Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН, Москва

Предпосылки для применения препарата Гистохром при дисбалансе редокс-системы, вызванном венозными ретинальными окклюзиями

М.В. Будзинская, М.А. Михайлова, Н.В. Балацкая

Адрес для переписки: Мария Викторовна Будзинская, m_budzinskaya@mail.ru

При окклюзиях вен сетчатки происходят массивные кровоизлияния в сетчатку глаза, сопровождающиеся ишемизацией тканей и выраженным дисбалансом редокс-системы. Препараты на основе спинохромов (Гистохром), являясь антиоксидантами, используются в широкой клинической практике в лечении ретинопатии недоношенных, при гемофтальмах и посттравматических гифемах. Выявлены предпосылки для применения Гистохрома в комплексном лечении венозных ретинальных окклюзий, связанных с изменениями редокс-системы.

Ключевые слова: *редокс-система, центральная вена сетчатки, окклюзии, Гистохром*

В повседневной офтальмологической практике число заболеваний, связанных с дисбалансом редокс-системы, постоянно растет. К данной группе относятся сосудистые заболевания, сопровождающиеся ишемизацией тканей и массивными кровоизлияниями (окклюзии вен сетчатки и артериального русла), возрастная макулярная дегенерация, травмы и увеиты. Несмотря на успехи современной кардиологии, частота окклюзий ретинальных вен на фоне гипертонической болезни стремительно растет и составляет 1,6% среди лиц старше 49 лет. Острая социальная значимость проблемы объясняется риском инвалидизации пациентов после перенесенного заболевания. Так, в исследовании, проведенном в американском городе Бивер Дэм (Beaver Dam Eye Study), было установлено, что в 12% случаев при окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей происходит выраженное снижение остроты зрения (≤ 0,1) в течение 15 лет [1].

При развитии окклюзий ретинальных вен повреждения тканей гипоксического и свободнорадикального генеза наблюдаются совместно (рис. 1–3). Все виды гипоксии сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов в качестве вторичного неотъемлемого звена гипоксических расстройств. Расстройства гипоксического и свободнорадикального происхождения часто определяют судьбу органа, поскольку по мере нарастания способны приводить к деструкции клеток [2, 3].

Определяют следующие типы свободных радикалов, участвующих в окислительном стрессе: кислородные радикалы и органические молекулы, проявляющие выраженные окислительные свойства (перекиси, альдегиды и др.) [4, 5]. Одним из дискуссионных моментов в патогенезе венозных ретинальных окклюзий считается снижение перфузии вследствие вазоконстрикции. Увеличение продукции биологически активных соединений на начальной стадии окислительного стресса вызывает развитие вазоконстрикции с усилением адгезии нейтрофилов и моноцитов к эндотелию и агрегацией тромбоцитов [6]. В результате высвобождается большое количество лизосомальных ферментов, цитокинов и активированных кислородных метаболитов, повреждающих клетки и ткани. Повышается

проницаемость мембран, возникают метаболические расстройства, увеличивается концентрация оксида азота (NO) [7, 8, 9]. Вследствие этого вазоконстрикция сменяется вазодилатацией, микроциркуляция нарушается, что приводит к отеку тканей. Редокс-состояние как эндотелиоцитов, так и клеток ретинального пигментного эпителия зависит от редокс-потенциала НАД/НАД·Н и/или НАДФ/НАДФ·Н, играющих ключевую роль в механизме продукции вазоконстрикторных медиаторов. По-видимому, редокс-потенциал регулирует синтез эндотелинов через участие в механизмах депонирования NO (НАДФН- и НАДН-оксидазы расположены в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке [10]) и влияние на регуляцию синтеза NO, не говоря уже о вторичной регуляции через образование аденозинтрифосфорной кислоты [11]. Длительный отек сетчатки лежит в основе необратимой деструкции фоторецепторов и потери зрения.

При обследовании пациентов с окклюзиями ретинальных вен были выявлены статистически значимые изменения редокс-системы (таблица).

Усиление интенсивности свободнорадикальных процессов приводит к ответной реакции системы антиоксидантной защиты, что в свою очередь вызывает истощение механизмов антиоксидантной защиты и обосновывает применение экзогенных антиоксидантов.

