

УДК 617.713-003.93:616-008.9

РОЛЬ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ

¹Щулькин А.В., ^{1,2}Колесников А.В., ²Николаев М.Н., ¹Баренина О.И.

¹ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России», Рязань, e-mail: kolyuchk@mail.ru;

²ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко», Рязань

В обзоре представлены современные данные о роли свободных радикалов в жизнедеятельности клеток. Описывается их участие в регуляции редокс-статуса и гибели клеток. Регенерация роговичного эпителия – важный процесс, обеспечивающий постоянное обновление верхнего слоя роговицы и тем самым защиту нижележащих тканей. Последние исследования показывают, что важную роль в нем играют низкие концентрации свободных радикалов. При этом само повреждение роговичного эпителия может происходить при чрезмерной продукции свободных радикалов под действием ультрафиолетового излучения и мигрирующих лейкоцитов. На основе данных литературы делается вывод о том, что применение антиоксидантов в комплексной терапии должно быть дифференцированным и зависеть как от стадии патологического процесса, так и от выраженности окислительного стресса.

Ключевые слова: свободные радикалы, перекисное окисление липидов, пролиферативный процесс, язва роговицы, фоторефракционная кератэктомия

ROLE OF THE FREE RADICALS IN THE REGENERATION OF THE CORNEAL EPITHELIUM

¹Shchulkin A.V., ^{1,2}Kolesnikov A.V., ²Nikolaev M.N., ¹Barenina O.I.

¹Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Ryazan, e-mail: kolyuchk@mail.ru;

²Ryazan Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ryazan

In the review the current data of the role of the free radicals in the cell activity are presented. Their involvement in regulation of the redox status and cells death is described. Regeneration of a corneal epithelium is the important process providing continuous up-dating of a high layer of a cornea and, thereby, protection of underlying fabrics. Recent researches indicate that an important role in it is played by low concentration of the free radicals. Thus, damage of a corneal epithelium can occur in case of excessive production of the free radicals under the influence of an ultraviolet light and migrating leukocytes. On the basis of data of literature concludes that the application of antioxidants in complex therapy shall be differentiated, and depend on a stage of pathological process, and on expressiveness of an oxidizing stress.

Keywords: free radicals, lipid peroxidation, proliferative process, ulcer of the cornea, photorefractive keratectomy

Роговица – это верхний слой глаза, состоящий из многослойного плоского эпителия, боуменовы мембраны, стромы, содержащей толстые волокна коллагена, протеогликаны, гликозаминогликаны и кератиноциты, и слоя эндотелиальных клеток. Она выполняет две основные функции: защищает внутренние ткани глазного яблока от воздействия агрессивных факторов внешней среды и участвует в проведении и преломлении света на поверхность сетчатки [24].

Защитная функция роговицы реализуется за счет плотных межклеточных контактов многослойного плоского эпителия и его способности к непрерывному обновлению [16]. Нарушение синхронности пролиферации клеток базального слоя с дифференциацией клеток в супрабазальных слоях многослойного плоского эпителия может приводить к развитию помутнения роговицы и соответственно к снижению остроты зрения [16].

Регенерация эпителия играет важную роль в процессе заживления роговицы при язвах, а также при фоторефракционной

кератэктомии (экцимер-лазерная операция коррекции зрения). Данный обзор посвящен роли свободных радикалов в процессах регенерации роговицы при данных состояниях.

Роль свободных радикалов в жизнедеятельности клеток

Свободные радикалы – это молекулы, имеющие на внешней орбитали неспаренный электрон. Так как для устойчивого состояния молекулам на внешних орбиталях необходимы парные электроны, свободные радикалы активно стремятся отнять недостающий электрон у других молекул, что придает им высокую реакционную способность [2, 3].

Взаимодействуя с молекулами белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот, свободные радикалы вызывают их окисление, что приводит к развитию мутаций и повреждению клеток [3]. Поэтому долгое время считалось, что продукция свободных радикалов является нежелательным процессом, участвующим в патогенезе большинства заболеваний.

