

УДК 617.7–085:615.32(048.8)

### Возможности и перспективы применения биофлавоноидов в лечении заболеваний глаз

И. Н. Михейцева, д-р биол. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: mda@soborka.net

**Ключевые слова:** флавоноиды, кверцетин, гесперидин, диосмин, куркумин, диабетическая ретинопатия, катаракта, глаукома.

**Ключові слова:** флавоноїди, кверцетин, гесперидін, діосмін, куркумін, діабетична ретинопатія, катаракта, глаукома.

**Key words:** flavonoids, quercetin, hesperidin, diosmin, curcumin, diabetic retinopathy, cataract, glaucoma.

Биофлавоноиды представляют собой многочисленную группу фитосоединений. Они имеют разнообразные положительные эффекты на здоровье человека и поэтому изучаются очень интенсивно. Тем более, что расширение применения биологически активных соединений природного происхождения для коррекции различных патологических состояний является наиболее развивающимся направлением современной терапии, включая офтальмологическую.

Биофлавоноиды были открыты Альбертом Сент-Дьерди. В 1936 году он выявил, что экстракт из корок лимона более эффективен в предотвращении цинги, чем чистый витамин С [13]. Общее свойство различных флавоноидов, так называемая «Р-витаминная активность» — это способность поддерживать проницаемость и эластичность кровеносных сосудов. Предложенное Сент-Дьерди название «витамин Р» для открытой группы веществ не прижилось, прежде всего потому, что биофлавоноиды не являются витаминами. Эти биологически активные вещества весьма разнообразны, но структура молекулы у всех имеет в основе дифенольное кольцо, схожее по строению с женским гормоном эстрогеном, поэтому их часто называют фитоэстрогенами.

Флавоноиды продемонстрировали многообещающие результаты в исследованиях на различном уровне — от культуры клеток, моделей заболевания на животных до клинических наблюдений. Выявлены их антиоксидантные, противовоспалительные, гипохолестеринемические свойства, а также способность изменять сигнальные механизмы клетки и экспрессию генов, связанных с развитием различных болезней. Благодаря этим свойствам биофлавоноидов, лекарственные препараты на их

основе могут быть полезны в лечении и даже профилактике таких тяжелых глазных заболеваний как диабетическая ретинопатия, дистрофия сетчатки, глаукома и катаракта [41, 29, 47, 24].

Среди натуральных биофлавоноидов, изучаемых как перспективные фармагенты при глазных заболеваниях, наиболее распространены *кверцетин, куркумин, гесперидин, диосмин*.

*Кверцетин* — самый изучаемый и, вероятно, наиболее активный биофлавоноид. До недавнего времени отсутствовали эффективные лекарственные средства на основе кверцетина. Однако антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптотические свойства этого вещества в эксперименте исследовались довольно широко.

Одним из перспективных офтальмологических направлений использования кверцетина являются глазные осложнения сахарного диабета (СД) — развитие диабетической катаракты и ретинопатии. Катаракта является одним из наиболее ранних вторичных осложнений СД [36, 44]. Ключевыми молекулярными механизмами развития катаракты — как возрастной, так и диабетической — являются оксидативный стресс, ферментативное гликозилирование (гликирование), полиольный путь. Очень высокая антиоксидантная активность кверцетина в сочетании с его способностью ингибировать альдозоредуктазу и гликирование определяет эффективность этого полифенола в предотвращении формирования диабетической катаракты [52].

Антиоксидантный эффект кверцетина определяется несколькими механизмами. Это вещество —

---

© И. Н. Михейцева, 2015

прямой антиоксидант, т. е. скарвенджер («ловушка») свободных радикалов. Кроме того, он способен быть донатором водорода, гасителем синглетного (реакционноспособного) кислорода, хелатором ионов металлов, активировать антиоксидантные ферменты [7, 37, 19, 53]. Не только диабетическая, но и возрастная катаракта — мишень применения кверцетина. В исследованиях *in vitro* на культуре клеток хрусталика крыс микромолярные концентрации кверцетина ингибировали вызванный оксидацией натриевый и кальциевый поток в клетки хрусталика и потерю его прозрачности. Как кверцетин, так и его метаболиты тормозили оксидативное повреждение хрусталиков [48, 21].

