

УДК 617.73-005.4-085.322

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-5-10

## Новые возможности нейропротекторной терапии при дегенеративных и ишемических поражениях сетчатки и зрительного нерва

А.В. Егоров<sup>1</sup>, В.В. Егоров<sup>1,2</sup>, Г.П. Смолякова<sup>1,2</sup>, А.Н. Гусев<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия; <sup>2</sup>Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия; <sup>3</sup>Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия; <sup>4</sup>Военная часть 51956, Благовещенск, Россия

Представлен обзор литературы, который показывает значимость ишемии как одной из причин снижения остроты зрения при таких заболеваниях, как ретинотензионная отслойка сетчатки, первичная открытоугольная глаукома, передняя ишемическая нейропатия и атрофия зрительного нерва. Обоснована целесообразность назначения препарата «Цитофлавин» на фоне ишемии при нейродегенеративных заболеваниях глаза. Приведены доказательства эффективности этого препарата в офтальмологической практике.

**Ключевые слова:** внутриглазная гемодинамика, ретинальная ишемия, ретинотензионная отслойка сетчатки, цитофлавин

Поступила в редакцию 25.03.2021. Получена после доработки 19.05.2021. Принята к печати 06.07.2021

**Для цитирования:** Егоров А.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Гусев А.Н. Новые возможности нейропротекторной терапии при дегенеративных и ишемических поражениях сетчатки и зрительного нерва. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-5-10

**Для корреспонденции:** Егоров Виктор Васильевич – д-р мед. наук, профессор, главный консультант Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), заведующий кафедрой офтальмологии ИПКЗ (680000, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9); ORCID: 0000-0002-9888-7353; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

## New opportunities of neuroprotective therapy in degenerative and ischemic lesions of the retina and the optic nerve

A. V. Egorov,<sup>1</sup> V. V. Egorov,<sup>1,2</sup> G. P. Smoliakova,<sup>1,2</sup> A. N. Gusev<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia; <sup>2</sup>Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia; <sup>3</sup>Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia; <sup>4</sup>Military Unit 51956, Blagoveshchensk, Russia

**Summary:** The presented literature review highlights the significance of the ischemia as a reason of reducing visual acuity in case of having such diseases as rhegmatogenous retinal detachment, primary open-angle glaucoma, AION and optic nerve atrophy. The expediency of prescribing “Cytoflavin” in the background of ischemia in case of neurodegenerative eye diseases is justified. The evidence of the effectiveness of this medicine in ophthalmological practice is provided.

**Keywords:** intraocular hemodynamics, retinal ischemia, rhegmatogenous retinal detachment, Cytoflavin

Received 25 March 2021; Revised 19 May 2021; Accepted 06 July 2021

**For citation:** Egorov AV, Egorov VV, Smoliakova GP, Gusev AN. New opportunities of neuroprotective therapy in degenerative and ischemic lesions of the retina and the optic nerve. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-5-10

**Corresponding author:** Victor V. Egorov, MD, PhD, professor, general consultant of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk, 680033, Russian Federation), head of the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers (9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk, 680000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9888-7353; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Концепция нейропротекции в клинической практике в последнее время приобретает все большее значение. Комплексные исследования в этой области направлены на разработку методов, предупреждающих повреждение и гибель нервных клеток, обусловленных гипоксией, ишемией, травмой, токсическими воздействиями, нейродегенеративными процессами. В настоящее время известны основные механизмы, приводящие к гибели нервных клеток. К ним относятся: эксайто-токсичность (повреждающее действие повышенных

концентраций возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата), окислительный стресс (повреждение мембран свободными кислородными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов), митохондриальная дисфункция, гиперэкспрессия ранних генов и дефицит нейротрофических факторов, инициирующих апоптоз [1].