Однако в последнее время показано, что свободные радикалы, окисляя тиоловые группы сигнальных молекул, могут выполнять и регуляторную роль, участвуя в редокс-регуляции (reduction – «восстановление», oxidation – «окисление»). Важными сигнальными каскадами, активируемыми при окислительном стрессе, являются рецепторы с тирозинкиназной активностью (рецепторы инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1, ростовых факторов), митоген-активируемые протеинкиназы (Mitogen-Activated Protein Kinases – MAPK), зависимый от фосфатидилинозит-3-киназы и протеинкиназы В (Akt/PKB-зависимый путь) [1].

Роль свободных радикалов в регенерации эпителия роговицы в опытах *in vitro*

Для изучения влияния свободных радикалов на регенерацию роговицы был проведен ряд исследований *in vitro*.

Было показано, что окислительный стресс, вызванный повышением концентрации кислорода в культуре клеток, может снижать пролиферацию кератиноцитов, а применение антиоксидантов нормализует данный процесс [23].

С другой стороны, в исследовании на культуре клеток роговичного эпителия выявлено, что H_2O_2 в концентрациях 10–50 мкМ повышает жизнеспособность, адгезию и миграцию клеток с активацией рецептора EGF (эпидермального фактора роста), причем данный процесс подавляется антиоксидантом N-ацетилцистеином (У845). В то время как H_2O_2 в концентрациях 60 и 70 мкМ снижает их жизнеспособность [18, 21].

В другом исследовании установлено, что низкие концентрации H_2O_2 , образующиеся после повреждения эпителия роговицы, могут стимулировать его пролиферацию и миграцию и индуцировать фосфорилирование ERK 1/2 через рецептор EGF. p38 MAPK также фосфорилируется после воздействия H_2O_2 , но это существенно не влияет на миграцию клеток [17].

Показано, что EGF (5 нг/мл) индуцирует продукцию свободных радикалов. Данный процесс подавляется N-ацетилцистеином, маннитолом, ингибиторами НАДФН-оксидазы или липоксигеназы. Генерация свободных радикалов, вызванная EGF, коррелирует с клеточным ростом и активацией Акт (протеинкиназы В) и MAPK сигнальным путем [15].

Также выявлено, что кератиноциты более устойчивы к воздействию H_2O_2 (250 и 500 мкМ), чем фибробласты. На совмест-

ной культуре кератиноцитов и фибробластов показано, что H_2O_2 увеличивает реэпителизацию, в то время как антиоксидант N-ацетилцистеин задерживает ее [17].

Роль свободных радикалов в регенерации роговицы при гнойной язве

При бактериальном кератите в роговице можно выделить две основные группы источников свободных радикалов: ультрафиолетовое излучение солнечного света [8] и мигрирующие в роговицу нейтрофилы и макрофаги (в результате функционирования НАДФН₂-оксидазного комплекса и миелопероксидазы) [6].

Активные формы кислорода вызывают непосредственное повреждение стромальных гликозаминогликанов с последующим нарушением их свойств [11], что приводит в конечном итоге к разрушению роговицы и язвообразованию [19]. Поэтому в комплексном лечении язвы роговицы патогенетически оправдано применение антиоксидантов. При проведении таких исследований были получены следующие результаты.

При закапывании 0,2% раствора супероксиддисмутазы (СОД) при кератите, вызванном аппликацией 1 н раствора гидроксида натрия, происходило ускорение заживления повреждения роговицы, что дало возможность авторам сделать вывод о положительном влиянии [4].

Однако использование теми же авторами 0,2% раствора супероксиддисмутазы при экспериментальной гнойной язве, вызванной *Staphylococcus aureus*, на фоне снижения выраженности окислительного стресса, определяемого по хемилюминесценции люминола, приводило к усилению инфильтрации роговицы и существенно не влияло на клиническое течение репаративных процессов [5].

С другой стороны, в исследовании [20] применение препаратов СОД в течение первых 6 дней улучшало у морских свинок течение кератита, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, предотвращая пенетрацию роговицы и уменьшая повреждение эпителия под воздействием полиморфноядерных лейкоцитов.