Аккумуляция в хрусталике полиола сорбитола является еще одним молекулярным фактором образования диабетической катаракты. Фермент альдозоредуктаза преобразует глюкозу в сорбитол в хрусталике, которая диффундирует туда из камерной влаги. Этот полиол уже пассивно не способен покинуть хрусталик и накапливается там. Кверцетин ингибирует активность этого фермента в хрусталике и таким путем предотвращает его помутнение и развитие диабетической катаракты [32, 39].

Еще в 70-е годы прошлого столетия Varma и соавт. в исследованиях *in vitro* показали, что кверцетин и его гликозид кверцетрин обладают наиболее мощной анти-альдозоредуктазной активностью [57]. В более поздних работах эти данные были подтверждены и отмечено, что в микромолярных концентрациях кверцетин проявлял 100 % подавление этого фермента [43]. Исследования *in vivo* на крысах со стрептозотоциновым диабетом, получавших 12 дней кверцетин в дозе 10 мг/кг массы животного, показали, что активность альдозоредуктазы в хрусталике экспериментальных животных была снижена на 73 % [27].

Поиск альтернативных, эффективных и безопасных антидиабетических средств, обладающих свойствами ингибиторов альдозоредуктазы, антикатарактальных и антиоксидантных агентов среди веществ растительного происхождения, продолжается. В современных исследованиях по изучению подобных свойств у ряда растительных полифенолов в экспериментах *in vitro* на модели помутнения хрусталика из бычьих глаз кверцетин использовали как стандартный антикатарактальный агент с установленными свойствами [25].

В отношении диабетической ретинопатии (ДР) наиболее привлекательным свойством кверцетина является его ретинопротекторная эффективность, показанная в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [28, 40, 22]. Механизмы этого воздействия связаны с антиапоптотическим, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом данного флавоноида

На культуре клеток пигментного эпителия сетчатки человека показано, что их инкубация с 50

мкМ кверцетином увеличила выживаемость этих клеток. Кверцетин уменьшал активность каспазы-3, снижая активацию апоптоза, вызванного перекисью водорода [33].

Одним из патогенетических механизмов гибели ретинальных клеток в результате апоптоза при ДР предполагается процесс воспаления. На модели диабета у ZDF-линии крыс показано, что кверцетин существенно снижал повышенный уровень провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  и повышал уровень противовоспалительного IL-10, снижал концентрацию каспазы-3 и проапоптотического Bad белка. Эти результаты доказывают, что кверцетин смягчает воспаление, которое является вероятным предшественником апоптоза клеток сетчатки при сахарном диабете [31].

В современном исследовании Kumar В. И соавт. (2014) показано позитивное влияние кверцетина на основные патогенетические механизмы ДР [35]. В этом эксперименте крысам со стрептозотоциновым диабетом перорально вводили кверцетин (50 мг/кг) в течение 6 месяцев. В результате лечения сниженный уровень глутатиона в сетчатке диабетических крыс восстанавливался. Наблюдалось также повышение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, снижение уровня повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Кверцетин повышал сниженную при диабете толщину сетчатки и снижал количество гибнущих ганглиозных клеток сетчатки. Лечение тормозило апоптоз, снижая экспрессию каспазы-3. Авторами сделан вывод об эффективности кверцетина в протекции сетчатки при диабетической нейродегенерации и оксидативном стрессе.

Многие экспериментальные исследования доказали способность растительных полифенолов и, в частности, кверцетина в нормализации липидного метаболизма, снижении липидной перекисидации и окислении липопротеинов низкой плотности при сахарном диабете и его осложнениях, таких как ДР [18, 14, 23].

Клинические исследования подтверждают эффективность кверцетина при глазных осложнениях сахарного диабета. У 134 больных с диабетической ретинопатией лечение кверцетином вызвало более скорое, чем при стандартном лечении, улучшение клинической картины глазного дна пациентов и снижение уровня провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [15]. В другом клиническом исследовании включение препарата кверцетина в комплексную терапию больных непролиферативной диабетической ретинопатией позволило улучшить морфофункциональные показатели сетчатки, уменьшив её толщину в области макулы и нормализовать цитокиновый профиль слезы и крови пациентов [12].

