

УДК 617.711-002:615.2

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹Малышев А.В., ²Трубилин В.Н., ²Маккаева С.М., ¹Аль-Рашид З.Ж.

¹ГБУЗ «Краснодарская краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар;

²Кафедра офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, e-mail: diana-krol@mail.ru

Исследования, проведенные в течение последних десятилетий, показали ведущую роль изменений стекловидного тела в патогенезе многих заболеваний сетчатки. Большое количество работ, посвященных хирургической анатомии витреального пространства и биохимии стекловидного тела (СТ) в настоящее время предоставили возможность более глубокого понимания тонких механизмов витреоретинальных расстройств и привели к значительному улучшению качества диагностики и терапии, а также открыли новую эру в истории витреоретинальной хирургии. Проведен анализ биохимических изменений СТ при различных видах витреоретинальной патологии, а также изучено влияние процессов свободнорадикального окисления (СРО) на развитие многих глазных заболеваний. На основе большого материала подробно изучены и проанализированы роль СРО в патогенезе таких заболеваний, как макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, окклюзия центральной вены сетчатки, ретинопатия недоношенных, болезнь Илза и изменения стекловидного тела при внутриглазных кровоизлияниях. Также уделяется внимание роли биохимических и клеточных изменений, микроэлементам при различной витреоретинальной патологии. Основываясь на общности патологических проявлений окислительного стресса при различных болезнях, обосновывается необходимость проведения единой антиоксидантной терапии, направленной против деструктивных явлений активации СРО.

Ключевые слова: стекловидное тело (СТ), свободнорадикальное окисление (СРО), витреоретинальная патология

THE VITREOUS BODY BIOCHEMICAL CHANGES AT THE VITREORETINAL PATHOLOGY DIFFERENT TYPES

¹Malyshev A.V., ²Trubilin V.N., ²Makkaeva S.M., ¹Al-Rashid Z.Z.

¹MPHB The Krasnodar «Regional Clinical Hospital № 1» after Prof. S.V. Ochapovsky
of the Ministry of Public Health of the Krasnodar Region, Krasnodar;

²The Ophthalmology Chair FSEI DPO IPK FMBA Russia, Moscow, e-mail: diana-krol@mail.ru

The special studies, having conducted over the last decades, have already been shown the leading role of the vitreous body changes in the pathogenesis of the retina's many diseases. A large number of the papers, having devoted to the vitreous space surgical anatomy and to the vitreous body (VB) biochemistry, at present, have been given and provided the possibility to better in-depth understanding of the vitreoretinal disorders fine mechanisms, and they have already been led to the significant improvement in the diagnosis and the therapy quality, as well as, they have already been opened the new era in the vitreoretinal surgery history. So, the VB biochemical changes analysis in the vitreoretinal pathology various forms, and also the free-radical oxidation (FRO) influence on the many eye diseases further development has been carried out. The FRO role in the pathogenesis of the diseases, such as the macular degeneration, the diabetic retinopathy, the retinal central vein occlusion, the prematurity retinopathy, the Eales' disease, and the changes in the intra-ocular vitreous body hemorrhage have been studied and analyzed in detail on the basis of the large amount of the material. It is also being focused the special attention on the biochemical and the cellular changes, the microelements role at the various vitreoretinal pathology. It has been substantiated the necessity of the unified anti-oxidant therapies carrying out, which is directed against the FRO activation destructive phenomena and its effects, having based on the common pathological manifestations of the oxidative stress in the various diseases.

Keywords: vitreous body (VB), free-radical oxidation (FRO), vitreoretinal pathology

В настоящее время роль повышенного образования свободных радикалов (СР) установлена в патогенезе более чем 100 заболеваний и патологических состояний, большинство из которых возникают при неблагоприятном воздействии факторов внешней среды или связаны с процессом естественного старения организма [7].

Развитие многих глазных заболеваний: возрастной макулярной дегенерации (ВМД), глаукомы, катаракты, псевдоэкзофолиативного синдрома, диабетической ретинопатии, увеитов, ишемического поражения зрительного нерва, гемофтальма

также связывают с активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) [1, 10, 12, 16].

Характерным признаком веществ, относящихся к классу СР, является наличие на их внешней орбите атома или молекулы свободного неспаренного электрона, который обуславливает выраженную тенденцию вступать в химическую реакцию с целью достижения стабильности. В условиях живого организма большое значение имеет способность СР взаимодействовать с молекулами клеточных мембран и разрушать их путем развития цепных реакций СРО [5].

