

УДК 577.1

## ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ ГЛАЗА: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ\*

### Обзор

© 2019 В.Е. Бакшеева<sup>1</sup>, О.С. Ганчарова<sup>1</sup>, В.В. Тюлина<sup>1</sup>,  
Е.Н. Иомдина<sup>2</sup>, А.А. Замятнин мл.<sup>1,3</sup>, П.П. Филиппов<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Зерний<sup>1,3\*\*</sup>, И.И. Сенин<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова,  
119992 Москва, Россия; электронная почта: zerni@belozersky.msu.ru;  
senin@belozersky.msu.ru

<sup>2</sup> Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России,  
105062 Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт молекулярной медицины, Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 05.09.18

После доработки 20.09.18

Принята к публикации 20.09.18

Зрительная система находится в зоне особого риска ятрогенных повреждений. Лазерная коррекция зрения, использование мощных осветительных приборов в диагностике и хирургическом лечении глазных заболеваний, а также проведение длительных операций в условиях общей анестезии провоцируют развитие хронических дегенеративных изменений в тканях глаза, прежде всего в роговице и сетчатке. Несмотря на то, что существует ряд решений для профилактики и терапии указанных осложнений, их эффективность зачастую ограничена. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы развития ятрогенных повреждений тканей глаза, в т.ч. на клеточном и биохимическом уровне. Установлено, что одним из основных факторов, затрудняющих регенерацию тканей глаза после повреждений, и тем самым усугубляющих течение ятрогенных офтальмологических заболеваний, является окислительный стресс, сопровождающийся снижением уровня низкомолекулярных антиоксидантов и ряда антиоксидантных ферментов, а также изменениями экспрессии и редокс-статуса белков поврежденной ткани. В связи с этим в качестве перспективного подхода к предотвращению ятрогении рассматривается антиоксидантная терапия, в частности, применение высокоэффективных митохондриально-адресованных антиоксидантов, таких как SkQ1. Последние данные свидетельствуют о том, что наиболее полная защита тканей глаза от ятрогенных повреждений достигается при профилактическом использовании подобных препаратов. SkQ1 не только предотвращает гибель клеток роговицы и сетчатки вследствие окислительного стресса, но также способствует восстановлению их собственной антиоксидантной защиты и подавляет локальные воспалительные реакции. Поскольку время проведения плановых медицинских манипуляций обычно известно заранее, именно ятрогенные повреждения тканей глаза могут быть успешно предотвращены с использованием митохондриально-адресованной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ятрогения, общая анестезия, периоперационный синдром сухого глаза, лазерная коррекция зрения, фотохимические повреждения сетчатки, митохондриально-направленные антиоксиданты, SkQ1.

DOI: 10.1134/S0320972519010032

Ятрогения – это любое нежелательное или неблагоприятное последствие профилактических, диагностических и лечебных вмешательств,

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода, ПССГ – периоперационный синдром сухого глаза, ПЭС – пигментный эпителий сетчатки, ФХПС – фотохимическое повреждение сетчатки.

\* Статья на английском языке опубликована в томе 83, вып. 12, 2018.

\*\* Адресат для корреспонденции.

которые приводят к нарушению функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти; осложнение медицинских мероприятий, развившееся в результате как ошибочных, так и правильных действий медицинского персонала. Современные данные медицинской статистики указывают на то, что зрительная система часто находится в зоне риска развития ятрогенных повреждений. К настоящему времени охарактеризовано более десятка ятрогенных заболеваний глаз. К числу наиболее

распространенных патологий относятся следующие: периоперационный синдром сухого глаза (ПССГ или периоперационный кератоконъюнктивит), возникающий в результате пребывания пациента в условиях общей анестезии, хронические эрозии роговицы, являющиеся осложнением эксимерной лазерной коррекции зрения, а также ятрогенная светоиндуцированная ретинопатия [1–3]. Таким образом, под угрозой ятрогенных повреждений, прежде всего, находятся роговица и сетчатка, целостность и функциональность которых в значительной степени определяет качество зрения. Защита указанных тканей глаза от возможных осложнений – одна из ключевых задач офтальмологии в настоящее время.

Повреждения роговицы могут возникать в качестве осложнений широко используемых во всем мире кераторефракционных операций, выполняемых с использованием эксимерного ультрафиолетового лазера. Коррекция зрения при аномалиях рефракции является важнейшей проблемой современной офтальмологии: в России такие нарушения встречаются у ~40% населения [4]. При этом число лиц с рефракционной патологией неуклонно растет, что можно объяснить высокими темпами развития образования, информационных технологий, ростом урбанизации, приводящими к значительному повышению зрительной нагрузки. Низкая некоррированная острота зрения пациентов нарушает их трудоспособность, ограничивает возможность выбора профессии и снижает жизненную активность. Эксимерная лазерная коррекция является одним из основных подходов в области хирургического исправления аномалий рефракции. Однако несмотря на современный арсенал высокотехнологичного оборудования и достаточный клинический опыт, у этого подхода существует ряд недостатков. Примерно у трети пациентов, перенесших такие операции, сохраняются эрозивные повреждения роговицы, которые негативно сказываются на ее светопреломляющих свойствах [5]. Длительное заживление указанных повреждений сопровождается не только интенсивным болевым синдромом (роговица является одной из наиболее богато иннервированных тканей организма), но и может приводить к необратимым изменениям в роговичном эпителии и, как следствие, к снижению остроты зрения.

Следует заметить, что эрозии роговицы могут возникать не только при офтальмологических, но и при любых других хирургических вмешательствах, проводимых в условиях общей анестезии [2]. В этом случае повреждения связаны с нарушениями правильной биомеханики глаза в процессе анестезии, а также с угнетающим эффектом анестетика на слезные железы.

Совокупное действие этих факторов приводит к развитию структурных и функциональных нарушений в роговице, в результате чего в течение нескольких дней после операции сохраняется риск потери части поля зрения и ухудшения его остроты, а также сочетания этих симптомов. Несмотря на то что в большинстве случаев острота зрения частично или полностью восстанавливается, у части пациентов развивается ПССГ, для хронической формы которого в целом характерен неблагоприятный прогноз в отношении зрительной функции.

Помимо роговицы ятрогенные повреждения могут затрагивать и другие ткани глаза. Так, осветительные системы, применяемые в офтальмологии, являются источниками видимого света высокой интенсивности, облучение которыми может вызывать повреждения в макулярной области сетчатки пациентов [6]. В зоне риска находятся индивидуумы, которым проводят длительные хирургические вмешательства: витреоретинальные операции, кератопластику, склеропластику, трабекулопластику, осложненную лентектомию, и даже некоторые неинвазивные процедуры, такие как непрямая офтальмоскопия и фотодинамическая терапия. Выраженность светоиндуцированных повреждений сетчатки напрямую зависит от дозы (интенсивности и времени) полученного облучения. Поскольку современные приборы и методологические подходы в офтальмологии позволяют проводить длительные операции, дозы получаемого облучения являются достаточно высокими, в особенности при витреоретинальных вмешательствах и хирургии катаракты, во время которых сетчатка лишена защиты экранирующих и преломляющих сред глаза [3]. Ятрогенные фотоповреждения чаще всего затрагивают фоторецепторные клетки и клетки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). В результате могут развиваться хронические длительные дегенеративные процессы в этой ткани: нарушение регенерации наружных сегментов фоторецепторов и полная потеря этих клеток, депигментация ПЭС, хороидальная неоваскуляризация. Фотоповреждение сетчатки является одним из факторов развития светоиндуцированных ретинопатий (макулопатий), характеризующихся необратимым снижением центрального зрения вплоть до его потери.

Выявление многочисленных случаев ятрогенных офтальмологических осложнений побудило к созданию соответствующих экспериментальных моделей с целью изучения возможных механизмов развития патологии [7]. Такие модели необходимы для выявления доминантных этиологических факторов, характерных для каждого типа повреждений, а также поиска под-

ходов к их купированию. Несмотря на различия в этиологии перечисленных выше ятрогенных заболеваний, имеющиеся данные указывают на роль окислительного стресса клеток роговицы/сетчатки, как одного из основных факторов, осложняющих заживление и запускающих механизмы дегенерации этих тканей [8, 9].

В настоящем обзоре рассмотрены основные причины ятрогенных заболеваний зрительной системы и подходы к их предотвращению и лечению — как классические, так и наиболее современные. В центре нашего внимания находится окислительный стресс, индуцируемый в тканях глаза под действием различных ятрогенных факторов. В связи с доминирующей ролью митохондрий в механизмах гибели клеток в результате окислительного стресса особое внимание уделено перспективности использования митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 для предотвращения ятрогенных повреждений роговицы и сетчатки. Хотя SkQ1 и способствует послеоперационной регенерации тканей глаза, его наибольшая эффективность проявляется при применении в качестве профилактического средства. Именно в этом случае происходит наиболее полная защита роговицы и сетчатки от последствий окислительного стресса и локальных воспалительных реакций, включающая стимуляцию собственных антиоксидантных механизмов этих тканей. Тот факт, что медицинские процедуры и манипуляции, связанные с риском ятрогенных повреждений, как правило, планируются заранее, обуславливает перспективность применения митохондриально-направленных антиоксидантов для профилактики ятрогенных повреждений тканей глаза.

## ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ РОГОВИЦЫ

**Роговица и слезная пленка как барьер зрительной системы против экзогенных повреждений.** В основе уязвимости зрительной системы к ятрогенным повреждениям лежат особенности ее анатомического строения. Поверхность глаза — сложная структура, включающая ряд эпителиальных и железистых тканей. Защиту внутренних структур глазного яблока от механических повреждений и УФ-излучения осуществляет роговица — прозрачная, лишенная кровеносных сосудов, хорошо иннервированная ткань в переднем сегменте глаза. Она состоит из трех слоев: наружного многослойного эпителия, залегающей под ним стромы, а также внутреннего однослойного эндотелия, отвечающего за питание и водно-солевой баланс роговицы [10].

Эпителий роговицы постоянно обновляется за счет деления и миграции мультипотентных клеток, расположенных в глубинных слоях эпителия лимба, от края роговицы к ее центру. Эпителий, как самый внешний слой роговицы, отвечает за защиту более глубоких слоев ткани от УФ-излучения: благодаря высокому содержанию аскорбиновой кислоты, он поглощает до 92% излучения в диапазоне 280–315 нм [11]. Эпителий также содержит другие низкомолекулярные антиоксиданты (глутатион,  $\alpha$ -токоферол) и антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, ферменты глутатионовой системы) [12].

Основную часть роговицы по массе составляет строма, образованная строго упорядоченными коллагеновыми волокнами. За синтез коллагена отвечают кератоциты — фибробласты роговицы, обладающие уникальной морфологией и способные трансформироваться в активные миофибробласты в ответ на сигнал о повреждении ткани [13]. Наконец, единственный слой плоских эндотелиоцитов роговицы осуществляет транспорт питательных веществ из жидкости передней камеры и активно откачивает воду из стромы, обеспечивая ее оптимальную толщину и прозрачность [14]. Отек стромы приводит к нарушению нормальной структуры ее коллагенового каркаса и снижению прозрачности роговицы.

Не менее важно то, что роговица постоянно омывается слезой, содержащей электролиты, питательные вещества, факторы роста, противовоспалительные и антиоксидантные агенты, которые она не может получать из крови в силу особенностей своего строения [15]. Слезная пленка имеет трехслойную структуру. К роговичному эпителию прилегает муциновый слой, компоненты которого секретируются бокаловидными клетками конъюнктивы. Выше располагается водянистый слой, выделяемый собственно слезными железами и составляющий 98% толщины слезной пленки. Наконец, от высыхания слезную пленку предохраняет самый наружный, липидный слой, образованный секретом мейбомиевых желез, расположенных на веках [16]. Нарушения секреции и изменения состава слезы, связанные с патологией любого из компонентов описанной выше системы, приводят к истончению и более быстрому высыханию слезной пленки, ухудшая ее оптические свойства и лишая роговицу необходимого питания и защиты [17, 18].

**Повреждения роговицы при синдроме сухого глаза в условиях общей анестезии.** Центральное место среди медицинских манипуляций, приводящих к ятрогенным повреждениям роговицы,

занимает общий наркоз [19]. Действительно, достижения последних десятилетий в области разработки анестетиков позволяют проводить оперативные вмешательства в условиях общей анестезии продолжительностью >10 ч. В этих условиях существенно возрастает риск возникновения эрозий роговицы и развития ПССГ, представляющего собой комплекс признаков клинически выраженного роговично-конъюнктивального ксероза. По данным Американского общества анестезиологов (The American Society of Anesthesiologists), у 27–44% пациентов, перенесших общую анестезию, наблюдаются эрозивные повреждения роговицы, которые негативно сказываются на ее светопреломляющих свойствах [5]. Низкая скорость их заживления может приводить к необратимым изменениям в роговичном эпителии и, как следствие, к ухудшению зрения.

Выявлено несколько побочных эффектов общей анестезии, снижающих защитные свойства роговицы. Во время сна защита роговицы осуществляется благодаря смыканию глазной щели и повороту глазного яблока глаз кверху (феномен Белла). Этот механизм позволяет роговице оказаться скрытой за толстым валиком, образуемым спускающимися книзу веками, предохраняя поверхность глаза от пересыхания. В отличие от обычного сна при общей анестезии феномен Белла отсутствует, и у 60% пациентов происходит неполное смыкание глазной щели (лагофтальм) [20]. Считается, что лагофтальм является одной из основных причин повышенного испарения прероговичной слезной пленки [21].

В результате угнетающего действия анестезии на иннервацию слезных желез общая анестезия приводит к снижению слезопродукции: заметное подавление этого процесса фиксируется уже через несколько минут после начала общей анестезии, а через 60 мин слезные железы теряют секреторную активность на >70–80% [22]. Снижение слезопродукции у пациентов в условиях общей анестезии происходит на фоне ослабления рефлекса моргания, что приводит к потере возможности регенерации прероговичной слезной пленки [19]. Существенным фактором при развитии периоперационной эрозии роговицы является продолжительность общего наркоза [18]. Показано, что явные изменения поверхности роговицы начинают развиваться после 90–100 минут с начала анестезии (у пациентов с экзофтальмом риск эрозии роговицы существенно возрастает).

Прероговичная слезная пленка выполняет целый ряд важных физиологических функций: трофическую (увлажняет эпителий роговицы и конъюнктивы, обеспечивает его метаболизм),

защитную (защищает от экзогенных воздействий) и оптическую. Поддержание оптимальной толщины слезной пленки и ее обновление происходят благодаря постоянной секреции ее компонентов слезными железами и за счет мигательных движений (мигательного рефлекса), которые обеспечивают равномерное распределение слезной жидкости по поверхности роговицы [23]. Следствием нарушения обеспечения роговицы слезной жидкостью является ускоренное образование сухих пятен на эпителии роговицы. В роговице отсутствуют кровеносные сосуды, что определяет особенности ее обеспечения кислородом. Большая его часть поступает в роговицу за счет кислорода, растворенного в прероговичной слезной пленке. Замедление регенерации слезной пленки во время общей анестезии приводит к развитию длительной гипоксии в роговице. В условиях гипоксии митохондрии клеток эпителиа роговицы начинают производить значительное количество активных форм кислорода (АФК), инициируя окислительный стресс [24]. Одним из его элементов является активация сигнальных путей, вызывающих массовую гибель клеток роговицы, что служит причиной развития ксеротических изменений в этой ткани. Показано, что в условиях общей анестезии снижается тотальная антиоксидантная активность слезной жидкости, а также активность ее основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [17, 25]. При этом в слезе повышается содержание провоспалительного интерлейкина-6 и снижается уровень противовоспалительного интерлейкина-4 [25]. Общий белковый состав слезы также претерпевает изменения: содержание сывороточного альбумина и серотрансферрина возрастает, в то время как концентрация аннексина-1 снижается [25]. Указанные изменения говорят о нарушении баланса между активностью основных и вспомогательных слезных желез, вызванном общей анестезией. Считается, что действие анестетика в первую очередь подавляет секрецию так называемой рефлекторной слезы, выделяемой основными слезными железами, которая разбавляет конститутивно секретлируемую базальную слезу. Последняя содержит высокий уровень иммуноглобулинов и сывороточных белков, что обуславливает повышение общей концентрации белка в слезной пленке [26]. Нарушения антиоксидантного статуса слезы и самой роговицы способствуют развитию окислительного стресса и локальных воспалительных реакций, значительно замедляя регенерацию ткани. Все это приводит к переходу ПССГ в хроническую форму, которая сопровождается обра-

зованием рубцов (фиброзом), нарушающих прозрачность роговицы и ухудшающих зрительные функции.

**Хронические повреждения роговицы как осложнение фоторефракционной хирургии.** Персистирующие эрозии роговицы – частое осложнение кераторефракционных операций, таких как эксимерная лазерная коррекция [27]. Подобные операции в настоящее время представляют собой наиболее распространенный и эффективный метод коррекции зрения [28]. К основным типам кераторефракционных операций относятся фоторефракционная кератэктомия и интрастромальный кератомилез. При фоторефракционной кератэктомии после механического или химического удаления поверхностного эпителиального слоя роговицы ее форма изменяется за счет испарения УФ-лазером верхней части стромы. Интрастромальный кератомилез представляет собой более современную операцию, в ходе которой специальным инструментом отслаивают лоскут роговицы и с помощью УФ-лазера испаряют более глубокие слои стромы, после чего лоскут возвращают на исходное место. Выявление многочисленных случаев осложнений (20–55% пациентов отмечают симптомы кератоконъюнктивита) после проведения эксимерной лазерной коррекции [29] побудило к разработке ряда экспериментальных моделей для изучения механизмов ятрогенного повреждения роговицы под действием лазерного и УФ-облучения [30]. С помощью этих моделей показано, что лазерная абляция роговицы сопровождается развитием окислительного стресса, что активизирует посттравматическую воспалительную реакцию и является одной из основных причин замедления послеоперационной регенерации ткани [31]. Усугубляет риск то обстоятельство, что лазерная коррекция зрения является также одним из факторов развития ПССГ, поскольку приводит к снижению поверхностной чувствительности роговицы и подавлению рефлекса моргания [29]. Кроме того, некоторые типы лазеров, используемые в офтальмохирургии, вызывают мутации в клетках эпителия роговицы [32]. Под действием УФ-излучения происходит увеличение продукции АФК (например, супероксиданиона) в роговице и подавление активности ферментов ее собственной антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы). Окислительный стресс вызывает апоптоз кератоцитов [33] и дегенерацию клеток эндотелия [34], а также затрагивает строму, индуцируя повреждение гликозаминогликанов, что, в конечном итоге, приводит к разрушению роговичной ткани [35].

## ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕТЧАТКИ

**Сетчатка – нервная ткань в зоне риска светово-индуцированного окислительного стресса.** Сетчатка – самый внутренний из слоев глаза, высокоспециализированная нервная ткань, образованная клетками нескольких типов с разнообразными функциями [6]. Внешний слой сетчатки представляет собой однослойный ПЭС, клетки которого отвечают за питание нейронов сетчатки и метаболизм зрительного хромфора ретиналя, а также выполняют утилизацию поврежденных фоторецепторов и отработанных мембранных (фоторецепторных) дисков. Под ПЭС располагаются нейрональные слои сетчатки, включающие фоторецепторные, биполярные и ганглиозные нейроны, а также клетки нейроглии. Фоторецепторные клетки подразделяются на палочки и колбочки. Поверхность сетчатки неоднородна: центральная область, известная как макула, содержит преимущественно колбочки, отвечающие за цветное зрение при ярком освещении, в то время как более чувствительные к свету палочки распространены на периферии.

Оба типа фоторецепторов – это высокоспециализированные нейроны с уникальной морфологией. Фоторецепторная клетка состоит из наружного сегмента, отвечающего за прием и передачу светового сигнала, а также богатого митохондриями внутреннего сегмента, тела клетки, содержащего ядро, и синаптического окончания. Наружный сегмент палочки плотно заполнен постоянно обновляющимися мембранными дисками, содержащими зрительный рецептор (фотопигмент) родопсин и другие белки зрительного каскада. Родопсин ковалентно связан с хромофорной группой – 11-*цис*-ретиналем, который претерпевает изомеризацию при поглощении кванта света и тем самым переводит рецептор в активную конформацию, запуская передачу светового сигнала.

Необычайно высокий уровень метаболизма в сетчатке и обилие фотосенсибилизаторов (в основном, производных ретиналя) – молекул, стимулирующих продукцию АФК в ответ на воздействие света – подвергает эту ткань постоянному риску развития окислительного стресса [36]. Однако в здоровой сетчатке даже в условиях длительной световой адаптации фотоповреждения не происходит, что обусловлено наличием собственной системы антиоксидантной защиты. В наружном сегменте палочки в нее входят специализированные ферменты (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы), а также аскорбиновая кислота и жирораствори-

мый антиоксидант токоферол (витамин Е) [37]. В то же время наружные сегменты фоторецепторов лишены некоторых важнейших компонентов этой защиты, например, в них полностью отсутствует восстановленный глутатион и тиоредоксин [38].

#### **Светоиндуцированные повреждения сетчатки.**

Сетчатка чрезвычайно уязвима к ятрогенным повреждениям, вызванным облучением глаза видимым светом высокой интенсивности [39]. Повреждающие дозы облучения могут быть получены при проведении длительных офтальмологических операций, в особенности сопровождающихся временным отсутствием экранирующих и преломляющих сред глаза [40]. Воздействие света от офтальмологических инструментов таких, как операционные микроскопы и эндоиллюминаторы, может приводить к развитию повреждений как в фоторецепторных клетках, так и в клетках ПЭС [41–44]. Светоиндуцированная макулопатия, при которой повреждаются оба типа клеток, может возникнуть даже при освещении глаз с помощью непрямого офтальмоскопа [45]. При этом могут развиваться хронические длительные дегенеративные процессы в сетчатке, включающие нарушение регенерации наружных сегментов фоторецепторов и их потерю, депигментацию ПЭС и хороидаальную неоваскуляризацию [46]. Механизм действия светового излучения на орган зрения может быть различным в зависимости от длины волны, мощности и длительности воздействия [47]. Существуют три основных механизма повреждающего действия света на орган зрения: термический, механический и химический [48]. Из-за специфики осветительных систем, применяемых в офтальмологии, именно фотохимические повреждения сетчатки (ФХПС) возникают как побочный эффект диагностических и хирургических процедур, вызывая ятрогенные макулопатии.

На сегодняшний день исследования таких повреждений проводятся на экспериментальных моделях с использованием различных животных, чаще всего линейных грызунов, а также кроликов и приматов. Благодаря применению этих моделей было выделено два основных класса ФХПС, в зависимости от продолжительности облучения и так называемого спектра действия светового облучения, т.е. эффективности, с которой электромагнитное излучение индуцирует фотохимическую реакцию в зависимости от длины волны повреждающего света [49]. Повреждение I класса (также известное как повреждение Ноэля, в основном обнаруживается у грызунов) характеризуется спектром действия, который совпадает с поглощением

зрительных пигментов (rhodopsin action spectrum, RAS) [50]. Такое повреждение индуцируется в результате длительного облучения (>1,5 ч) с относительно низкой энергетической освещенностью (<1 мВт/см<sup>2</sup>) зеленым или белым светом и затрагивает главным образом фоторецепторные клетки. В дополнение к фотопигментам возможными фотосенсибилизаторами для этого класса повреждений являются ретиноиды, такие как полностью-транс-ретинол и полностью-транс-ретинол, а также цитохром С-оксидаза, хотя участие последней остается спорным [51, 52]. Соответственно, процесс регенерации родопсина играет ключевую роль для этого класса ФХПС [53]. Предполагается, что повреждение Ноэля происходит в условиях неполной засветки, когда родопсин является наиболее чувствительным хромофором в системе, и именно его активность опосредует дегенеративные процессы [54].

Повреждение II класса (также известного как повреждение Хэма, в основном обнаруживается у кроликов и приматов) имеет максимум спектра действия при коротких длинах волн (short wavelength action spectrum, SAS) и происходит в результате кратковременного облучения (<5 ч) высокоинтенсивным белым светом или линиями лазеров [55]. SAS в первую очередь таргетирует клетки ПЭС, хотя фоторецепторы также оказываются затронутыми повреждением, в особенности, когда для индукции используется УФ-свет [56, 57]. Повреждение Хэма, по всей видимости, связано с химическими изменениями в компонентах липофусцина — гликопротеидного пигмента, накапливающегося в ПЭС и содержащего такие фотосенсибилизаторы, как А2Е и его изомеры, димеры полностью-транс-ретиноля, А2-DHP-PE и т.д. [58]. В отличие от RAS, SAS, скорее всего, возникает при облучении такой интенсивности, когда родопсин полностью засвечен, что позволяет другим фотосенсибилизаторам индуцировать дегенеративные процессы. Ятрогенные фотохимические повреждения сетчатки, выявляемые у пациентов при проведении офтальмологических операций, как правило, связаны с воздействием ярких источников света на протяжении относительно небольших промежутков времени, и поэтому скорее относятся к повреждениям Хэма. В связи с этим в качестве модели для их изучения часто используются кролики, у которых биометрические, биомеханические и биохимические свойства глаза близки к аналогичным параметрам глаза человека [7].

Многолетние исследования показали, что общей чертой обоих классов ФХПС является окислительный стресс [6], развитие которого,

например в фоторецепторных клетках, облегчается за счет высокого потребления ими кислорода, повышенного содержания ненасыщенных жирных кислот в их мембранах и дефицита некоторых антиоксидантных веществ в наружных сегментах [38, 59]. Молекулярный механизм дегенерации сетчатки связан с фотосенсибилизированным свободнорадикальным окислением ее клеточных структур, которое происходит в результате образования супероксиданиона, синглетного кислорода и других АФК [54]. В нейральной сетчатке и ПЭС эффективными фотосенсибилизаторами образования синглетного кислорода являются ретиноиды, А2Е, а также флавины, перекись водорода и супероксиданион, генерируемые в митохондриях и фоторецепторных дисках [60–62]. Действие света направлено в основном на те компоненты клетки, в которых локализуется сенсibilизатор. Большинство сенсibilизаторов взаимодействует с мембранными системами клетки, что обуславливает фотоповреждение последних и приводит к нарушению гомеостаза клетки, ее энергообеспечения и других мембраносвязанных функций. Характер таких процессов в мембране в значительной мере определяется чувствительностью содержащихся в ней белков и липидов к сенсibilизированному фотоповреждению. Так, среди липидов наибольшую чувствительность к сенсibilизированному фотоокислению проявляют ненасыщенные жирные кислоты и холестерин. Митохондрии содержат высокочувствительный к окислению фосфолипид кардиолипин, окисление которого вызывает нарушение дыхательной цепи и последующий апоптоз [63]. Фотоповреждения липидов и белков мембран влекут за собой изменения их важнейших функциональных характеристик – снижение барьерных свойств и подавление активности мембраносвязанных ферментов, что приводит к изменению внутриклеточного состава и неизбежной гибели клетки [64].

Кроме того, в условиях окислительного стресса происходят изменения в регуляции транскрипции и запускаются различные апоптотические пути [65–67]. Например, было показано, что в результате интенсивной засветки сетчатки происходит окисление белков зрительного каскада – рековерина и зрительного аррестина [68, 69]. Окислительные модификации этих ключевых фоторецепторных белков могут инициировать сигнальные пути, индуцирующие апоптоз фоторецепторной клетки. Множественная дегенерация фоторецепторов и клеток ПЭС снижает функциональную емкость сетчатки, вызывая необратимые нарушения зрения.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГЛАЗ

**Подходы к профилактике и лечению периоперационного синдрома сухого глаза.** В последние десятилетия были предложены различные решения для профилактики ПССГ [70]. Установлено, что даже пассивное закрытие глазной щели после введения в условия общей анестезии позволяет почти в 2 раза снизить частоту возникновения эрозий роговицы (с 44 до 27%), а применение пластырей, обеспечивающих полное смыкание глазной щели на протяжении всего периоперационного периода, снижает частоту возникновения подобных осложнений до 2–10% [5, 20]. Указанные наблюдения послужили основой для использования в профилактике периоперационной эрозии роговицы пластырей в сочетании с глазными мазями, действие которых основано на способности замедлять испарение слезной пленки [22, 71]. Большинство применяемых глазных мазей имеют парафиновую или метилцеллюлозную основу и в сочетании с пластырями показывают высокую эффективность в профилактике периоперационной эрозии роговицы [72, 73]. Недостатками этого подхода являются ограниченная продолжительность действия глазных мазей, что требует проведения повторных инстилляций препаратов каждые 90 минут, а также токсичность некоторых компонентов, входящих в состав мазей [72, 74–77]. Таким образом, эффективность методов, направленных на уменьшение испарения поверхностной слезной пленки, существенно ограничена.