Нейродегенеративные процессы лежат в основе таких социально значимых офтальмологических заболеваний, как первичная открытоугольная глаукома,

регатогенная отслойка сетчатки (РОС), передняя ишемическая нейропатия и атрофия зрительного нерва. К решающим факторам потери зрения при этих заболеваниях относятся повреждения зрительного нерва и прогрессирующая дегенерация ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [2, 3]. Известно, что между дисфункцией ГКС и их смертью существует промежуток времени, так называемое «терапевтическое окно», когда можно улучшить функцию и предотвратить их гибель. Повысить выживаемость клеток сетчатки можно за счет улучшения клеточного метаболизма, повышения энергообразования, улучшения транспорта нейротрофинов по волокнам зрительного нерва, уменьшения выраженности окислительного стресса. Изменения ГКС при нейродегенеративных офтальмологических заболеваниях, как и патология нейронов, обусловлены различными патогенетическими механизмами, включающими хроническую ишемию, воздействие активных форм кислорода, эксайтотоксичность, дефектный аксональный транспорт и потерю электрической активности самих клеток [4].

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что хроническая ишемия играет одну из основных ролей в иницировании глаукомы. У пациентов с нейродегенеративными офтальмологическими заболеваниями дисрегуляция сосудов глаза приводит к снижению капиллярной перфузии [5-10]. Нарушение перфузионной ауторегуляции считается для ГКС более фатальным, чем снижение кровотока [11]. Нестабильность глазного кровотока приводит к реперфузионному повреждению, которое происходит неоднократно и на протяжении длительного времени [7, 11].

Реперфузия в условиях ишемии характеризуется ограничением кровоснабжения органа с последующим восстановлением перфузии и реоксигенацией. Существует мнение, что именно восстановление кровотока и последующая реоксигенация связаны с повреждением ткани и глубоким воспалительным ответом – так называемое «реперфузионное повреждение» [12]. В основе этого повреждения лежит широкий спектр патофизиологических процессов. К указанным процессам относят: окислительный стресс, активацию программ гибели клеток, включая апоптоз, и гибель, связанную с аутофагией [13, 14]. В сосудистой сети сетчатки уменьшенный кровоток (ишемия) создает состояние гиперчувствительности клеток сетчатки к кислороду и другим питательным веществам [15]. ГКС особенно чувствительны к этим изменениям. Повреждение сетчатки вследствие реперфузии наблюдается при многих глазных заболеваниях, таких как ишемическая оптическая нейропатия, диабетическая ретинопатия, глаукома, глазной ишемический синдром, которые приводят к необратимой гибели ГКС [16-18]. На фоне нарушения капиллярной перфузии возникает дефицит энергетических субстратов, запускающих механизмы эксайтотоксичности из-за выраженных изменений

метаболизма глутамата, усугубляется свободно-радикальное окисление клеточных молекул и субстратов и появляются признаки локального воспаления и иммунных нарушений [19].

Существует мнение о том, что к причине низкой эффективности эндовитреальной хирургии РОС относятся структурные нарушения в макулярной области вследствие дефицита хориоретинального кровотока, при котором формируется синдром ишемического поражения сетчатки [20-24]. Эффективными с лечебной точки зрения в таких условиях будут препараты, которые не только предотвращают нейрональное повреждение ГКС, но и воздействуют на все звенья патогенеза, запускаемые ишемией [19, 25]. Потенциальным препаратом комплексного воздействия для лечения подобных состояний при нейродегенеративных заболеваниях считается «Цитофлавин» (ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия). Данный препарат относится к группе субстратных антигипоксантов и содержит:

- ♦ инозин (200 мг) – ускоряет скорость анаэробного гликолиза и одновременно служит миметиком рецепторов пуринергических систем;
- ♦ янтарная кислота (100 мг) – важнейший субстрат цикла Кребса, способный окисляться несколькими путями, при которых образуется энергия аденозинтрифосфата;
- ♦ рибофлавин (20 мг) – обеспечивает реакции, регулируемые флавиновыми коферментами (глутатионредуктазой, глутарил-КоА-дегидрогеназой, саркозиндегидрогеназой, НАДН-дегидрогеназой, монооксигеназой, сукцинатдегидрогеназой и др.), которые участвуют в окислительно-восстановительных процессах;
- ♦ никотинамид (100 мг) – прекурсор коферментов дегидрогеназ (НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>);
- ♦ N-метилглукосамин (1650 мг) – трансмембранный переносчик янтарной кислоты.