СР участвуют в ключевых моментах трансмиссии сигналов внутри и вне клетки, а также влияют на важнейшие внутриклеточные процессы, включая фосфорилирование белков, передачу генетической информации, активацию факторов транскрипции ДНК и клеточной пролиферации. Доказана неоднозначная роль СР в регуляции сосудистого тонуса, направленном действии фагоцитов против чужеродных агентов [36]. При повышенном накоплении СР активируется синтез некоторых факторов роста, металлопротеинов и простагландинов [22]. В настоящее время подробно изучены образование и биологические свойства основных СР: супероксидного радикала (супероксид анион-радикал, диоксид), гидроксильного радикала, синглетного кислорода и перекиси водорода. Установлено, что в норме до 5% от всего потребляемого организмом кислорода превращается в супероксидные радикалы [35].

В настоящее время установлено, что некоторые продукты естественного метаболизма, в частности, оксид азота (NO), могут проявлять свойства как про-, так и антиоксидантов [31]. Оксид азота является свободным радикалом, образующимся в результате преобразования гуанидиновой группы L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. В присутствии супероксидного радикала NO превращается в пероксинитрит (ONOO⁻), который обладает выраженными окислительными свойствами [44]. Способность оксида азота отдавать неспаренный электрон и участвовать в реакциях восстановления обусловлено в реакции хелатного соединения со СР [27]. Усиленная продукция оксида азота наблюдается при избыточном накоплении в тканях глутамата, а также при нарушениях распада глутамата, например, при тканевой ишемии. Исследованиями установлено повышение уровней глутамата, аргинина и цитруллина в стекловидном теле (СТ) при пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и регматогенной отслойке сетчатки [26].

Источником эндогенного оксида азота в глазном яблоке являются роговица, конъюнктивы, эпителий хрусталика, эндотелий сосудов цилиарного тела и сетчатки [20]. Оксид азота играет большую роль в сетчатке как в нормальных, так и в патологических условиях. Доказано, что в сетчатке оксид азота является мощным антиоксидантом за счет стабилизации клеточных мембран астроцитов и митохондрий, обладает сосудорасширяющими, антиагрегационными, антитромбогенными свойствами, а также влияет на иммунитет, повышая активность макрофагов и нейтрофилов, обладает

антимикробной, противоопухолевой активностью и улучшает проводимость нервных импульсов [41]. При избытке NO оказывает повреждающее действие на ганглиозные клетки, а также нарушает процессы фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов клетками ретиального пигментного эпителия [24].

Экспериментально доказано, что резкие изменения концентрации некоторых ионов (железа, меди, кальция) и сдвиги pH среды могут оказывать значительный катализирующий эффект на процессы СРО [45].

В живом организме процессы СРО адекватно регулируются системой антиоксидантной защиты, которая функционирует на уровне молекул, клеток, тканей, органов и организма в целом, поддерживая равновесие гомеостаза [5, 7].

Антиоксиданты (антиокислители) – это ингибиторы окисления, природные или синтетические вещества, способные замедлять процессы окисления органических соединений [11].

В систему антиоксидантной защиты аэробного организма входят как ферментативные, так и неферментативные антиоксиданты [7].

К числу наиболее распространенных ферментативных антиоксидантов относятся: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО) и трансферазы [38].

Супероксиддисмутаза (СОД) относится к металлопротеинам, катализирует превращение высокоактивного супероксидного радикала в менее активную перекись водорода. Выделяют три разновидности фермента в зависимости от содержания ионов железа, меди, цинка или магния. СОД является одним из самых активных ферментов, содержащихся в тканях глаза, и определяется в максимальных концентрациях в эпителии и эндотелии роговицы, эндотелии радужки, эпителии цилиарного тела и хрусталика, пигментном эпителии и внутренних слоях сетчатки [39].

Каталаза является гемопропротеином, участвует в расщеплении перекиси водорода на воду и молекулярный кислород, а также в процессах тканевого дыхания, окисления и восстановления гемоглобина, заживления поверхностных дефектов роговицы. По данным иммуногистохимических методов, максимальная активность каталазы (в 6 раз выше средней) определяется в ретиальном пигментном эпителии [33].

