

УДК 617.735-007.23:614.875:612.085.1-085

ВЛИЯНИЕ ЛИПОФЛАВОНА НА РАЗВИТИЕ ДИСТРОФИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В СЕТЧАТКЕ КРОЛИКОВ, МОДЕЛИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЕМ СВЕТА ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Ю. В. Уманская, аспирант, А. А. Путиенко, д-р мед. наук

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

На 20 кроликах (40 очей) проведено экспериментальное исследование по вивченню впливу ліпофлавонону на перебіг дистрофічного процесу в сітківці, який моделювали дією світла високої інтенсивності. Тварини підрозділялися на 3 групи: контрольна — 7 кроликів (14 очей), перша дослідна (7 кроликів (14 очей)) — моделювання дистрофічного процесу, друга дослідна (7 кроликів (14 очей)). Дослідження показало, що застосування препарату дозволяє уповільнити появу перших ознак дистрофії сітківки і приводить до достовірно повільного прогресу патологічного процесу в динаміці експерименту. У остаточному терміні моделювання (28 тижнів) кількість очей з більш вираженими дистрофічними змінами була вище ($\chi^2 = 5,54$, $p = 0,019$) в групі кроликів, які не отримували ліпофлавонону.

Отримані дані можуть бути підставою для застосування ліпофлавонону в лікуванні початкових форм вікової макулодегенерації з метою профілактики прогресу дистрофічного процесу.

Ключевые слова: дистрофия сетчатки, свет высокой интенсивности, липофлавонон, експеримент.

Ключові слова: дистрофія сітківки, світло високої інтенсивності, ліпофлавонон, експеримент.

Введение. Проблема сохранения и улучшения зрительных функций при глазной патологии, вызванной дистрофическим процессом в сетчатке, в частности, возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), является актуальной в современной офтальмологии [2, 4, 5].

В патогенезе развития возрастных дистрофических изменений макулы ведущая роль отводится процессам свободно-радикального повреждения тканей [5, 9, 10, 11].

Применение антиоксидантов у пациентов с начальной стадией ВМД приводит к стабилизации дистрофического процесса, сохранению, а в ряде случаев и улучшению зрительных функций [2, 4, 5].

Вместе с тем, одной из основных проблем в лечении этой патологии является недостаточное проникновение препаратов к структурам сетчатки, даже при парентеральном применении.

По данным ряда авторов, наиболее высокой биодоступностью обладают лекарственные вещества, помещенные в липидную капсулу. Это способствует свободному проникновению препарата через биомембраны к патологическому очагу, снижению токсичности лекарства и его пролонгированному действию [1, 3, 7, 12].

Наше внимание привлек препарат липофлавонон, который представляет собой композицию природного фосфатидилхолина (лецитина) и биофлавоноида кверцетина, заключенных у липосомальную капсулу [3].

Липофлавонон обладает высоким антиоксидантным действием, снижающим патологически повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и способствующим нормализации тканевой трофики [3, 7, 8, 12, 13, 14]. Антиоксидантное действие кверцетина обусловлено его способностью нейтрализовать высокореактивные свободные радикалы. Кверцетин, устраняя продукты перекисидации, защищает липидный биослой клеточных мембран от повреждения. Блокирование кверцетином свободно-радикальной липопероксидации мембран обусловлено не только его структурными особенностями, но и способностью взаимодействовать с мембранами и проникать через их липидный слой. Кроме этого, антиоксидантный эффект кверцетина связан с его способностью активировать ферменты собственной антиоксидантной защиты [3, 7, 8, 12, 13, 14].

Ранее липофлавонон для лечения ВМД не применялся, что определяет необходимость проведения экспериментальных исследований, подтверждающих стабилизирующий эффект этого препарата в развитии дистрофического процесса в сетчатке.

Таким образом, целью работы явилось изучение влияния липофлавонона на течение дистрофического процесса в сетчатке, моделированного воздействием света высокой интенсивности.

© Ю. В. Уманская, А. А. Путиенко, 2009.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Под наблюдением находилось 20 кроликов (40 глаз) породы шиншилла, массой 1,5 — 2 кг, которые находились в стандартных условиях вивария. Животные подразделялись на три группы: 7 кроликов (12 глаз) — контрольная и две опытных. В одной опытной группе — 7 кроликов (14 глаз) — моделировалась дегенерация сетчатки, а в другой опытной — 6 кроликов (12 глаз) — на фоне моделирования дегенерации сетчатки животным в/в струйно вводили 0,6 мл эмульсии липофлавона, приготовленной непосредственно перед употреблением, всего 10 инъекций, с последующими инстилляциями этого препарата по 1 капле 4 раза в день в течение 16 недель от начала эксперимента.

Модель дистрофического процесса в сетчатке осуществлялась следующим образом: животных облучали светом высокой интенсивности в течение светового дня с 9 до 18 часов в квадратной комнате площадью 10 кв. м в условиях кондиционированного воздуха дуговой ртутно-вольфрамовой лампой типа ДРФ-1000 (длина волны 350 — 1150 нм, плотность потока световой энергии 30 мВт на см², напряжение 220 В, мощность 1000 Вт). Лампа была размещена в центре комнаты на равном расстоянии от потолка и пола. Животные находились в клетках с решетчатыми боковыми стенками, задняя стенка была оклеена фольгой серебряного цвета [6].