Длительное время лекарственной формой кверцетина был только кверцетин в таблетках, которые

обладали весьма низкой биодоступностью, главным образом в связи с плохой растворимостью в воде. В последнее десятилетие усилиями отечественных исследователей разработаны лекарственные кверцетин-содержащие препараты корвитин и липофлавон. Первым препаратом кверцетина с высокой биодоступностью явился корвитин. Он представляет собой кверцетин-субстанцию с модулятором растворимости. Это первая в мире водорастворимая инъекционная лекарственная форма кверцетина.

Экспериментально-клинические исследования, проведенные нами, показали полифункциональное действие корвитина при первичной глаукоме. В эксперименте на модели заболевания у кроликов и крыс было доказано, что курсовое комплексное введение (закапывание в глаз и внутривенные инъекции) кверцетинового водорастворимого препарата улучшало трофику глазных тканей, положительно влияло на глазную гидродинамику, способствовало нормализации метаболических изменений, уменьшало выраженность оксидативного стресса, характеризовалось нейропротекторным эффектом. Гистоморфологические исследования глаз крыс с моделью глаукомы выявили повышенные выживаемости ганглиозных клеток сетчатки под воздействием корвитина. Клинико-лабораторные исследования показали, что биофлавоноидный кверцетин-содержащий препарат корвитин при курсовом системном парентеральном введении является эффективным лечебным средством трофического и метаболического действия. Корвитин проявил выраженную активность в коррекции нарушений кровоснабжения глаза у больных первичной открытоугольной глаукомой, особенно в начальной стадии заболевания. Препарат оказал воздействие на эндотелиальную дисфункцию у больных ПОУГ, снизив у них повышенный базовый уровень в крови метаболита оксида азота. Препарат продемонстрировал также выраженные антиоксидантные свойства у больных глаукомой, значительно снизив у них выраженность оксидативного стресса при курсовом внутривенном введении [2–6].

Липофлавон представляет собой липосомальную форму кверцетина, а именно кверцетин-лецитиновый комплекс и существует в двух формах — в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций и глазных капель. Применяют этот препарат кверцетина при различных патологических состояниях, включая офтальмологические. Изучалась эффективность липофлавона как противовоспалительного, антиоксидантного, регенеративного и иммуномодулирующего средства при катаракте, диабетической ретинопатии, кератитах, глаукоме [1, 8, 11, 10, 9].

*Куркумин* — полифенол, содержащийся в природе в пряности куркума. В последнее десятилетие

исследователи выявили явный выраженный эффект куркумина при многочисленных заболеваниях благодаря его антиоксидантным, противовоспалительным, антипролиферативным свойствам, а также вновь выявленной функции в качестве ингибитора гистон-ацетилтрансферазы [42]. Торможение ацетилирования гистонов с помощью куркумина ведет к изменению работы ряда генов, что устраняет признаки воспаления и фиброза. Имеются экспериментальные и некоторые клинические подтверждения достаточно высокого потенциала этого флавоноида для лечения глазных заболеваний [45]. В связи с названными фармацевтическими свойствами куркумина ожидается особая эффективность этого природного соединения при различных ретинальных патологиях, включая диабетическую ретинопатию, глаукому, возрастную дегенерацию макулы путем воздействия на воспалительные и дегенеративные процессы при этих заболеваниях [59, 49].

Клинические наблюдения свидетельствуют о фармакологической активности куркумина в лечении воспалительных заболеваний глаз. 32 пациента с хроническим передним увеитом получали по 375 мг куркумина три раза в день перорально в течение 12 недель. У 86 % больных клиническая картина в результате лечения была значительно лучше, чем у пациентов, не принимавших куркумин. Подобные результаты были получены при лечении 122 больных хроническим увеитом различной этиологии комплексом куркумина с фосфатидилхолином [38, 17]. Поскольку куркумин не имеет побочных эффектов, то его использование в качестве противовоспалительного средства имеет значительные преимущества по сравнению с кортикостероидной терапией, и этот биофлавоноид имеет перспективы в определенных случаях быть заместителем кортикостероидов.