Общая терапия повреждений роговицы при ПССГ включает в себя использование искусственной слезы или ее аналогов на основе сыворотки крови пациента, противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, а также факторов роста, способствующих восстановлению иннервации ткани [2, 78]. Однако применение этих подходов не приводит к эффективному подавлению окислительного стресса, развитие которого является одним из следствий общей анестезии. И хотя антиоксидантная терапия активно разрабатывается и даже используется для лечения ПССГ различной этиологии, практика применения антиоксидантных препаратов для профилактики этой патологии на сегодняшний день отсутствует [79, 80].

**Подходы к защите роговицы от патогенного воздействия эксимерного лазера.** В общем случае лечение хронических повреждений роговицы после рефракционной хирургии аналогично тому, которое используется при ПССГ [81]. Воп-

рос о специфической профилактике поврежденных роговицы, вызванных непосредственно ультрафиолетовым излучением лазера, долгое время оставался открытым. Недавно появились данные об эффективности использования рибофлавина в составе премедикации при фото-рефракционной кератэктомии [82]. Насыщенные рибофлавином слои стромы роговицы эффективно поглощают вторичное УФ-излучение, индуцированное абляцией. Это позволяет достичь более ранней стабилизации остроты зрения и рефракции, а также в среднем на треть уменьшить продолжительность применения противовоспалительных средств в послеоперационный период.

Альтернативным подходом является использование флавоноидов, обладающих более выраженными антиоксидантными свойствами, например, кверцетина, который предотвращает неоваскуляризацию и фиброз роговицы [83]. Применение других антиоксидантных соединений, например, пиреноксина и мелатонина, предотвращает окисление липидов в роговице под действием УФ-излучения и восстанавливает функцию митохондрий в облученной ткани [84]. Таким образом, в целом, антиоксидантная терапия является перспективным подходом к лечению ятрогенных повреждений роговицы, вызванных УФ-облучением. В то же время эффективность перечисленных антиоксидантов ограничена в силу различных причин таких, как низкая биодоступность или необходимость применения в высоких концентрациях. Кроме того, показано, что мелатонин и пиреноксин не способствуют восстановлению митохондриальной функции у кератоцитов, подвергшихся УФ-облучению [84]. Между тем эффективность регенерации роговицы зависит от активности кератоцитов, и защита этих клеток является первостепенной задачей.

**Подходы к лечению ятрогенных светоиндуцированных повреждений сетчатки.** Поскольку развитие патологического процесса при ФХПС идет в соответствии с механизмом фотосенсибилизированного свободнорадикального окисления, местное применение антиоксидантов может быть эффективным способом предотвращения светоиндуцированной дегенерации сетчатки. Предварительные исследования показали перспективность такого подхода [85]. В качестве потенциальных действующих веществ, нацеленных на подавление окислительного стресса в сетчатке, рассматриваются производные хинона, антиоксидантные олигопептиды, куркумин, метиленовый синий, противовоспалительные препараты такие, как циклоспорин А, и некоторые другие соединения [86]. В то же время

по данным электрофизиологических и морфологических исследований использование традиционных антиоксидантов существенно ослабляет, но не купирует полностью проявления повреждающего действия света [87]. Возможной причиной является низкая биодоступность этих соединений: остается нерешенной проблема доставки антиоксиданта непосредственно к поврежденной ткани через гематоофтальмический барьер. Например, пероральное употребление флавоноидов и убихинона Q10 не повышает или незначительно повышает их уровень в крови пациента, что делает их проникновение к сетчатке практически невозможным [88–90]. Применение других препаратов сопряжено с серьезными побочными эффектами, как в случае метиленового синего [86]. Отдельным недостатком является отсутствие влияния традиционных антиоксидантов на одну из основных причин развития дегенеративных процессов в сетчатке – накопление АФК в митохондриях ее клеток [91]. Таким образом, остро стоит вопрос о создании модифицированных, более безопасных и биодоступных форм антиоксидантов, способных действовать в низких концентрациях и подходящих для местного применения в офтальмологической практике.

#### **ПРИМЕНЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНО-АДРЕСОВАННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГЛАЗ**

**Роль митохондрий в механизмах окислительного повреждения тканей глаза.** За последние десятилетия накопилось значительное количество данных, указывающих на ключевую роль митохондрий в механизмах окислительного повреждения тканей глаза, в т.ч. ятрогенной природы [86, 92]. С одной стороны, УФ-облучение роговицы и воздействие интенсивного видимого света на сетчатку индуцируют окислительный стресс в клетках этих тканей, благодаря наличию в них соответствующих фотосенсибилизаторов, поглощающих свет и генерирующих АФК. При ПССГ снижение антиоксидантной активности слезы также стимулирует накопление окислителей в клетках роговицы [18, 25, 93]. С другой стороны, высокая метаболическая активность клеток роговицы и сетчатки сопряжена с интенсивным накоплением АФК, являющихся продуктами окислительного фосфорилирования в митохондриях [94, 95]. Более того, поскольку >90% кислорода, поглощаемого клеткой, используется в дыхательной цепи митохонд-



рий, последние выступают основным местом генерации АФК при УФ-облучении [96]. Именно совокупное действие всех этих факторов приводит к индукции механизмов апоптоза клеток роговицы и сетчатки. Например, показано, что УФ-облучение эпителиоцитов роговицы вызывает снижение потенциала на внутренней мембране митохондрий этих клеток и выброс цитохрома C, инициируя тем самым апоптоз [97].

АФК, образуемые в цитоплазме, могут непосредственно повреждать мембраны митохондрий, а также запускать апоптотические сигналы через нарушение гомеостаза кальция [98]. Кроме того, интенсивный окислительный стресс в цитозоле истощает антиоксидантную защиту клетки, изначально необходимую для нейтрализации митохондриальных АФК [53]. Последний механизм характерен для светоиндуцируемого повреждения фоторецепторов. Так, первоначальным местом возникновения фотоиндуцированного окислительного стресса является наружный сегмент этих клеток, не содержащий митохондрий. Однако последующее истощение антиоксидантной защиты, по-видимому, распространяется и на внутренние сегменты фоторецепторов, обеспечивающие интенсивную продукцию АТФ и отличающиеся высоким содержанием митохондрий. Таким образом, окислительный стресс, индуцируемый видимым светом, в конечном счете запускает сигналы апоптотической гибели клеток с участием этих органелл. Подтверждением этого механизма может служить тот факт, что выраженность ФХПС увеличивается при длительной темновой адаптации сетчатки после облучения, поскольку в темноте активность митохондрий фоторецепторов существенно возрастает [53, 99].

**Митохондриально-адресованная антиоксидантная терапия в офтальмологии.** Учитывая описанные выше механизмы, терапия с использованием митохондриально-адресованных антиоксидантов может рассматриваться в качестве перспективного подхода к профилактике и лечению ятрогенных повреждений роговицы и сетчатки. Ключевым свойством этих соединений является способность проникать непосредственно в митохондрии и накапливаться в них, подавляя образование АФК. Ярким примером антиоксиданта такого типа является бромид пластохинонилдецилтрифенилфосфония (SkQ1). Пластохинон служит переносчиком электронов в дыхательной цепи цианобактерий и хлоропластов и обладает выраженными антиоксидантными свойствами [100]. В свою очередь, катионная группа трифенилфосфония способствует транспорту антиоксиданта через мембрану митохондрий и его накоплению в их отрицательно заряженном

матриксе [101]. Таким образом, SkQ1 подавляет окислительный стресс благодаря тому, что пластохинон в его составе напрямую нейтрализует митохондриальные АФК. Кроме того, он действует как мягкий разобщитель, снижая потенциал на внутренней мембране митохондрий и уменьшая тем самым уровень генерации АФК [102].

Описанные свойства SkQ1 в сочетании с возможностью его местного применения в виде глазных капель обуславливают его высокую эффективность в терапии окислительных повреждений тканей глаза. Действительно, на текущий момент SkQ1 уже используется в офтальмологической практике для лечения синдрома сухого глаза различной этиологии [79]. Более того, антиоксидант показал свою применимость в терапии глаукомы, увеита, конъюнктивита и других офтальмологических заболеваний у экспериментальных животных [79, 103]. Например, у крыс линии OXYS, которые характеризуются интенсивным окислительным стрессом в тканях и преждевременным старением, пероральное введение SkQ1 предотвращает образование катаракты и развитие ретинопатии. Показано, что SkQ1 обладает значительно более высокой эффективностью и биодоступностью, чем компонент естественной антиоксидантной защиты — витамин E, и при применении даже в наномолярных концентрациях снижает уровень перекисного окисления липидов до нормальных значений.