Аналогичные результаты получены и в исследовании [7] по применению препаратов СОД и ацетиловой СОД (дольше удерживается на поверхности клеток) при экспериментальном кератите, вызванном липополисахаридом. На фоне введения антиоксидантов происходило снижение воспаления только в течение 6 дней эксперимента, в остальные сроки данный показатель от значений контроля не отличался.

Роль свободных радикалов в регенерации роговицы при фоторефракционной кератэктомии

Фоторефракционная кератэктомия (ФРК) является первой эксимер-лазерной операцией коррекции остроты зрения. Она включает в себя два этапа: первый – удаление эпителия (механическим или химическим путем), второй – воздействие эксимерным лазером (в УФ-спектре) на строму роговицы с формированием новой поверхности [25].

Рядом авторов показано, что эксимер-лазерная абляция роговицы ассоциируется с развитием хирургически вызванного окислительного стресса в тканях роговицы. Это ухудшает течение посттравматической воспалительной реакции и является одной из основных причин развития дисрегулятивных послеоперационных осложнений [14].

Среди причин окислительного стресса основной является продукция свободных радикалов и активных форм кислорода под действием эксимерного лазера. Кроме того, влияние эксимерного лазера ведет к ингибированию глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы защиты роговицы [13].

В исследовании на кроликах показано, что ФРК сопровождается образованием свободных радикалов и развитием окислительного стресса в поверхностных слоях роговицы, что в свою очередь приводит к повреждению кератоцитов даже в отсутствии воспаления. Механическое выскабливание приводит к апоптозу также без участия воспаления. Гибель кератоцитов по механизму некроза наблюдается в более глубоких слоях роговицы и коррелирует с выраженностью воспаления [22].

В другом исследовании установлено, что сразу после воздействия фтор-аргонового лазера не отмечается достоверного повышения образования супероксидного-анион радикала, диеновых конъюгатов, ТБК-реактивных продуктов и гибели кератоцитов, однако в отсроченном периоде происходит увеличение данных показателей [10].

При использовании антиоксидантов в послеоперационном периоде были получены следующие результаты.

В исследовании на 8 кроликах установлено, что внутривенное введение аскорбиновой кислоты перед УФ-облучением (6,84 ДЖ/см² 306 нм 17 минут в течение 7 дней) уменьшало повреждение эпителиальных клеток, корнеальный хейз и неоваскуляризацию [26].

В двойном слепом рандомизированном исследовании на 40 пациентах показано,

что пероральный прием 250000 МЕ ретинола пальмитата и 230 мг альфа токоферола никотината в дополнение к стандартной терапии глюкокортикостероидами в течение 90 дней приводит к ускорению реэпителизации ($p = 0,029$) [27].

В исследовании на кроликах установлено, что при ФРК (–6,00 ОД 5 мм) отмечается тенденция к улучшению заживления раны при применении цистеина и тенденция к ухудшению при использовании ЭДТА [12].

В исследовании на культивируемых кератоцитах кролика изучено влияние эксимерного лазерного излучения (12 и 45 мДж/см²) на развитие апоптоза. Показано, что данное излучение вызывает дозозависимую индукцию апоптоза, а предварительная обработка кератоцитов убихиноном Q10 значительно его уменьшает. При этом отмечается снижение концентрации конечного продукта перекисидации – малонового диальдегида [9].

Заключение

Согласно современным представлениям, продукция свободных радикалов может оказывать двоякую роль в жизнедеятельности клеток. Их умеренное образование играет регуляторную роль, модулируя редокс-статус клеток, а повышенная продукция приводит к повреждению белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, развитию окислительного стресса и, в конечном итоге, к гибели клетки по апоптотическому или некротическому механизму.

Регенерация роговичного эпителия – важный процесс, обеспечивающий постоянное обновление верхнего слоя роговицы и тем самым защиту нижележащих тканей. Последние исследования показывают, что важную роль в нем играют низкие концентрации свободных радикалов. При этом повреждение роговичного эпителия может происходить при чрезмерной продукции свободных радикалов под действием ультрафиолетового излучения и мигрирующих лейкоцитов. Бесконтрольное применение антиоксидантов при повреждении эпителия роговицы далеко не всегда оказывается полезным, а зачастую даже замедляет процесс регенерации.