*Гесперидин* классифицируется как цитрусовый флавоноид и содержится в природе преимущественно в лимонах и апельсинах. Подобно другим биофлавоноидам, гесперидин и его агликон гесперетин имеют существенную активность как сквенджер свободных радикалов, антиоксидант и нейропротектор [16]. Кроме того, отмечается противовоспалительная активность этого вещества, осуществляемая путем ингибирования оксигеназного пути, метаболизма арахидоновой кислоты, синтеза простагландина E. Это позволяет гесперидину влиять на глазной кровоток и сосудистую проницаемость. Было показано, что гесперидин и гесперетин улучшали функцию сетчатки, увеличив кровоток после ретинальной ишемии у крыс [20]. Также эти вещества уменьшали агрегацию тромбоцитов, что снижало закупорку сосудов сетчатки [34]. Данные литературы свидетельствуют, что гесперидин может предотвращать микрососудистые нарушения путем ингибирования фермента гиалу-

ронидазы, которая регулирует проницаемость капиллярных стенок [26].

Гесперидин демонстрирует значительные антиоксидантные способности, а также противовоспалительную активность, модулируя синтез простагландинов и экспрессию генов COX-2 пути [60, 30].

*Диосмин* — природный флавоноидный гликозид, впервые выделен из *Scrophularia nodosa*, а в качестве терапевтического средства введен в 1969 году. Диосмин обладает ярко выраженными протекторными свойствами в отношении сосудов. Механизм фармакологической активности этого вещества включает улучшение венозного тонуса, повышение лимфатического дренажа, протекцию микроциркуляторного бассейна, снижение проницаемости капилляров, ингибирование воспалительной реакции [46]. Доказана ретинопротекторная активность диосмина. В эксперименте при моделировании ишемическо-реперфузионного повреждения (ИРП) сетчатки у крыс путем повышения ВГД до 110 мм рт.ст. на 60 минут диосмин применялся интрагастрально за 30 мин. до ишемии и затем ежедневно после ИРП [56]. Биофлавоноид существенно снижал уровень малонового диальдегида в ткани сетчатки и повышал активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Ферменты определялись в ткани, собранной через 24 часа после ИРП. Под влиянием лечения диосмином сдерживалось снижение амплитуды а- и в-волны при ретинограмме. Толщина всей сетчатки, внутреннего ядерного слоя, наружного слоя сетчатки и количество клеток в ганглиозном слое после ИРП были значительно снижены. Диосмин заметно снижал морфологические изменения сетчатки, а также уменьшал потерю ганглиозных клеток сетчатки.

В недавней работе Tong N. и соавт. (2013 год), было показано, что диосмин может защитить капиллярную систему сетчатки, снизить отек сетчатки и предотвратить нарушение барьера кровяной сетчатки [55].

У крыс со стрептозотоциновым диабетом диосмин не мог ингибировать альдозоредуктазу, но вызвал значительное снижение гликации белков. Этот биофлавоноид также в значительной мере уменьшил уровень липидной перекисидации, снизил содержание ее стабильного продукта малонового диальдегида [58].

Плохая растворимость в воде и связанная с этим низкая биодоступность флавоноидов является основной причиной пока еще недостаточной распространенности лекарственных препаратов на их основе. Учитывая значительную положительную активность молекул флавоноидов в отношении разнообразных патогенетических механизмов, участвующих в формировании ряда глазных болезней, весьма перспективным направлением современной фармакологии является разработка способов повышения биодоступности этих фитосоединений в составе лекарственных средств [54]. Это касается создания новых лекарственных форм в виде липосомальных препаратов, комплексов с твердыми нано-носителями, модуляторами растворимости. Кроме того, именно создание инъекционных форм для различных флавоноидов, подобно кверцетину, обеспечит лучшее их поступление в задние отделы глаза, что значительно повысит возможности этих перспективных фитосоединений в нейропротекции при офтальмологических нейродегенеративных расстройствах.

