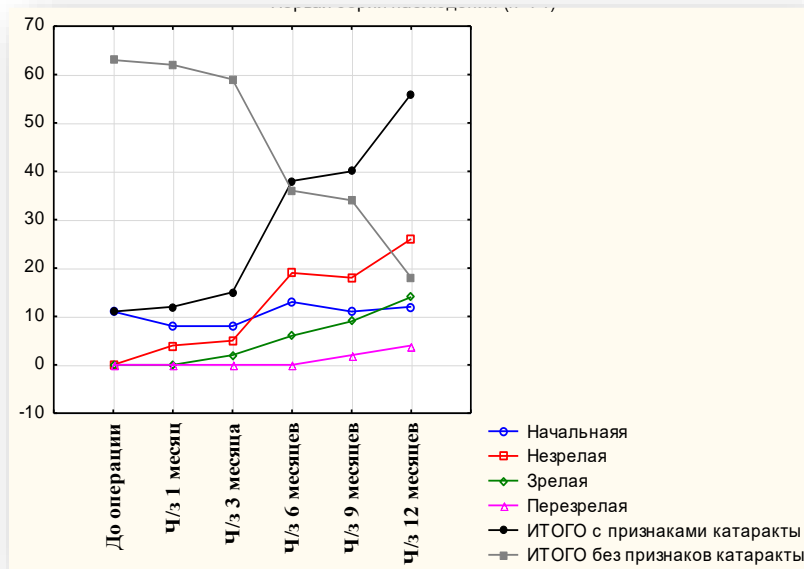


Рисунок 6 - Динамика развития катаракты после витрэктомии по поводу ЭРМ (n=74)

У пациентов контрольной группы до и через полгода после витрэктомии определялся показатель развития катаракты (ПРК) по международной классификации LOCS III (таблица 5) как суммарное значение в баллах.

Таблица 5 - Показатель развития катаракты (ПРК) по классификации LOCS III (n=74)

| LOCS (до витрэктомии) | (абс.) | (%)   |
|-----------------------|--------|-------|
| Не диагностирована    | 63     | 85,1% |
| NC1 NO1 C0 P0         | 2      | 2,7%  |
| NC1 NO1 C1 P0         | 2      | 2,7%  |
| NC1 NO1 C1 P1         | 3      | 4,1%  |
| NC0 NO1 C0 P0         | 4      | 5,4%  |
| LOCS (через 6 мес.)   | (абс.) | (%)   |
| Не диагностирована    | 36     | 48,6% |
| NC1 NO1 C0 P0         | 2      | 2,7%  |
| NC1 NO1 C1 P0         | 3      | 4,1%  |
| NC0 NO2 C1 P0         | 2      | 2,7%  |
| NC1 NO1 C1 P1         | 6      | 8,1%  |
| NC2 NO1 C1 P0         | 4      | 5,4%  |
| NC0 NO2 C3 P0         | 2      | 2,7%  |
| NC3 NO2 C1 P0         | 4      | 5,4%  |
| NC3 NO2 C1 P2         | 1      | 1,4%  |
| NC1 NO3 C2 P3         | 6      | 8,1%  |
| NC3 NO3 C3Px          | 1      | 1,4%  |
| NC3 NO4 C3Px          | 1      | 1,4%  |
| NC5 NO3 C3Px          | 2      | 2,7%  |
| NC4 NO5 C3Px          | 2      | 2,7%  |
| NC0 NO1 C0 P0         | 2      | 2,7%  |

Как следует из таблицы 5, через 6 месяцев после проведения витрэктомии в 41,4% случаев во всех слоях хрусталика наблюдается прогрессирование помутнений по классификации LOCS III с преимущественным помутнением ядра и кортикальных слоев. На практике мы также встретились с тем, что не всегда клинически было возможно оценить степень задних субкапсулярных помутнений

(«Рх») из-за непрозрачности впередилежащих структур хрусталика. Эти особенности важны не только в связи с «выпадением» данных при проведении статистического анализа по теме данного исследования, но в первую очередь для выбора дальнейшей тактики хирургического пособия экстракции катаракты, определения параметров мощности ультразвука, величины вакуума при проведении фактоэмульсификации (ФЭМ) катаракты у этих пациентов. Через полгода после оперативного вмешательства чаще всего диагностируются помутнения в ядре (NO), кортикальных слоях (С), а также изменяется цвет ядра хрусталика (NC).

Наглядно общая динамика показателя развития катаракты (ПРК) в этой группе пациентов в течение года после витрэктомии по международной классификации LOCS III представлена на рисунке 7.

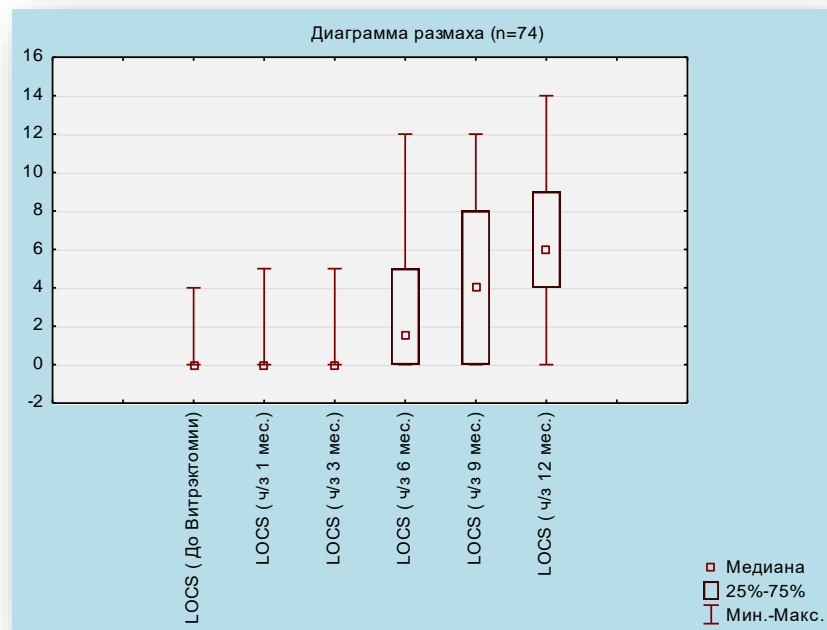


Рисунок 7 - Динамика показателя развития катаракты (ПРК) по LOCS III у пациентов контрольной группы в течение года после витрэктомии (n=74)

На диаграмме размаха отчётливо наблюдается, что у пациентов контрольной группы (n=74) в первые три месяца после витрэктомии медиана ПРК остается стабильно низкой и практически не меняется. Начиная с 6 месяца, средние значения ПРК прогрессивно возрастают к концу года. К этому моменту

наблюдается ускоряющийся рост ПРК, достигающий максимальных (14 баллов) значений по LOCS III.

В целях исследования взаимосвязи выраженности процесса катарактогенеза с клинико-функциональными, биохимическими и субъективными показателями зрительной системы после проведения витреоретинального вмешательства по поводу ЭРМ нами на основе пошагового дискриминантного анализа был рассчитан многомерный критерий значимости следующих показателей: максимально скорректированной остроты зрения вдаль (МКОЗ), толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС), критической частоты слияния и мелькания (КЧСМ), содержания продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), концентрации гидропероксидов (ГП), антиокислительной активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД), коэффициента антиоксидантной защиты (КАЗ) и качества жизни пациента (КЖ).

Результаты оценки статистической характеристики F (коэффициент Фишера) применительно к исследуемым показателям представлены в таблице 6. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее выраженное воздействие на прогрессирование катаракты после витрэктомии по поводу ЭРМ оказывают следующие параметры (показатели): МКОЗ (F=9,53), АОА (F=9,97), СОД (F=7,21), КАЗ (F=13,59) и КЖ (F=6,94).

Таблица 6 - Результаты оценки взаимосвязи исследуемых параметров зрительной системы с показателем ПРК (n=74)

| Показатель | Уилкса<br>Лямбда | Частная<br>Уилкса | F-критерий<br>Фишера | p-уровень<br>значимости |
|------------|------------------|-------------------|----------------------|-------------------------|
| ТЦЗС       | 0,092828         | 0,892996          | 2,08                 | 0,114569                |
| КЧСМ       | 0,093711         | 0,888085          | 2,18                 | 0,100940                |
| ТБК-АП     | 0,095116         | 0,871516          | 2,56                 | 0,042485                |
| ГП         | 0,099161         | 0,835967          | 3,40                 | 0,024373                |
| КЖ         | 0,116068         | 0,714195          | 6,94                 | 0,000516                |
| СОД        | 0,117380         | 0,706210          | 7,21                 | 0,000390                |
| МКОЗ       | 0,128480         | 0,645196          | 9,53                 | 0,000040                |
| АОА        | 0,174571         | 0,671864          | 9,97                 | 0,000027                |
| КАЗ        | 0,692979         | 0,628576          | 13,59                | 0,000000                |

Как следует из таблицы, наиболее выраженными и значимыми ( $p < 0,001$ ) факторами, которые необходимо учитывать при оценке прогрессирования катарактогенеза в данном исследовании являются КЖ, СОД, МКОЗ, АОА, КАЗ.

Таким образом, полученные данные по анализу результатов клинических исследований в контрольной группе перекликаются с накопленным опытом динамического наблюдения за пациентами, оперированными по поводу эпиретинальной мембраны [53,91,95,102,122,126] и показывают высокую частоту прогрессирования катаракты. В то же время, длительный период наблюдения (12 месяцев) позволил выявить закономерности развития катаракты и определить сроки хирургического вмешательства, поскольку в 75,7% случаев происходило развитие катаракты, что требовало ещё одного хирургического вмешательства на глазу в 24,3% в обязательном порядке, а в 35,1% у пациентов с незрелой катарактой обсуждения и решения вопроса о перспективах факоэмульсификации.

Кроме того, следует подчеркнуть, что к настоящему моменту в научной литературе накоплен внушительный объем данных об исследованиях, рассматривающих различные нарушения зрительной системы при витреоретинальной патологии, отражающих состояние зрительного анализатора, с методиками определения перспективы развития катаракты у пациентов, прооперированных по поводу ЭРМ. Но определение таких относительно простых критериев, как максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ), коэффициент антиоксидантной защиты (КАЗ), антиокислительная активность слезы (АОА), уровень супероксиддисмутазы (СОД), показатель качества жизни пациента (КЖ), также может являться чувствительным, специфичным, достоверно значимым предиктором прогрессирования катаракты.

В нашей работе на данном этапе в контрольной группе клинического исследования не выявлена статистически доказанная прогностическая значимость параметров толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС)  $p=0,12$  и критической частоты слияния мельканий (КЧСМ)  $p=0,10$ , а показатели уровня гидропероксидов (ГП) и продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой

кислотой (ТБК-АП) в слезной жидкости находятся на границе уровня достоверности.

Приоритетно в модель исследования были включены наиболее информативные параметры зрительной системы (МКОЗ, КАЗ, АОА, СОД, КЖ), позволяющие более чем достоверно оценить эффективность назначения различных антиоксидантных препаратов пациентам после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ. В дальнейшем при разработке комплексной математической модели (многомерный (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) анализ зависимости показателя развития катаракты в группах исследования) параметры ГП, ТБК-АП, ТЦЗС и КЧСМ перепроверялись дополнительно.

Важно подчеркнуть, что данные, полученные в рамках работы, являются новыми и актуальными как с теоретической, так и с практической точек зрения. В теоретическом плане представленные результаты основываются на применении фактически всего имеющегося в настоящее время диапазона методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, что в сочетании с рассмотрением основных видов патологии и лиц контрольной группы позволяет статистически достоверно определить основные звенья патогенеза витреоретинальных нарушений. В практическом плане на основании модели определены наиболее информативные параметры зрительной системы, позволяющие на этапе предоперационного обследования прогнозировать тяжесть состояния пациента [52,53,77,81].

### 3.2. Результаты сравнительной оценки клинической эффективности применения различных медикаментозных методов профилактики катаракты после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны

В сумме в нашей работе характеризуются 284 глаза, на которых выполнялась операция витрэктомии. Динамика развития катаракты после витрэктомии у всех пациентов, включённых в исследование, отражена на столбчатой диаграмме (рисунок 8).

Обращает на себя внимание, что на старте исследований в общем массиве катаракта не была диагностирована у 244 (86%), а признаки начальной катаракты были обнаружены у 40 пациентов, что составляет 14% от общего числа.

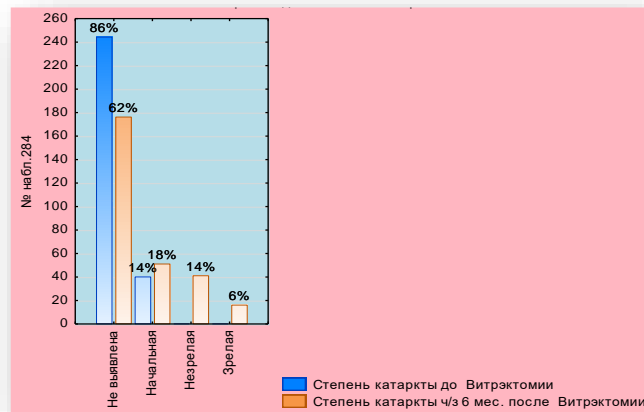


Рисунок 8 - Развитие катаракты до операции и через полгода после витрэктомии (n=284)

Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: не выявлена катаракта в 177 случаев (62%), начальная катаракта у 50 больных (18%), незрелая у 41 (14%), зрелая у 16 пациентов (6%), перезрелой катаракты обнаружено не было.



Наглядно оценить частоту развития катаракты по качественному признаку (степени развития катаракты до и через полгода после витрэктомии) в основных группах клинического исследования можно на представленных ниже столбчатых сравнительных диаграммах (рисунки с 9 по 11 включительно).

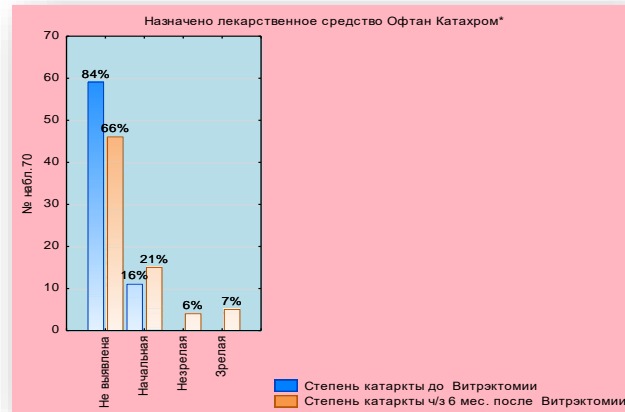


Рисунок 9 - Развитие катаракты в Группе I (n=70)

Как видно на представленной диаграмме, на старте исследований в Группе I (n=70) признаки начальной катаракты были обнаружены у 11 пациентов, что составляет 16% от общего числа, у остальных 59 (84%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: в 46 случаев (66%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 15 больных (21%), незрелая у 4 (6%), зрелой катаракты 5 (7%).

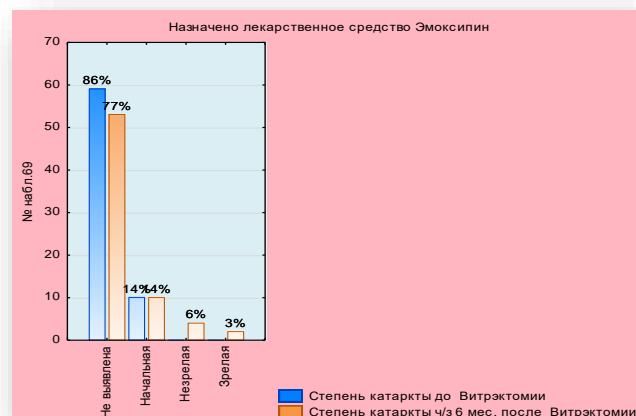


Рисунок 10 - Развитие катаракты в Группе II (n=69)

Как следует из диаграммы, на старте исследований в Группе II (n=69) признаки начальной катаракты были обнаружены у 10 пациентов, что составляет 14% от общего числа, у остальных 59 (86%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: в 53 случаев (77%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 10 больных (14%), незрелая у 4 (6%), зрелая катаракта у 2 пациентов (3%).

