

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРВИТИНА В НОРМАЛИЗАЦИИ ГЛАЗНОГО КРОВОСНАБЖЕНИЯ И ДИНАМИКИ ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ НА МОДЕЛИ ГЛАУКОМЫ

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В. П. Филатова АМН Украины», Одесса

Глаукома считается одной из важнейших причин слепоты по всему миру [7]. Лечение этой патологии в настоящее время осуществляется по трем основным направлениям: хирургическое, лазерное воздействие и медикаментозная терапия. Применение новых технологий и совершенствование техники оперативного и лазерного вмешательства, а также использование новых фармакологических средств позволили значительно улучшить качество лечения этой сложной глазной патологии. Однако проблема все еще далека от полного решения. И это во многом определяется недостаточной патогенетической направленностью применяемой терапии. Выявленное участие NO-зависимых процессов в патогенезе глаукомы [3] обуславливает целесообразность изучения влияния препаратов с механизмом действия, направленным на эти звенья патогенеза. Способность кверцетина вызывать вазодилатирующий эффект путем активации высвобождения клетками эндотелия оксида азота, вещества, оказывающего интенсивное расслабляющее действие на гладкомышечные клетки сосуда, а также клетки трабекулярной сети [8], должна оказаться полезной для нормализации нарушенного при глаукоме глазного кровотока и динамики внутриглазной жидкости. Ранее нами показано [4], что кверцетинсодержащий препарат корвитин существенно усиливал глазной кровоток у здоровых животных.

Целью настоящего исследования было изучить влияние корвитина на кровоснабжение и гидродинамику глаза у животных с моделью глаукомы.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования были проведены на 52 взрослых кролях (104 глаза). У 36 животных была воспроизведена модель глаукомы повторными внутривенными инъекциями адреналина, 16 здоровых животных служили контролем. Животные с моделью глаукомы были разделены на 3 группы: без лечения корвитин; внутривенное введение корвитина; местное введение корвитина. Исследование включало изучение влияния корвитина на внутриглазное давление (ВГД), динамику внутриглазной жидкости, глазной кровотока, артериальное давление. Измерения внутриглазного давления проводили аппланационным тонометром Маклакова, грузом весом 7,5 г. Гидродинамику глаза исследовали с помощью электротонографа Нестерова ТНС-100, гемодинамику — реографом Р4-02. Глазной кровоток оценивали по реографическому коэффициенту RQ, характеризующему кровенаполнение сосудов глаза. Среди гидродинамических показателей изучали следующие коэффициенты: отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) — С; продукцию ВГЖ — F; истинное (тонографическое) ВГД — P₀.

Готовили 2%-й раствор препарата корвитина *ex tempore*:

10 мг сухого лиофилизированного порошка растворяли в 0,5 мл физиологического раствора. Препарат применяли местно в виде фракционных инстилляций в конъюнктивальный мешок и системно путем внутривенных инъекций. Фракционные инстилляций в конъюнктивальный мешок проводили следующим образом: по одной капле в каждый глаз через каждые 5 мин в течение 30 мин. Внутривенные вливания 0,5 мл раствора проводили медленно в краевую вену уха.

Было проведено 2 серии экспериментов:

а) по изучению влияния однократного местного и системного введения корвитина;

б) по изучению влияния местного введения препарата в течение 15 дней при сроках наблюдения до двух недель.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета стандартных компьютерных программ "Statistica".

Результаты исследования и их обсуждение

На животных с воспроизведенной моделью адреналиндуцированной глаукомы (АИГ) с отчетливыми признаками заболевания — повышенным ВГД, сниженным оттоком ВГЖ, сниженным глазным кровотоком — было изучено действие кверцетинсодержащего препарата корвитин. Учитывая данные, полученные у здоровых животных [4], о том, что эффективность препарата была максимальной при внутривен-



ных инъекциях и дробных инстилляциях в конъюнктивальный мешок 2%-го раствора, мы применили эту схему лечения у животных с АИГ.

Изучение эффектов однократного применения корвитина

Использование как местного, так и системного введения препарата корвитина животным с моделью глаукомы оказало заметное влияние на регионарный кровоток в глазу (табл. 1). При внутривенных однократных инъекциях 2%-го корвитина реографический коэффициент у животных с АИГ, сниженный по сравнению со здоровыми животными на 42,4 % ($P < 0,01$), повысился достоверно на 41 % в сравнении с нелечеными глаукомными животными.