ГПО восстанавливает перекись путем переноса водорода от глутатиона, при этом глутатион окисляется, превращаясь в глутатиондисульфид. Система глутатиона,

включая ГПО, также является одним из основных факторов антиоксидантной защиты как в естественных условиях, так и при повышенном образовании СР [40]. ГПО локализуется преимущественно в эпителии и эндотелии роговицы, хориоиде, внутреннем сегменте фоторецепторного слоя и ретинальном пигментном эпителии [30].

Таким образом, ферментативные антиоксиданты проявляют наибольшую активность в тех структурах глаза, которые подвергаются интенсивному воздействию кислорода в обычных условиях [21].

К числу неферментативных антиоксидантных систем организма относятся витамины (Е, С, А, К, РР, В₈), флавоноиды, каротиноиды, убихинон, SH-содержащие соединения, хелаторы ионов переменной валентности, а также некоторые гормоны [7].

Витамин Е является комплексом различных (α , β , γ , δ) токоферолов, из которых наибольшей антиоксидантной активностью обладает α -токоферол. Витамин С – активный синергист витамина Е. Доказано, что при усилении процессов СРО в первую очередь снижается концентрация витамина С, а затем витамина Е [5, 7].

Исследования, проведенные в течение последних десятилетий, показали ведущую роль изменений СТ в патогенезе многих заболеваний сетчатки. Большое количество работ, посвященных хирургической анатомии витреального пространства и биохимии СТ, в настоящее время предоставили возможность более глубокого понимания тонких механизмов витреоретинальных расстройств и привели к значительному улучшению качества диагностики и терапии, а также открыли новую эру в истории витреоретинальной хирургии [37].

Еще в 80-х гг. прошлого века Н. Hofmann и О. Schmut [28] изучили возможность деполимеризации гиалуроновой кислоты СТ крупного рогатого скота под действием супероксид-радикалов. Методом вискозиметрии было установлено, что под воздействием супероксидных радикалов, генерируемых в системе ксантин/гипоксантин, наблюдается распад гиалуроновой кислоты, который подавлялся при добавлении СОД, каталазы и пероксидазы. В то же время на модели деполимеризации гиалуроновой кислоты в окислительно-восстановительной системе с участием аскорбата или ионов железа была показана положительная роль каталазы и пероксидазы, в то время как СОД не показала достоверного эффекта.

В настоящее время активно изучается роль различных микроэлементов при патологии СТ и сетчатки. Так, полагают, что ионы Fe и Cu легко вступают в реакции

окисления-восстановления и являются индукторами окислительного стресса, а также принимают участие в процессах избыточного гликирования. Цинк, входящий в состав одного из основных ферментов антиоксидантной защиты – СОД, противодействует развитию СРО. Установлено, что болезнь Илза характеризуется повышением уровня железа и снижением уровня цинка в СТ, что подтверждает важную роль СРО в патогенезе данного заболевания. При ПДР и внутриглазном инородном теле в витреальной ткани отмечается увеличение концентрации железа. Концентрация меди при различных витреоретинальных заболеваниях (ПДР, макулярный отек, болезнь Илза, внутриглазное инородное тело и др.) не изменяется [32].

In vivo был исследован эффект добавления Fe²⁺ и Cu²⁺ на интактное СТ теленка в присутствии или в отсутствие экзогенной аскорбиновой кислоты. Разжижение стекловидного тела наблюдалось при добавлении любого из ионов. Нарушение нормальной структуры геля в большей степени отмечалось в присутствии экзогенной аскорбиновой кислоты, чем при ее отсутствии. Как показали результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии, разжижение СТ сопровождается деполимеризацией гиалуроновой кислоты, которая разлагается под влиянием гидроксильных радикалов. Гидроксильные радикалы генерируются в окислительно-восстановительной системе, катализируемой ионами металлов, и оказывают максимальное цитотоксическое действие при активации процессов СРО. Роль гидроксильных радикалов в процессе возрастной инволюции СТ также наглядно подтверждает значительное снижение концентрации специфического хелатора ОН-ионов – маннита, наблюдаемое при разжижении СТ [25].

В силу своего анатомического положения сетчатка постоянно подвергается сочетанному воздействию света и кислорода, что создает идеальные условия для синтеза СР. Ретинальная ткань содержит в большом количестве полиненасыщенные жирные кислоты, которые максимально подвержены окислению. Кроме того, сетчатка, как производное нервной ткани, особенно чувствительна к развитию гипоксических состояний, связанных с локальными нарушениями кровотока. Все вышеперечисленное предопределяет повышенную чувствительность сетчатки к СР и продуктам развития окислительного стресса [23].