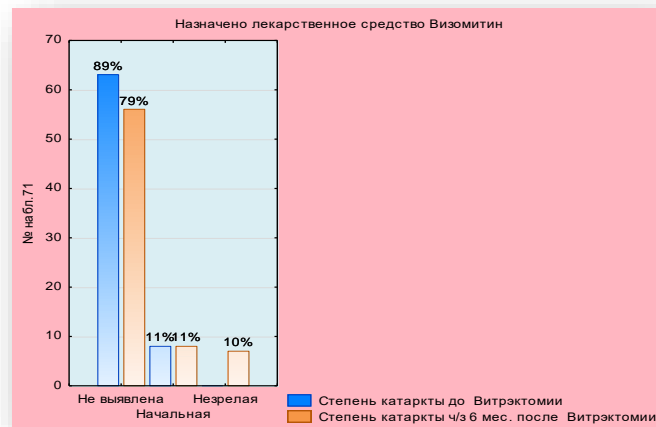


Рисунок 11 - Развитие катаракты в Группе III (n=71)

На представленной диаграмме видно, что на старте исследований в группе III (n=71) признаки начальной катаракты были обнаружены у 8 пациентов, что составляет 11% от общего числа, а у остальных 63 (89%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: в 56 случаев (79%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 8 больных (11%), незрелая у 7 (10%), катаракты зрелой и перезрелой степени обнаружено не было.

Анализируя выше представленные графики динамики частот развития катаракты до и через 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства по поводу эпиретинальной мембраны, обращает на себя внимание отсутствие зрелых форм катаракты в III группе пациентов, применявших в инстилляциях с профилактической целью препарат Визомитин. В то же время в I, II и

Контрольной группой этот показатель составил 7%, 3% и 8,1% (таблица 4) соответственно.

Дальнейший сравнительный анализ показателя развития катаракты в группах был проведён на основе оценки признаков помутнения хрусталика по международной классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System).

Результаты динамики показателя развития катаракты до и через 6 месяцев после проведения витрэктомии у пациентов различных групп представлены в таблице 7 и на рисунке 12.

Таблица 7 - Показатель развития катаракты (ПРК) в баллах до и через 6 месяцев после проведения витрэктомии ( $M \pm m$ )

| Группы пациентов | До витрэктомии | Через 6 месяцев после витрэктомии |
|------------------|----------------|-----------------------------------|
| I                | 0,16±0,37      | 1,39±2,77                         |
| II               | 0,14±0,35      | 1,28±2,95                         |
| III              | 0,11±0,32      | 0,46±0,98*                        |
| Контрольная      | 0,35±0,97      | 3,00±3,7                          |

Примечание: \* $p < 0,01$  при сравнении показателей в группе III

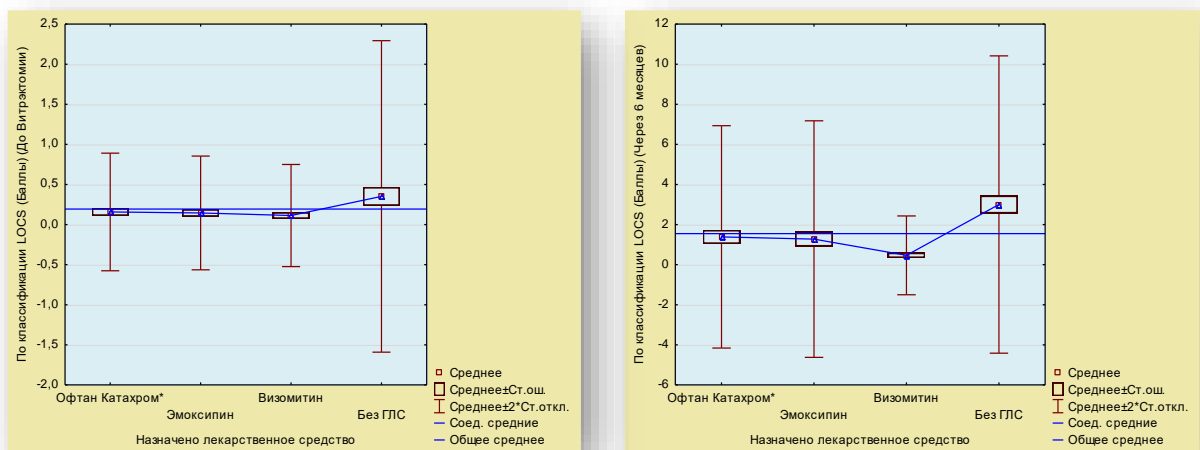


Рисунок 12 - Сравнительная динамика показателя развития катаракты в группах наблюдения до витрэктомии и через 6 месяцев после витрэктомии

Таким образом, абсолютно во всех группах наблюдений операция витрэктомии, выполненная пациентам по поводу ЭРМ, в последующем должна

расцениваться как важнейший и решающий фактор развития катаракты у пациентов в этом глазу. Полученные данные свидетельствуют о том, что во всех группах наблюдения через 6 месяцев после операции отмечается повышение уровня ПРК и соответствие его динамике общего среднего (по классификации LOCS III). Наиболее выраженная отрицательная динамика выявляется в контрольной группе пациентов, в которой не назначались ГЛС. В то же время следует подчеркнуть, что наиболее низкий уровень ПРК ( $p < 0,01$ ) с наименьшим размахом показателей, по сравнению с группой II и группой I, отмечается в группе III и составляет  $0,46 \pm 0,98$  (в 3 раза ниже, чем в группах I и II). Во всех группах наблюдений операция витрэктомии, выполненная пациентам по поводу ЭРМ, является существенным фактором, провоцирующим развитие катаракты.

Доказательством статистически достоверных изменений показателей развития катаракты во всех группах исследования в течение полугода после операции ЭРМ является ранговый («до-и-после») W критерий Вилкоксона. Достоверно наиболее высокая динамика изменений ПРК определена в контрольной группе, а наиболее низкая - в группе назначения препарата Визомитин (таблица 8).

Таблица 8 - Изменения показателя развития катаракты в группах («до-после» по W Критерию Вилкоксона)

| Пара переменных  | Количество пациентов      | Сумма рангов | Z        | p-уровень |
|--|---------------------------|--------------|----------|-----------|
| По классификации LOCS (до витрэктомии -и- через 6 месяцев) | Группа I (n=70)           | 16           | 2,520504 | 0,011719  |
| По классификации LOCS (до витрэктомии -и- через 6 месяцев) | Группа II (n=69)          | 16           | 2,520504 | 0,011719  |
| По классификации LOCS (до витрэктомии -и- через 6 месяцев) | Группа III (n=71)         | 12           | 2,201398 | 0,027709  |
| По классификации LOCS (до витрэктомии -и- через 6 месяцев) | Контрольная группа (n=74) | 29           | 4,703046 | 0,000003* |

Назначение после витрэктомии исследуемых лекарственных препаратов антиоксидантного действия необходимо оценивать как фактор, снижающий выраженность помутнения хрусталика. Относительно ПРК по классификации LOCS III эффект от применения препаратов Офтан-Катахром и Эмоксипин по W Критерию Вилкоксона находится на одинаковом уровне. Результаты исследования динамики максимально корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗ) до витрэктомии, через 1, 3 и 6 месяцев после проведения витрэктомии в различных группах пациентов представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Динамика МКОЗ до и после проведения витрэктомии в различных группах пациентов (M±m, отн.ед.)

| Группы пациентов | МКОЗ до витрэктомии | Через 1 месяц | Через 3 месяца | Через 6 месяцев |
|------------------|---------------------|---------------|----------------|-----------------|
| I                | 0,33±0,12           | 0,40±0,18     | 0,44±0,17      | 0,45±0,17       |
| II               | 0,33±0,14           | 0,39±0,21     | 0,52±0,19      | 0,52±0,20       |
| III              | 0,31±0,15           | 0,37±0,19     | 0,51±0,15      | 0,60±0,15*      |
| Контрольная      | 0,34±0,15           | 0,38±0,20     | 0,38±0,21      | 0,35±0,24       |

Примечание: \* $p < 0,01$  при сравнении показателей с группой III

Табличные данные результатов исследования динамики максимально корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗ) до витрэктомии, через 1, 3 и 6 месяцев после проведения витрэктомии в различных группах пациентов отражены на диаграмме изменчивости (рисунок 13).

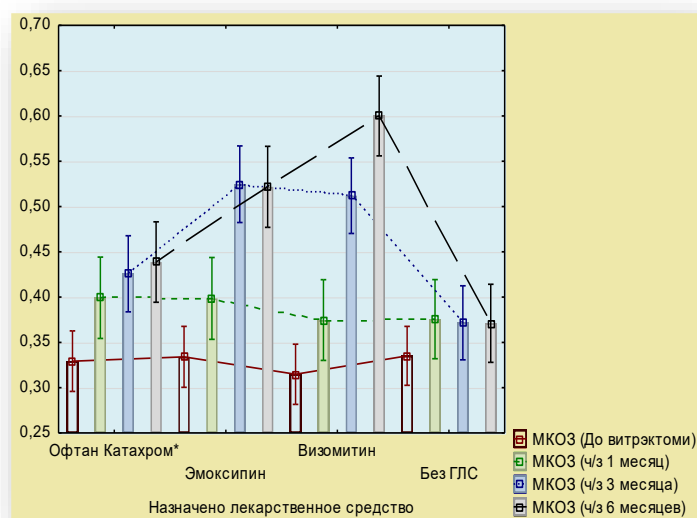


Рисунок 13 - Сравнительная динамика показателя МКОЗ

Полученные данные свидетельствуют о повышении МКОЗ через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ во всех группах пациентов. В то же время выявлены четкие различия между достижением МКОЗ в группе пациентов III ( $0,60 \pm 0,15$ ;  $p < 0,01$ ) по сравнению с группами I ( $0,45 \pm 0,17$ ;  $p < 0,05$ ), II ( $0,52 \pm 0,20$ ;  $p < 0,05$ ) и контрольной ( $0,35 \pm 0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

В таблице 10 представлена динамика данных показателя толщины центральных отделов сетчатки в наблюдаемых группах пациентов, полученных методом оптической когерентной томографии до витрэктомии, на вторые сутки и через 6 месяцев после операции.

Таблица 10 - Толщина центральной зоны сетчатки до витрэктомии и в послеоперационном периоде ( $Me \pm \sigma$ , мкм)

| Группы пациентов | ТЦЗС до Витрэктомии | Через сутки      | Через 6 месяцев     |
|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| I                | $575,5 \pm 6,36$    | $583,7 \pm 8,55$ | $254,6 \pm 2,43^*$  |
| II               | $533,3 \pm 8,87$    | $603,5 \pm 8,98$ | $244,2 \pm 3,75^*$  |
| III              | $599,4 \pm 6,44$    | $601,6 \pm 8,07$ | $237,15 \pm 3,36^*$ |
| Контрольная      | $591,4 \pm 7,22$    | $612,4 \pm 8,96$ | $258,4 \pm 4,42^*$  |

Примечание: символом \* отмечен коэффициент  $p < 0,01$ , все остальные показатели (при сравнении с показателями позднего послеоперационного периода) имеют достоверность  $p < 0,05$ .

На рисунке 14 представлена динамика изменчивости ТЦЗС в группах в зависимости от назначения лекарственного средства до операции витрэктомии, через сутки и через полгода.

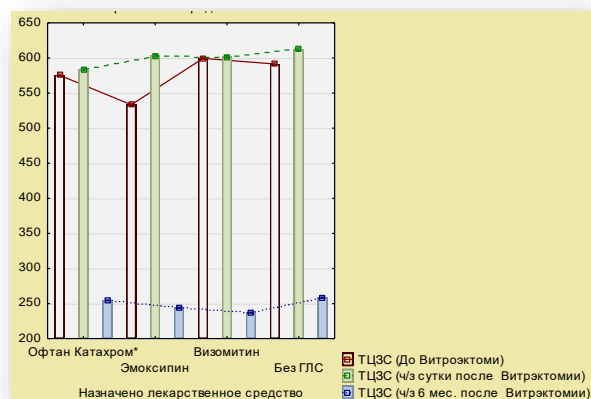


Рисунок 14 - Сравнительная динамика изменчивости ТЦЗС

Результаты оптической когерентной томографии показывают, что толщина центральной зоны сетчатки во всех исследуемых группах наблюдения до и через сутки после операции была более чем в два раза выше нормы и незначительно нарастала после операции, что объясняется возникновением послеоперационного макулярного отека. Через полгода после витрэктомии толщина сетчатки достоверно уменьшилась и приблизилась к норме во всех, включая контрольную, группах наблюдения. Таким образом, ни в одной из групп через 6 месяцев не наблюдался отёк сетчатки, который, следовательно, и не мог оказывать отрицательного влияния на показатель МКОЗ. Какого-либо существенного преимущества в группах в зависимости от назначения или неназначения антиоксидантных ГЛС в виде капель на ТЦЗС выявлено не было.

В следующих таблице 11 и на рисунке 15 в динамике представлены данные критической частоты слияния мельканий (КЧСМ, в Гц) до витрэктомии, через 1 (один) и 6 (шесть) месяцев после витрэктомии.

Таблица 11 - Динамика данных КЧСМ до витрэктомии, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев после проведения витрэктомии ( $M \pm m$ , Гц)

| Группы пациентов | До витрэктомии | Через 1 месяц после витрэктомии | Через 6 месяцев после витрэктомии |
|------------------|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| I                | 26,6±0,57      | 30,8±1,95                       | 39,6±0,57*                        |
| II               | 30,7±0,68      | 34,5±1,49                       | 41,7±0,55*                        |
| III              | 28,6±0,56      | 33,6±1,50                       | 40,6±0,57*                        |
| Контрольная      | 28,7±0,73      | 32,8±1,43                       | 37,8±0,72*                        |

Примечание: символом\* отмечены  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после витрэктомии.

До операции показатели КЧСМ во всех группах наблюдения были значительно ниже средних нормальных показателей.

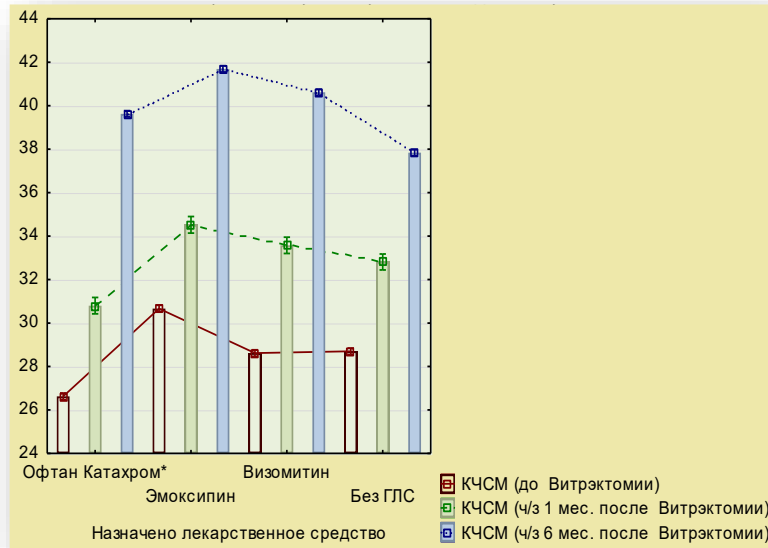


Рисунок 15 - Сравнительная динамика изменений показателей КЧСМ в группах наблюдения

Через 6 месяцев после витректомии данные КЧСМ достоверно статистически улучшились практически до нормы, причем равномерно во всех группах, включая группу контроля. Это, прежде всего, объясняется прекращением тракционного воздействия на центральные отделы сетчатки фиброзированной гиалоидной мембраны и постепенным снятием послеоперационного макулярного отека, в то время как состояние хрусталика не оказывает влияния на полученные послеоперационные результаты КЧСМ. Сравнивая линии графиков, описывающие сходные динамики, мы не отмечаем значительного преимущества митохондриально-направленных антиоксидантов перед другими антиоксидантными препаратами по влиянию на КЧСМ. Однако, по сравнению с контрольной группой через полгода наблюдения средние показатели КЧСМ в группах, где назначались антиоксидантные ГЛС, выше.

Несколько отличающуюся картину мы наблюдаем при оценке динамики показателей биохимических параметров в слезной жидкости пациентов в разных группах наблюдения до, через 1 (один) и 6 (шесть) месяцев после проведения



оперативного вмешательства по поводу ЭРМ (таблица 12 и рисунки с 16 по 17 включительно).