У кроликов SkQ1 подавляет развитие экспериментальной глаукомы и способствует восстановлению зрения после экспериментального увеита, вызывая снижение уровня маркеров окислительного стресса в тканях глаза [103]. Препарат препятствует трансформации клеток ПЭС в фагоциты и их внедрению в фоторецепторный слой сетчатки [103], как это происходит при увеите и ряде других расстройств [104]. С этими наблюдениями согласуется тот факт, что SkQ1 обладает выраженной противовоспалительной активностью [105]. Важным свойством SkQ1 является его способность стимулировать регенерацию различных тканей [106]. Например, в результате действия антиоксиданта на кожу происходит повышение количества и стимуляция миофибробластов — клеток, гомологичных кератоцитам роговицы [107]. Показательно, что подобный эффект более выражен у животных в условиях повышенного окислительного стресса [107, 108]. Необходимо отметить, что помимо непосредственного действия на источник АФК, SkQ1 способствует восстановлению уровня ферментов собственной антиоксидантной защиты, а именно глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы [109].

**Применение SkQ1 для защиты роговицы от ятрогенных повреждений.** Недавно было продемонстрировано, что SkQ1 оказывает выраженный протекторный эффект в отношении роговицы при ПССГ. Так, в результате пребывания экспериментальных животных в условиях длительной (6 ч) общей анестезии наблюдаются клинические и гистологические признаки повреждения роговицы, развитие которых сопровождается избыточным перекисным окислением липидов в клетках этой ткани, а также изменениями общего белкового состава и антиоксидантной активности, снижением уровня антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и ферментов глутатионовой системы), нарушением баланса провоспалительных/противовоспалительных цитокинов в роговице и омывающей ее слезе [17, 18, 25, 93]. Указанные изменения сигнализируют о развитии не только окислительного стресса, но и локальных воспалительных реакций, которые затрудняют регенерацию роговицы и, в конечном счете, приводят к переходу ПССГ в хроническую форму. При этом премедикация SkQ1, проведенная за сутки и непосредственно перед введением животного в общую анестезию, подавляет окислительный стресс и предотвращает некротические и апоптотические процессы в роговичном эпителии [93]. Кроме того, SkQ1 повышает активность антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы – в роговице и оказывает противовоспалительный эффект, значительно понижая концентрации TNF и интерлейкина-6 в омывающей ее слезе. Наконец, премедикация улучшает слезопродукцию и антиоксидантные свойства слезы. Добавим, что SkQ1 проявляет сходное антиоксидантное и протекторное действие в отношении роговицы, подвергшейся воздействию УФ-излучения с длиной волны 312 нм [110]. Так, профилактическое применение (премедикация) антиоксиданта предотвращает УФ-зависимую гибель эпителиоцитов и кератоцитов, а использование антиоксидантной терапии ускоряет заживление повреждений, вызванных излучением. Таким образом, предварительные данные указывают на то, что митохондриально-адресованная терапия является эффективной в отношении ятрогенных повреждений роговицы, наиболее распространенных в клинической практике.

**Перспективность применения SkQ1 для профилактики ятрогенных повреждений сетчатки.** Впервые терапевтические свойства SkQ1 в отношении офтальмологических заболеваний, затрагивающих сетчатку, были продемонстрированы на крысах OXYS и экспериментальных моделях увеита и глаукомы у кроликов [103]. В насто-

ящее время имеются данные, указывающие на применимость антиоксиданта для предотвращения светоиндуцированных (в т.ч. ятрогенных) повреждений сетчатки. В частности, препарат тестировался с использованием экспериментальной модели I-го класса ФХПС (повреждения Ноэля), в которой крысы подвергались умеренному освещению (2–3 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 14 ч [111]. В отсутствие лечения у животных были зафиксированы характерные нейродегенеративные изменения сетчатки, включающие истончение ядерного слоя фоторецепторов и их гибель, инфильтрацию активированными фагоцитирующими клетками ПЭС, а также разупорядочивание слоев этой ткани. В свою очередь, премедикация SkQ1 на протяжении двух недель перед облучением практически полностью предотвращала апоптоз фоторецепторов и атрофию ядерного слоя, а также существенно снижала смертность клеток ПЭС и ганглиозных клеток сетчатки. Добавим, что по нашим предварительным результатам высокая эффективность SkQ1 наблюдается и в рамках профилактики фотоповреждений II-го класса (повреждения Хэма), индуцируемых световым облучением, доза которого соответствует облучению осветительными элементами операционных микроскопов при длительных офтальмологических операциях.

Необходимо отметить, что в каждом из рассмотренных случаев более выраженная защита тканей достигалась при проведении премедикации с использованием SkQ1, нежели при его применении в составе послеоперационной терапии. Эти наблюдения подтверждают специфику действия SkQ1, который в большей степени обеспечивает сохранение ткани в условиях стресса, хотя и обладает некоторым стимулирующим действием на механизмы ее регенерации.

Окислительный стресс является одним из основных патогенетических факторов, обуславливающих развитие ятрогенных офтальмологических заболеваний. При этом митохондрии играют ключевую роль в механизмах окислительного повреждения тканей глаза, в связи с чем митохондриально-адресованная терапия рассматривается в качестве универсального подхода к их профилактике и лечению. За последние несколько лет применение глазных капель на основе митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQ1 показало свою эффективность в рамках терапии ПССГ, а также светоиндуцированных повреждений сетчатки. Кроме того, выглядит многообещающим использование SkQ1 при осложнениях рефракционной хирургии, поскольку препарат эффективно защищает роговицу от окислительного стресса, вызванного

УФ-излучением. Хотя терапевтическое применение SkQ1 после повреждения тканей глаза ускоряет их заживление, его наибольшая эффективность наблюдается при использовании в качестве профилактического средства. По всей видимости это связано со спецификой действия митохондриально-адресованных антиоксидантов, которые предотвращают генерацию АФК в митохондриях имеющихся живых клеток ткани и, как следствие, повышают их устойчивость к стрессовым условиям. Поскольку в клинической практике время и продолжительность проводимых процедур и манипуляций, как правило, известны заранее, премедикация с приме-

нием митохондриально-адресованных антиоксидантов, в частности SkQ1, выглядит эффективной и незатруднительной мерой для профилактики ятрогенных повреждений тканей глаза.

#### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-15-00255).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gomes, J.A.P., Azar, D.T., Baudouin, C., Efron, N., Hirayama, M., Horwath-Winter, J., Kim, T., Mehta, J.S., Messmer, E.M., Pepose, J.S., Sangwan, V.S., Weiner, A.L., Wilson, S.E., and Wolffsohn, J.S. (2017) Tfos Dews II Iatrogenic report, *Ocul. Surf.*, **15**, 511–538.
- Malafa, M.M., Coleman, J.E., Bowman, R.W., and Rohrich, R.J. (2016) Perioperative corneal abrasion: Updated guidelines for prevention and management, *Plast. Reconstr. Surg.*, **137**, 790e–798e.
- Wolffe, M. (2016) How safe is the light during ophthalmic diagnosis and surgery, *Eye (Lond.)*, **30**, 186–188.
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. (2008) Современные достижения фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии, *Российский офтальмологический журнал*, **1**, 7–12.
- Batra, Y.K., and Bali, I.M. (1977) Corneal abrasions during general anesthesia, *Anesth. Analg.*, **56**, 363–365.
- Glickman, R.D. (2002) Phototoxicity to the retina: mechanisms of damage, *Int. J. Toxicol.*, **21**, 473–490.
- Zernii, E.Y., Baksheeva, V.E., Iomdina, E.N., Averina, O.A., Permyakov, S.E., Philippov, P.P., Zamyatnin, A.A., and Senin, I.I. (2016) Rabbit models of ocular diseases: new relevance for classical approaches, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **15**, 267–291.
- Buddi, R., Lin, B., Atilano, S.R., Zorapapel, N.C., Kenney, M.C., and Brown, D.J. (2002) Evidence of oxidative stress in human corneal diseases, *J. Histochem. Cytochem.*, **50**, 341–351.
- Moreno, M.C., Campanelli, J., Sande, P., Saenz, D.A., Sarmiento, M.I.K., and Rosenstein, R.E. (2004) Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure, *Free Radic. Biol. Med.*, **37**, 803–812.
- Gandhi, S., and Jain, S. (2014) The anatomy and physiology of cornea, keratoprotheses and artificial corneas: fundamentals and surgical applications, *Springer Berlin Heidelberg*, pp. 19–25.
- Kolozsvari, L., Nogradi, A., Hopp, B., and Bor, Z. (2002) UV absorbance of the human cornea in the 240- to 400-nm range, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **43**, 2165–2168.
- Chen, Y., Mehta, G., and Vasiliou, V. (2009) Antioxidant defenses in the ocular surface, *Ocul. Surf.*, **7**, 176–185.
- Fini, M. (1999) Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea, *Prog. Retin. Eye Res.*, **18**, 529–551.
- Zhang, W., Li, H., Ogando, D.G., Li, S., Feng, M., Price, F.W., Jr., Tennessen, J.M., and Bonanno, J.A. (2017) Glutaminolysis is essential for energy production and ion transport in human corneal endothelium, *EBioMedicine*, **16**, 292–301.
- Kim, K.M., Shin, Y.-T., and Kim, H.K. (2012) Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis, *Jpn. J. Ophthalmol.*, **56**, 544–550.
- Baudouin, C. (2001) The pathology of dry eye, *Surv. Ophthalmol.*, **45**, S211–S220.
- Zernii, E.Yu., Golovastova, M.O., Baksheeva, V.E., Kabanova, E.I., Ishutina, I.E., Gancharova, O.S., Gusev, A.E., Savchenko, M.S., Loboda, A.P., Sotnikova, L.F., Zamyatnin, A. A. Jr., Philippov, P.P., and Senin, I.I. (2016) Alterations in tear biochemistry associated with chronic dry eye syndrome in postanesthetic period, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1549–1557.
- Зерний Е.Ю., Бакшеева В.Е., Кабанова Е.И., Тюлина В.В., Головастова М.О., Ганчарова О.С., Савченко М.С., Сотникова Л.Ф., Замятнин А.А. мл., Филиппов П.П., Сенин И.И. (2018) Влияние продолжительности общей анестезии на восстановление секреции и биохимических свойств слезной жидкости в посленаркозный период, *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **165**, 269–271.
- Yu, H.-D., Chou, A.-H., Yang, M.-W., and Chang, C.-J. (2010) An analysis of perioperative eye injuries after nonocular surgery, *Acta Anaesthesiol. Taiwan*, **48**, 122–129.
- Orlin, S.E., Kurata, F.K., Krupin, T., Schneider, M., and Glendrange, R.R. (1989) Ocular lubricants and corneal injury during anesthesia, *Anesth. Analg.*, **69**, 384–385.
- Zeev, M.S.-B., Miller, D.D., and Latkany, R. (2014) Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies, *Clin. Ophthalmol.*, **8**, 581–590.
- Grover, V.K., Kumar, K.V.W., Sharma, S., Sethi, N., and Grewal, S.P.S. (1999) Comparison of methods of eye protection under general anesthesia, *Survey Anesthesiol.*, **43**, 75–76.
- Wolkoff, P., Nojgaard, J.K., Troiano, P., and Piccoli, B. (2005) Eye complaints in the office environment: pre-corneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency, *Occup. Environ. Med.*, **62**, 4–12.
- Mastropasqua, L., Ciancaglini, M., Di Tano, G., Carpineto, P., Lobefalo, L., Loffredo, B., Bosco, D., Columbaro, M., and Falcieri, E. (1998) Ultrastructural changes in rat cornea after prolonged hypobaric hypoxia, *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, **30**, 285–293.