Длительность облучения составила 28 недель. Осмотр глазного дна осуществляли каждые две недели на протяжении всего эксперимента с использованием непрямого бинокулярного офтальмоскопа НБО-2.

Для оценки степени выраженности патологических изменений на глазном дне разработали балльную систему оценки:

0 — сетчатки интактна;

I балл — в зоне кнаружи от ДЗН отмечались участки гипо- или гиперпигментации без визуализации хориоидальных сосудов;

II балла — в зоне кнаружи от ДЗН на фоне гипо- или гиперпигментации наблюдались единичные, неправильной формы дистрофические очаги (участки депигментации), размером 1/3 или 1/2 ДЗН с четкой визуализацией хориоидальных сосудов;

III балла — преимущественно в зоне кнаружи от ДЗН, а также в других участках глазного дна наблюдались множественные дистрофические очаги (участки депигментации) размером более 1/2 ДЗН, местами сливные с четкой визуализацией хориоидальных сосудов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Данные о развитии дистрофических изменений на глазном дне в ходе эксперимента представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице данных, на двух глазах у группы животных, облучавшихся только светом, через 12 недель были отмечены дистрофические изменения на сетчатке, соответствующие I баллу. В группе сравнения таких изменений ни в одном случае не выявлено ($\chi^2 = 2,45$, $p = 0,117$).

После 16 недель эксперимента у животных со световым воздействием без приема липофлавона на 7 глазах (50%) сетчатка оставалась интактной и на 7 глазах (50%) появились начальные дистрофические изменения (I балл). На сетчатке кроликов, получавших липофлавон в сочетании со световым воздействием, аналогичные изменения были отмечены только в трех случаях (25,0%). Различие между

данными в группах в этот период оказалось недостоверным ($\chi^2 = 1,171$, $p = 0,191$).

Таблица 1

Развитие патологических изменений в сетчатке глаз экспериментальных животных в динамике моделирования дистрофического процесса

Сроки наблюдения	Степень патологических изменений	Экспериментальные группы, кол-во глаз (%)			Достоверность различий
		контрольная, n = 14	облучение светом, n = 14	облучение светом + липофлавон, n = 12	
12 недель	0	14	11 (83,3)	12 (100)	$\chi^2 = 2,45$; $p = 0,117$
	I	—	3 (16,7)	—	
	II	—	—	—	
	III	—	—	—	
16 недель	0	14	7 (50,0)	9 (75,0)	$\chi^2 = 1,71$; $p = 0,191$
	I	—	7 (50,0)	3 (25,0)	
	II	—	—	—	
	III	—	—	—	
20 недель	0	14	1 (7,1)	3 (25,0)	$\chi^2 = 2,08$; $p = 0,149$
	I	—	7 (50,0)	7 (58,3)	
	II	—	6 (42,9)	2 (16,7)	
	III	—	—	—	
28 недель	0	14	—	1 (8,3)	$\chi^2 = 5,54$; $p = 0,019$
	I	—	2 (14,2)	6 (50,0)	
	II	—	8 (57,1)	4 (33,4)	
	III	—	4 (28,7)	1 (8,3)	

Спустя 20 недель прогрессирование дистрофического процесса выявлено в обеих исследуемых группах. Так, в группе только со световым воздействием на 7 глазах (50,0%) в зоне кнаружи от ДЗН отмечались участки гипо- или гиперпигментации без визуализации хориоидальных сосудов (I балл) и в 6 случаях (41,7%) на фоне гипо- или гиперпигментации наблюдались единичные, неправильной формы дистрофические очаги (участки депигментации), размером 1/3 или 1/2 ДЗН с четкой визуализацией хориоидальных сосудов (2 балла). У животных со световым воздействием и приемом липофлавона дистрофические изменения были выражены в меньшей степени, в трех случаях (25,0%) сетчатка оставалась интактной, на 6 глазах (58,3%), степень дистрофических изменений была оценена в 1 балл и на двух глазах (16,7%) в 2 балла.

В этом сроке наблюдения также не было отмечено достоверной разницы по степени прогрессирования дистрофического процесса в двух изучавшихся группах ($\chi^2 = 2,08$, $p = 0,149$).

В конце эксперимента (28 недель) длительное световое воздействие привело к дальнейшему прогрессированию дистрофических изменений. Так, в группе только со световым воздействием, патологический процесс, оцениваемый в балл, наблюдался на 2 глазах (14,2%), как 2 балла — на 8 (58,7%) и на 4 глазах (28,7%) преимущественно в зоне кнаружи

от ДЗН, а также в других участках глазного дна наблюдались множественные дистрофические очаги размером более 1/2 ДЗН, местами сливные с четкой визуализацией хориоидальных сосудов (3 балла). В группе сравнения прием липофлавона позволил достоверно замедлить процесс развития дистрофии сетчатки ($\chi^2 = 5,54$, $p = 0,019$). На 1 глазу (8,3%) сетчатка была без изменений, на 6 глазах (50,0%) дистрофический процесс оценили в 1 балл, на 4 глазах (33,4%) в 2 балла и на 1 глазу (8,3%) в 3 балла.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о выраженном протекторном влиянии изучаемого препарата на сетчатку кроликов, которое выражается как в более позднем развитии первых дистрофических изменений, так и достоверно медленном прогрессировании патологического процесса в динамике эксперимента.