Таким образом, исходя из двойственной роли свободных радикалов в физиологии клеток и эпителия роговицы в частности, применение антиоксидантов в комплексной терапии должно быть дифференцированным и зависеть как от стадии патологического процесса, так и от выраженности окислительного стресса.

Работа поддержана грантом президента РФ № МК-4993.2012.7.

Список литературы

1. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л.В. Ванько [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // *Вестн. РАМН.* – 1998. – № 7. – С. 43–51.
3. Свободнорадикальные процессы в биосистемах: учебное пособие / Т.Н. Попова [и др.]. – Воронеж: ИПК «Кириллица», 2008. – 192 с.
4. Antioxidant therapy in the treatment of experimental acute corneal inflammation / J.L. Alio [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 1995. – Vol. 27(3). – P. 136–143.
5. Alio J.L. Effect of topical antioxidant therapy on experimental infectious keratitis / J.L. Alio et al. // *Cornea.* – 1995. – Vol. 14(2). – P. 175–179.
6. Amanso A.M. Differential roles of NADPH oxidases in vascular physiology and pathophysiology / A.M. Amanso, K.K. Griendling // *Front. Biosc.* – 2012. – Vol. 1(4). – P. 1044–1064.
7. Ando E. Inhibition of Corneal Inflammation by an Acylated Superoxide Dismutase Derivative / E. Ando [et al.] // *Inves. Ophthal. Visual. Sc.* – 1990. – Vol. 31, Is. 10. – P. 1963–1967.
8. Behndig A. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea / A. Behndig [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42, № 10. – P. 2293–2296.
9. Brancato R. Prevention of corneal keratocyte apoptosis after argon fluoride excimer laser irradiation with the free radical scavenger ubiquinone Q10 / R. Brancato [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 10, Is. 1. – P. 32–38.
10. Cantore M. Pirenoxine prevents oxidative effects of argon fluoride excimer laser irradiation in rabbit corneas: biochemical, histological and cytofluorimetric evaluations / M. Cantore [et al.] // *Photochem. Photobiol.* – 2005. – Vol. 14, Is. 78(1). – P. 35–42.
11. Carubelli R. Role of active oxygen species in corneal ulceration. Effect of hydrogen peroxide generated in situ / R. Carubelli, R.E. Nordquist, J.J. Rowsey // *Cornea.* – 1990. – Vol. 9, № 2. – P. 161–169.
12. Corbett M.C. Effect of collagenase inhibitors on corneal haze after PRK / M.C. Corbett [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2001. – Vol. 72, Is. 3. – P. 253–259.
13. Costagliola C. ArF 193 nm excimer laser corneal surgery and photo-oxidation stress in aqueous humor and lens of rabbit: one-month follow-up. / C. Costagliola [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 1996. – Vol. 15(4). – P. 355–361.
14. Ascorbic Acid as a free radical scavenger in porcine and bovine aqueous humor / C. Erb [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2004. – Vol. 36(1). – P. 38–42.
15. Reactive oxygen species (ROS) are essential mediators in epidermal growth factor (EGF)-stimulated corneal epithelial cell proliferation, adhesion, migration, and wound healing / Y. Huo [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2009. – Vol. 89, Is. 6. – P. 876–886.
16. Klyce S.D. Transport processes across the rabbit corneal epithelium: A review / S.D. Klyce, C.E. Crosson // *Curr. Eye Res.* – 1985. – Vol. 4. – P. 323–331.
17. Loo A.E.K.. Effects of hydrogen peroxide in a keratinocyte-fibroblast co-culture model of wound healing / A.E.K. Loo, B. Halliwell // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 423, Is. 2. – P. 253–258.
18. The physiological role of reactive oxygen species (ROS) in lens and corneal epithelial cells / M. Lou [et al.] // *Act. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89. – P. 248–257.
19. Ma J.J. Mechanisms of corneal ulceration / J.J. Ma, C.H. Dohlman // *Ophthalmol. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol. 15, Is. 1. – P. 27–33.
20. Matsumoto K. Lecithin-bound superoxide dismutase in the prevention of neutrophil-induced damage of corneal tissue / K. Matsumoto [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39, Is. 1. – P. 30–35.