25. Зерний Е.Ю., Ганчарова О.С., Ишутина И.Е., Бакшеева В.Е., Головастова М.О., Кабанова Е.И., Савченко М.С., Серебрякова М.В., Сотикова Л.Ф., Замятин А.А. мл., Филиппов П.П., Сенин И.И. (2016) Механизмы развития периоперационных эрозий роговицы: изменения протеомного состава слезной пленки, *Биомедицинская химия*, **62**, 683–690.
26. Fullard, R.J., and Snyder, C. (1990) Protein levels in non-stimulated and stimulated tears of normal human subjects, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **31**, 1119–1126.
27. Seitz, B., Rozsival, P., Feuermannova, A., Langenbucher, A., and Naumann, G.O.H. (2003) Penetrating keratoplasty for iatrogenic keratoconus after repeat myopic laser in situ keratomileusis: histologic findings and literature review, *J. Cataract Refract. Surg.*, **29**, 2217–2224.
28. Wang, L., Moss, H., Ventura, B.V., Padilha, H., Hester, C., and Koch, D.D. (2013) Advances in refractive surgery, *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*, **2**, 317–327.
29. Levitt, A.E., Galor, A., Weiss, J.S., Felix, E.R., Martin, E.R., Patin, D.J., Sarantopoulos, K.D., and Levitt, R.C. (2015) Chronic dry eye symptoms after lasik: Parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders, *Mol. Pain*, **11**, 21.
30. Cejkova, J., Stipek, S., Crkowska, J., Ardan, T., Platenik, J., Cejka, C., and Midelfart, A. (2004) UV rays, the prooxidant/antioxidant imbalance in the cornea and oxidative eye damage, *Physiol. Res.*, **53**, 1–10.
31. Leonard, A., Tavolato, M., Curnow, S.J., Fregona, I.A., Violato, D., and Alio, J.L. (2009) Cytokine and chemokine levels in tears and in corneal fibroblast cultures before and after excimer laser treatment, *J. Cataract Refract. Surg.*, **35**, 240–247.
32. Kochevar, I.E. (1989) Cytotoxicity and mutagenicity of excimer laser radiation, *Lasers Surg. Med.*, **9**, 440–445.
33. Bilgihan, K., Bilgihan, A., Adiguzel, U., Sezer, C., Yis, O., Akyol, G., and Hasanreisoglu, B. (2002) Keratocyte apoptosis and corneal antioxidant enzyme activities after refractive corneal surgery, *Eye*, **16**, 63–68.
34. Riley, M.V., Susan, S., Peters, M.I., and Schwartz, C.A. (1987) The effects of UV-b irradiation on the corneal endothelium, *Curr. Eye Res.*, **6**, 1021–1033.
35. Carubelli, R., Nordquist, R.E., and Rowsey, J.J. (1990) Role of active oxygen species in corneal ulceration. Effect of hydrogen peroxide generated in situ, *Cornea*, **9**, 161–169.
36. Ng, S.K., Wood, J.P., Chidlow, G., Han, G., Kittipassorn, T., Peet, D.J., and Casson, R.J. (2015) Cancer-like metabolism of the mammalian retina, *Clin. Exp. Ophthalmol.*, **43**, 367–376.
37. Fletcher, A.E. (2008) Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration, *Arch. Ophthalmol.*, **126**, 1396.
38. Winkler, B.S. (2008) An hypothesis to account for the renewal of outer segments in rod and cone photoreceptor cells: Renewal as a surrogate antioxidant, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **49**, 3259–3261.
39. Wu, J., Seregard, S., and Algever, P.V. (2006) Photochemical damage of the retina, *Surv. Ophthalmol.*, **51**, 461–481.
40. Van den Biesen, P.R., Berenschot, T., Verdaasdonk, R.M., van Weelden, H., and van Norren, D. (2000) Endoillumination during vitrectomy and phototoxicity thresholds, *Br. J. Ophthalmol.*, **84**, 1372–1375.
41. Kuhn, F., Morris, R., and Massey, M. (1991) Phototoxic retinal injury from endoillumination during vitrectomy, *Am. J. Ophthalmol.*, **111**, 42–46.
42. McDonald, H.R., and Irvine, A.R. (1983) Light-induced maculopathy from the operating microscope in extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation, *Ophthalmology*, **90**, 945–951.
43. Michels, M., and Sternberg, P., Jr. (1990) Operating microscope-induced retinal phototoxicity: pathophysiology, clinical manifestations and prevention, *Surv. Ophthalmol.*, **34**, 237–252.
44. Postel, E.A., Pulido, J.S., Byrnes, G.A., Heier, J., Waterhouse, W., Han, D.P., Mieler, W.F., Guse, C., and Wipplinger, W. (1998) Long-term follow-up of iatrogenic phototoxicity, *Arch. Ophthalmol.*, **116**, 753–757.
45. Tso, M.O., Fine, B.S., and Zimmerman, L.E. (1972) Phototoxic maculopathy produced by the indirect ophthalmoscope. I. Clinical and histopathologic study, *Am. J. Ophthalmol.*, **73**, 686–699.
46. Tso, M.O., and Woodford, B.J. (1983) Effect of phototoxic injury on the retinal tissues, *Ophthalmology*, **90**, 952–963.
47. Delori, F.C., Webb, R.H., and Sliney, D.H. (2007) Maximum permissible exposures for ocular safety (ansi 2000), with emphasis on ophthalmic devices, *J. Opt. Soc. Am.*, **24**, 1250.
48. Glickman, R.D., Jacques, S.L., Schwartz, J.A., Rodriguez, T., Lam, K.-W., and Buhr, G. (1996) Photodisruption increases the free-radical reactivity of melanosomes isolated from retinal pigment epithelium, *Proc. SPIE 2681, Laser-Tissue Interaction VII*.
49. Van Norren, D., and Vos, J.J. (2016) Light damage to the retina: an historical approach, *Eye*, **30**, 169–172.
50. Grignolo, A., Orzalesi, N., Castellazzo, R., and Vittone, P. (1969) Retinal damage by visible light in albino rats, *Ophthalmologica*, **157**, 43–59.
51. Bush, R.A., Reme, C.E., and Malnoe, A. (1991) Light damage in the rat retina: the effect of dietary deprivation of n-3 fatty acids on acute structural alterations, *Exp. Eye Res.*, **53**, 741–752.
52. Pautler, E.L., Morita, M., and Beezley, D. (1990) Hemoprotein(s) mediate blue light damage in the retinal pigment epithelium, *Photochem. Photobiol.*, **51**, 599–605.
53. Demontis, G.C., Longoni, B., and Marchiafava, P.L. (2002) Molecular steps involved in light-induced oxidative damage to retinal rods, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **43**, 2421–2427.
54. Van Norren, D., and Theo, G.M. (2011) The action spectrum of photochemical damage to the retina: A review of monochromatic threshold data, *Photochem. Photobiol.*, **87**, 747–753.
55. Ham, W.T., Jr., Mueller, H.A., and Sliney, D.H. (1976) Retinal sensitivity to damage from short wavelength light, *Nature*, **260**, 153–155.
56. Kremers, J.J., and van Norren, D. (1989) Retinal damage in macaque after white light exposures lasting ten minutes to twelve hours, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **30**, 1032–1040.
57. Sykes, S.M., Robison, W.G., Jr., Waxler, M., and Kuwabara, T. (1981) Damage to the monkey retina by broad-spectrum fluorescent light, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **20**, 425–434.
58. Ben-Shabat, S., Parish, C.A., Vollmer, H.R., Itagaki, Y., Fishkin, N., Nakanishi, K., and Sparrow, J.R. (2001) Biosynthetic studies of a2e, a major fluorophore of retinal pigment epithelial lipofuscin, *J. Biol. Chem.*, **277**, 7183–7190.
59. Organisciak, D.T., Wang, H.M., Kou A.L. (1984) Ascorbate and glutathione levels in the developing normal and dystrophic rat retina: effect of intense light exposure, *Curr. Eye Res.*, **3**, 257–267.
60. Hunter, J.J., Morgan, J.I.W., Merigan, W.H., Sliney, D.H., Sparrow, J.R., and Williams, D.R. (2012) The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light, *Prog. Retin. Eye Res.*, **31**, 28–42.
61. Pawlak, A., Rozanowska, M., Zareba, M., Lamb, L.E., Simon, J.D., and Sarna, T. (2002) Action spectra for the