Компоненты, входящие в состав «Цитофлавина», при ишемии имеют преимущество перед другими метаболическими субстратами. Многие экспериментальные и клинические исследования ишемически-гипоксических состояний подтвердили протективные эффекты янтарной кислоты [10, 26, 27]. В условиях гипоксии происходит торможение цикла трикарбоновых кислот в связи с недостатком сукцината и декомпенсацией его эндогенной продукции на начальных стадиях ишемии [28]. Под действием сукцинатдегидрогеназы экзогенно поступающая янтарная кислота встраивается в цикл трикарбоновых кислот, что приводит к ресинтезу аденозинтрифосфата [29, 30]. Тем самым увеличивается количество восстановленных митохондриальных никотинамиддинуклеотидов (НАД<sup>+</sup>), что в свою очередь влияет на клеточный гомеостаз, в частности на восстановление кальциевого транспорта [31, 32]. Экзогенные метаболические субстраты «Цитофлавина» имеют возможность проникать через

гематофтальмический барьер и проявлять свой эффект на уровне ГКС в условиях ишемии за счет N-метилглюкамина, выполняющего функцию транспортера компонентов этого препарата [33].

По мере прогрессирования ишемии происходит повреждение митохондрий, что приводит к образованию реакционноспособных форм кислорода и клеточному стрессу [34]. Один из компонентов «Цитофлавина» – рибоксин – проявляет свои антигипоксические эффекты посредством активации пуриnergических рецепторов, что приводит к увеличению высвобождения эндотелиального оксида азота [27, 35] и опосредованной вазодилатации пораженных артерий.

«Цитофлавин» стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, улучшает кровоток, активирует метаболические процессы. Синергия компонентов «Цитофлавина» усиливает терапевтический эффект. Так, рибоксин активирует скорость реакций анаэробного гликолиза, янтарная кислота снижает концентрацию лактата, за счет чего увеличивается образование энергии, а высокая концентрация сукцината позволяет усиливать отдачу кислорода тканям и улучшает тканевое дыхание. Рибофлавин поддерживает систему глутатиона и баланс флавиновых ферментов митохондрий, никотинамид служит прекурсором главного регуляторного механизма цикла Кребса и окислительного фосфорилирования.

«Цитофлавин» применяется внутривенно капельно по 10 мл в разведении на 100–200 мл 5–10 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Скорость введения 3–4 мл/мин. Продолжительность лечения – 10 инъекций на курс. Таблетированная форма «Цитофлавина» содержит 300 мг янтарной кислоты, 50 мг инозина, 25 мг никотинамида и 5 мг рибофлавина. Принимают внутрь по две таблетки два раза в сутки: утром и днем. Продолжительность курса лечения – 25 дней. Повторение курса не ранее, чем через месяц.

Клинический эффект «Цитофлавина» изучали многие отечественные исследователи. Однако оценка его применения в офтальмологической практике представлена в ограниченном количестве работ. Так, в мета-анализе П.В. Мазина и др. [36], посвященном неврологической и офтальмологической практике, показана эффективность «Цитофлавина» у пациентов с первичной глаукомой. С.Ю. Голубев и А.Л. Коваленко [37] показали его положительное влияние при сосудистых поражениях органа зрения: свежем тромбозе, посттромботической ретинопатии и острой непроходимости артерий сетчатки. Клинически зарегистрировано улучшение показателей дистантной визометрии, периметрии и состояния сетчатки.