Таблица 12 - Биохимические показатели ( $M \pm m$ ) до витрэктомии, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев после проведения витрэктомии во всех группах исследования

| Группы пациентов       | I          | II         | III         | Контрольная |
|------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
| ТБК-АП до витрэктомии  | 1,98±0,04  | 1,87±0,06  | 1,99±0,06   | 1,98±0,08   |
| ТБК-АП через 1 месяц   | 1,85±0,05  | 1,74±0,05  | 1,75±0,05   | 1,89±0,08   |
| ТБК-АП через 6 месяцев | 1,31±0,04  | 1,19±0,4   | 1,07±0,03*  | 1,43±0,09   |
| ГП до витрэктомии      | 39,66±2,12 | 40,31±1,89 | 39,65±2,10  | 38,87±1,80  |
| ГП через 1 месяц       | 40,63±1,90 | 41,19±2,12 | 41,76±2,06  | 40,37±1,69  |
| ГП через 6 месяцев     | 38,09±1,65 | 37,89±1,97 | 37,09±1,48* | 38,57±2,43  |
| АОА до витрэктомии     | 171,4±2,3  | 169,5±3,1  | 175,1±2,4   | 175,3±2,9   |
| АОА через 1 месяц      | 176,1±2,1  | 178,3±2,9  | 188,8±2,2   | 180,6±2,6   |
| АОА через 6 месяцев    | 155,6±2,1  | 152,1±2,3  | 146,8±2,1*  | 162,6±2,3   |
| СОД до витрэктомии     | 144,4±4,1  | 144,1±4,3  | 152,1±4,7   | 152,6±4,3   |
| СОД через 1 месяц      | 149,6±3,1  | 152,9±3,8  | 166,3±3,7   | 160,4±3,4   |
| СОД через 6 месяцев    | 130,7±3,3  | 128,3±3,1  | 122,4±2,5** | 143,3±3,3   |

Примечание:\*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$  при сравнении показателей с группой III

Полученные результаты свидетельствуют о положительной динамике через 6 месяцев после проведения витрэктомии по всем исследуемым показателям при назначении антиоксидантных препаратов. В то же время выявлены существенные различия выраженности изменений в группе пациентов, применяющих Визомитин, по сравнению с остальными группами.

При этом в частности, было определено, что через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ отмечается более выраженная, статистически значимая ( $p < 0,05$ ) динамика показателей антиоксидантной защиты в слезной жидкости (АОА, СОД) в III группе (16,2%; 19,5%) по сравнению с группами I (9,2%; 9,5%), II (10,2%; 10,9%) и контрольной (7,5%; 6,1%) соответственно.

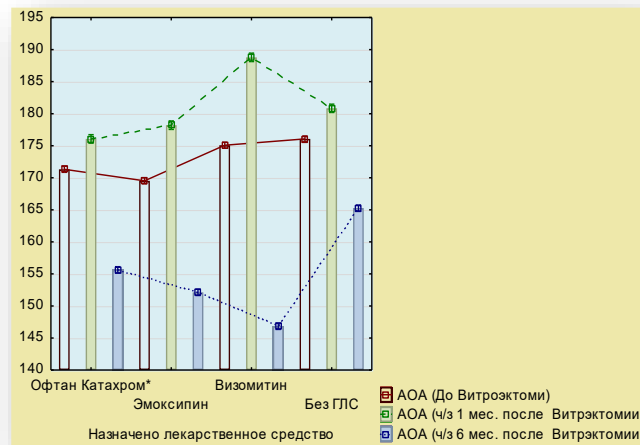


Рисунок 16 - Сравнительная динамика показателя АОА до витрэктомии, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев после проведения операции

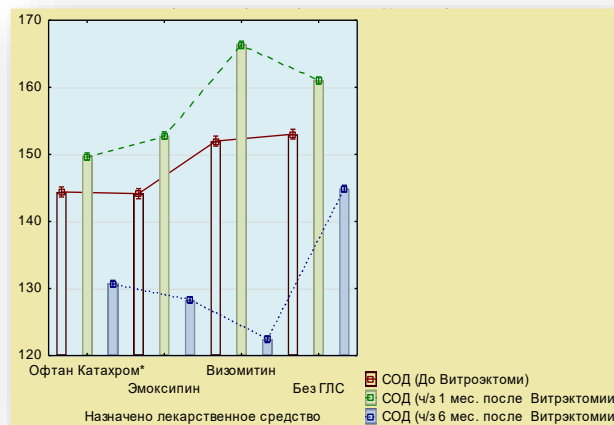


Рисунок 17 - Сравнительная динамика показателя супероксиддисмутазы (СОД) до и после проведения витрэктомии

На основе полученных данных в различных группах наблюдений был изучен интегральный показатель антиоксидантной защиты КАЗ (таблица 13, рисунок 18).

Таблица 13 - Динамика показателя коэффициента антиоксидантной защиты (КАЗ) до витрэктомии, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев после проведения витрэктомии ( $M \pm m$ , отн.ед.)

| Группы      | КАЗ до витрэктомии | Через 1 месяц | Через 6 месяцев |
|-------------|--------------------|---------------|-----------------|
| I           | 86,9±3,7           | 95,2±2,9      | 119,3±3,3       |
| II          | 90,6±3,8           | 102,9±4,1     | 128,3±3,3       |
| III         | 87,8±3,9           | 108,0±3,1     | 137,3±3,1*      |
| Контрольная | 90,7±3,8           | 95,8±3,2      | 115,9±3,2       |

Примечание:\*  $p < 0,01$  при сравнении показателей с группой III

По сравнению с исходным уровнем выявляется последовательное повышение уровня (положительная динамика) КАЗ в группе III:

- через 1 месяц выявлено повышение в группе I (на 9,6%), в группе II (на 13,6%), выше всех в группе III (на 23%), ниже всех в контрольной группе (на 5,6%);

- через 6 месяцев сохраняется общая тенденция к повышению уровня КАЗ в группе I (на 37,2%), в группе II (на 41,6%), в группе III (на 56,4%) и в контрольной группе (на 27,8%).

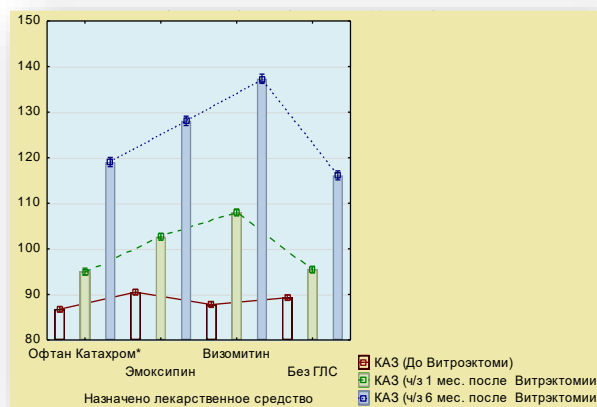


Рисунок 18 - Сравнительная динамика показателя КАЗ до витрэктомии, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев после проведения операции

Для более корректного анализа производилось сравнение полученных показателей с показателями условной нормы, эмпирически вычисленных в фундаментальном исследовании по проблеме окислительного стресса при

витреоретинальной патологии д.м.н. А.В. Малышевым (СОД:  $114 \pm 14$  U/мл; АОА:  $140 \pm 22$  мкмоль аскорбата/л; ГП:  $36 \pm 4,0$  нмоль/мл; ТБК-АП:  $0,57 \pm 0,1$  мкмоль/мл; КАЗ: 140-270 отн.ед.) [53]. Особенно важно подчеркнуть, что в соответствии с данными литературы [20, 53], показатели АОА, СОД и КАЗ в группе III через 6 месяцев после оперативного вмешательства достигали практически нормативных.

Результаты динамики качества жизни (КЖ) по валидированной русскоязычной версии опросного листа «VFQ-25» до и через 6 месяцев после проведения витрэктомии в различных группах пациентов представлены в таблице 14 и на рисунке 19.

Таблица 14 - Динамика показателя суммарной итоговой оценки КЖ (по опроснику «VFQ-25») в различных группах пациентов до и через 6 месяцев после проведения витрэктомии ( $M \pm m$ , баллы)

| Группы      | До витрэктомии | Через 6 месяцев |
|-------------|----------------|-----------------|
| I           | $68,4 \pm 3,3$ | $78,9 \pm 3,8$  |
| II          | $68,8 \pm 3,0$ | $79,2 \pm 3,4$  |
| III         | $67,9 \pm 3,5$ | $78,3 \pm 4,0$  |
| Контрольная | $70,8 \pm 2,9$ | $75,4 \pm 3,3$  |

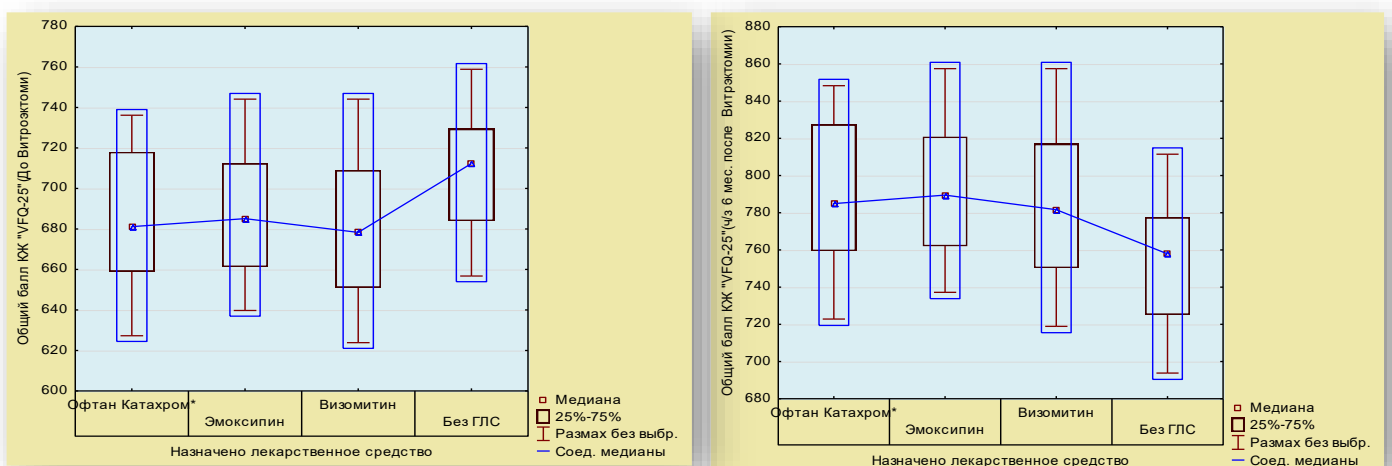


Рисунок 19 - Сравнительная динамика показателя КЖ по опросному листу Visual Functioning Questionnaire «VFQ-25»

Интерпретация данных по опросному листу Visual Functioning Questionnaire «VFQ-25» свидетельствует о повышении КЖ через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ во всех группах наблюдения пациентов. В то же время, не выявлено четких различий между динамикой КЖ в группе пациентов III (повышение на 15,21%) по сравнению с группами I (повышение на 15,23%,  $p < 0,05$ ), II (повышение на 15,24 %,  $p < 0,05$ ) и контрольной (повышение на 6,51%,  $p < 0,05$ ). Особенно важно подчеркнуть, что в соответствии с данными литературы [29, 31] показатель КЖ до операции во всех группах соответствовал второй степени тяжести нарушения зрения, улучшился, но не достиг через 6 месяцев после оперативного вмешательства первой степени тяжести нарушения зрения.

### **Корреляционный анализ.**

Оценивая в целом во всех группах, где назначались антиоксидантные ГЛС, общее влияние изменений биохимических процессов на клинические проявления, между ними выявлены корреляционные связи и зависимости ( $p < 0,05$ ), а именно:

#### **1. Относительно показателя АОА**

- тесная прямая между АОА до витрэктомии и ТЦЗС до витрэктомии  $r = 0,755771$ ;
- низкая прямая между АОА до витрэктомии и ТЦЗС через сутки  $r = 0,221487$ ;
- низкая отрицательная между АОА до витрэктомии и КЧСМ до витрэктомии  $r = - 0,195341$ ;
- умеренная отрицательная между АОА до витрэктомии и КЧСМ через шесть месяцев  $r = - 0,456001$ ;
- умеренная прямая между АОА до витрэктомии и ПРК (по классификации LOCS III) через шесть месяцев  $r = 0,344884$ .

2. Относительно показателя СОД выявлены следующие корреляционные связи:

- тесная прямая между СОД до витрэктомии и ТЦЗС до витрэктомии  $r = 0,716114$ ;
- умеренная прямая между СОД до витрэктомии и ТЦЗС через сутки  $r = 0,356830$ ;
- низкая прямая между СОД до витрэктомии и ПРК (по классификации LOCS III) через шесть месяцев  $r = 0,249433$ ;

- умеренная отрицательная между СОД до витрэктомии и КЧСМ через шесть месяцев  $r = -0,405722$ .

### 3. Относительно показателя ТБК-АП выявлены:

- умеренная прямая корреляционная связь между ТБК-АП до витрэктомии и ТЦЗС до витрэктомии  $r = 0,425633$ ;
- низкая прямая связь между ТБК-АП до витрэктомии и ТЦЗС через сутки  $r = 0,218302$ ;
- отрицательная умеренная корреляционная связь между ТБК-АП до витрэктомии и КЧСМ до витрэктомии  $r = -0,419232$ ;
- отрицательная низкая связь между ТБК-АП и КЧСМ через шесть месяцев и КЧСМ  $r = -0,232216$ .

### 4. Относительно показателя ГП выявлена:

- прямая низкая связь между показателем ГП до витрэктомии и КЧСМ через шесть месяцев  $r = 0,205348$ .

При оценке корреляций биохимических показателей в зависимости от назначения исследуемых антиоксидантных ГЛС по отдельности в каждой группе наблюдений выявлено:

1. В группе I ( $n=70$ ) при общем числе 29 (двадцать девять) значимых ( $p<0,05$ ) корреляций:

- очень тесная отрицательная корреляция между ТБК-АП и АОА до витрэктомии  $r = -0,902794$ ;
- заметная отрицательная корреляция между ТБК-АП до витрэктомии и АОА через месяц  $r = -0,586398$ ;
- заметная отрицательная корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через месяц  $r = -0,666601$ ;
- тесная прямая корреляция между СОД до витрэктомии и СОД через месяц  $r = 0,731107$ ;
- умеренная прямая корреляция между ГП до витрэктомии и АОА через 6 месяцев  $r = 0,359329$ ;
- умеренная отрицательная корреляция между АОА через месяц и ГП через 6 месяцев  $r = -0,431599$ ;

2. В группе II (n=69) при общем числе 35 (тридцать пять) значимых ( $p < 0,05$ ) корреляций:

- тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через месяц  $r = 0,798814$  и АОА через 6 месяцев  $r = 0,805483$ ;
- заметная прямая корреляция между АОА через месяц и АОА через 6 месяцев  $r = 0,643342$ ;
- заметная прямая корреляция между ТБК-АП до витрэктомии и АОА до витрэктомии  $r = 0,565792$ ;
- умеренная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через месяц  $r = 0,330503$ ;
- умеренная прямая корреляция между АОА через месяц и ТБК-АП через месяц  $r = 0,401637$ ;
- заметная прямая корреляция между ТБК-АП до витрэктомии и АОА через месяц  $r = 0,609751$ ;
- умеренная прямая корреляция между ТБК-АП через месяц и АОА через 6 месяцев  $r = 0,427920$ ;

3. В группе III (n=71) при общем числе 17 (семнадцать) значимых ( $p < 0,05$ ) корреляций выявлены:

- умеренная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через 6 месяцев  $r = 0,409178$ ;
- заметная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через месяц  $r = 0,559191$ ;
- тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через 6 месяцев  $r = 0,871901$ ;
- заметная прямая корреляция между АОА через месяц и АОА через 6 месяцев  $r = 0,551797$ .

Кроме того, в группе III (Визомитин) выявлены умеренная отрицательная корреляционная связь между СОД через 6 месяцев и ПРК через 6 месяцев ( $r = -0,355960$ ,  $p < 0,05$ ), а также умеренная прямая между МКОЗ через 6 месяцев и КАЗ через 6 месяцев ( $r = 0,400221$ ,  $p < 0,05$ ), что также свидетельствует о

непосредственной роли биохимических маркеров (АОА и СОД) антиоксидантной защиты в слезной жидкости и о прямом влиянии митохондриально-направленных препаратов на изменение процессов катарактогенеза при провокации операционной травмой. В других группах (I, II и контрольной) такой зависимости обнаружено не было.

В исследуемой группе пациентов, где не назначались антиоксидантные ГЛС, (20 (двадцать) достоверных) в отношении корреляционных связей выявлено:

- тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и АОА через 6 месяцев  $r = 0,870959$ ;

- тесная прямая корреляция между АОА до витрэктомии и ТБК-АП через 6 месяцев  $r = 0,907067$ .