- photoconsumption of oxygen by human ocular lipofuscin and lipofuscin extracts, *Arch. Biochem. Biophys.*, **403**, 59–62.
62. Wolf, G. (2003) Lipofuscin and macular degeneration, *Nutr. Rev.*, **61**, 342–346.
  63. Chen, Y., Sawada, O., Kohno, H., Le, Y.-Z., Subauste, C., Maeda, T., and Maeda, A. (2013) Autophagy protects the retina from light-induced degeneration, *J. Biol. Chem.*, **288**, 7506–7518.
  64. Thumann, G., Bartz-Schmidt, K.U., Kociok, N., Kayatz, P., Heimann, K., and Schraermeyer, U. (1999) Retinal damage by light in the golden hamster: an ultrastructural study in the retinal pigment epithelium and bruch's membrane, *J. Photochem. Photobiol. B*, **49**, 104–111.
  65. Hao, W., Wenzel, A., Obin, M.S., Chen, C.K., Brill, E., Krasnoperova, N.V., Eversole-Cire, P., Kleyner, Y., Taylor, A., Simon, M.I., Grimm, C., Reme, C.E., and Lem, J. (2002) Evidence for two apoptotic pathways in light-induced retinal degeneration, *Nat. Genet.*, **32**, 254–260.
  66. Organisciak, D.T., and Vaughan, D.K. (2010) Retinal light damage: mechanisms and protection, *Prog. Retin. Eye Res.*, **29**, 113–134.
  67. Wenzel, A., Grimm, C., Samardzija, M., and Reme, C.E. (2005) Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration, *Prog. Retin. Eye Res.*, **24**, 275–306.
  68. Lieven, C.J., Ribich, J.D., Crowe, M.E., and Levin, L.A. (2012) Redox proteomic identification of visual arrestin dimerization in photoreceptor degeneration after photic injury, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **53**, 3990–3998.
  69. Zernii, E.Y., Nazipova, A.A., Gancharova, O.S., Kazakov, A.S., Serebryakova, M.V., Zinchenko, D.V., Tikhomirova, N.K., Senin, I.I., Philippov, P.P., Permyakov, E.A., and Permyakov, S.E. (2015) Light-induced disulfide dimerization of recoverin under *ex vivo* and *in vivo* conditions, *Free Radic. Biol. Med.*, **83**, 283–295.
  70. Grixti, A., Sadri, M., and Watts, M.T. (2013) Corneal protection during general anesthesia for nonocular surgery, *Ocul. Surf.*, **11**, 109–118.
  71. Hrazdirova, V., Navratilova, B., and Ventrubova, R. (1990) Use of contact lenses during general anesthesia, *Cesk. Ophthalmol.*, **46**, 223–229.
  72. Boggild-Madsen, N.B., Bundgaard-Nielsen, P., Hammer, U., and Jakobsen, B. (1981) Comparison of eye protection with methylcellulose and paraffin ointments during general anaesthesia, *Can. Anaesth. Soc. J.*, **28**, 575–578.
  73. White, E., and Crosse, M.M. (1998) The aetiology and prevention of peri-operative corneal abrasions, *Anaesthesia*, **53**, 157–161.
  74. Cross, D.A., and Krupin, T. (1977) Implications of the effects of general anesthesia on basal tear production, *Anesth. Analg.*, **56**, 35–37.
  75. Cuddihy, P.J., and Whittet, H. (2005) Eye observation and corneal protection during endonasal surgery, *J. Laryngol. Otol.*, **119**, 556–557.
  76. Ganidagli, S., Cengi, M., Becerik, C., Oguz, H., and Kilic, A. (2004) Eye protection during general anaesthesia: comparison of four different methods, *Eur. J. Anaesthesiol.*, **21**, 665–667.
  77. Manecke, G.R., Jr., Tannenbaum, D.P., and McCoy, B.E. (2000) Severe bilateral corneal injury attributed to a preservative-containing eye lubricant, *Anesthesiology*, **93**, 1545–1546.
  78. Zernii, E.Y., Baksheeva, V.E., Yani, E.V., Philippov, P.P., and Senin, I.I. (2017) Therapeutic proteins for treatment of corneal epithelial defects, *Curr. Med. Chem.*, doi: 10.2174/0929867324666170609080920.
  79. Brzheshkiy, V.V., Efimova, E.L., Vorontsova, T.N., Alekseev, V.N., Gusarevich, O.G., Shaidurova, K.N., Ryabtseva, A.A., Andryukhina, O.M., Kamenskikh, T.G., Sumarokova, E.S., Miljudin, E.S., Egorov, E.A., Lebedev, O.I., Surov, A.V., Korol, A.R., Nasinnyk, I.O., Bezditko, P.A., Muzhychuk, O.P., Vygodin, V.A., Yani, E.V., Savchenko, A.Y., Karger, E.M., Fedorkin, O.N., Mironov, A.N., Ostapenko, V., Popeko, N.A., Skulachev, V.P., and Skulachev, M.V. (2015) Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of Visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome, *Adv. Ther.*, **32**, 1263–1279.
  80. Blades, K.J., Patel, S., and Aidoo, K.E. (2001) Oral antioxidant therapy for marginal dry eye, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **55**, 589–597.
  81. Xie, W. (2016) Recent advances in laser in situ keratomileusis-associated dry eye, *Clin. Exp. Optom.*, **99**, 107–112.
  82. Корниловский И.М., Султанова А.И., Бурцев А.А. (2016) Фотопротекция рибофлавином с эффектом кроссликинга при фоторефракционной абляции роговицы, *Вестник офтальмологии*, **132**, 37–41.
  83. McKay, T.B., and Karamichos, D. (2017) Quercetin and the ocular surface: what we know and where we are going, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **242**, 565–572.
  84. Ciuffi, M., Pisanello, M., Pagliai, G., Raimondi, L., Franchi-Micheli, S., Cantore, M., Mazzetti, L., and Failli, P. (2003) Antioxidant protection in cultured corneal cells and whole corneas submitted to uv-b exposure, *J. Photochem. Photobiol. B*, **71**, 59–68.
  85. Hammond, B.R., Johnson, B.A., and George, E.R. (2014) Oxidative photodegradation of ocular tissues: beneficial effects of filtering and exogenous antioxidants, *Exp. Eye Res.*, **129**, 135–150.
  86. Gueven, N., Nadikudi, M., Daniel, A., and Chhetri, J. (2017) Targeting mitochondrial function to treat optic neuropathy, *Mitochondrion*, **36**, 7–14.
  87. Зуева М.В., Иванина Т.А. (1980) Повреждающее действие видимого света на сетчатку в эксперименте (электрофизиологические и электронномикроскопические исследования), *Вестник офтальмологии*, **4**, 48–51.
  88. Bhagavan, H.N., and Chopra, R.K. (2007) Plasma coenzyme q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations, *Mitochondrion*, **7** Suppl., S78–88.
  89. Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., and Remesy, C. (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies, *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**, 230S–242S.
  90. Gueven, N., Woolley, K., and Smith, J. (2015) Border between natural product and drug: comparison of the related benzoquinones idebenone and coenzyme Q10, *Redox Biol.*, **4**, 289–295.
  91. Blagosklonny, M.V., Campisi, J., Sinclair, D.A., Bartke, A., Blasco, M.A., Bonner, W.M., Bohr, V.A., Brosh, R.M., Jr., Brunet, A., Depinho, R.A., Donehower, L.A., Finch, C.E., Finkel, T., Gorospe, M., Gudkov, A.V., Hall, M.N., Hekimi, S., Helfand, S.L., Karlseder, J., Kenyon, C., Kroemer, G., Longo, V., Nussenzweig, A., Osiewicz, H.D., Peeper, D.S., Rando, T.A., Rudolph, K.L., Sassone-Corsi, P., Serrano, M., Sharpless, N.E., Skulachev, V.P., Tilly, J.L., Tower, J., Verdin, E., and Vijg, J. (2010) Impact papers on aging in 2009, *Aging (Albany NY)*, **2**, 111–121.
  92. Skulachev, V.P., Anisimov, V.N., Antonenko, Y.N., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Erichev, V.P., Filenko, O.F., Kalinina, N.I., Kapelko, V.I., Kolosova, N.G., Kopnin, B.P., Korshunova, G.A., Lichinitser, M.R., Obukhova, L.A., Pasyukova, E.G., Pisarenko, O.I., Roginsky, V.A., Ruuge, E.K., Senin, I.I., Severina, I.I., Skulachev, M.V., Spivak, I.M., Tashlitsky, V.N., Tkachuk, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., and Zorov, D.B. (2009) An attempt to