21. Low levels of hydrogen peroxide stimulate corneal epithelial cell adhesion, migration, and wound healing / Q. Pan [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 25, Is. 52(3). – P. 1723–1734.
22. Park W.C. Modulation of acute inflammation and keratocyte death by suturing, blood, and amniotic membrane in PRK / W.C. Park, S.C. Tseng // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2000. – Vol. 41(10). – P. 2906–2914.
23. Oxygen: from the benefits of inducing VEGF expression to managing the risk of hyperbaric stress / V. Patel [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2005. – Vol. 7. – P. 1377–1387.
24. Piatigorsky J. Enigma of the abundant water-soluble cytoplasmic proteins of the cornea: the «refractor» hypothesis // *Cornea.* – 2001. – Vol. 20. – P. 853–858.
25. Comparison of 18% ethanol and mechanical debridement for epithelial removal before photorefractive keratectomy / S. Shah [et al.] // *Refract. Surg.* – 1998. – Vol. 14. – P. 212–214.
26. Protective Effect of Ascorbic Acid Against Corneal Damage by Ultraviolet B Irradiation: A Pilot Study / M.H. Suh [et al.] // *Cornea.* – 2008. – Vol. 27, Is. 8. – P. 916–922.
27. A randomised, double masked, clinical trial of high dose vitamin A and vitamin E supplementation after photorefractive keratectomy / M. Vetrugno [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85, Is. 5. – P. 537–539.

References

1. Van'ko L.V. Oksidativnyj stress v geneze akusherskix oslozhnenij / L.V. Van'ko [i dr.] M.: GE'OTAR-Media, 2010. 264 p.
2. Vladimirov Yu.A. Svobodnye radikaly i antioksidanty / Yu.A. Vladimirov // *Vestn. RAMN.* 1998. no. 7. pp. 43-51.
3. Popova T.N. Svobodnoradikal'nye processy v biosistemax: uchebnoe posobie / T.N. Popova [i dr.]. Voronezh: IPK «Kirillica», 2008. 192 p.
4. Alio J.L. Antioxidant therapy in the treatment of experimental acute corneal inflammation / J.L. Alio [et al.] // *Ophthalmic Res.* 1995. Vol. 27(3). pp. 136–143.
5. Alio J.L. Effect of topical antioxidant therapy on experimental infectious keratitis / J.L. Alio et al. // *Cornea.* 1995. Vol. 14(2). pp. 175–179.
6. Amanso A.M. Differential roles of NADPH oxidases in vascular physiology and pathophysiology / A.M. Amanso, K.K. Griendling // *Front. Biosc.* 2012. Vol. 1(4). pp. 1044–1064.
7. Ando E. Inhibition of Corneal Inflammation by an Acylated Superoxide Dismutase Derivative / E. Ando [et al.] // *Inves. Ophthal. Visual. Sc.* 1990. Vol. 31, Is. 10. pp. 1963–1967.
8. Behndig A. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea / A. Behndig [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42, no. 10. pp. 2293–2296.
9. Brancato R. Prevention of corneal keratocyte apoptosis after argon fluoride excimer laser irradiation with the free radical scavenger ubiquinone Q10 / R. Brancato [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* 2000. Vol. 10, Is. 1. pp. 32–38.
10. Cantore M. Pirenoxine prevents oxidative effects of argon fluoride excimer laser irradiation in rabbit corneas: biochemical, histological and cytofluorimetric evaluations / M. Cantore [et al.] // *Photochem. Photobiol.* 2005. Vol. 14, Is. 78(1). pp. 35–42.
11. Carubelli R. Role of active oxygen species in corneal ulceration. Effect of hydrogen peroxide generated in situ / R. Carubelli, R.E. Nordquist, J.J. Rowsey // *Cornea.* 1990. Vol. 9, no. 2. pp. 161–169.
12. Corbett M.C. Effect of collagenase inhibitors on corneal haze after PRK / M.C. Corbett [et al.] // *Exp. Eye Res.* 2001. Vol. 72, Is. 3. pp. 253–259.
13. Costagliola C. ArF 193 nm excimer laser corneal surgery and photo-oxidation stress in aqueous humor and lens of rabbit: one-month follow-up. / C. Costagliola [et al.] // *Curr. Eye Res.* 1996. – Vol. 15(4). pp. 355–361.