В организме существует разветвленная сеть физиологически активных соединений – антиоксидантов, снижающих интенсивность окислительных процессов [12, 13, 14, 15]. Антиоксиданты представлены молекулами различной природы с гидрофильными и гидрофобными свойствами: ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), белками, не проявляющими ферментативной активности (церулоплазмин, лактоферрин, альбумин), витаминами (А, Е, С, бета-каротин), гормонами (мелатонин) и низкомолекулярными соединениями (билирубин,

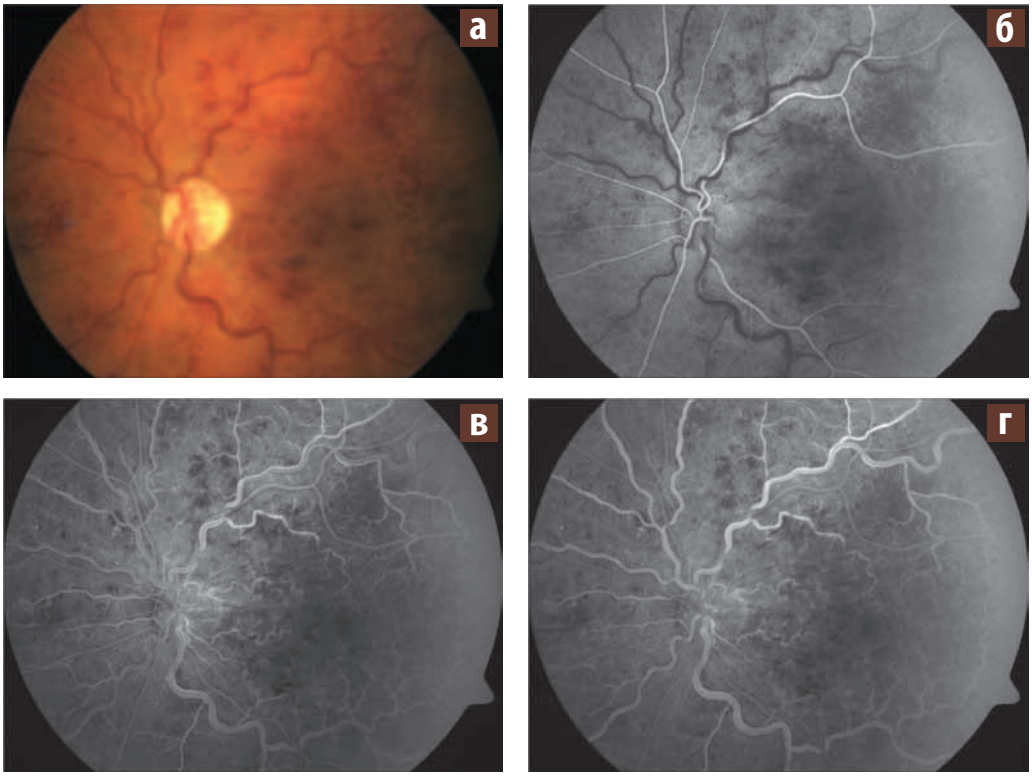

Рис. 1. Окклюзия центральной вены сетчатки. Офтальмоскопическая (а) и ангиографические (б, в, г) картины глазного дна