Полученные данные могут являться основанием для применения липофлавона в лечении начальных форм ВМД с целью профилактики прогрессирования дистрофического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудниченко А. С., Краснопольский Ю. М., Швец В. И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. — Харьков: РА-Каравелла, 2001. — 144 с.
2. Журавлева Л. В. Антиоксиданты растительного происхождения в комплексном лечении больных возрастной макулярной дегенерацией // Тезисы докладов. «Макула», 2008. — С. 364.
3. Ковалев В. Б., Ковган В. В., Колчина Е. Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) // Украинский медицинский альманах. — 1999. — Т. 2, № 4. — С. 176-184.
4. Корниловский И. М. Особенности антиоксидантной защиты сетчатки и патогенеза макулодистрофии // Тезисы докладов. «Макула», 2006. — С. 336.
5. Марченко Л. Н. Обоснование применения антиоксидантов при центральных инволюционных хориоретинальных дистрофиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1986.

6. Леус Н. Ф., Савко В. В., Юревич О. Ю. Световое повреждение сетчатой оболочки при снижении уровня глутатиона в организме // Офтальмол. журн. — 2004. — № 5. — С. 67-70.
7. Пасечникова Н. В., Горшкова Р. А. Клинико-биохимическое обоснование применения препарата «Липофлавон» у больных возрастной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации ИОЛ // Украинский медицинский альманах. — 2006. — Т. 9, № 1. — С. 219-221.
8. Петруня А. М., Спектор А. В. Оценка эффективности применения препарата «Липофлавон» в комплексной терапии больных непролиферативной диабетической ретинопатией // Украинский медицинский альманах. — 2006. — Т. 9, № 2. — С. 120-122.
9. Плюшко Д. Г., Воскресенская Л. К., Корниенко В. В. О роли антиоксидантов в регуляции свободнорадикального окисления сетчатки // Офтальмол. журн. — 1987. — № 7. — С. 427-429.
10. Солдатова А. М. Роль свободнорадикальных окислительно-восстановительных процессов и видимого света в патогенезе склеротической макулодистрофии и ее дифференцированное лечение: Автореф. дис. доктора мед. наук. — Одесса, 1992.
11. Харинцева С. В., Голуб Л. А. Состояние системы «ПОЛ — антиоксидантная защита» у больных макулярной дегенерацией // Тезисы докладов. «Макула», 2008. — С. 435.
12. Velpandian T. Ocular drug targeting by liposomes and their corneal interactions // Journal of Microencapsulation. — 1999. — Vol. 16. — P. 243-250.
13. Shigera Kawakami, Kenzo Yamamura, Takahiro Mukai et al. Sustained ocular delivery of tilisolol to rabbits after topical administration or intravitreal injection of lipophilic prodrug incorporated in liposomes // J. Pharm. Pharmacol. — 2001. — № 53. — P. 1157-1161.
14. Yoshizumi M., Tsushiya K., Suzaki Y. et al. Quercetin glucuronide prevents VSMC hypertrophy by angiotensin II via the inhibition of JNK and AP-1 signaling pathway // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2002. — Vol. 293, № 5. — P. 1458-1465.

Поступила 6.08.2009.

Рецензент канд. мед. наук Н. И. Наричина

INFLUENCE OF LIPOFLAVON ON DEVELOPMENT OF THE DYSTROPHIC PROCESS IN THE RETINA OF RABBITS, MODELED UNDER THE EFFECT OF THE LIGHT OF HIGH INTENSITY

Umanskaya Yu. V., Putienko A. A.

Odessa, Ukraine

The experimental study of the influence of lipoflavon on the flow of dystrophic process in the retina, modeled under the effect of the light of high intensity was carried out on 20 rabbits (40 eyes). The animals were subdivided into three groups: controls — 7 rabbits (14 eyes), the first experimental group — 7 rabbits (14 eyes) with simulation of the dystrophic process, the second experimental group — 7 rabbits (14 eyes) with the simulation of the dystrophic process against the background of the application of lipoflavon. It is shown that the application of the preparation allows to slow down appearance of the first signs of the retinal dystrophy and leads to reliably slow progression of the pathologic process in the dynamics of the experiment. In the final period of simulation (28 weeks) the amount of eyes with more expressed dystrophic changes was reliably higher ($\chi^2 = 5,54$, $p = 0,019$) in the group of the rabbits that did not obtain lipoflavon.

The data obtained can be a basis for applying lipoflavon in the treatment of the initial forms of age-specific maculodegeneration to prevent progression of the dystrophic process.