Зависимость и влияние изменений биохимических процессов на клинические проявления (корреляционные связи) в контрольной группе представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Парные корреляции в контрольной группе (n=74)

| Число наблюдений =74       | ЛОС (через 6 месяцев) | МКОЗ (через 6 месяцев) | КЧСМ (через 6 месяцев) | ТЦЗ (через 6 месяцев) | АОА (через 6 месяцев) | ТБК-АП (через 6 месяцев) | КАЗ (через 6 месяцев) | СОД (через 6 месяцев) | ГП (через 6 месяцев) |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Пол                        | <b>0,255973</b>       | -0,09153               | 0,03769                | -0,1295               | -0,041                | 0,0721                   | -0,1051               | 0,19222               | -0,1096              |
| ЛОС до витрэктомии         | 0,01902               | 0,085087               | 0,1605                 | -0,1503               | <b>-0,2989</b>        | -0,208                   | 0,135                 | -0,0765               | -0,0545              |
| МКОЗ до витрэктомии        | -0,1465               | <b>0,77535</b>         | -0,19                  | 0,0402                | 0,0241                | -0,035                   | 0,0516                | 0,09989               | 0,19716              |
| КЧСМ до витрэктомии        | 0,13565               | -0,03544               | <b>0,34664</b>         | 0,056                 | 0,2034                | <b>0,23229</b>           | -0,2089               | 0,03209               | 0,12502              |
| ТЦЗ до витрэктомии         | -0,1109               | <b>0,296003</b>        | 0,13104                | -0,0726               | -0,149                | -0,123                   | 0,0806                | -0,1509               | 0,05558              |
| АОА до витрэктомии         | <b>0,540259</b>       | <b>-0,295551</b>       | -0,133                 | 0,0166                | <b>0,87096</b>        | <b>0,90707</b>           | <b>-0,827</b>         | 0,06122               | 0,21597              |
| ТБК-АП до витрэктомии      | 0,17752               | <b>-0,25227</b>        | -0,1094                | 0,0163                | <b>0,57451</b>        | <b>0,44995</b>           | <b>-0,3595</b>        | 0,20346               | -0,1648              |
| КАЗ до витрэктомии         | 0,04031               | 0,165457               | 0,07788                | -0,0096               | <b>-0,2925</b>        | -0,125                   | 0,0527                | -0,2269               | <b>0,279975</b>      |
| СОД до Витрэктомии         | -0,0807               | 0,000015               | -0,1423                | -0,1186               | 0,204                 | 0,004                    | 0,0454                | <b>0,29687</b>        | -0,1574              |
| ГП до витрэктомии          | -0,2249               | 0,133882               | <b>-0,27229</b>        | 0,0366                | 0,1831                | -0,02                    | 0,0925                | 0,18639               | 0,20712              |
| КЖ "VFQ-25" до витрэктомии | -0,0051               | 0,156328               | -0,0796                | <b>0,23395</b>        | -0,11                 | -0,05                    | 0,0314                | -0,0761               | 0,05882              |

Примечание: курсивом выделены значимые корреляции ( $p < 0,05$ ).



Однако наличие корреляционной зависимости не позволяет прямо ответить на вопрос о причинах связей. Корреляция устанавливает лишь меру этой связи, т.е. меру согласованного варьирования. Это подтверждает, что выбранные нами в процессе динамического наблюдения показатели оценки статуса пациента при назначении ГЛС изменяются в группах отличающимся друг от друга образом по причине разного воздействия основной субстанции лекарственного препарата на биологический объект. Следует обратить внимание, что по сравнению с контрольной группой количество значимых парных корреляций в группе, где назначался Визомитин, меньше, а в группах, где назначались Офтан Катахром и Эмоксипин, больше, чем в контрольной группе.

Для статистического подтверждения различий в эффективности применения исследуемых лекарственных средств в группах, следуя программе рабочего плана диссертационного исследования, после оценки офтальмологического статуса, биохимических клинико-лабораторных показателей и субъективных данных качества зрения у пациентов произведён (таблица 16) сравнительный многомерный многофакторный (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) корреляционно-регрессионный анализ множественных коэффициентов корреляции, который характеризует все показатели тесноты корреляционной связи между изучаемыми признаками, проявляющимися только в их совместном варьировании.

Таблица 16 - Результаты сравнительного многомерного многофакторного (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) корреляционно-регрессионного анализа на фоне длительного (полгода) лечения ГЛС

| ГЛС            | $r(X,Y)$ | $r^2$    | T        | p     | Наклон X | Наклон Y |
|----------------|----------|----------|----------|-------|----------|----------|
| Визомитин      | 0,850470 | 0,727035 | 74,24253 | 0,001 | 0,392263 | 1,843752 |
| Эмоксипин      | 0,696272 | 0,484795 | 18,14774 | 0,001 | 0,706782 | 1,483539 |
| Офтан катахром | 0,568139 | 0,702782 | 12,9159  | 0,001 | 0,289350 | 1,115541 |

По результатам сравнительного многомерного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа наиболее высокие уровни множественного коэффициента корреляции  $r(X,Y) = 0,850470$  и множественного коэффициента детерминации  $r^2 = 0,727035$  по исследованным показателям доказаны в группе назначения лекарственного средства Визомитин ( $p < 0,001$ ). Это означает, что эффективность назначения препарата Визомитин на 73% объясняется суммарной вариацией исследованных признаков, остальные 27% обусловлены воздействием иных, не отражённых в данной работе, факторов.

Таким образом, получены корректные убедительные статистические доказательства преимущества митохондриально-ориентированного препарата Визомитин перед препаратами другой антиокислительной направленности. Офтан Катахром и Эмоксипин также снижают развитие катарактальных процессов в хрусталике после операции витрэктомии, но «работают» несколько иначе в связи с иной антиоксидантной точкой приложения.

Разнонаправленная динамика и диапазон изменений уровней биохимических показателей ставят перед практикующим врачом задачи более детального изучения и дальнейшего осмысления процессов, происходящих в организме на клеточном и субклеточном уровне.

Различные АФК могут инициировать развитие процесса СРО по различным путям и приводить к образованию различных наборов продуктов СРО. Механизм действия исследуемых антирадикальных средств, вероятно, заключается в непосредственном взаимодействии данных препаратов со свободными радикалами и их нейтрализацией и выполнением скэвинджерской функции (от англ. "scavengers" - мусорщики).

На графиках отчётливо наблюдается, что визуально стартовые позиции всех анализируемых показателей в группах практически одинаковые, но через полгода в группе, где назначался Визомитин, разброс всех исследуемых в представленной работе показателей более равномерно «рассеян» по площади графика и попадает в границы достоверного  $p < 0,05$  доверительного интервала.

Проведенный комплекс сравнения уровней изменений показателей в плоскости разделения эффектов воздействия митохондриально-ориентированного антиоксиданта (Визомитин), легче проникающего в митохондрии, с одной стороны, и лекарственных препаратов (Офтан Катахром и Эмоксипин), которые можно условно объединить в единую группу сравнения классической антиоксидантной направленности также имеющих влияние на процессы перекисного окисления, с другой стороны, позволяет сформулировать общий вывод о преимуществе Визомитина по выбранным критериям в рамках проведённого клинического исследования перед лекарственными препаратами Офтан Катахром и Эмоксипин при длительном применении не менее 6 (шести) месяцев.

Наглядно статистически доказанные изменения исследуемых признаков в группах в зависимости от назначения Офтан Катахрома, Эмоксипина и Визомитина у пациентов отражены на рисунке 20, при описании сравнительных графиков которого следует обратить внимание на то, что в зависимости от назначения различных видов ГЛС изменение всех исследуемых признаков происходит различным образом.

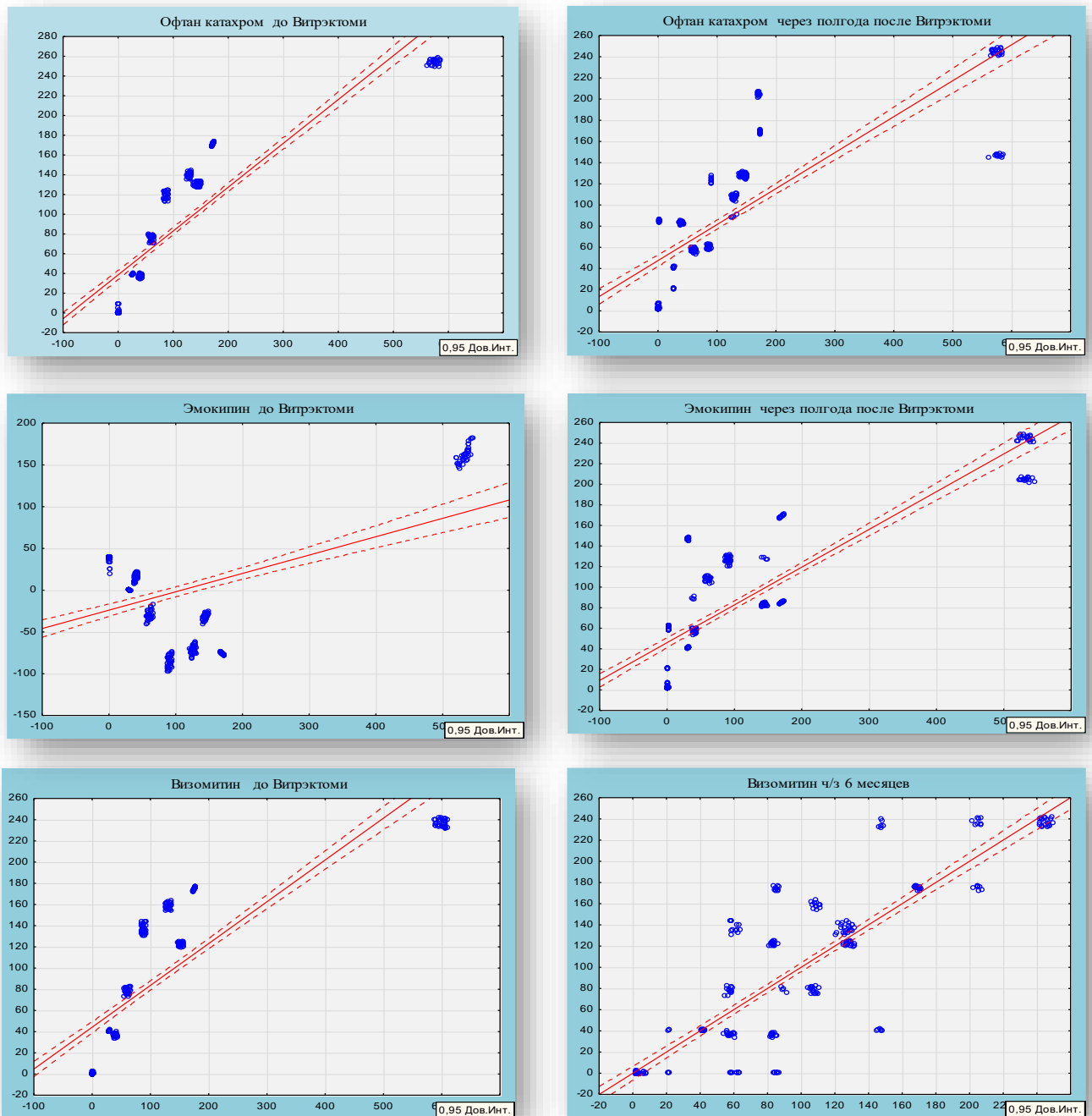


Рисунок 20 - Динамика всех (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) исследуемых признаков в группах в зависимости от назначения ГЛС (Офтан Катахром, Эмоксилин, Визомитин)

### **3.3. Общие закономерности клинической эффективности применения митохондриально-направленных антиоксидантов в целях профилактики катарактогенеза после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны**

В настоящее время в Российской Федерации единственным отечественным зарегистрированным лекарственным средством, обладающим МНА, применяемым в офтальмологической практике, является лекарственный препарат Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид, (Торговое наименование «Визомитин»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - S01XA. Представленные в разделе 3.2 результаты клинико-функциональных исследований позволяют сформулировать общее заключение о более высокой клинической эффективности митохондриально-направленных антиоксидантов в целях профилактики катарактогенеза после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ.

Обращает на себя внимание отсутствие зрелых форм катаракты в III группе пациентов, применявших в инстилляциях с профилактической целью препарат Визомитин в течение 6 месяцев, в то время как в I, II и Контрольной группах этот показатель составил 7%, 3% и 8,1% соответственно.

Во всех группах наблюдения через 6 месяцев после операции отмечается повышение уровня ПРК и соответствие его динамике общего среднего (по классификации LOCS III). Наиболее низкий уровень ПРК (в 3 раза ниже,  $p < 0,01$ ) с наименьшим размахом показателей отмечается в группе III, по сравнению с группой II и группой I ( $0,46 \pm 0,98$ ;  $1,28 \pm 2,95$ ;  $1,39 \pm 2,77$  соответственно).

Выявлены четкие различия через 6 месяцев после проведения витрэктомии в достижении МКОЗ в группе пациентов III ( $0,60 \pm 0,15$ ;  $p < 0,01$ ) по сравнению с группами I ( $0,45 \pm 0,17$ ;  $p < 0,05$ ), II ( $0,52 \pm 0,20$ ;  $p < 0,05$ ) и контрольной ( $0,35 \pm 0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

При оценке корреляций биохимических показателей в группе III выявлены корреляционные связи, свидетельствующие об определяющей роли

биохимических маркеров (АОА и СОД) антиоксидантной защиты в слезной жидкости и о непосредственном влиянии митохондриально-направленных препаратов на изменение показателей ПРК и МКОЗ после проведения витреоретинального вмешательства (отрицательная корреляционная связь между СОД и ПРК  $r = -0,355960$ ,  $p < 0,05$ ; а также прямая между МКОЗ и КАЗ  $r = 0,400221$ ,  $p < 0,05$ ). В других группах (I, II и контрольной) такой зависимости обнаружено не было.

Обсуждая полученные результаты, следует подчеркнуть, что в настоящее время проведение витрэктомии рассматривается в качестве ведущего фактора риска развития окислительного стресса в результате истощения клеточной защитной антиоксидантной системы и увеличение в плазме, мембранах и клетках количества свободных радикалов [95,102,114,135]. Данное положение было подтверждено многомерным статистическим анализом, согласно которого риск развития катаракты в позднем (12 месяцев) послеоперационном периоде связан с биохимическими показателями окислительного стресса (уровнем АОА и СОД, показателем КАЗ) в слезной жидкости. В рамках проведенных ранее исследований предпринимались попытки снизить выраженность окислительного стресса на основе применения антиоксидантов различной направленности.

Митохондриально-направленные антиоксиданты (МНА), безусловно, представляют новое направление антиоксидантной терапии, так как современные представления о патофизиологических процессах, происходящих в структурах тканей при ишемии, позволяют рассматривать митохондрии, как ключевую мишень для антиоксидантной терапии, направленной на защиту и сохранение жизнеспособности клеток. Основной пул свободных радикалов как в физиологических условиях, так и при многих патологических состояниях генерируют именно митохондрии, являясь одним из важных мест образования свободных радикалов – активных форм кислорода, именно эти органеллы способны при окислительном повреждении инициировать активацию сигнальных путей, ведущих к гибели клеток, а, следовательно, к повреждению тканей и функциональным нарушениям органов и систем. Данные о сигнальной функции

активных форм кислорода в физиологических и патологических ситуациях, несмотря на свою немногочисленность, имеют принципиальное значение, поскольку позволяют предполагать и объяснять эффекты МНА, несводимые к простой защите компонентов клеток и тканей от окислительных повреждений. Важно отметить, что пластохинон (как базовый элемент МНА) обладает потенциальной способностью к регенерации в дыхательной цепи митохондрий, то есть может выступать как уникальный антиоксидант многократного действия. Следует еще раз подчеркнуть, что МНА прерывают «порочный круг» перекисного окисления в митохондриях [59,84,131,147].