14. Erb C. Ascorbic Acid as a free radical scavenger in porcine and bovine aqueous humor / C. Erb [et al.] // *Ophthalmic Res.* 2004. Vol. 36 (1). pp. 38–42.
15. Huo Y. Reactive oxygen species (ROS) are essential mediators in epidermal growth factor (EGF)-stimulated corneal epithelial cell proliferation, adhesion, migration, and wound healing / Y. Huo [et al.] // *Exp. Eye Res.* 2009. Vol. 89, Is. 6. pp. 876–886.
16. Klyce S.D. *Transport processes across the rabbit corneal epithelium: A review* / S.D. Klyce, C.E. Crosson // *Curr. Eye Res.* 1985. Vol. 4. pp. 323–331.
17. Loo A.E.K.. Effects of hydrogen peroxide in a keratinocyte-fibroblast co-culture model of wound healing / A.E.K. Loo, B. Halliwell // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 423, Is. 2. pp. 253–258.
18. Lou M. The physiological role of reactive oxygen species (ROS) in lens and corneal epithelial cells / M LOU [et al.] // *Act. Ophthalmol.* 2011. Vol. 89. pp. 248–257.
19. Ma J.J. Mechanisms of corneal ulceration / J.J. Ma, C.H. Dohlman // *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 2002. Vol. 15, Is. 1. pp. 27–33.
20. Matsumoto K. Lecithin-bound superoxide dismutase in the prevention of neutrophil-induced damage of corneal tissue / K. Matsumoto [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998. Vol. 39, Is. 1. pp. 30–35.
21. Pan Q. Low levels of hydrogen peroxide stimulate corneal epithelial cell adhesion, migration, and wound healing / Q.Pan [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. Vol. 25, Is. 52(3). pp. 1723–1734.
22. Park W.C. Modulation of acute inflammation and keratocyte death by suturing, blood, and amniotic membrane in PRK / W.C. Park, S.C. Tseng // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. Vol. 41(10). pp. 2906–2914.
23. Patel V. Oxygen: from the benefits of inducing VEGF expression to managing the risk of hyperbaric stress/ V. Patel [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* 2005. Vol. 7. pp. 1377–1387.
24. Piatigorsky J. Enigma of the abundant water-soluble cytoplasmic proteins of the cornea: the «refracton» hypothesis / J. Piatigorsky // *Cornea.* –2001. Vol. 20. pp. 853–858.
25. Shah S. Comparison of 18% ethanol and mechanical debridement for epithelial removal before photorefractive keratectomy / S. Shah [et al.] // *Refract. Surg.* 1998. Vol. 14. pp. 212–214.
26. Suh M.H. Protective Effect of Ascorbic Acid Against Corneal Damage by Ultraviolet B Irradiation: A Pilot Study / M.H. Suh [et al.] // *Cornea.* 2008 Vol. 27, Is. 8 pp. 916–922.
27. Vetrugno M. A randomised, double masked, clinical trial of high dose vitamin A and vitamin E supplementation after photorefractive keratectomy / M. Vetrugno [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* 2001. Vol. 85, Is. 5. pp. 537–539.

Рецензенты:

Боринский Ю.Н., д.м.н., профессор кафедры химии и биохимии, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь;
 Кунин В.Д., д.м.н., профессор, зав. глаукомным кабинетом поликлинического отделения, ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 07.06.2013.