В.В. Бржеский [38] описал опыт использования «Цитофлавина» у больных с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза. Автор отметил достоверное улучшение зрительных функций,

подтвержденное электрофизиологическими исследованиями биоэлектрической активности сетчатки. В.Н. Красногорская и др. [39] предложили и запатентовали способ лечения нестабилизированной глаукомы, включающей применение «Цитофлавина». Клинические исследования, проведенные авторами, показали, что использование этого препарата в комплексном лечении глаукомы приводит к улучшению зрительных функций и кровотока в глазных артериях. Пациенты, получавшие дополнительно к стандартному лечению «Цитофлавин», продемонстрировали дополнительное 20-процентное улучшение показателей, свидетельствующих о стабилизации глаукомы [26, 40].

Исследования эффективности «Цитофлавина» в комплексном лечении передней ишемической нейроретинии, проведенное К.П. Павлюченко и Е.И. Ещенко [41], продемонстрировали, что зрительные функции после лечения с использованием «Цитофлавина» оказались на 17 % выше, чем в контроле без него. Количество пациентов с уменьшением отека диска зрительного нерва (по данным оптической когерентной томографии) в основной группе оказалось на 21 % больше, чем в контрольной.

Современные высокотехнологичные методы хирургии РОС позволяют в 93–99 % случаев добиться полного анатомического прилегания сетчатки, что считается главным критерием успешного лечения [42, 43]. Однако, по данным отечественных и зарубежных исследователей, более чем у 30 % оперированных зрительные функции остаются на дооперационном уровне или улучшаются незначительно [44–48].

Результаты дооперационной ультразвуковой доплерографии у больных с РОС свидетельствуют о достоверном снижении скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях, что негативно сказывается на восстановлении зрительных функций в послеоперационном периоде [49]. В исследовании, проведенном В.В. Егоровым и др. [22], установлены статистически значимые взаимосвязи между степенью выраженности хориоретинального сосудистого дефицита и скоростью и уровнем восстановления максимально скорректированной остроты зрения у больных с РОС после успешного хирургического лечения. Наиболее значимым для благоприятного функционального исхода хирургической реабилитации здесь, по мнению упомянутых исследователей, служит дефицит хориоретинального кровотока с гемодинамическим индексом, составляющим более 30 % от нормы.

Оценка эффективности «Цитофлавина» в послеоперационной реабилитации пациентов с РОС показала, что его назначение лицам с низким зрительным прогнозом вело к повышению максимально скорректированной остроты зрения в среднем в 2,6 раза и светочувствительности (по данным микропериметрии) – в два раза при отсутствии значимых морфологических потерь в макулярной зоне сетчатки. Улучшение

зрительных функций было обусловлено позитивным воздействием «Цитофлавина» на показатели хорио-ретинального микрокровотока (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) и плотности капиллярной сети макулы (по данным оптической когерентной томографии в режиме ангиографии) [50, 51].

Таким образом, действуя на механизмы, усиливающие защиту сетчатки от последствий гипоксических воздействий, реперфузионного повреждения и оксидативного стресса, «Цитофлавин» способствует метаболической адаптации нейронов и благоприятному течению заболеваний сетчатки и зрительного нерва, в основе которых лежат дегенеративные и ишемические поражения.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Литература/References

- Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В., Андронova И.А., Абрамов А.В. и др. *Рациональная нейропротекция*. Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. [Belenichev IF, Cherniy VI, Kolesnik YuM, Pavlov SV, Andronova IA, Abramov AV, et al. *Ratsionalnaya neyroproteksiya*. Donetsk: Izdatel Zaslavskiy AYU; 2009 (In Russ).]
- Seki M, Lipton SA. Targeting excitotoxic/free radical signaling pathways for therapeutic intervention in glaucoma. *Prog Brain Res*. 2008;173:495–510.
- Janssen SF, Gorgels TG, Ramdas WD, Klaver CC, van Duijn CM, Jansonius NM, Bergen AA. The vast complexity of primary open angle glaucoma: disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. *Prog Retin Eye Res*. 2013;37:31–67.
- Levin LA, Nilsson SF, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman P, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye*. 11<sup>th</sup> ed. New York: Saunders/Elsevier; 2011.
- Osborne NN. Mitochondria: Their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2010;90(6):750–7.
- Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(4):359–93.
- Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: Players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:224–33.
- Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):849–61.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина, 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga*. Moscow: Meditsina, 2001 (In Russ).]
- Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. *Нервные болезни*. 2002;(1):15–8. [Fedin AI. Oksidantnyy stress i primeneniye antioksidantov v nevrologii. *Nervnyye Bolezni*. 2002;(1):15–8 (In Russ).]
- McMonnies C. Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *J Optom*. 2018;11(1):3–9.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1121–35.
- Buchi ER, Suivaizdis I, Fu J. Pressure-induced retinal ischemia in rats: an experimental model for quantitative study. *Ophthalmologica*. 1991;203(3):138–47.
- Block F, Schwarz M. The b-wave of the electroretinogram as an index of retinal ischemia. *Gen Pharmacol*. 1998;30(3):281–7.
- Bonne C, Muller A, Villain M. Free radicals in retinal ischemia. *Gen Pharmacol*. 1998;30(3):275–80.
- Bucolo C, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Eriodictyol prevents early retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(1):88–92.
- Bucolo C, Drago F. Carbon monoxide and the eye: Implications for glaucoma therapy. *Pharmacol Ther*. 2011;130(2):191–201.
- Bucolo C, Ward KW, Mazzon E, Cuzzocrea S, Drago F. Protective effects of a coumarin derivative in diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3846–52.
- Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клинико-фармакологические аспекты нейропротекции ишемически-гипоксических поражений зрительно-нервного аппарата глаз. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014;(4):37–42. [Egorov VV, Smoliakova GP, Danilova LP. Clinico-pharmacological aspects of neuroprotection of ischemic-hypoxic lesions of the visual nervous system. *Public Health of the Far East*. 2014;(4):37–42 (In Russ).]
- Аванесова Т.А., Югай А.Г., Гурьева Н.В., Жаворонков С.А., Симонова Г.Г. Изучение анатомических и функциональных результатов лечения регматогенной отслойки сетчатки после успешного эндовитреального вмешательства. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;(1):9–11. [Avanesova TA, Yugay AG, Gureva NV, Zhavoronkov SA, Simonova GG. Izucheniye anatomicheskikh i funktsionalnykh rezultatov lecheniya regmatogennoy otsloyki setchatki posle uspehnogo endovitreального vmeshatelstva. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2014;(1):9–11 (In Russ).]
- Аванесова Т.А., Югай А.Г., Кожухов А.А., Гурьева Н.В., Мерзликин М.Д., Жаворонков С.А., Югай С.А. Изучение особенностей кровообращения заднего отдела глаза с помощью флуоресцентной ангиографии у пациентов после эндовитреального лечения регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии*. 2015;(1):11–4. [Avanesova TA, Yugay AG, Kozhukhov A.A., Gureva NV, Merzlikin MD, Zhavoronkov SA, Yugay SA. Izucheniye osobennostey krovoobrashcheniya zadnego otdela glaza s pomoshchyu fluoretsentnoy angiografii u patsiyentov posle endovitreального lecheniya regmatogennoy otsloyki setchatki. *Sovremennyye Tekhnologii Lecheniya Vitreoretinalnoy Patologii*. 2015;(1):11–4 (In Russ).]
- Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Клиническое значение нарушений хориоретинального кровотока для функциональных исходов эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;(1):84–8. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Klinicheskoye znacheniye narusheniy khorioretinalnogo krovotoka dlya funktsionalnykh iskhodov endovitreальной khirurgii regmatogennoy otsloyki setchatki. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2017;(1):84–8 (In Russ).]
- Завгородняя Н.Г. Гемодинамический фон у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;(5):66–9. [Zavgorodnyaya NG. The hemodynamic background in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Zaporozhskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2014;(5):66–9 (In Russ).]
- Зайка В.А., Якимов А.П., Юрьева Т.Н. Причины и механизмы невосстановления зрительных функций в позднем послеоперационном периоде у пациентов, прооперированных по поводу регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(1):79–81. [Zayka VA, Yakimov AP, Yureva TN. Prichiny i mekhanizmy nevosstanovleniya zritelnykh funktsiy v pozdnem posleoperatsionnom periode u patsiyentov, prooperirovannykh po povodu regmatogennoy otsloyki setchatki. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;(1):79–81 (In Russ).]