Полученные в рамках настоящей работы результаты подтверждают непосредственное влияние МНА на уровень окислительного стресса. При этом в частности, было определено, что через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ отмечается более выраженная, статистически значимая ( $p < 0,05$ ) динамика показателей антиоксидантной защиты в слезной жидкости (АОА, СОД, КАЗ) в III группе (16,2%; 19,5%; 56,4%) по сравнению с группами I (9,2%; 9,5%; 37,2%), II (10,2%; 10,9%; 41,6%) и контрольной (7,5%; 6,1%; 27,8%) соответственно. В соответствии с данными литературы [20,53], показатели АОА, СОД и КАЗ в группе III через 6 месяцев после оперативного вмешательства практически соответствовали нормативным. Схожие данные относительно показателя АОА (применение капель «Визомитин» у пациентов с возрастной катарактой) были получены в работе [38]. В то же время согласно фундаментальным исследованиям по проблеме окислительного стресса после проведения витрэктомии прогностически эффективным представляется показатель КАЗ [53]. Исходя из этого, полученные в настоящей работе данные существенно расширяют и дополняют современные представления о положительных эффектах антиоксидантной терапии МНА в контексте профилактики катарактогенеза после проведения витреоретинального вмешательства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭРМ является причиной инвалидности по зрению у 1-2% пациентов при сохранении достаточно выраженной тенденции к увеличению частоты распространения эпиретинальной мембраны в популяции, что связывается с особенностями возникновения заболевания, которое может развиваться без сопутствующей глазной патологии («идиопатическая» форма) или на фоне многочисленных глазных заболеваний и состояний (проникающие ранения глаза, регматогенная отслойка сетчатки, ретинальная сосудистая патология и ряд других).

В современной медицинской практике наиболее результативным методом лечения пациентов с ЭРМ признается хирургический, так как ещё не разработано эффективных медикаментозных средств, способных оказать антипролиферативное и антиконстриктивное воздействия на этапах формирования идиопатической ЭРМ. Также следует отметить, что одним из ведущих послеоперационных осложнений является развитие катаракты, прогрессирование которой определяется не столько тяжестью основного витреоретинального заболевания, сколько выраженностью местных нарушений в системе свободнорадикального окисления до операции и в послеоперационном периоде.

Из научных литературных источников определяются этапы совершенствования технологий хирургического вмешательства по поводу ЭРМ в направлении снижения вероятности развития катаракты после проведения витрэктомии. На начальных этапах развития витреоретинальной хирургии основное внимание уделялось разработке улучшенных методов собственно техники оперативного вмешательства, что связано с внедрением микроинвазивных инструментов, позволяющих минимизировать риск операционной травмы. Следующим этапом признается внедрение интраоперационной антиоксидантной терапии (интраоперационное введение ирригационного раствора «BSS-Плюс», обогащенного антиоксидантом



глутатионом). Очередным этапом повышения клинической эффективности проведения витрэктомии по поводу ЭРМ является выбор методики восстановительного лечения после выполненного хирургического вмешательства (интравитреальное введение ранибизумаба, микроимпульсная лазерная терапия, физиотерапевтическое воздействие), применение антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде. В то же время, по мнению ряда авторов, указанные выше препараты обладают лишь ограниченной эффективностью антиоксидантной терапии, что определяет необходимость разработки новых направлений коррекции окислительного стресса, одним из которых признается использование митохондриально-направленных антиоксидантов (МНА), как направленное средство против старения клеток, прерывающее этот сигнальный путь более эффективно, чем обычные антиоксидантные препараты.

В настоящее время в Российской Федерации единственным отечественным зарегистрированным лекарственным средством, обладающим митохондриально-направленным действием, применяемым в офтальмологической практике, является лекарственный препарат Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид, (Торговое наименование «Визомитин»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - S01XA (Другие препараты, применяемые в офтальмологии), регистрационный номер ЛП 001355-13121. В глазных каплях Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид («Визомитин»), содержатся ионы SkQ1, прерывающие «порочный круг» перекисного окисления в митохондриях. Проведенный анализ литературы указывает лишь на единичные исследования оценки эффективности данного препарата для замедления прогрессирования возрастной катаракты. Изложенные положения послужили основой для проведения настоящей работы, выполненной с целью оценки эффективности применения МНА для снижения развития катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны на основе комплексного многомерного анализа офтальмологических, биохимических и субъективных показателей зрительной системы.

Работа выполнялась на базах кафедры офтальмологии Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» и в офтальмологическом отделении ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) в период 2014-2018 гг..

Всего было обследовано 284 пациента с эпилетинальной мембраной (ЭРМ) - 284 глаза, 62,7%- женщины, 37,3%- мужчин в возрасте 37-75 лет. Пациентов старше 75 лет в исследование не включали. Средний возраст всех пациентов составил  $64,5 \pm 9,4$  года.

Формирование групп пациентов соответствовало условиям программы по заранее намеченному перечню критериев исключения пациентов по наличию тяжёлых сопутствующих соматических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации. Пациенты были распределены в четыре группы исследования, равные по основным характеристикам исходного уровня здоровья, среднему возрасту, возрастному интервалу, числу наблюдений, полу. В группе I (70 глаз) - 44 женщины, 26 мужчин в возрасте 37-75 лет, средний возраст  $62,55 \pm 10,5$  года. В группе II (69 глаз) - 41 женщина, 28 мужчин в возрасте 38-75 лет, средний возраст  $65,29 \pm 8,8$  года. В группе III (71 глаз) - 44 женщины, 27 мужчин в возрасте 37-75 лет, средний возраст  $64,71 \pm 10,2$  года. В контрольной группе (74 глаза) - 49 женщин, 25 мужчин в возрасте 37-75 лет, средний возраст  $65,52 \pm 8,0$  года.

В группах I-III исследование было направлено на проведение комплексной сравнительной оценки эффективности применения в течение 6 (шести) месяцев глазных капель в качестве профилактической медикаментозной терапии катарактогенеза по поводу ЭРМ следующими готовыми лекарственными средствами (ГЛС):

1. Метилэтилпиридинол (Торговое наименование «Эмоксипин»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - С05СХ, регистрационный номер ЛСР-001863/07-010807;

2. Аденазин, Никотинамид, Цитохром С (Торговое наименование «Офтан Катахром»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - S01XA, регистрационный номер ПН015553/01-280509);

3. Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (Торговое наименование «Визомитин»), анатомо-терапевтическая химическая классификация (Код АТХ) - S01XA, регистрационный номер ЛП 001355-131211.

Официальные антиоксидантные лекарственные средства в послеоперационном периоде применялись в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок 3 раза в день по 2 капли, после выписки из стационара приобретались пациентами самостоятельно в аптечной сети.

Проведение динамического наблюдения состояния зрения (офтальмологическое, клинико-лабораторное, субъективная оценка качества зрения пациентом) осуществлялось перед оперативным вмешательством, через 1(один) и 6 (шесть) месяцев.

Кроме того, во время пребывания в стационаре в соответствии с действующими клиническими стандартами лечения и рекомендациями в послеоперационном периоде пациентам всех клинических групп исследования назначалась стандартная противовоспалительная и антибактериальная терапия.

В контрольной группе исследования оценивалась частота возникновения катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ перед оперативным вмешательством, через 1(один), 3 (три), 6 (шесть), 9 (девять) и 12 (двенадцать) месяцев. С этой целью наблюдались 74 пациента (74 глаза), которым в послеоперационном периоде не назначалась антиоксидантная терапия. Комплексное обследование состояния зрения (офтальмологическое, клинико-лабораторное, субъективная оценка качества зрения пациентом) в этой группе осуществлялось в те же сроки.

Опорной группой подтверждения или отклонения базовых гипотез, возникающих в процессе проведения данного исследования, была определена контрольная (n=74) группа пациентов. Частота возникновения всех форм катаракты у пациентов после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ в первые три месяца была без резких изменений (рост с 14,9% до 20,3%: начальной (10,8%), незрелой (6,8%) и зрелой (2,7%) форм катаракты). Затем, в последующие три месяца, т.е. через полгода от начала наблюдения, этот показатель резко возрастает (больше, чем в три раза) и достигает 51,4% с увеличением доли зрелой формы катаракты до 8,1%. Дальнейшее наблюдение за пациентами в динамике выявляет сохранение выраженной тенденции к увеличению частоты возникновения катаракты, которая через 12 месяцев достигает 75,7% с появлением зрелой (18,9%) и перезрелой (5,4%) форм. Таким образом, через год после операции витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны только у ¼ (четверти) - 24,3% пациентов не наблюдается признаков катаракты в оперированном глазу. У пациентов контрольной группы (n=74), начиная с 6 месяца, средние значения ПРК прогрессивно возрастают и достигают максимальных значений (14 баллов) по LOCS III к концу года. Полгода рассматриваются, как критический временной период в плане развития и прогрессирования катаракты до зрелых форм, что является решающим в определении сроков и тактики дальнейшего хирургического пособия по катаракте и прогноза по зрению для этих пациентов.

В целях исследования взаимосвязи выраженности процесса катарактогенеза с клинико-функциональными, биохимическими и субъективными показателями зрительной системы после проведения витреоретинального вмешательства по поводу ЭРМ нами на основе пошагового дискриминантного анализа был рассчитан многомерный критерий значимости следующих показателей: максимально корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗ), толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС), критической частоты слияния и мелькания (КЧСМ), содержания продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), концентрации гидропероксидов (ГП), антиокислительной

активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД), коэффициента антиоксидантной защиты (КАЗ) и качества жизни пациента (КЖ).

Таким образом, наиболее выраженное воздействие на прогрессирование катаракты по поводу ЭРМ оказывают следующие параметры ( $p < 0,001$ ): МКОЗ ( $F=9,53$ ), АОА ( $F=9,97$ ), СОД ( $F=7,21$ ), КАЗ ( $F=13,59$ ) и КЖ ( $F=6,94$ ).

Сравнительная оценка клинической эффективности применения различных медикаментозных методов профилактики катаракты после проведения витрэктомии по поводу эпиретинальной мембраны выполнена у 210 пациентов (210 глаз).

В общем массиве (284 глаза) катаракта не была диагностирована у 244 (86%), а признаки начальной катаракты были обнаружены у 40 пациентов, что составляет 14% от общего числа. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: не выявлена катаракта в 177 случаев (62%), начальная катаракта у 50 больных (18%), незрелая у 41 (14%), зрелая у 16 пациентов (6%), перезрелой катаракты обнаружено не было.

В Группе I ( $n=70$ ) признаки начальной катаракты были обнаружены у 11 пациентов, что составляет 16% от общего числа, у остальных 59 (84%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: в 46 случаев (66%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 15 больных (21%), незрелая у 4 (6%), зрелой катаракты 5 (7%). В Группе II ( $n=69$ ) признаки начальной катаракты были обнаружены у 10 пациентов, что составляет 14% от общего числа, у остальных 59 (86%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: в 53 случаев (77%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 10 больных (14%), незрелая у 4 (6%), зрелая катаракта у 2 пациентов (3%).

В группе III (n=71) признаки начальной катаракты были обнаружены у 8 пациентов, что составляет 11% от общего числа, а у остальных 63 (89%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: в 56 случаях (79%) не выявлена катаракта, начальная катаракта у 8 больных (11%), незрелая у 7 (10%), катаракты зрелой и перезрелой степени обнаружено не было.

В контрольной группе (n=74) признаки начальной катаракты были обнаружены у 11 пациентов, что составляет 14,9% от общего числа, у остальных 63 (85,1%) катаракта не была диагностирована. Через 6 месяцев динамического наблюдения представлена следующая картина: не выявлена катаракта в 36 случае (48,6%), начальная катаракта у 13 больных (17,6%), незрелая у 19 (25,7%), зрелая у 6 пациентов (8,1%), катаракты перезрелой степени обнаружено не было.

Обращает на себя внимание отсутствие зрелых форм катаракты в III группе пациентов, применявших в инстилляциях с профилактической целью препарат Визомитин. В то время как в I, II и Контрольной группах этот показатель составил 7%, 3% и 8,1% соответственно.

Сравнительный анализ показателя развития катаракты в группах был проведён на основе оценки признаков помутнения хрусталика по международной классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System).

Во всех группах наблюдения через 6 месяцев после операции отмечается повышение уровня ПРК и соответствие его динамике общего среднего (по классификации LOCS III). Выраженная отрицательная динамика наблюдается в контрольной группе пациентов, в которой не назначались ГЛС. В то же время следует подчеркнуть, что наиболее низкий уровень ПРК (в 3 раза ниже,  $p < 0,01$ ) с наименьшим размахом показателей отмечается в группе III, по сравнению с группой II, I и контрольной ( $0,46 \pm 0,98$ ;  $1,28 \pm 2,95$ ;  $1,39 \pm 2,77$ ;  $3,00 \pm 3,7$  соответственно).

Получены данные, свидетельствующие о повышении МКОЗ через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ во всех группах пациентов. В то же время выявлены четкие различия между достижением МКОЗ в группе

пациентов III ( $0,60 \pm 0,15$ ;  $p < 0,01$ ) по сравнению с группами I ( $0,45 \pm 0,17$ ;  $p < 0,05$ ), II ( $0,52 \pm 0,20$ ;  $p < 0,05$ ) и контрольной ( $0,35 \pm 0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

По результатам оптической когерентной томографии через 6 месяцев какого-либо существенного преимущества в группах в зависимости от назначения или неназначения антиоксидантных ГЛС на ТЦЗС выявлено не было. Также мы не отметили значительного преимущества митохондриально-направленных антиоксидантов перед другими антиоксидантными препаратами по влиянию на КЧСМ.

Результаты оценки биохимических показателей в слезной жидкости свидетельствуют о явной положительной динамике через 6 месяцев после проведения витрэктомии по всем исследуемым показателям. Было определено, что через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ отмечается положительная, статистически значимая ( $p < 0,05$ ) динамика показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в слезной жидкости (ТБК-АП, ГП, АОА, СОД, КАЗ) в III группе ( $46,2\%$ ;  $6,5\%$ ;  $16,2\%$ ;  $19,5\%$ ;  $56,4\%$ ) по сравнению с группами I ( $33,8\%$ ;  $4\%$ ;  $9,2\%$ ;  $9,5\%$ ;  $37,2\%$ ), II ( $36,4\%$ ;  $6,0\%$ ;  $10,2\%$ ;  $10,9\%$ ;  $41,6\%$ ) и контрольной ( $27,8\%$ ;  $0,8\%$ ;  $7,5\%$ ;  $6,1\%$ ;  $27,8\%$ ) соответственно.

Производилось сравнение полученных показателей с показателями условной нормы, эмпирически вычисленных в фундаментальном исследовании по проблеме окислительного стресса при витреоретинальной патологии д.м.н. А.В. Малышевым (СОД:  $114 \pm 14$  U/мл; АОА:  $140 \pm 22$  мкмоль аскорбата/л; ГП:  $36 \pm 4,0$  нмоль/мл; ТБК-АП:  $0,57 \pm 0,1$  мкмоль/мл; КАЗ: 140-270 отн.ед.) [53]. В то же время выявлены существенные различия выраженности изменений в группе пациентов, применяющих Визомитин, по сравнению с остальными группами. Особенно важно подчеркнуть, что в соответствии с данными литературы [20,53], показатели АОА, СОД и КАЗ в группе III через 6 месяцев после оперативного вмешательства практически соответствовали нормативным.

Интерпретация данных по опросному листу Visual Functioning Questionnaire «VFQ-25» свидетельствует о повышении КЖ через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ во всех группах наблюдения пациентов. В то же

время, не выявлено четких различий между динамикой КЖ в группе пациентов III (повышение на 15,21%) по сравнению с группами I (повышение на 15,23%,  $p < 0,05$ ), II (повышение на 15,24 %,  $p < 0,05$ ) и контрольной (повышение на 6,51%,  $p < 0,05$ ). Особенно важно подчеркнуть, что в соответствии с данными литературы [29, 31] показатель КЖ до операции во всех группах соответствовал второй степени тяжести нарушения зрения, улучшился, но не достиг через 6 месяцев после оперативного вмешательства первой степени тяжести нарушения зрения.

В процессе исследования в группах обнаружены и проанализированы корреляционные зависимости, достоверно указывающие на влияние изменений биохимических процессов в клинических проявлениях. Однако, наличие этих парных корреляций, а также их различное количество не позволяет однозначно ответить на вопрос о причинно-следственных связях. Парная корреляция устанавливает лишь меру этой связи, т.е. меру согласованного варьирования. Для статистического подтверждения различий в эффективности применения исследуемых лекарственных средств в группах у пациентов проведён сравнительный многомерный многофакторный (МКОЗ, ТЦЗС, КЧСМ, ТБК-АП, ГП, АОА, КАЗ, СОД, КЖ) корреляционно-регрессионный анализ множественных коэффициентов корреляции, который характеризует все показатели тесноты корреляционной связи между изучаемыми признаками, проявляющимися только в их совместном варьировании. По результатам сравнительного многомерного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа наиболее высокие уровни множественного коэффициента корреляции  $r(X, Y) = 0,850470$  и множественного коэффициента детерминации  $r^2 = 0,727035$  по исследованным показателям доказаны в группе назначения лекарственного средства Визомитин ( $p < 0,001$ ). Это означает, что эффективность назначения препарата Визомитин на 73% объясняется суммарной вариацией исследованных признаков, остальные 27% обусловлены воздействием иных, не отражённых в данной работе, факторов.