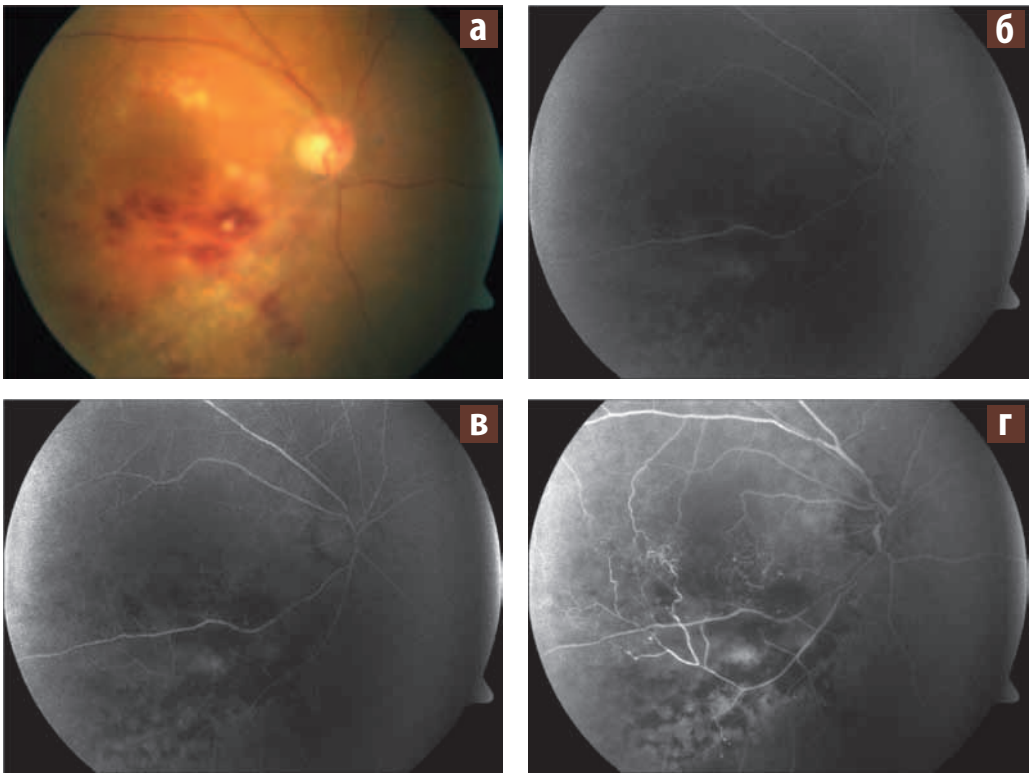

Рис. 2. Окклюзия нижней височной ветви центральной вены сетчатки. Офтальмоскопическая (а) и ангиографические (б, в, г) картины глазного дна

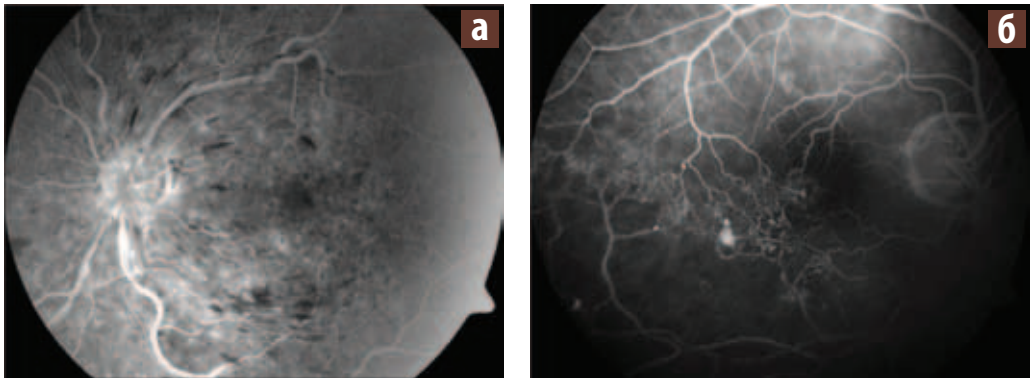

Рис. 3. Ангиографическая картина глазного дна. Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС), неишемический тип (а). Окклюзия ветви ЦВС, ишемический тип (б)

Таблица. Состояние свободнорадикальных процессов и системы антиоксидантной защиты у пациентов с окклюзиями ретинальных вен

Показатели	Окклюзии ЦВС	Гипертоническая ангиопатия	Контроль
Общая антиоксидантная активность, мкМ/л	1,31 ± 0,16	1,25 ± 0,16	1,26 ± 0,15
Глутатионпероксидаза, Ед/л	8812,10 ± 2921,51	6985,38 ± 3977,63	9653,79 ± 2511,08
Глутатионпероксидаза в эритроцитах, Ед/мг гемоглобина	63,37 ± 17,99	55,67 ± 34,41	71,07 ± 16,52
Перекисное окисление липидов, мкМ/л	3,91 ± 0,08	3,03 ± 0,22	2,19 ± 0,06
Общие перекиси, мкМ/л	338,23 ± 264,92	376,93 ± 198,97	386,63 ± 216,7
Супероксиддисмутаза, Е/мл	170,58 ± 21,35	185,62 ± 40,61	162,38 ± 16,67

мочевая кислота, альфа-липоевая кислота, глутатион) и др. [16].