25. *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения*. Под ред. А.А. Скоромца и М.М. Дьяконова СПб.: Наука, 2007. [Skoromets AA, Dyakonov MM, eds. *Neuroproteksiya pri ostroy i khronicheskoy nedostatocnosti mozgovogo krovoobrashcheniya*. Saint Petersburg: Nauka; 2007 (In Russ).]
26. Гусев А.Н., Красногорская В.Н., Сорокина Е.В., Гусева Е.В. Результаты лечения глаукомной оптической нейропатии с использованием препаратов Цитофлавин и Комбилипен. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;(2):154–5. [Gusev AN, Krasnogorskaya VN, Sorokina EV, Guseva EV. Rezultaty lecheniya glaukomnoy opticheskoy neyropatii s ispolzovaniyem preparatov Tsitoflavin i Kombilipen. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2015;(2):154–5 (In Russ).]
27. Афанасьев В.В. *Цитофлавин в интенсивной терапии*. СПб., 2005. [Afanasev VV. *Cytoflavin v intensivnoy terapii*. Saint Petersburg; 2005 (In Russ).]
28. Лазарев В.В., Гадомский И.В. Сукцинатсодержащие препараты в структуре терапевтических средств у больных в неотложных состояниях (Обзор литературы). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(3):111–6. [Lazarev VV, Gadomsky IV. Succinate containing preparations in the structure of therapeutic agents in patients in critical conditions. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2016;6(3):111–6 (In Russ).]
29. Кондрашева М.Н. Выяснение и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты. *Терапевтическое действие янтарной кислоты: сб. статей*. Пушино: Науч. центр биол. исследований АН СССР, 1976:8–30. [Kondrasheva MN. Vyasneniye i nametivshiesya voprosy na puti issledovaniya regulyatsii fiziologicheskogo sostoyaniya yantarnoy kisloty. In abstract book: *Terapevticheskoye deystviye yantarnoy kisloty*. Pushchino: Nauch. tsentr biol. issledovaniy of Academy of Sciences of the Soviet Union; 1976:8–30 (In Russ).]
30. Исаков В.А., Сологуб А.Л., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. *Реамберин в терапии критических состояний: рук. для врачей*. СПб.: Минимакс, 2001. [Isakov VA, Sologub AL, Kovalenko AL, Romantsov MG. *Reamberin v terapii kriticheskikh sostoyaniy: Guidelines for MD*. Saint Petersburg: Minimaks; 2001 (In Russ).]
31. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. *Очерки фармакологии средств метаболической терапии*. М.: Медицина, 2001. [Galenko-Yaroshevskiy PA, Chekman IS, Gorchakova NA. *Ocherki farmakologii sredstv metabolicheskoy terapii*. Moscow: Meditsina; 2001 (In Russ).]
32. Окон Е.Б., Каминский Ю.Г., Кондрашова М.Н. Нечувствительный к ротенолу путь окислительно-восстановительных взаимодействий янтарной кислоты и пиридин-нуклеотидов в митохондриях. *Терапевтическое действие янтарной кислоты: сб. статей*. Пушино: Науч. центр биол. исследований АН СССР, 1976:56–67. [Okon EB, Kaminskiy YuG, Kondrashova MN. Nechuvstvitel'nyy k rotenolu put okislitel'no-vosstanovitel'nykh vzaimodeystviy yantarnoy kisloty i piridin-nukleotidov v mitokhondriyakh. In abstract book: *Terapevticheskoye deystviye yantarnoy kisloty*. Pushchino: Nauch. tsentr biol. issledovaniy of Academy of Sciences of the Soviet Union; 1976:56–67 (In Russ).]
33. Dreixler JC, Shaikh AR, Shenoy SK, Shen Y, Roth S. Protein kinase C subtypes and retinal ischemic preconditioning. *Exp Eye Res*. 2008;87(4):300–11.
34. Ko ML, Peng PH, Ma MC, Ritch R, Chen CF. Dynamic changes in reactive oxygen species and antioxidant levels in retinas in experimental glaucoma. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(3):365–73.
35. Сковрцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. Церебральная ишемия и нейропротекция. *Качество жизни. Медицина*. 2006;2:35–42. [Skvortsova VI, Efremova NV, Shamalov NA. Tserebral'naya ishemiya i neyroproteksiya. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2006;2:35–42 (In Russ).]
36. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Мета-аналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;17(3):28–39. [Mazin PV, Sheshunov IV, Mazina NK. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;17(3):28–39 (In Russ).]
37. Голубев С.Ю., Коваленко А.Л. Эффективность цитофлавина при сосудистых заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. *Врач*. 2003;5:40–2. [Golubev SYU, Kovalenko AL. Effektivnost cytoflavina pri sosudistyykh zabolevaniyakh setchatki i zritel'nogo nerva. *Vrach*. 2003;5:40–2 (In Russ).]
38. Бржеский В.В. *Принципы лечения заболеваний и повреждений зрительного нерва*. СПб.: Тактик-Студио, 2010. [Brzheskiy VV. *Printsipy lecheniya zabolevaniy i povrezhdeniy zritel'nogo nerva*. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2010 (In Russ).]
39. Красногорская В.Н., Якимец А.А., Басинский С.Н., Гусев А.Н. *Способ лечения нестабилизированной первичной глаукомы*. Патент РФ на изобретение; 2012: № 2464000; Бюл. 29. [Krasnogorskaya VN, Yakimets AA, Basinskiy SN, Gusev AN. *Sposob lecheniya nestabilizirovannoy pervichnoy glaukomy*. Patent RF na izobreteniyе; 2012: No. 2464000, Bjul. 29 (In Russ).] URL: [https://new.fips.ru/register-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&rn=903&DocNumber=2464000&TypeFile=pdf](https://new.fips.ru/register-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=903&DocNumber=2464000&TypeFile=pdf) (Accessed 23 March 2021)
40. Гусев А.Н., Красногорская В.Н. Антиоксиданты в комплексном лечении открытоугольной глаукомы далеко зашедшей стадии. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(1):63–7. [Gusev AN, Krasnogorskaya VN. Antioxidants in complex treatment of far-advanced open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(1):63–7 (In Russ).]
41. Павлюченко К.П., Ещенко Е.И. Эффективность применения цитофлавина и l-лизина эсцината в комплексном лечении передней ишемической нейропатии. *Офтальмологический журнал*. 2015;53(1):79–84. [Pavluchenko KP, Eschenko EI. Efficacy of using cytoflavin and l-lysine escynate in complex treatment of anterior ischemic neuropathy. *Oftalmologicheskii Zhurnal*. 2015;53(1):79–84 (In Russ).]
42. Байбородов Я.В. *Прогнозирование функциональных исходов витреоретинальных операций*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. [Bayborodov YaV. *Prognozirovaniye funktsionalnykh iskhodov vitreoretinalnykh operatsiy*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg; 2006 (In Russ).]
43. Машенко Н.В., Худяков А.Ю., Лебедев Я.Б., Жигулин А.В., Руденко В.А. Сравнительный анализ хирургического лечения первичной регматогенной отслойки сетчатки методами эписклеральной и витреальной хирургии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;(1):77–8. [Mashchenko NV, Khudyakov AYU, Lebedev YaB, Zhigulin AV, Rudenko VA. Sravnitel'nyy analiz khirurgicheskogo lecheniya pervichnoy regmatogennoy otслойki setchatki metodami episkleral'noy i vitreal'noy khirurgii. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2014;(1):77–8 (In Russ).]
44. Азнабаев М.Т., Ахьямов К.Н., Бабушкин А.Э. Причины низких зрительных функций и методы реабилитации у больных после успешно оперированной отслойки сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2005;121(5):50–2. [Aznabaev MT, Akhtiamov KN, Babushkin AE. Causes of low visual functions and rehabilitative methods in patients after successful surgery for retinal detachment. *Vestnik Oftalmologii*. 2005;121(5):50–2 (In Russ).]
45. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Клинический анализ зрительного восстановления у больных после успешно проведенного эндовитреального хирургического лечения осложненной регматогенной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;1:71–5. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Klinicheskiy analiz zritel'nogo voss-