Таким образом, получены корректные убедительные статистические доказательства преимущества митохондриально-ориентированного препарата Визомитин перед препаратами другой антиокислительной направленности. Офтан



Катахром и Эмоксипин также снижают развитие катарактальных процессов в хрусталике после операции витрэктомии, но «работают» несколько иначе в связи с иной антиоксидантной точкой приложения.

Разнонаправленная динамика и диапазон изменений уровней биохимических показателей ставят перед практикующим врачом задачи более детального изучения и дальнейшего осмысления процессов, происходящих в организме на клеточном и субклеточном уровне.

В зависимости от назначения различных видов ГЛС (Офтан Катахрома, Эмоксипина и Визомитина) изменение всех исследуемых признаков происходит различным образом: стартовые позиции всех анализируемых показателей в группах практически одинаковые, но через полгода в группе, где назначался Визомитин, разброс всех исследуемых в представленной работе показателей более равномерно «рассеян» по площади графика и попадает в границы достоверного  $p < 0,05$  доверительного интервала.

Различные АФК могут инициировать развитие процесса СРО по различным путям и приводить к образованию различных наборов продуктов СРО. Механизм действия исследуемых антирадикальных средств, вероятно, заключается в непосредственном взаимодействии данных препаратов со свободными радикалами и их нейтрализацией и выполнением скэвинджерской функции (от англ. "scavengers" - мусорщики). Проведенный комплекс сравнения уровней изменений показателей в плоскости разделения эффектов воздействия митохондриально-ориентированного антиоксиданта (Визомитин), легче проникающего в митохондрии, с одной стороны, и лекарственных препаратов (Офтан Катахром и Эмоксипин), которые можно условно объединить в единую группу сравнения классической антиоксидантной направленности также имеющих влияние на процессы перекисного окисления, с другой стороны, позволяет сформулировать общий вывод о преимуществе Визомитина по выбранным критериям в рамках проведённого клинического исследования перед лекарственными препаратами Офтан Катахром и Эмоксипин при длительном применении не менее 6 (шести) месяцев.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что к 12 месяцу после проведения операции витрэктомии по поводу ЭРМ частота возникновения катаракты у пациентов, которым не назначались антиоксидантные ГЛС, достигает 75,7%. Критически значимым временным периодом после операции ( $p < 0,001$ ) в динамике развития и прогрессирования катаракты до зрелых форм определены полгода (6 месяцев). Наиболее выраженными и подтверждёнными ( $p < 0,001$ ) предикторами катарактогенеза являются АОА ( $F=9,97$ ), МКОЗ ( $F=9,53$ ), СОД ( $F=7,21$ ), КАЗ ( $F=13,59$ ), КЖ ( $F=6,94$ ).

2. Выявлено отсутствие зрелых форм катаракты в III группе пациентов (Визомитин) через 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства по поводу ЭРМ. В то же время в I (Офтан Катахром), II (Эмоксипин) и Контрольной группах доля зрелых катаракт составила 7%, 3% и 8,1% соответственно. В группе III (Визомитин) установлен наиболее низкий ( $p=0,03$ ) уровень ПРК ( $0,46 \pm 0,98$ ), что в 3 раза меньше, чем в группах I (Офтан Катахром) и II (Эмоксипин).

3. Установлено, что при длительном (6 месяцев) применении антиоксидантных ГЛС наибольший диапазон изменений биохимических (ТБК-АП, ГП, СОД, АОА, КАЗ) показателей окислительного стресса в слезе отмечается ( $p < 0,05$ ) при назначении митохондриально-направленного ГЛС Визомитин. Определено, что через 6 месяцев после проведения витрэктомии по поводу ЭРМ отмечается более выраженная, статистически значимая ( $p < 0,05$ ) динамика показателей антиоксидантной защиты в слезной жидкости (АОА, СОД, КАЗ) в III (Визомитин) группе (16,2%; 19,5%; 56,4%) по сравнению с группами I (Офтан Катахром) (9,2%; 9,5%; 37,2%), II (Эмоксипин) (10,2%; 10,9%; 41,6%) и контрольной (7,5%; 6,1%; 27,8%) соответственно. Вариабельность диапазона зависит от выбора лекарственного препарата.

4. Выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) парные корреляции (Визомитин - 17, Офтан Катахром - 29, Эмоксипин - 35, контрольная группа - 20), подтверждающие влияние биохимических маркеров в слезной жидкости на клинические проявления заболевания после провокации операционной травмой.

Преимущество назначения Визомитина ( $p < 0,001$ ) по сравнению с другими ГЛС доказывается результатами многомерного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа, наиболее высокими уровнями (тесная корреляционная связь) множественного коэффициента корреляции, равного 0,850470, и множественного коэффициента детерминации 0,727035. Эффективность назначения МНА Визомитин на 73 % объясняется суммарным влиянием исследованных в настоящей работе параметров зрительной системы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенты, перенёвшие витрэктомию по поводу ЭРМ, представляют собой группу повышенного риска развития катаракты.

Методика профилактики в послеоперационном периоде основывается на раннем назначении и длительном использовании митохондриально-направленного антиоксиданта «Визомитин». Целесообразно его назначение в инстилляциях в конъюнктивальный мешок по 2 капли три раза в день в течение шести месяцев.

Динамическое наблюдение офтальмологом пациентов, оперированных по поводу эпиретинальной мембраны, с целью оценки функционального состояния зрительного анализатора необходимо осуществлять каждые три месяца (наиболее универсальными критериями в плане прогноза являются МКОЗ, СОД, КАЗ).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА – антиокислительная активность

АФК - активные формы кислорода

ГП – гидропероксиды

ГПО - глутатионпероксидаза

ГФ - гемофтальм

КАЗ - коэффициент антиоксидантной защиты

КЖ – качество жизни

КЧСМ – критическая частота слияния и мельканий

МДА - малоновый диальдегид

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения вдаль

МНА - митохондриально-направленные антиоксиданты

МО – макулярное отверстие

НТ - нейропротекторная терапия

ПРК – показатель развития катаракты

ОС – отслойка сетчатки

СОД - супероксиддисмутаза

СР – свободные радикалы

СРО – свободнорадикальное окисление

СТ – стекловидное тело

ТЦЗС – толщина центральной зоны сетчатки

ТБК-АП – продукты, активные при реакции с тиобарбитуровой кислотой

ЭРМ – эпиретинальная мембрана

BSS - balanced salt solution (сбалансированный солевой раствор)

G - (от англ. gauge - калибр) – калибр инструмента для витрэктомии

SkQ1 - митохондриально-направленные соединения на основе «ионов Скулачёва» (семейство SkQ)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назарбаев, Т.Э. Комплексная оценка отдаленных результатов хирургической коррекции близорукости методами ФРК и ЛАСИК: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 /Тамерлан Аркадьевич Назарбаев.- Москва, 2003. - 23 с.
2. Алексеев, И.Б. Применение препарата Фокус у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и глаукомной оптической нейропатией / И.Б. Алексеев, О.Н. Шиналиева // Вестник оптометрии. - 2009. - Т.1, №6. - С. 40-42.
3. Алпатов, С.А. Лечение помутнений стекловидного тела при помощи 27g-вitrektомии /С.А. Алпатов, А.Г. Щуко, В.В. Малышев // Клиническая офтальмология. - 2011. - Т.13, №2. - С.73-74.
4. Анисимов, В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т. - 2-е изд., перераб. и доп. / В. Н. Анисимов.- Санкт-Петербург, 2008. - Т. 1. - 481 с.; - Т. 2. - 471 с.
5. Анисимова, С.Ю. Интраокулярные ирригационные растворы: сравнительное исследование БСС и БСС Плюс (Alcon, США) / С.Ю.Анисимова, Л.В.Загребельная // Офтальмохирургия. - 2010. - №1. - С. 28-69.
6. Антиоксидантные свойства глазных капель Мексидола и влияние их местного применения на заживление эпителиальной раны роговицы в эксперименте / Н.Б. Чеснокова [и др.] // Российский офтальмологический журнал.- 2012. - Т.5, №1. - С.88-91.
7. Арутюнян, Н.С. К вопросу о сохранности клинического эффекта высоких концентраций экстракта черники / Н.С. Арутюнян, А.А. Кожухов, Н.Р. Рагимова // Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2007. - Т.7, №1. - С.62-63.
8. Багиров, Н.А. Современные проблемы катарактогенеза / Н.А. Багиров // Офтальмологический журнал. - 2000. - № 6. - С. 98-102.
9. Балашевич, Л.И. Диабетическая офтальмопатия / Л.И. Балашевич, А.С. Измайлов.- Санкт-Петербург, 2012.-396 с.

10. Балашевич, Л.И. Оценка эффективности микрофотокоагуляции в лечении диабетического макулярного отека / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу, Л.В. Чиж // Офтальмохирургия. – 2005. - №4. - С.24-27.

11. Бикбов, М.М., Синдром витреомакулярной тракции (обзор) /М.М.Бикбов, Р.Р.Файзрахманов, Р.М. Зайнуллин // Катарактальная и рефракционная хирургия. - 2014. - Т. 14, №2. - С. 15-18.

12. Биохимические изменения стекловидного тела при различных видах витреоретинальной патологии / А.В. Малышев [и др.] // Фундаментальные исследования. -2013 .- №9, часть 1. - С.195 - 201.

13. Боев, К.В. Свободно-радикальное окисление белков: методологические аспекты количественной оценки окислительной модификации по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином / К.В. Боев, Д.В. Василенко, А.И. Маслов //Universum: Химия и биология : электронный научный журнал. – 2014. - №1.- Режим доступа: <http://7universum.com/en/nature/archive/item/839>.

14. Влияние витрэктомии на состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в тканях глазного яблока /А.В. Малышев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. -№4. - С.79-83.

15. Влияние оперативного лечения гемофтальма на состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациентов, не страдающих сахарным диабетом /А.В. Малышев [и др.]// Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - №1. - С. 122-127.

16. Воронина, Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. - 2001. - №1. - С.2-12.

17. Горшков, И.М. Клинико-морфологические особенности клеточного состава идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с различной остротой зрения / И.М.Горшков, С.В.Колесник, В.И.Шестопапов// XIV Научно-практическая конференция «Современные технологии лечения



витреоретинальной патологии-2016»: сборник научных статей. - Москва, 2016 .- Т. 1. - С. 61-64.

18. Готтих, М.Б. Роль антоцианидиновых пигментов в клинической офтальмологии: определение их профиля в лекарственных препаратах и пищевых добавках, содержащих экстракт черники / М.Б. Готтих, И.В. Воробьева, В. Н. Ташлицкий // Офтальмология. - 2015. - Т. 12, №1. - С. 83-90.

19. Денкевич, М.Н. Влияние экстракции возрастной катаракты на качество жизни больного / М.Н. Денкевич // Врач-аспирант. - Т. 1, № 16. - 2007. - С. 39-42.

20. Депутатова, А.Н. Комплексная сравнительная оценка различных методов антиоксидантной терапии при проведении витрэктомии пациентам с эпиретинальной мембраной: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Александра Николаевна Депутатова.- Москва, 2017. - 22 с.

21. Динамика порогов яркостной чувствительности сетчатки и качества жизни на фоне комплексного восстановительного лечения пациентов с сухой формой макулодистрофии после удаления эпиретинальной мембраны /А.В. Малышев [и др.]// Современная оптометрия. - 2017. -№9. - С.27-31.

22. Егоров, Е.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. / Е.А. Егоров, И.А. Романенко // Клиническая офтальмология. - 2009. - Т.10, №1. - С. 42-47.

23. Егоров, Е.А. Офтальмофармакология: руководство для врачей. 3 изд., испр. и доп. / Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, Т.В. Ставицкая // Москва, 2009. – 592 с.

24. Егоров, Е.А. Возможности применения Ретиналамина в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований) / Е.А.Егоров, Ж.Г.Оганезова, Т.Е.Егорова// Клиническая офтальмология.- 2009.- № 2.- С. 57-60.

25. Егоров, Е.А. Опыт применения Ретиналамина при различных офтальмологических заболеваниях / Е.А.Егоров // РМЖ «Клиническая Офтальмология». - 2017. - №1. - С. 35-38.

26. Журавлева, Л.В. Оценка качества жизни больных возрастной макулярной дегенерацией по результатам их лечения препаратом Лютеин форте /Л.В.Журавлева // Русский медицинский журнал. - 2012. - Т1, №1. - С. 11-14.
27. Иванова, Е.В. Влияние лазерного лечения на структурно-функциональные нарушения центральной зоны сетчатки, выявленные после микроинвазивной эндовитреальной хирургии отслойки сетчатки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Елена Владимировна Иванова. - Москва, - 2010. - 153 с.
28. Изучение влияния витаминно–минерального комплекса «ФОКУС» на клиническую картину и зрительные функции больных, страдающих патологией макулярной области сетчатки /А.П.Нестеров и [др.]// Офтальмология. - 2007. - Т. 4, № 2. - С. 59-66.
29. Изучение качества жизни пациентов при проведении офтальмологических вмешательств. / А.В. Малышев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - № 5. - С.3-5.
30. Исакова, И.А. Гендерный признак в удовлетворенности пациентов результатами хирургического лечения катаракты с имплантацией мультифокальной ИОЛ / И.А. Исакова, Б.Г. Джаши, В.П. Аксенов // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2011. - Т. 14, № 133. - С. 156-157.
31. Исследование качества жизни после эксимерлазерных операций / В.Н. Трубилин [и др.] // Современная оптометрия. -2012. - № 5. - С. 38-43.
32. Исследование эффективности восстановительного лечения пациентов с сухой формой макулодистрофии после удаления эпиретинальной мембраны с позиций функционального состояния нейрозрительной системы / А.В. Малышев [и др.]// Современная оптометрия. - 2017. -№10. - С.18-21.
33. Ищенко, И. А. Эффективность применения антиоксидантов в лечении диабетической ретинопатии / И. А. Ищенко, Т. М. Миленькая // Клиническая офтальмология. - 2007. - Т. 8, № 3. - С. 97–101.

34. Карапетов, Г.Ю. Оригинальный способ хирургического лечения эпиретинального фиброза / Г.Ю.Карапетов, А.В.Малышев, М.Н.Миргородский // Инновационная офтальмология: сб. науч.тр. - Краснодар, 2014. - С.55-56.
35. Кацнельсон, Л.А. Клинический атлас патологии глазного дна 3 изд. / Л.А.Кацнельсон, В.С.Лысенко, Т.И.Балишанская// Москва, 2004. - 152 с.
36. Клинико-функциональное состояние органа зрения пациентов с эпиретинальной мембраной / А.В.Малышев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - №6. - С.44-47.
37. Клинические и иммунологические аспекты воздействия ВМК Фокус на течение возрастной макулярной дистрофии / Нестеров А.П. [и др.] // Офтальмология. - 2008. - Т.5, №4. - С. 39-42.
38. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой /Еричев В.П. [и др.] // Национальный журнал глаукома. - 2016. - Т. 15, № 1. - С. 61-69.
39. Комплексная антиоксидантная фармакотерапия в реабилитации пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией после витреоретинальной хирургии / М. М. Шишкин [и др.] // Российский офтальмологический журнал. - 2011. - Т. 4, № 4. - С. 76-82
40. Коржов, В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты / В.И. Коржов // Журнал Академических медицинских наук Украины. - 2007 - Т. 13, № 1. - С. 3-19.
41. Кочергин, С.А. Исследование статистически значимых отличий показателей качества жизни пациентов после механической травмы глаза и практически здоровых людей / С.А. Кочергин, Н.Д. Сергеева // Практическая медицина. - 2012. - Т.4, № 59. - С. 199-203.
42. Кравчук, Е.А. Экспериментальное обоснование использования антиоксидантного препарата тримексидин в офтальмологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 /Екатерина Александровна Кравчук. – Москва, 2006. - 172 с.