- prevent senescence: a mitochondrial approach, *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437–461.
93. Zernii, E.Y., Gancharova, O.S., Baksheeva, V.E., Golovastova, M.O., Kabanova, E.I., Savchenko, M.S., Tiulina, V.V., Sotnikova, L.F., Zamyatnin, A.A., Jr., Philippov, P.P., and Senin, I.I. (2017) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 prevents anesthesia-induced dry eye syndrome, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 9281519.
  94. Vallabh, N.A., Romano, V., and Willoughby, C.E. (2017) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in corneal disease, *Mitochondrion*, **36**, 103–113.
  95. Linton, J.D., Holzhausen, L.C., Babai, N., Song, H., Miyagishima, K.J., Stearns, G.W., Lindsay, K., Wei, J., Chertov, A.O., Peters, T.A., Caffè, R., Pluk, H., Seeliger, M.W., Tanimoto, N., Fong, K., Bolton, L., Kuok, D.L., Sweet, I.R., Bartoletti, T.M., Radu, R.A., Travis, G.H., Zagotta, W.N., Townes-Anderson, E., Parker, E., Van der Zee, C.E., Sampath, A.P., Sokolov, M., Thoreson, W.B., and Hurley, J.B. (2010) Flow of energy in the outer retina in darkness and in light, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 8599–8604.
  96. Sacca, S.C., Roszkowska, A.M., and Izzotti, A. (2013) Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinants of non-cancer ocular diseases, *Mutat. Res.*, **752**, 153–171.
  97. Shimmura, S., Tadano, K., and Tsubota, K. (2004) UV dose-dependent caspase activation in a corneal epithelial cell line, *Curr. Eye Res.*, **28**, 85–92.
  98. Sacca, S.C., Cutolo, C.A., Ferrari, D., Corazza, P., and Traverso, C.E. (2018) The eye, oxidative damage and polyunsaturated fatty acids, *Nutrients*, **10**, 668.
  99. Specht, S., Organisciak, D.T., Darrow, R.M., and Leffak, M. (2000) Continuing damage to rat retinal DNA during darkness following light exposure, *Photochem. Photobiol.*, **71**, 559–566.
  100. Roginsky, V., Barsukova, T., Loshadkin, D., and Pliss, E. (2003) Substituted p-hydroquinones as inhibitors of lipid peroxidation, *Chem. Phys. Lipids*, **125**, 49–58.
  101. Antonenko, Y.N., Avetisyan, A.V., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Chertkov, V.A., Domnina, L.V., Ivanova, O.Y., Izyumov, D.S., Khailova, L.S., Klishin, S.S., Korshunova, G.A., Lyamzaev, K.G., Muntyan, M.S., Nepryakhina, O.K., Pashkovskaya, A.A., Pletjushkina, O.Y., Pustovidko, A.V., Roginsky, V.A., Rokitskaya, T.I., Ruuge, E.K., Saprunova, V.B., Severina, I.I., Simonyan, R.A., Skulachev, I.V., Skulachev, M.V., Sumbatyan, N.V., Sviryaeva, I.V., Tashlitsky, V.N., Vassiliev, J.M., Vyssokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., Zamyatnin, A.A. Jr., and Skulachev, V.P. (2008) Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and *in vitro* studies, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1273–1278.
  102. Anisimov, V.N., Bakeeva, L.E., Egormin, P.A., Filenko, O.F., Isakova, E.F., Manskikh, V.N., Mikhelson, V.M., Panteleeva, A.A., Pasyukova, E.G., Pilipenko, D.I., Piskunova, T.S., Popovich, I.G., Roshchina, N.V., Rybina, O.Y., Saprunova, V.B., Samoylova, T.A., Semenchenko, A.V., Skulachev, M.V., Spivak, I.M., Tsybul'ko E.A., Tyndyk, M.L., Vyssokikh, M.Y., Yurova, M.N., Zabezhinsky, M.A., and Skulachev, V.P. (2008) Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 5. SkQ1 prolongs lifespan and prevents development of traits of senescence, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1329–1342.
  103. Neroev, V.V., Archipova, M.M., Bakeeva, L.E., Fursova, A.Zh., Grigorian, E.N., Grishanova, A.Y., Iomdina, E.N., Ivashchenko, Zh.N., Katargina, L.A., Khoroshilova-Maslova, I.P., Kilina, O.V., Kolosova, N.G., Kopenkin, E.P., Korshunov, S.S., Kovaleva, N.A., Novikova, Y.P., Philippov, P.P., Pilipenko, D.I., Robustova, O.V., Saprunova, V.B., Senin, I.I., Skulachev, M.V., Sotnikova, L.F., Stefanova, N.A., Tikhomirova, N.K., Tsapenko, I.V., Shchipanova, A.I., Zinovkin, R.A., and Skulachev, V.P. (2008) Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 4. Age-related eye disease. SkQ1 returns vision to blind animals, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1317–1328.
  104. Macheimer, R., and Laqua, H. (1975) Pigment epithelium proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation), *Am. J. Ophthalmol.*, **80**, 1–23.
  105. Yang, Y., Karakhanova, S., Soltek, S., Werner, J., Philippov, P.P., and Bazhin, A.V. (2012) *In vivo* immunoregulatory properties of the novel mitochondria-targeted antioxidant SkQ1, *Mol. Immunol.*, **52**, 19–29.
  106. Demianenko, I.A., Vasilieva, T.V., Domnina, L.V., Dugina, V.B., Egorov, M.V., Ivanova, O.Y., Ilinskaya, O.P., Pletjushkina, O.Y., Popova, E.N., Sakharov, I.Y., Fedorov, A.V., and Chernyak, B.V. (2010) Novel mitochondria-targeted antioxidants, «skulachev-ion» derivatives, accelerate dermal wound healing in animals, *Biochemistry (Moscow)*, **75**, 274–280.
  107. Demyanenko, I.A., Zakharova, V.V., Ilyinskaya, O.P., Vasilieva, T.V., Fedorov, A.V., Manskikh, V.N., Zinovkin, R.A., Pletjushkina, O.Y., Chernyak, B.V., Skulachev, V.P., and Popova, E.N. (2017) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 improves dermal wound healing in genetically diabetic mice, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 6408278.
  108. Demyanenko, I.A., Popova, E.N., Zakharova, V.V., Ilyinskaya, O.P., Vasilieva, T.V., Romashchenko, V.P., Fedorov, A.V., Manskikh, V.N., Skulachev, M.V., Zinovkin, R.A., Pletjushkina, O.Y., Skulachev, V.P., and Chernyak, B.V. (2015) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 improves impaired dermal wound healing in old mice, *Ageing (Albany NY)*, **7**, 475–485.
  109. Voronkova, Ya.G., Popova, T.N., Agarkov, A.A., and Zinovkin, R.A. (2015) Effect of SkQ1 on activity of the glutathione system and NADPH-generating enzymes in an experimental model of hyperglycemia, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1614–1621.
  110. Tiulina, V., Zernii, E., Baksheeva, V., Gancharova, O., Kabanova, E., Sotnikova, L., Zamyatnin, A., Philippov, P., and Senin, I. (2018) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 improves corneal healing after uv-induced damage in rabbits, *Febs Open Bio*, **8**, 215–215.
  111. Novikova, Yu.P., Gancharova, O.S., Eichler, O.V., Philippov, P.P., and Grigoryan, E.N. (2014) Preventive and therapeutic effects of SkQ1-containing Visomitin eye drops against light-induced retinal degeneration, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 1101–1110.

## IATROGENIC DAMAGE OF EYE TISSUES: CURRENT PROBLEMS AND POSSIBLE SOLUTIONS

V. E. Baksheeva<sup>1</sup>, O. S. Gancharova<sup>1</sup>, V. V. Tiulina<sup>1</sup>,  
E. N. Iomdina<sup>2</sup>, A. A. Zamyatnin, Jr.<sup>1,3</sup>, P. P. Philippov<sup>1</sup>,  
E. Yu. Zernii<sup>1,3\*</sup>, and I. I. Senin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,  
Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia;  
E-mail: zerni@belozersky.msu.ru; senin@belozersky.msu.ru*

<sup>2</sup> *Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases,  
105062 Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Institute of Molecular Medicine, Sechenov First Moscow  
State Medical University, 119991 Moscow, Russia*

Received September 5, 2018

Revision received September 20, 2018

Accepted September 20, 2018

Visual system is at high risk of iatrogenic damage. Laser ocular surgery, the use of powerful illumination devices in diagnostics and surgical treatment of eye diseases, as well as long surgeries under general anesthesia provoke the development of chronic degenerative changes in eye tissues, primarily in the cornea and the retina. Despite the existence of approaches for prevention and treatment of these complications, the efficacy of these approaches is often limited. Here, we review the mechanisms of iatrogenic damage to eye tissues at the cellular and biochemical levels. It is well recognized that oxidative stress is one of the main factors hindering regeneration of eye tissues after injuries and, thereby, aggravating iatrogenic eye disorders. It is accompanied by the downregulation of low-molecular-weight antioxidants and antioxidant enzymes, as well as changes in the expression and redox status of proteins in the damaged tissue. In this regard, antioxidant therapy, in particular, the use of highly effective mitochondria-targeted antioxidants such as SkQ1, is considered as a promising approach to the prevention of iatrogenesis. Recent findings indicate that the most efficient protection of eye tissues from the iatrogenic injury is achieved by preventive use of these antioxidants. In addition to preventing corneal and retinal cell death induced by oxidative stress, SkQ1 contributes to the restoration of innate antioxidant defense of these tissues and suppresses local inflammatory response. Since the timing of routine medical manipulations is usually known in advance, iatrogenic damage to the ocular tissues can be successfully prevented using mitochondria-targeted therapy.

**Keywords:** iatrogenesis, general anesthesia, perioperative dry eye syndrome, laser eye surgery, photochemical damage to the retina, mitochondria-targeted antioxidants, SkQ1