- tanovleniya u bolnykh posle uspešno provedennogo endovitrealnogo khirurgicheskogo lecheniya oslozhnennoy regmatogennoy otsloyki setchatki. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;1:71–5 (In Russ).]
46. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Возможности клинического прогнозирования уровня восстановления зрительных функций у больных с анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с пролиферативной витреоретинопатией. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(2):116–9. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Vozmozhnosti klinicheskogo prognozirovaniya urovnya vosstanovleniya zritelnykh funktsiy u bolnykh s anatomicheskim prileganiem setchatki posle endovitrealnoy khirurgii regmatogennoy otsloyki setchatki s proliferativnoy vitreoretinopatiyey. *Sovremennyye Tekhnologii v Oftalmologii*. 2016;2:116–9 (In Russ).]
47. Слепова О.С., Разик С., Захарова Г.Ю. Прогнозирование рецидивов отслойки сетчатки после операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки. *Офтальмология*. 2006;3(1):16–9. [Slepova OS, Raziq S, Zakharova GYu. Prognosis of the retinal detachment recurrence after operation in case of primary retinal detachment. *Ophthalmology in Russia*. 2006;3(1):16–9 (In Russ).]
48. Mitry D, Charteris DG, Yorston D, Fleck BW, Wright A, Campbell H, Singh J. Rhegmatogenous retinal detachment in Scotland: Research in design and methodology. *BMC Ophthalmol*. 2009;(9):2. doi: 10.1186/1471-2415-9-2
49. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Влияние дефицита хориоретинального кровотока на функциональный результат хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки. *Точка зрения. Восток–Запад*. 2017;(2):33–6. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Influence of deficiency of chorioretinal blood flow on functional result of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Point of View. East–West*. 2017;(2):33–6 (In Russ).]
50. Егоров В.В., Егоров А.В., Смолякова Г.П. Исследование причин низкой остроты зрения после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки и возможности ее улучшения. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;(1):132–7. [Egorov VV, Egorov AV, Smoliakova GP. Study causes of low visual acuity after endovitreial surgery of rhegmatogenous retinal detachment and possibility of its improvement. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2020;(1):132–7 (In Russ).]
51. Егоров А.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Худяков А.Ю. Оценка результатов применения нового фармакотерапевтического подхода в функциональной реабилитации пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с положительным анатомическим результатом. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):66–74. [Egorov AV, Egorov VV, Smoliakova GP, Khudyakov AYU. Functional rehabilitation of patients after endovitreial surgery of rhegmatogenous retinal detachment with complete retinal attachment. *Vestnik Ophthalmology*. 2020;136(4):66–74 (In Russ).]