43. Кудрявцева, Ю.В. Катарактогенез и старение хрусталика: коррекция нарушений: автореферат дис. ... докт. мед. наук: 14.01.07 /Юлия Владимировна Кудрявцева.- Н. Новгород, 2015. - 29с.
44. Куликов, А.Н. Изменения витреомакулярного интерфейса у пациентов с впервые выявленным диабетическим макулярным отеком / А.Н.Куликов, С.В.Сосновский, Р.Д.Березин // XIV Научно-практическая конференция «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2016»: сб. науч.тр. - Москва, 2016. - № 1. - С.133-169.
45. Кулинский, В.И. Система глутатиона. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. - 2009 - Т. 55, № 3 - С. 255-277.
46. Либман, Е.С. Состояние и динамика инвалидности вследствие нарушения зрения в России / Е.С. Либман, Э.В. Калеева //9-й Съезд офтальмологов России: сб. науч.тр. - Москва, 2010. - С. 73.
47. Максимов, И.Б. Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии: применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении / И.Б.Максимов, Г.В.Анисимова// Санкт-Петербург, 2002. - 88 с.
48. Малышев, А.В. Влияние витрэктомии на показатели качества жизни у больных с гемофтальмом / А.В. Малышев, З.Ж. Аль-Рашид, О.Ф. Ожуг // Перспективы развития науки и образования: сб. науч.тр. – Тамбов, 2014. - С.72-73.
49. Малышев, А.В. Исследование показателей качества жизни при витрэктомии у пациентов с отслойкой сетчатки / А.В. Малышев, З.Ж. Аль-Рашид, С.В. Янченко //Актуальные вопросы офтальмологии: сб. науч.тр. – Краснодар, 2014. - С. 102-104.
50. Малышев, А.В. Анализ частоты возникновения катаракты у пациентов с помутнениями стекловидного тела перенесших витрэктомию /А.В. Малышев// Материалы XXXXI Научной конференции студентов и молодых ученых вузов Южного Федерального округа: сб. науч.тр. – Краснодар, 2014. - С.256.

51. Малышев, А.В. Влияние оперативного лечения помутнений стекловидного тела на оценку качества жизни пациентов / А.В. Малышев, О.И. Лысенко // Офтальмология. - 2013. - Т.10, №4. - С.53-58.

52. Малышев, А.В. Современные методы исследования качества жизни при лечении глазных заболеваний / А.В. Малышев, В.Н. Трубилин, С.М. Маккаева // Фундаментальные исследования. - 2014. - Т.7, № 4.- С.743 -747.

53. Малышев, А.В. Комплексная система персонализированных мероприятий по повышению клиничко-функциональной эффективности хирургического лечения витреоретинальной патологии: : автореферат дис. ... докт. мед. наук: 14.01.07 /Алексей Владиславович Малышев.- Москва, 2014. – 44 с.

54. Малышев, А.В. Анализ процессов свободнорадикального окисления при оперативном лечении деструктивных изменений стекловидного тела / А.В. Малышев, В.Н. Трубилин, С.М. Маккаева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - Т.2, №144. - С.82-86.

55. Малышев, А.В. Влияние оперативного лечения гемофтальма на состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациентов, не страдающих сахарным диабетом / А.В. Малышев, В.Н. Трубилин, В.А. Порханов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - Т.1, № 143. - С. 122-127.

56. Малышев, А.В. Влияние хирургического лечения эпиретинальных мембран на качество жизни пациентов /А.В. Малышев, Г.Ю. Карапетов // Вестник офтальмологии .- 2015.- Т.131. № 1. - С. 74-35.

57. Малышев, А.В. Новые подходы к лечению эпиретинальной мембраны с позиций антиоксидантной защиты / А.В. Малышев, А.Н. Депутатова, А.С. Балаян, // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - №3. - С.84-88.

58. Малышев, В.Е. Опыт применения препарата «Мексидол» в комплексном амбулаторном лечении больных с заболеваниями глаз дегенеративно-дистрофического происхождения / В.Е. Малышев, О.И.

Сальникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - С.55-57.

59. Манских, В.Н. Эффекты митохондриально-направленных антиоксидантов: общая токсикология, влияние на продолжительность жизни и общепатологических процессы: дис. ... докт. мед. наук: 14.03.06, 03.03.04 /Василий Николаевич Манских. - Томск, 2016. - 305 с.

60. Марычева, Н.М. Клиническая эффективность препарата Мексидол в комплексном лечении острого посттравматического увеита и его влияние на показатели локальной гемодинамики у пациентов с проникающим ранением глазного яблока / Н.М. Марычева, И.Е. Панова, Т.В. Графов //Российский офтальмологический журнал.- 2012. - Т.5, №1. - С.51-56.

61. Методические основы разработки методики оценки качества жизни у пациентов с различными видами витреоретинальной патологии / И.Г. Овечкин [и др.] // Офтальмология. - 2015. - Т. 12, № 4. - С. 75-79.

62. Научное обоснование комплексного восстановительного лечения пациентов с сухой формой макулодистрофии после удаления эпиретинальной мембраны с позиций современных требований к медицинской реабилитации /А.В. Малышев [и др.] // Современная оптометрия. - 2017. - №8. - С.71-38.

63. Новый антиоксидантный препарат гистохром при лечении гемофтальмов различной этиологии / Г. С. Полунин [и др.] // Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2002. - № 2. - С. 53-56.

64. Овечкин, И.Г. Функциональная коррекция зрения / И.Г. Овечкин, К.Б. Першин, В.Д. Антонюк// Санкт-Петербург, 2003. –96с.

65. Овечкин, И. Г. К вопросу о механизмах воздействия антоцианозидов экстракта черники на зрительный анализатор / И. Г. Овечкин, А. А. Кожухов // Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2005.- Т. 5, № 3.- С. 63–64.

66. Овечкин, И.Г. Основные направления «восстановительной офтальмологии» в условиях многопрофильного реабилитационного центра / И.Г.

Овечкин, С.А. Белякин, А.А. Кожухов // Военно-медицинский журнал.- 2005. - Т.707,№10. - С. 31-35.

67. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С.В. Оковитый. - Москва, 2009. - 602 с.

68. Опыт применения Ретиналамина в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации / Ю.С.Астахов [и др.] // Офтальмологические ведомости. - 2013.- Т. 2, №6. - С. 45-49.

69. Офтальмонейропротекция при непролиферативной диабетической ретинопатии и гемодинамика глаза / Б.М.Азнабаев [и др.] // Клиническая офтальмология.- 2014.- №14.- С. 71-76.

70. Оценка эффективности эксимерлазерной коррекции зрения с позиций восстановительной медицины / И.Г. Овечкин [и др. ] // Вестник восстановительной медицины. – 2012 .- № 1. - С. 68-69.

71. Полунин, Г.С. Физиотерапевтические методы в офтальмологии / Г.С. Полунин, И.А. Макаров// Москва, - 2012. - 208 с.

72. Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и отслойкой сетчатки / М.И. Каражаева [и др.]// Вестник офтальмологии. - 2004. - Т. 120, № 4. - С. 14-18.

73. Применение цитомединов в офтальмологии / Ю.В.Налобнова [и др.] // Клиническая офтальмология. - 2003. - № 2. - С 284-178.

74. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: катионные производные пластохинона: синтез и исследование *in vitro* / Ю.Н. Антоненко [и др.]// Биохимия. - 2008. - Т. 73, № 12. - С.1589-1606.

75. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ1 возвращает зрение слепым животным / В.В. Нероев [и др.]// Биохимия. - 2008. - Т. 73,№12.- С. 1317-1708.

76. Проскуряков, С.Я. Некроз - активная, управляемая форма программируемой клеточной гибели / С. Я. Проскуряков, В. Л. Габай, А. Г. Конопляников // Биохимия. - 2005. - Т.67. - С.467-491.
77. Разработка предикторов клинико-функционального состояния зрительной системы при основных видах витреоретинальной патологии / А.В. Малышев [и др.] // Современная оптометрия. - 2015. - №8. - С.16-18.
78. Реброва, О.Ю. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва .- Москва, 2006. - 312 с.
79. Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии / под ред. И.Б. Максимова, В.В. Нероева // Санкт-Петербург, 2007.- 160 с .
80. Роль и место биологически активных добавок, улучшающих зрение, в общей системе мероприятий по профилактике и коррекции близорукости / И.Г. Овечкин [и др.]// Глаз. - 2004. - Т.2, №69. - С.44-47
81. Роль и место субъективной оценки качества жизни пациента в комплексном обследовании состояния органа зрения / А.В. Малышев [и др.] // Катарактальная и рефракционная хирургия. - 2015. - Т.15, №3. - С.50-53.
82. Семькин, В.Д. Исследование медико-психологического статуса пациентов с выраженными деструктивными изменениями стекловидного тела / В.Д.Семькин, А.В.Малышев, Г.Ю.Карапетов// Современная оптометрия. - 2015. - №8. - С.16-18.
83. Сенин, И. Митоинженерия в офтальмологии / И. Сенин, В. Еричев, В. Скулачев // Наука в России. - 2011. - № 2. - С. 4-9.
84. Скулачев, В. П. Жизнь без старости /В.П. Скулачев, М.В. Скулачев, Б.А. Фенюк // Москва,– 2013. –256 с.
85. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии / Г.Ш. Аржиматова [и др.] // Клиническая офтальмология. - 2006. - Т.7. - С. 2-3.
86. Состояние антиоксидантной защиты системы крови у пациентов с акромегалией / М.В.Фаассен [и др.] // Проблемы эндокринологии.-2015. - №2. - С.8-11.



87. Сравнение нейропротекторных свойств ретиналамина и эмоксипина / Ставицкая Т.В. [и др.] // Клиническая офтальмология. - 2004. - №3. - С.108-112.
88. Сравнительная оценка эффективности различных методик оценки качества жизни у пациентов с витреоретинальной патологией / И.Г. Овечкин [и др.] // Офтальмология. - 2016. - Т.13, №4.- С.265-272.
89. Ставицкая, Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии / Т.В. Ставицкая // Клиническая офтальмология. - 2002. - Т.1, №2. - С. 86-87.
90. Стебнев, В.С. Витреомакулярная адгезия (обзор литературы)/ В.С. Стебнев, В.М. Малов, С.Д. Стебнев //Катарактальная и рефракционная хирургия. - 2016. - Т. 16, №3.- С 4-12.
91. Столяренко, Г.Е. Микроинвазивная витреоретинальная хирургия: возможности и перспективы / Г.Е. Столяренко// Программный доклад на девятом съезде офтальмологов России. – Москва, 2010. - 22с.
92. Столяренко, Г.Е. Центральные ретиношизисы (фовеошизисы, макулошизисы): развитие, исходы, лечение / Г.Е.Столяренко // Поле зрения.- 2013.- № 4.- С. 39-41.
93. Струков, А. И. Патологическая анатомия / А. И. Струков, В. В. Серов // Москва, 1995. - 696 с.
94. Тахчиди, Х.П. Оценка динамики помутнения хрусталика после первичной витрэктомии с силиконовой тампонадой по поводу отслойки сетчатки / Х.П. Тахчиди , И.М. Горшков, П.В. Якушев // Офтальмохирургия. – 2008. - №5. С.18-23.
95. Тахчиди, Х.П. Хирургия сетчатки и стекловидного тела./ Х.П. Тахчиди, В.Д. Захаров// Москва, 2011. –188 с.
96. Теселкин, Ю.О. Измерение антиоксидантной активности сыворотки крови с помощью системы гемоглобин-перекись водорода-люминол/ Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, О.В. Любитский // Вопросы медицинской химии. - 1998. - Т.44, № 1 - С. 70-76.

97. Толпыгина, О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты / О.А. Толпыгина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012 - №2 - С. 178-180.
98. Трубилин, В.Н. Факторы, определяющие субъективные результаты эксимерлазерной коррекции зрения / В.Н. Трубилин, С.Ю. Щукин, М.Д. Пожарицкий // Современная оптометрия. - 2013. - № 1. - С. 74-71.
99. Трубилин, В.Н. Клиническая эффективность проведения витрэктомии при выраженных деструктивных изменениях стекловидного тела / В.Н.Трубилин, А.В.Мальшев, В.Д.Семыкин // Офтальмология.-2015. - Т.12, №3. - С.72-76.
100. Фурсова, А.Ж. Хориоретинальная дистрофия: особенности развития у преждевременно стареющих крыс линии OXYS и коррекция митохондриальным антиоксидантом: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 03.03.04 / АнжеллаЖановна Фурсова. - Новосибирск. -2009. - 24с.
101. Шаимова, В.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при заболеваниях глаз /В.А. Шаимова // Вестник офтальмологии. - 2002. - Т. 118, №3. - С. 56-57.
102. Шишкин, М. М. Эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией /М. М. Шишкин, К. Т. Гаджиева // Военно - медицинский журнал. - 2011. - № 10. - С. 61–62.
103. Шкуренко, И.В. Влияние нового фторированного силиконового масла на антиоксидантный статус сетчатки глаза кролика. / И.В. Шкуренко, М.М. Шишкин, А.Е. Донцов // Вестник офтальмологии. - 2008. - Т.124, № 4. - С. 41-44.
104. Щукин, С.Ю. Сравнительная оценка различных методов исследования динамики «качества жизни» после эксимерлазерной коррекции близорукости / С.Ю. Щукин // Катарактальная и рефракционная хирургия. - 2013. - Т. 13, № 1. - С. 26-29.
105. A head-to-head comparison of 16 cataract surgery outcome questionnaires /C. Mc Alinden [et al.] // Ophthalmology. - 2011. - Vol.118, №12. - P.2374-2381.

106. A prospective study of binocular visual function before and after successful surgery to remove a unilateral epiretinal membrane / R. Asaria [et al.] // *Ophthalmology*. - 2008. - Vol. 115, № 11. - P.1974-1937.
107. A randomized trial of beta carotene and age-related cataract in US physicians / W.G. Christen [et al.] // *Arch Ophthalmol.*- 2003.- Vol.121, №3.- P.372-378.
108. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal / M.H. Suh [et al.] // *Am J Ophthalmol.* - 2009. - Vol. 147, № 3. - P. 473–480.
109. Bringmann A., Involvement of Muller glial cells in epiretinal membrane formation / A. Bringman, P. Wiedemann // *Graefes Arch ClinExpOphthalmol.* - 2009. - Vol. 247, № 7. - P. 865-883.
110. Chen, C.H. Intravitrealbevacizumab injection therapy for persistent macular edema after idiopathic macular epiretinal membrane surgery / C.H. Chen, P.C. Wu, Y.C. Liu // *Ocul. Pharmacol. Ther.* - 2011. - Vol. 27, № 3. - P.287-292
111. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma / L. Quaranta [et al.] // *Ophthalmology*. - 2003. - Vol.110, №2. - P. 359-692.
112. Effect of vitrectomy for epiretinal membrane on visual function and vision-related quality of life / F. Okamoto [et al.] // *Am J Ophthalmol.*- 2009. - Vol.147, №5. - P.869-874.
113. Effects of N-acetylcysteine and glutathione ethyl ester drops on streptozotocin-induced diabetic cataract in rats / S. Zhang [et al.] // *Mol Vis.* - 2008. - Vol. 12, №14. - P. 862-70.
114. Frank, R.N. Treating diabetic retinopathy by inhibiting growth factor pathways / R.N. Frank // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* - 2009. - Vol.10, №1. - P. 707-335.
115. Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane / T. Niwa [et al.] // *Invest Ophthalmol.* - 2003. - Vol. 44, № 4. - P. 1652-1656.

116. Functional and structural measurements for the assessment of internal limiting membrane peeling in idiopathic macular pucker / S.R. Tari [et al.] // *Retina*. - 2007. - Vol. 27, № 5. - P. 567 - 572.
117. Garamendi E., The Refractive Status and Vision Profile: evaluation of psychometric properties and comparison of Rasch and summated Likert-scaling / E. Garamendi // *Vision Res.* - 2006. - Vol.46, №8-9. - P.1375-1383.
118. Handelman, G.J. The evolving role of carotenoids in human biochemistry / G.J. Handelman // *Nutrition*. - 2001. - Vol.17, №10. - P.818-822.
119. Heys, K.R. Free and bound water in normal and cataractous human lenses / K.R. Heys, M.G. Friedrich, R.J. Truscott // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* -2008. - Vol. 49, № 5. -P.1991-1997.
120. Janz, N.K. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients: the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study patterns and correlates over time /N.K. Janz, P.A.Wren, P.R. Lichter // *Ophthalmology*. - 2007. - Vol.114, №11. - P.2213-2220.
121. Kumagai K., Retinal thickness after vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular hole and epiretinal membrane / K. Kumagai, N. Ogino, M. Furukawa // *ClinOphthalmol.* - 2012. - № 6. - P. 679-688.
122. Lai, C.C. The long-term anatomical and visual effect of intravitreal triamcinolone injection during vitrectomy for the treatment of idiopathic macular epiretinal membrane / C.C. Lai, N.K. Wang, W.C. Wu // *CutanOculToxicol.* - 2011. - Vol. 74, № 4. - P.292-297.
123. Liu, X.C. Potential therapeutic effects of pigment epithelium- derived factor for treatment of diabetic retinopathy / X.C. Liu, H. Chen, L. Zhang // *Int J Ophthalmol.* - 2013.-Vol. 6, № 2. - P. 221-227.
124. Liu, X.C. A rabbit model to study biochemical damage to the lens after vitrectomy: effects of N-acetylcysteine / X.C. Liu, P.Wang, H. Yan // *Exp Eye Res.* - 2009. - Vol.88, №6. - P.1165-1170.
125. Lundström M., Questionnaires for measuring cataract surgery outcomes / M. Lundström, KJ. Pesudovs // *Cataract Refract Surg.* - 2011. -Vol.37, №5. - P.945-959.