### Литература

1. Горшкова Р. А. К обоснованию применения препарата «Липофлавор» у больных возрастной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации ИОЛ // Офтальмол. журн. — 2006. — № 3. — С. 110–113.
2. Кашинцева Л. Т. Биофлавоноидный препарат корвитин в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / Л. Т. Кашинцева, И. Н. Михейцева, Н. И. Храменко // Глаукома: Теории, тенденции, технологии : Сборник научн. статей. — Москва, 2009. — С. 243–246.
3. Михейцева И. Н. Антиишемическое влияние корвитина при экспериментальной глаукоме // Актуальні питання мед.науки та практики : Збірник наук. праць. — Запоріжжя, 2006. — вип. 29. — С. 126–130.
4. Михейцева И. Н. Перспективы применения водорастворимой формы кверцетина — корвитина для улучшения глазного кровотока / И. Н. Михейцева, Л. Т. Кашинцева // Глаукома: Тенденции. Теории. Технологии : Сборник научн. статей. — Москва, 2005. — С. 208–211.
5. Михейцева И. Н. Эффективность корвитина в нормализации глазного кровоснабжения и динамики внутриглазной жидкости на модели глаукомы // Одеський мед. журнал. — 2010. — № 3. — С. 9–12.
6. Михейцева И. М. Ефективність застосування корвітину при первинній глаукомі / І. М. Михейцева, Л. Т. Кашинцева, О. В. Атемов, Н. І. Храменко // Фізіол. журн. — 2012. — т.58, № 6. — С. 81–88.
7. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенкова др. — М.: Слово, 2006. — 553 с.
8. Пасечникова Н. В., Горшкова Р. А., Гайдамака Т. Б. Предварительная оценка противовоспалительного действия препарата «Липофлавор» у пациентов после экстракапсулярной экстракции катаракты // Офтальмол. журнал. — 2005. — № 3. — С. 13–18.
9. Петруня А. М., Задорожная А. И. Эффективность глазных капель Липофлавор в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой // Офтальмол. журн. — 2009. — № 4. — С. 43–47.