Наибольшая эффективность антиоксидантной терапии может быть достигнута только при сопоставлении окислительно-антиокислительного статуса больного и определении антиоксидантной активности и точки приложения лекарственного средства. В связи с этим актуальны разработка высокоэффективных антигипоксантов и антиоксидантов и их рациональное применение.

Как известно, при венозных окклюзиях, особенно в системе ЦВС, происходят массивные кровоизлияния в сетчатку, содержащие большое количество свободного железа. Поэтому в поисках препаратов, обладающих антиоксидантными и хелаторными свойствами, на основе спинохромов был разработан новый антиоксидантный препарат.

В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что спинохромы помимо антиоксидантного действия (перехват кислородных радикалов, взаимодействие с радикалами липопероксидов, хелатирование металлов – катализаторов пероксидации, синергизм с фосфолипидами плазматических мембран) обладают способностью регулировать активность некоторых ферментов, во многом определяющих окислительный статус клеток, и подавляют адгезию эритроцитов и тромбоцитов, то есть оказывают антиагрегантное действие [5, 17, 18].

На основании данных экспериментальных исследований был создан оригинальный препарат Гистохром раствор для инъекций 0,02%-ный (рег. уд. № 002363/02-2003) и Гистохром раствор для внутривенного введения 1%-ный (рег. уд. № 002363/01-2003) (производитель ТИБОХ ДВО РАН, г. Владивосток).

Под руководством профессора М.Р. Гусевой, доказавшей способность препарата проникать во внутренние структуры глаза, произошел прорыв в лечении детских заболеваний глаз, осложненных нарушениями в редокс-системе. Установлено проникновение антиоксидантного препарата Гистохром 0,02%-ный раствор через гематоофтальмический барьер при внутривенных, субконъюнктивальных инъекциях и ретробульбарном введении через ирригационную систему. Были получены прекрасные результаты лечения травм, воспалительных поражений глаз, кровоизлияний в стекловидное тело и сетчатку, кровоизлияний при ретинопатии недоношенных более чем у 1000 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет. Так, резорбция посттравматической гифемы происходила у всех больных детей к пятому дню лечения Гистохромом. Наиболее часто резорбция 3–5 мм уровня крови в передней камере (гифема II степени) происходила после второй инъекции. При гифемах III степени (сгусток 6–8 мм) наиболее интенсивная резорбция наступала после третьей инъекции, к пятому дню лечения гифема исчезала полностью у всех пациентов [19]. Было отмечено, что целесообразно применять Гистохром с первых дней лечения, поскольку он не увеличивает, а стабилизирует проницаемость сосудистой стенки, поэтому не вызывает повторных кровотечений.

В нашем институте профессором Г.С. Полуниным были получены сведения о высокой эффективности Гистохрома при гемофтальмах. Через месяц после кровоизлияния в стекловидное тело острота зрения при использовании данного препарата повышалась с 0,10 до 0,64, а при ультразвуковом исследовании регистрировалось уменьшение помутнений вплоть до восстановления полной акустической прозрачности стекловидного тела [20, 21, 22].

Таким образом, накопленный клинический опыт и полученные данные о повышении процессов перекисного окисления липидов на фоне окклюзий центральной вены сетчатки и ее ветвей свидетельствуют о возможности применения (или о предпосылках к применению) препарата Гистохром в лечении венозных ретинальных окклюзий, связанных с изменениями редокс-системы.

АНТИОКСИДАНТ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

ГИСТОХРОМ®

Раствор для инъекций 0.02%

Рег. Уд. № 002363/02-2003

ЭФФЕКТИВЕН ПРИ:

- гифемах и гемофтальмах различного генеза
- диабетических ретинопатиях сетчатки
- дистрофических заболеваниях сетчатки и роговицы
- увеитах и кератитах после травм и операций
- катаракте
- химических ожогах роговицы

РЕКЛАМА

фармацевтическая компания
ЗАО «Лотон», г. Москва
Тел./факс: (495) 953 10 72, 951 72 56
www.loton.ru
E-mail: loton@list.ru