При этом отмечено, что системное введение препарата животным с моделью глаукомы вызвало небольшое, но проявившееся в виде четкой тенденции, снижение артериального давления, тогда как у здоровых животных такого эффекта препарата не наблюдалось.

Однократные (фракционные) инстилляций 2%-го корвитина вызвали большее воздействие на кровенаполнение сосудов глаза, чем внутривенные инъекции. Реографический коэффициент увеличился на 62 % ($P < 0,01$) в сравнении с нелечеными животными и практически достиг нормальных значений. Достоверного влияния на системный кровоток, а именно на АД, при этом пути однократного введения корвитина мы не отметили.

Однократное как системное, так и местное введение корвитина не оказало статистически достоверного влияния на глазную гидродинамику (табл. 2). Мы отметили лишь тенденцию снижения P_0 при местном введении препарата в виде фракционных инстилляций в конъюнктивальную полость глаза. При этом пути введения также на-

метилось незначительное повышение оттока и продукции камерной влаги.

Изучение эффектов корвитина при 2-недельных ежедневных местных фракционных инстилляциях

Данные о влиянии корвитина, примененного в виде 2-недельных фракционных инстилляций, на гемодинамику глаз животных с моделью глаукомы представлены в табл. 3. Глазной кровоток в этой серии экспериментального лечения существенно улучшился. Реографический коэффициент увели-

чен в 2,1 раза. Этот эффект был достаточно стабилен и повторное исследование еще через 2 нед., в течение которых лечение корвитином уже не проводилось, показало, что RQ у этих животных был на уровне нормальных значений, на 87 % ($P < 0,05$) превышая этот показатель у нелеченных животных с АИГ.

Данные о влиянии 2-недельных инстилляций корвитина на гидродинамику представлены в табл. 4. Длительное введение корвитина улучшило гидродинамические показатели у животных с моделью глаукомы.

Таблица 1

Реографический коэффициент глаза и артериальное давление у животных с адреналининдуцированной глаукомой при однократном введении корвитина

Группа животных	Кол-во глаз	RQ, ‰	АД, мм рт. ст.
АИГ без лечения	24	1,90±0,05 $P_2 < 0,01$	51,0±1,4 $P_2 < 0,05$
АИГ + однократная в/в инъекция корвитина	24	2,60±0,14 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	45,0±2,6 $P_2 < 0,05$
АИГ + однократная фракционная инстиляция корвитина	24	3,00±0,21 $P_1 < 0,01$	53,0±1,9 $P_2 < 0,05$
Здоровые животные	32	3,30±0,18	60,0±1,5

Примечание. В табл. 1, 3, 4: P_1 — в сравнении с АИГ без лечения; P_2 — в сравнении со здоровыми.

Таблица 2

Показатели гидродинамики глаза и офтальмотонуса у животных с адреналининдуцированной глаукомой при однократном применении корвитина

Группа животных	Кол-во глаз	ВГД, мм рт. ст.	C, мм ³ / (мин·мм рт. ст.)	F, мм ³ /мин	P_0 , мм рт. ст.
АИГ без лечения	24	21,3±0,3 $P < 0,01$	0,12±0,01 $P < 0,05$	0,73±0,05 $P < 0,01$	16,0±0,8 $P < 0,01$
АИГ + однократная в/в инъекция корвитина	24	20,1±0,7 $P < 0,01$	0,12±0,04 $P < 0,05$	0,69±0,10 $P < 0,01$	15,7±0,5 $P < 0,01$
АИГ + однократная фракционная инстиляция корвитина	24	19,6±0,8 $P < 0,01$	0,14±0,03 $P < 0,05$	0,81±0,04 $P < 0,01$	14,3±0,3 $P < 0,01$
Здоровые животные	32	13,0±0,1	0,21±0,01	1,58±0,12	10,6±0,2

Примечание. P — в сравнении со здоровыми.



Так, отток камерной влаги С практически нормализовался, увеличившись на 58 % в сравнении с нелечеными животными ($P < 0,05$). Продукция камерной влаги F также повысилась на 52 % ($P < 0,05$). Отмечено снижение тонографического офтальмотонуса, P_o уменьшилось на 14 % ($P < 0,05$).