10. Петруня А. М., Исса Саид Ашур Фарук. Состояние местного иммунитета у больных травматической эрозией роговицы и его коррекция липофлавоном // Офтальмологический журнал. — 2007. — № 1. — С. 16–18.
11. Петруня А. М., Спектор А. В. Использование комбинации глазных капель и внутривенных инъекций препарата «Липофлаво» у больных непролиферативной диабетической ретинопатией и его влияние на показатели системного иммунитета // Офтальмол. журнал. — 2007. — № 4. — С. 13–16.
12. Петруня А. М., Спектор А. В., Степаненко Г. В. Эффективность иммунокоррекции в комплексном лечении больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией // Арх. офтальм. України. — 2014. — № 2. — С. 66–72.
13. Сент-Дьердь А. Введение в субмолекулярную биологию, пер. с англ., М: 1964. — с. 441.
14. Утяганова Е. В. Изучение гипогликемической активности и факторов неспецифической резистентности у животных с аллоксановым диабетом при введении кверцетина и его производных // Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук.: 14.00.25 «Фармакология, клин. фармакология» — Пятигорск: 2009. — 23 с.
15. Ярошева Н. А. Применение флавоноида кверцетина в лечении больных диабетической ретинопатией // Екологічні проблеми експериментальної та клінічної медицини — 2014. — № 1. — С. 273–280.
16. Adelli G. R., Srirangam R., Majumdar S. Phytochemicals in ocular health: Therapeutic potential and delivery challenges // World J Pharmacol. — 2013. — V.2, № 1. — P. 18–34.
17. Allegri P., Mastromarino A., Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up // Clin Ophthalmol. — 2010. — № 4. — P.1201–1206.
18. Badescu L., Badulescu O., Badescu M., Ciocoiu M. Natural polyphenols improve the dislipidemy and eye complications in the experimental diabetes mellitus // Romanian Biotechnological Letters. — 2012. — Vol. 17, № 4. — P.7397–7407.
19. Boots A. W., Haenen G. R., Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical // Eur. J. Pharm. — 2008. — Vol. 585. — P. 325–337.
20. Chiou G. C., Xu X. R. Effects of some natural flavonoids on retinal function recovery after ischemic insult in the rat // J Ocul Pharmacol Ther. — 2004. — Vol.20. — P.107–113.
21. Cornish K. M., Williamson G., Sanderson J. Quercetin metabolism in the lens: role in inhibition of hydrogen peroxide-induced cataract // Free Rad Biol Med. — 2002. — Vol.33. — P. 63–70.
22. Dodda D., Ciddi V. Plants used in the managements of diabetic complications // Ind J Pharm Sci. — 2014. — Vol.76, № 2. — P. 97–106.
23. Egert S., Boesch — Saadatmandi C., Wolfram S. et al. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype // J Nutr. — 2010. — Vol.140. — P. 278–284.
24. Formica J. V., Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids // Food and Chemical Toxicology. — 1995. — Vol.33, № 12. — P. 1061–1080
25. Gacche R. N., Dhole N. A. Profile of aldose reductase inhibition, anti — cataract and free radical scavenging activity of selected medicinal plants: An attempt to standardize the botanicals for amelioration of diabetes complications // Food and Chemical Toxicology. — 2011. — Vol.49. — P. 1806–1813.
26. Garg A, Garg S, Zaneveld LJ, Singla AK. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin // Phytother Res. — 2001. — № 15. — P. 655–669.
27. Goodarzi M. T., Zal F., Malakooti M. et al. Inhibitory activity of flavonoids on the lens aldose reductase of healthy and diabetic rats // Acta Medica Iranica — 2006. — Vol.44, № 1. — P. 41–45.
28. Hanneken A., Lin F. F., Johnson J., Maher P. Flavonoids protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative-stress-induced death // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2006. — Vol.47. — P. 3164–3177.
29. Heim K. E., Tagliaferro T. R., Bobyly D. J. Flavonoid antioxidants: chemistry and structure — activity relationships // J. Nutr. Biochem. — 2002. — Vol.13. — P. 572–584.
30. Hirata A, Murakami Y, Shoji M et al. Kinetics of radical — scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression// Anticancer Res. — 2005. — Vol.25, № 5. — P. 3367–3374.
31. Ibbara J., Bland M., Gonzalez M., Garcia C. Quercetin ameliorates hyperglycemia — induced inflammation and apoptosis in the retina and lateral geniculate nucleus in a rat model of type 2 diabetes mellitus// The FASEB J. — 2014. — Vol.28, № 1. — P. 688.
32. Kawanishi K., Ueda H., Moriyasu M. Aldose reductase inhibitors from the nature // Curr. Med. Chem. — 2003. — № 10. — P. 13–53.
33. Kook D., Wolf A. H., Yu A. L. et al. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE in vitro // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2008. — Vol.49, № 4. — P. 1712–1720.
34. Korthuis R. J., Gute D. C. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction // J Vasc Res. — 1999. — Vol.36, Suppl 1. — P. 15–23.
35. Kumar B., Gupta S. K., Nag T. C. et al. Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats // Exp Eye Res — 20014. — Vol.125, № 6. — P. 193–202.
36. Kuselova Z., Stefek M., Bauer V. Pharmacological prevention of diabetic cataract // J. Diabetes Complications. — 2004. — Vol.18. — P. 129–140.
37. Lakhanpal P., Deepak Kumar Rai. Quercetin: a versatile flavonoid // IJMU. — 2007. — Vol. 2, № 2. — P. 24–28.
38. Lal B., Kapoor A. K., Asthana O. P., Agrawal P. K., Prasad R., Kumar P., Srimal R. C. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis // Phytother Res. — 1999. — Vol.13. — P. 318–322.
39. Lee Y. S., Kim S. H., Jung S. H. et al. Aldose reductase inhibitory compounds from Glycyrrhiza uralensis // Biol. Pharm. Bull. — 2010. — Vol. 33. — P. 917–921.
40. Maher P., Hanneken A. Flavonoids protect retinal ganglion cells from oxidative stress-induced death // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2005. — Vol. 46. — P. 4796–4780.
41. Majumdar S., Srirangam R. Potential of bioflavonoids in prevention/treatment of ocular disorders// J Pharm Pharmacol. — 2010. — Vol. 62, № 8. — P. 951–965
42. Marcu M. G., Jung Y. J., Lee S. et al. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase // Med Chem. — 2006. — № 2. — P. 169–174
43. Matsuda H, Morikawa T, Toguchida I, Yoshikawa M. Structural requirements of flavonoids and related com-