126. Macular epiretinal membranes / H.R. McDonald [et al.] // *Retina*. - 2005. - Vol. 3, № 12. - P. 2509-2527.
127. McClane, R.W. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients / R.W. McClane, W. Gellermann // *Ophthalmology*. - 2002.- Vol.109, №10. - P.1780-1787.
128. Mitochondrial oxidative stress in aging and healthspan / D. F. Dai [et al.] // *Longev. Healthspan*. - 2014. - Vol.3, №1. - P. 6-12.
129. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies / M.V. Skulachev [et al.] // *Current Drug Targets* – 2011. - Vol. 12, №6. - P. 800-826.
130. Mozaffarieh M., Visual function, quality of life and patient satisfaction after ophthalmic surgery: a comparative study. / M. Mozaffarieh // *Ophthalmologica*. - 2004. -Vol.218, №1. - P.26-74.
131. Murphy, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M. P. Murphy // *Biochem. J*. - 2009. - Vol. 417, №1. - P.1-13.
132. Murphy, M. P. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations / M. P. Murphy, R. A. Smith // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. - 2007.- Vol. 47,№5.- P. 629-656.
133. Nelson P., Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function / P. Nelson, P. Aspinall, O. Papasouliotis // *J Glaucoma*. - 2003. - Vol.12,№1. - P.139-150.
134. New-generation Skulachev ions exhibiting nephroprotective and neuroprotective properties / E. Y. Plotnikov [et al.] // *Biochemistry (Mosc)*. - 2010. - Vol. 75, №2. - P.145-150.
135. Oxidative stress in ocular disease / A. Ohira [et al.] // *Nihon GankaGakkaiZasshi*. - 2008. - Vol.112,№1.- P.22-29.
136. Oxygen tension in the rabbit lens and vitreous before and after vitrectomy. / I.A. Barbazetto [et al.] // *Exp Eye Res*. - 2004. -Vol.78, №5. - P.917-924.
137. Photoreceptor function in eyes with macular edema / C.W. Lardenoye [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. - 2000. - Vol. 41, № 12. - P. 4048-4053.

138. Pigment epithelium-derived factor supports normal development of photoreceptor neurons and opsin expression after retinal pigment epithelium removal / M.M. Jablonski [et al.] // *J. Neurosci.* - 2000. - Vol. 20, № 19. - P. 7149-7157.
139. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidant SkQ in aqueous and lipid membrane environments / Y. N. Antonenko [et al.] // *J. Membr. Biol.* - 2008. - Vol. 222, №2. - P. 141-149.
140. Quality of life after LASIK: part II. Quality of life and satisfaction of a population of patients treated with LASIK / J.J. Saragoussi [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* - 2011. - Vol.71, №5. - P.294-742.
141. Quality of life of myopic subjects with different methods of visual correction using the NEI RQL-42 questionnaire / A. Queirós [et al.]// *Eye Contact Lens.* - 2012. - Vol.38, №2. - P.116-121.
142. Rahman R., Early surgery for epiretinal membrane preserves more vision for patients / R. Rahman, J. Stephenson // *Eye (Lond).* - 2014. - Vol. 28, № 4. - P.410-414.
143. Risk factors for poor vision-related quality of life among cataract patients. Evaluation of baseline data / I.P. Chatziralli [et al.]// *Graefes Arch ClinExpOphthalmol.* - 2013. - Vol.251, №3. - P.783-789.
144. Ruiz-Moreno J., Macular atrophy after photocoagulation of soft drusen / J. Ruiz-Moreno, C. De la Vega, M.A. Zarbin // *Retina.* - 2003. - Vol. 23, № 3. - P. 315-701.
145. Saretzki G., MitoQ counteracts telomere shortening and elongates lifespan of fibroblasts under mild oxidative stress / G. Saretzki, M. P. Murphy, T. von Zglinicki // *Aging Cell.* - 2003. - Vol. 2. - P. 141-143.
146. Sebag J., (ed.) Vitreous in health and disease / J.Sebag // New York: Springer-Verlag. - 2014. - 925 p.
147. Skulachev, V. P. Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases / V. P. Skulachev // *J. Alzheimers Dis.* - 2012.- Vol. 28,№2. - P. 283-289.

148. Spaeth G., Evaluation of quality of life for patients with glaucoma / G. Spaeth, J. Walt, J. Keener// *Am J Ophthalmol.* -2006. - Vol.141, №1. - P.3-14.
149. Sun Y., A simple method for clinical assay of superoxide dismutase / Y. Sun, L.W. Oberley Y. Li // *Clin. Chem.* - 1988. - Vol. 71., №4.-P. 497-500.
150. The clinical course of the idiopathic epiretinal membrane after surgery / S.I. Kwon, S.J. Ko, I.W. Park // *Korean J Ophthalmol.* - 2009. - Vol. 23, №. 4. - P. 249-252.
151. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts / Y.B. Shui [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 2009. - Vol.127, №4. - P.475-482.
152. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma / K. Hirooka [et al.] // *Curr Eye Res.*- 2004.- Vol.28, №3.- P.153-157.
153. The impact of the severity of vision loss on vision-related quality of life in India: an evaluation of the IND-VFQ-33 / R.P. Finger [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* - 2011. - Vol.52, №9. - P.6081-6088.
154. The influence of cortical, nuclear, subcortical posterior, and mixed cataract on the results of microperimetry / S. Richter-Mueksch [et al.]// *Eye (Lond).* - 2011. - Vol.25, №10. - P.1317-1701.
155. The therapeutic effect of mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 and Cistanchedeserticola is associated with increased levels of tryptophan and kynurenine in the rat lens. / O.A. Snytnikova [et al.] // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* – 2012. – Vol. 447, №1. – P.740-743.
156. Use of systemic steroid after successful macular surgery in eyes with epiretinal membrane: a randomized, controlled clinical study / M. Ritter [et al.] // *Eye (Lond).* - 2011. - Vol. 25, № 10. - P. 1284–1293.
157. Vision, quality of life and depressive symptoms after first eye cataract surgery. / ML. Fraser [et al.] // *Psychogeriatrics.* - 2013. - Vol.46, №9. - P.16-18.

158. Yang, H.K. Improvement of horizontal macular contraction after surgical removal of epiretinal membranes / H.K. Yang, S.J. Kim, Y.S. Jung // *Eye (Lond)*. -2011. - Vol. 25, № 6. - P. 754-776.

159. Yu, A.K. The comparative histologic effects of subthreshold 570- and 810nm diode micropulse laser on the retina. / A.K. Yu, K.D. Merrill, S.N. Truong // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. - 2013. - Vol. 54, № 3. - P. 2216-2224.



## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ «А» – ОПРОСНИК «VFQ-25»

#### National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25 (VFQ-25)

Инструкция:

Я собираюсь прочитать Вам несколько вопросов, касающихся Ваших проблем со зрением. После каждого вопроса Вам будут предложены возможные варианты ответов. Пожалуйста, выберите тот, который в наибольшей степени характеризует Вашу ситуацию.

Пожалуйста, обдумывайте каждый вопрос столько, сколько Вам необходимо. Все Ваши ответы являются конфиденциальными. Пожалуйста, отвечайте как можно более точно, чтобы Ваша анкета помогла нам лучше понять Ваши проблемы со зрением и то, как они влияют на Ваше качество жизни. Помните, что если для некоторых занятий Вы специально пользуетесь очками или контактными линзами, Вы должны учитывать это при ответах на вопросы.

Часть 1. Общее состояние здоровья и зрения.

1. Вы могли бы сказать, что Ваше общее состояние здоровья

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|               |   |
|---------------|---|
| Отличное      | 1 |
| Очень хорошее | 2 |
| Неплохое      | 3 |
| Среднее       | 4 |
| Плохое        | 5 |

2. В настоящее время Вы могли бы сказать, что Ваше бинокулярное зрение (зрение двумя глазами, в очках или контактных линзах, если Вы их носите)

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|          |   |
|----------|---|
| Отличное | 1 |
| Хорошее  | 2 |
| Среднее  | 3 |
| Плохое   | 4 |

|                    |   |
|--------------------|---|
| Очень плохое       | 5 |
| Я полностью слепой | 6 |

3. Как часто Вас беспокоит состояние Вашего зрения?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Никогда               | 1 |
| Редко                 | 2 |
| Иногда                | 3 |
| Большую часть времени | 4 |
| Постоянно             | 5 |

4. Ощущаете ли Вы дискомфорт (например, жжение, зуд) или боль в глазах или в области глаза?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|               |   |
|---------------|---|
| Не ощущаю     | 1 |
| Умеренный     | 2 |
| Средний       | 3 |
| Сильный       | 4 |
| Очень сильный | 5 |

Часть 2. Трудности при определенных видах деятельности.

Следующие вопросы касаются того, насколько Вам трудно совершать некоторые действия (в том числе в очках или контактных линзах, если Вы их носите).

5. Насколько трудно для Вас различить газетный шрифт?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Без труда   | 1 |
| С небольшим затруднением  | 2 |
| С трудом  | 3 |
| С большим трудом  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

6. Какие затруднения Вы испытываете при работе, требующей хорошего зрения вблизи (например, при приготовлении еды, шитье, использовании ручных инструментов)?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

7. Какие трудности Вы испытываете при поиске предметов на заполненной полке?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

8. Какие трудности Вы испытываете при распознавании дорожных знаков или названий магазинов?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

9. Какие трудности Вы испытываете при спуске по лестнице ночью или при плохом освещении?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

10. Какие трудности Вы испытываете при движении по улице, если необходимо посмотреть на объекты, расположенные по сторонам?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

11. Какие трудности Вы испытываете при оценке реакции людей на Ваши слова?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

12. Какие трудности Вы испытываете при выборе своей одежды?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

13. Какие трудности Вы испытываете в гостях, на вечеринке, в ресторане?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

14. Какие трудности Вы испытываете в театре, в кинотеатре, на спортивных соревнованиях?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

15. Водите ли Вы автомобиль в последнее время?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|    |   |
|----|---|
| Да | 1 |
|----|---|

|     |   |
|-----|---|
| Нет | 2 |
|-----|---|

16. Какие трудности Вы испытываете при вождении машины ночью (или при ориентации в ночное время суток)?

Прочитайте варианты (выберите один пункт):

|   |   |
|---|---|
| Никаких   | 1 |
| Небольшие   | 2 |
| Средние   | 3 |
| Значительные  | 4 |
| Прекратил это делать из-за зрения                               | 5 |
| Прекратил это делать по другим причинам/не заинтересован в этом | 6 |

### Часть 3. Реакция на проблемы со зрением.

Следующие вопросы относятся к тому, как зрение может влиять на Вашу повседневную деятельность.

Пожалуйста, ответьте, насколько это касается Вас.

(выберите один пункт в каждой строке)

| №   | Вопрос   | Постоянно | Большую часть времени | Некоторое время | Незначительное время | Никогда |
|-----|--|-----------|-----------------------|-----------------|----------------------|---------|
| 17. | Из-за проблем со зрением Вы меньше успеваете сделать?                | 1         | 2                     | 3               | 4                    | 5       |
| 18. | Из-за проблем со зрением Вы вынуждены меньше времени уделять работе? | 1         | 2                     | 3               | 4                    | 5       |
| 19. | Мешают ли боль в глазах или дискомфорт (например, жжение,            | 1         | 2                     | 3               | 4                    | 5       |

|  |                                       |  |  |  |  |  |
|--|---------------------------------------|--|--|--|--|--|
|  | зуд) заниматься тем, чем Вам хочется? |  |  |  |  |  |
|--|---------------------------------------|--|--|--|--|--|

Пожалуйста, прочтите следующие утверждения и отметьте, насколько они правдивы по отношению к Вам.

(выберите один пункт в каждой строке)

| №   | Вопрос   | Полностью правдиво | В значительной степени правдиво | Не знаю | В значительной степени ложно | Полностью ложно |
|-----|--|--------------------|---------------------------------|---------|------------------------------|-----------------|
| 20. | Из-за своего зрения большую часть времени я провожу дома                                       | 1                  | 2                               | 3       | 4                            | 5               |
| 21. | Из-за своего зрения я очень часто расстраиваюсь  | 1                  | 2                               | 3       | 4                            | 5               |
| 22. | Из-за своего зрения я в меньшей степени могу контролировать свои действия                      | 1                  | 2                               | 3       | 4                            | 5               |
| 23. | Из-за своего зрения я вынужден в большей степени полагаться на суждения других людей           | 1                  | 2                               | 3       | 4                            | 5               |
| 24. | Из-за своего зрения мне требуется значительная помощь со стороны окружающих                    | 1                  | 2                               | 3       | 4                            | 5               |
| 25. | Из-за своего зрения я испытываю беспокойство, что сделаю нечто, что смутит меня или окружающих | 1                  | 2                               | 3       | 4                            | 5               |

Это конец наших вопросов. Большое спасибо, что Вы уделите время и помогли нам.

Расчет результатов исследования.

1. Числовые значения ответов из опросника перекодируются согласно Приложению №1. Все значения рассчитываются исходя из того, что большее число означает лучшее функционирование. Затем каждый ответ переводится в шкалу от 0 до 100 и представляется в виде процентного отношения к максимально возможному результату.

2. Ответы на каждый вопрос распределяются по 12 разделам. В Приложении №2 указано, как определенный вопрос соотносится с тем или иным разделом. Пропущенные ответы не учитываются при расчете. Следовательно, числовые значения являются средним показателем по разделу.

Приложение №1.

| Номер вопроса                        | Число, выбранное при ответе | Значение (%) |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------|
| 1, 3, 4, 15                          | 1                           | 100          |
|                                      | 2                           | 75           |
|                                      | 3                           | 50           |
|                                      | 4                           | 25           |
|                                      | 5                           | 0            |
| 2                                    | 1                           | 100          |
|                                      | 2                           | 80           |
|                                      | 3                           | 60           |
|                                      | 4                           | 40           |
|                                      | 5                           | 20           |
|                                      | 6                           | 0            |
| 5,6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16 | 1                           | 100          |
|                                      | 2                           | 75           |
|                                      | 3                           | 50           |
|                                      | 4                           | 25           |
|                                      | 5                           | 0            |
|                                      | 6                           | 0            |
| 17,18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25    | 1                           | 100          |
|                                      | 2                           | 75           |



|  |   |    |
|--|---|----|
|  | 3 | 50 |
|  | 4 | 25 |
|  | 5 | 0  |

Приложение №2.

| Раздел                                  | Количество вопросов | Порядковый номер вопроса |
|---|---------------------|--------------------------|
| Общее состояние здоровья (ОСЗ)          | 1                   | 1                        |
| Общая оценка зрения (ООЗ)               | 1                   | 2                        |
| Глазная боль (ГБ)                       | 2                   | 4, 19                    |
| Зрительные функции вблизи (ЗФБ)         | 3                   | 5, 6, 7                  |
| Зрительные функции вдали (ЗФД)          | 3                   | 8, 9, 14                 |
| Социальное функционирование (СФ)        | 2                   | 11, 13                   |
| Психическое здоровье (ПЗ)               | 4                   | 3, 21, 22, 25            |
| Ролевые трудности (РТ)                  | 2                   | 17, 18                   |
| Зависимость от посторонней помощи (ЗПП) | 3                   | 20, 23, 24               |
| Вождение автомобиля (ВА)                | 2                   | 15, 16                   |
| Цветовое зрение (ЦЗ)                    | 1                   | 12                       |
| Периферическое зрение (ПЗр)             | 1                   | 10                       |