Проведенный мониторинг гидродинамических показателей глаза через 2 нед. после прекращения курса местных инстилляций корвитина (см. табл. 4) показал, что эффект действия препарата сохранился. Отток был на уровне нормальных значений, продукция — достоверно выше, чем у нелеченных животных (на 57 %), истинное ВГД — ниже на 18,2 %.

Таким образом, нами была выявлена высокая эффективность кверцетинсодержащего препарата корвитина на глаз-

ной кровоток и циркуляцию ВГЖ при экспериментальной глаукоме. Проведенная экспериментальная терапия в виде 2-недельных фракционных инстилляций препарата в глаз оказала антиишемическое влияние на ткани глаза животных. Реографические исследования показали, что кровенаполнение хориоцилиарных сосудов существенно и стабильно увеличилось. Можно полагать, что этот эффект обеспечивался таким свойством корвитина, как его способность усиливать выработку эндотелием сосудов вазодилататора оксида азота [5], а также блокировать вход ионов кальция в цитоплазму клеток сократительных элементов сосудов глаза, предотвращая их констрикцию [6].

Действие кверцетина на гидродинамику глаза осуществляется, вероятно, несколькими

механизмами. Один из них — NO-зависимый путь. Присутствие в структурах путей оттока ВГЖ (трабекулярной сети, шлеммовом канале, цилиарной мышце) фермента NO-синтазы показано гистохимическими исследованиями [8]. Изучалась роль оксида азота в регуляции гидродинамики глаза [9].

Мы полагаем, что наблюдаемые при глаукоме нарушения глазной гидродинамики возникают как следствие дисбаланса ключевых регуляторных мессенджеров [1; 2]. Этот дисбаланс трансмиссиверов релаксации и констрикции вызывал усиление напряженности сократительных элементов путей оттока, что приводило к снижению оттока ВГЖ и повышению ВГД. Применение в виде глазных инстилляций водорастворимой формы кверцетина — корвитина — вещества, повышающего выработку оксида азота эндотелиоцитами, вероятно, вызвало расслабление трабекулярной сети и улучшило отток ВГЖ.

Выводы

1. Кверцетинсодержащий препарат корвитин у животных с моделью глаукомы улучшил кровоснабжение тканей глаза на 41 % при однократных внутривенных вливаниях и на 62 % — при однократном местном введении в виде фракционных инстилляций, не оказав существенного влияния на динамику внутриглазной жидкости и офтальмотонус.

2. Фракционные инстилляций препарата в конъюнктивальный мешок животным с глаукомой в течение 15 дней улучшили глазное кровоснабжение в 2,1 раза. Нормализованным регионарный кровоток оставался как минимум на протяжении двух недель.

3. Местное длительное введение корвитина по приведенной схеме оказало нормализующее влияние на глазную гидродинамику, увеличив отток

Таблица 3

Реографический коэффициент (RQ, ‰) в глазах у животных с адреналининдуцированной глаукомой после 2-недельных инстилляций корвитина

Группа животных	RQ после 2-недельного введения корвитина	RQ через 2 нед. после окончания введения корвитина
Здоровые животные, n=32	3,00±0,21	3,20±0,15
АИГ без лечения, n=24	1,90±0,05 $P_2 < 0,001$	1,87±0,10 $P_2 < 0,001$
АИГ, леченные корвитином, n=24	4,10±0,15 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	3,50±0,17 $P_1 < 0,01$

Таблица 4

Гидродинамические показатели глаз у животных с адреналининдуцированной глаукомой после 2-недельных инстилляций корвитина

Группа животных	Кол-во глаз	C, мм ³ / (мин·мм рт. ст.)	F, мм ³ /мин	P _o , мм рт. ст.
АИГ без лечения	24	0,12±0,01 $P_2 < 0,01$	0,73±0,05 $P_2 < 0,01$	16,0±0,5 $P_2 < 0,01$
АИГ в конце 2 нед. лечения корвитином	24	0,19±0,02 $P_1 < 0,01$	1,1±0,2 $P_1 < 0,01$	13,7±0,5 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
АИГ через 2 нед. после окончания введения корвитина	24	0,21±0,01 $P_1 < 0,01$	1,15±0,40 $P_1 < 0,01$	13,1±0,7 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Здоровые животные	32	0,20±0,01	1,60±0,12	10,6±0,2



ВГЖ на 58 %, продукцію — на 52 %, достовірно снизив офтальмотонус на 14 %. Эти изменения также носили устойчивый характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Содержание* эндотелина и оксида азота в плазме крови при экспериментальной глаукоме / Л. Т. Кашинцева, И. Н. Михайцева, И. Н. Безкоровайная, О. П. Копп // *Офтальмологический журнал*. — 2003. — № 4. — С. 87-90.