- pounds for aldose reductase inhibitory activity // *Chem. Pharm. Bull.* — 2002. — Vol.50, № 6. — P. 788–795.
44. **Obrosova I. G., Chung S. S., Kador P. F.** Diabetic cataracts: mechanisms and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2010. — Vol. 26. — P. 172–180.
  45. **Pescosolido N.** et al. Curcumin: Therapeutical Potential in Ophthalmology // *Planta Med.* — 2014. — Vol. 80. — P. 249–254.
  46. **Ramelet A. A.** Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency // *Angiology.* — 2001. — Vol.52, Suppl 1. — S. 49–56.
  47. **Ritch R.** Natural compounds: evidence for a protective role in eye disease // *Canadian Journal of Ophthalmology.* — 2007. — Vol.42, № 3. — P. 425–438
  48. **Sanderson J., McLauchlan W. R., Williamson G.** Quercetin inhibits hydrogen peroxide — induced oxidation of the rat lens // *Free Rad Biol Med* — 1999. — Vol.26. — P. 630–645.
  49. **Schmeer C., Kretz A., Isenmann S.** Therapeutic potential of 3 — hydroxy-3-methylglutarylglutarul coenzyme a reductase inhibitors for treatment of retinal and eye diseases // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* — 2007. — Vol. 6, № .4. — P. 282–287.
  50. **Shi X., Liao S., Mi H.** et al. Hesperidin prevents retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats // *Moleculs.* — 2012. — Vol. 17, № 11. — P. 347–353.
  51. **Srirangam R., Hippalgaonkar K., Avula B.** et al. Evaluation of the Intravenous and Topical Routes for Ocular Delivery of Hesperidin and Hesperetin // *J. Ocular Pharm and Therap.* — 2012. — Vol. 28, № .6. — P. 618–627.
  52. **Stefek M.** Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic cataract // *Inter Toxicology.* — 2011. — Vol. 4, № 2. — P. 69–77.
  53. **Sunkireddy P. L., Jha S. N., Kanwar J. R., Yadav S. C.** Natural antioxidant biomolecules promises future nanomedicine based therapy for cataract // *Colloids and Surfaces: Biointerfaces.* — 2013. — Vol. 112. — P. 554–562.
  54. **Thilakarathna S. H.,** Vasantha Rupasinghe Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5, № .9. — P. 3367–3387.
  55. **Tong N., Zhang Z., Zhang W.** et al. Diosmin alleviates retinal edema by protecting the blood-retinal barrier and reducing retinal vascular permeability during ischemia/reperfusion injury // *Электронный ресурс: PLoS ONE.* — 2013. — Vol. 8, № .4. — e61794.
  56. **Tong N., Zhang Z., Gong Y.** et al. Diosmin Protects Rat Retina from Ischemia/Reperfusion Injury // *J Ocul Pharmacol Ther.* — 2012. — Vol.28, № .5. — P. 459–466.
  57. **Varma S. D., Kinoshita J. H.** Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids — their possible role in the prevention of diabetic cataracts // *Biochem Pharmacol.* — 1976. — Vol.25. — P. 2505–2513.
  58. **Vertommen J., van den Enden M., Simoens L.** Flavonoid treatment reduces glycation and lipid peroxidation in experimental diabetic rats // *Phytotherapy Res.* — 1994. — Vol. 8, № 7. — P. 430–432.
  59. **Wang L. L., Sun Y., Huang K., Zheng L.** Curcumin, a potential therapeutic candidate for retinal diseases // *Mol Nutr Food Res.* — 2013. — Vol.57, № .9. — P. 1557–1568.
  60. **Zhang J., Stanley R. A., Melton L. D., Skinner M. A.** Inhibition of lipid oxidation by phenolic antioxidants in relation to their physicochemical properties // *Pharmacology.* — 2007. — № 1. — P. 180–189.

Поступила 06.02.2015