Литература

1. *Klein R., Klein B.E., Lee K.E. et al.* Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: the Beaver Dam Eye Study // Am. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 142. № 4. P. 539–549.
2. *Егорова Т.Е.* Антиоксиданты в лечении и профилактике сухой формы возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы // Русский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 69–72.
3. *Смирнов А.В., Оковитый С.В.* Антиоксиданты // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001. Т. 64. № 3. С. 76–80.
4. *Евстигнеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В.* Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран // Биологические мембраны. 1998. Т. 15. № 2. С. 119–136.
5. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др.* Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
6. *Mullan B., Duffy M., McAuley D.* Antioxidants for the treatment of endothelial dysfunction in critical illness // Yearbook of intensive care and emergency medicine / Ed. by J.L. Vincent. Springer, 2007. P. 173–187.
7. *Groves J.T.* Peroxynitrite: reactive, invasive and enigmatic // Curr. Opin. Chem. Biol. 1999. Vol. 3. № 2. P. 226–235.
8. *Hesse A.K., Dörger M., Kupatt C., Krombach F.* Proinflammatory role of inducible nitric oxide synthase in acute hyperoxic lung injury // Respir. Res. 2004. Vol. 5. № 1. P. 11–17.
9. *MacCallum N.S., Quinlan G.J., Evans T.W.* The role of neutrophil-derived myeloperoxidase in organ dysfunction and sepsis // Yearbook of intensive care and emergency medicine / Ed. by J.L. Vincent. Springer, 2007. P. 173–187.
10. *Rakugi H., Tabuchi Y., Nakamura M. et al.* // Biochem. Biopthys. Res. Commun. 1990. Vol. 169. P. 973–977.
11. *Murphy M.H., Packer M.A., Scarlett J.L. et al.* // Gen. Pharmacol. 1998. Vol. 31. P. 179–186.
12. *Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г.* Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. 1985. Т. 54. № 9. С. 1540–1558.
13. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др.* Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Биофизика. Т. 29. М.: ВИНИТИ, 1991.
14. *Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Сургай В.В. и др.* Коррекция гомеостаза у онкологических больных препаратом Лапрот // Российский онкологический журнал. 1996. № 2. С. 10–13.
15. *Katra M., Nistikaki A., Tsaousis V. et al.* A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay // BMC Clin. Pathol. Vol. 2. № 1. P. 3–15.
16. *Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Безбородова О.А. и др.* Антиоксиданты – место и роль в онкологии // Российский онкологический журнал. 2003. № 5. С. 48–53.
17. *Богуславская Л.В.* Полигидроксинафтохиноны – новый класс природных антиоксидантов: автореф. дис. … канд. хим. наук. М., 1990.
18. *Лебедев А.В., Богуславская Л.В., Левицкий Д.О. и др.* Механизмы ингибирования Fe^{2+}-индуцированного окисления фосфатидилхолина полигидроксинафтохинонами // Биохимия. 1988. Т. 53. № 4. С. 598–602.
19. *Гусева М.Р., Дубовская Л.А., Чинснов И.М. и др.* Комплексное лечение внутриглазных кровоизлияний с применением антиоксидантного препарата Гистохром у детей // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003. Т. 3. № 1. С. 70–76.
20. *Полунин Г.С., Воробьева О.К., Макашова Н.В. и др.* Опыт применения препарата Гистохром в офтальмологической практике // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003. Т. 3. № 2. С. 23–28.
21. *Полунин Г.С., Макаров И.А., Мищенко Н.П. и др.* Новый антиоксидантный препарат Гистохром для лечения гемофтальмов различной этиологии // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2002. Т. 2. № 2. С. 53–56.
22. *Полунин Г.С., Макаров И.А., Ширшиков Ю.К. и др.* Эффективность антиоксидантного препарата Гистохром в лечении гемофтальмов при гипертонической болезни и сахарном диабете // Вестник офтальмологии. 2000. № 2. С. 19–20.

Rationale for treatment with Histochrom in impaired redox balance after venous retinal occlusions

M.V. Budzinskaya, M.A. Mikhaylova, N.V. Balatskaya

Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Mariya Viktorovna Budzinskaya, m_budzinskaya@mail.ru

Venous retinal occlusions are associated with massive retinal haemorrhages, tissue ischemia and marked disturbances in the redox systems. Efficacy of the new spinochrom-based antioxidant Histochrom was demonstrated in impaired redox balance after venous retinal occlusions.

Key words: *redox system, central retinal vein, occlusions, Histochrom*