2. *Кашинцева Л. Т.* Роль эндотелиальных факторов — эндотелина и оксида азота в инициации глаукомного процесса (экспериментальное исследование) / Л. Т. Кашинцева, И. Н. Михайцева, И. Н. Безкоровайная // *Современные аспекты клиники, диагностики и лечения глазных болез-*

ней : междунар. науч. конф. : материалы. — Одесса, 2008. — С. 113-114.

3. *Михайцева И. Н.* Патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции при первичной глаукоме / И. Н. Михайцева // *Достижения биологии та медицини*. — 2009. — № 2. — С. 17-20.

4. *Михайцева І. М.* Вплив біофлавоноїду кверцетин на очний кровообіг та загальний стан серцево-судинної системи здорових тварин / І. М. Михайцева // *Одесский медицинский журнал*. — 2009. — № 6. — С. 25-27.

5. *Пархоменко А. Н.* Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // *Ук-*

раїнський медичний часопис. — 2005. — Т. 46, № 2. — С. 45-51.

6. *Dissociation of phospholamban regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase by quercetin* / E. McKenna, J. S. Smith, K. Coll [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271, N 40. — P. 517-525.

7. *Quigley H. A.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H. A. Quigley, A. T. Broman // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 90. — P. 262-267.

8. *Tatt E. R.* Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma / E. R. Tatt, E. Lutjen-Dracoll ; eds. I. O. Haefliger, J. Flammer. — N. Y. : Zippincott-Raven Publishers, 1998. — P. 158-167.

9. *Wiederholt M.* Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide / M. Wiederholt, A. Sturm, A. Lepple-Wienhues // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994. — Vol. 35, N 5. — P. 2515-2520.

УДК 61:340.6:616-001.85+616-001.5]:612.013-073

О. В. Павлюкович

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЗМІНИ СТУПЕНЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ, РОЗСІЯНОГО ТКАНИНАМИ МІОКАРДА, ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРИЧИНИ ТА ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕ-НЕ ЛАЗЕРА

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Дана стаття містить матеріали експериментальних досліджень часової динаміки зміни статистичної структури розподілів ступеня деполаризації розсіяного лазерного випромінювання зразками тканини міокарда після настання смерті у випадках смерті внаслідок ішемічної хвороби серця, механічної асфіксії («А») та крововтрати («К»).

Мета даної роботи полягає у вивченні динаміки зміни ступеня деполаризації лазерного випромінювання, розсіяного тканинами міокарда, для визначення причини та давності настання смерті з використанням сучасного лазерного устаткування.

При проведенні даного дослідження було використано зрізи міокарда від 28 осіб із

відомою причиною смерті та часом її настання, різної статі, які померли внаслідок ішемічної хвороби серця (10 випадків), механічної асфіксії — тип «А» (9 випадків) і крововтрати — тип «К» (9 випадків). У подальшому за допомогою заморожувального мікротому виготовляли з вилучених шматочків нативні зрізи.

Оптичну схему досліджень лазерних зображень зрізів тканини міокарда показано на рис. 1 [8].

Опромінювання об'єкта дослідження (6) проводилося колімованим пучком ($\varnothing=10^4$ мкм) 2) He-Ne лазера ($\lambda=0,6328$ мкм) 1). За допомогою поляризаційного освітлювача (чвертьхвильова пластина 3, 5, 8, поляризатор 4 і аналізатор 9) форму-

валися різні стани поляризації освітлюючого пучка. Поляризаційні зображення координатних розподілів α і β біологічних тканин формувались у площині світлочутливої площадки (800×600) CCD-камери (10) за допомогою мікрооб'єктива (7), роздільна здатність якого була достатньою для проведення вимірювань у діапазоні розмірів структурних елементів тканин людини 2–2000 мкм з подальшою передачею інформації на персональний комп'ютер (11).

Отримані лазерні поляризаційні зображення оброблялися та обчислювалися за допомогою стандартного пакета Windows XP, Word 93 і алгоритмами програмного продукту MATLAB [1].