В настоящее время развитие макулярной дегенерации расценивают как результат сочетанного взаимодействия 2 факто-

ров – активации процессов СРО и местных изменений гемодинамики [146]. Среди пусковых механизмов развития дегенеративных изменений особое значение придают нарушению функционирования системы естественных антиоксидантов. Воздействие СР на клеточную мембрану приводит к изменению распределения фосфолипидов и жирных кислот, нарушению транспорта липидов к клеткам и метаболизма арахидоновой кислоты, что вызывает нарушения структурно-функционального состояния мембран. Это, в свою очередь, определяет повышение проницаемости мембраны Бруха и усиление синтеза вазоконстрикторов. Развивается ангиоспазм и гипоксия, усиливающие процессы СРО [29].

Многочисленными исследованиями доказана определяющая роль пигментного эпителия в протекции сетчатки от развития окислительного стресса [9]. Целостность пигментного эпителия имеет большое значение в сохранении высокой остроты зрения, поскольку он осуществляет барьерную и транспортную функции, абсорбцию световой энергии, фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов, метаболизм витамина А [9,33]. Исследование пациентов различных возрастных групп показало, что активность СОД в пигментном эпителии при старении организма практически не изменяется, а активность каталазы снижается весьма значительно и коррелирует с развитием дегенеративных изменений сетчатки при ВМД [33].

Диабетическая ретинопатия остается одной из ведущих причин невозвратимой утраты зрительных функций, в том числе и в результате развития различной витреоретинальной патологии. Усиление СРО при сахарном диабете прежде всего обусловлено общими нарушениями гомеостаза: увеличением содержания в крови всех фракций липидов, нарушением реологических свойств крови, белкового и ионного обмена, заметным угнетением активности ферментных систем, повышением уровня свободной глюкозы. Избыточная продукция СР при сахарном диабете изменяет проницаемость капилляров и строма базальной пластинки, что приводит к развитию диабетической ретинопатии [42]. В ряде исследований показано, что применение при сахарном диабете антиоксидантных препаратов (витаминов Е, С) улучшает состояние эпителия роговицы и конъюнктивы, повышает остроту зрения и нормализует функциональные показатели сетчатки [3].

При окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) увеличение интенсивности СРО является пусковым механизмом разви-

тия витреоретинальной пролиферации и изменений системы гемостаза посредством активации синтеза индукторов агрегации эндоперекисей, простагландинов и тромбоксана. Отмечают взаимосвязь усиления СРО и развития неоваскуляризации, а также наличия сопутствующей патологии почек и сахарного диабета [8].

В случае развития ретинопатии недоношенных повышенное образование СР начинается уже в момент послеродового перехода новорожденного от относительной гипоксии внутриутробной среды к состоянию гипероксии. При этом на фоне недоразвития систем антиоксидантной защиты происходит повышенное разрушение клеточных мембран и веретенообразных клеток сетчатки. Гипероксия приводит к развитию спазма сосудов, который в свою очередь еще больше активизирует СРО. В ретинальной ткани в результате ишемизации происходит разрастание соединительной ткани, наблюдается запустевание сосудов. Несмотря на то, что роль активации СРО в развитии ретинопатии недоношенных доказана в ряде исследований, и у детей в сыроворотке крови достоверно выявлен дефицит витамина Е, дополнительный прием витамина Е у недоношенных не привел к значимым клиническим эффектам [17].

В настоящее время возникновение изменений в СТ при внутриглазном кровоизлиянии оценивается с позиций общебиологической реакции организма в ответ на травму, которая приводит к активации трех основных звеньев развития патологического процесса: СРО, локального гемостаза и иммунной системы организма [18].

По данным отечественных авторов, усиление интенсивности СРО и выработки СР при внутриглазном кровоизлиянии определяются объемом излившейся крови и ее локализацией, реактивностью организма, наличием общесоматической патологии, возрастом пациента и видом применяемой терапии [14, 18].

При выходе кровяного сгустка в витреальную полость происходит активация процессов СРО по типу цепных реакций с самоускорением, в результате которых в большом количестве образуются СР, повреждающие клеточные мембраны. Повреждение мембран эритроцитов приводит к их разрушению, распаду гемоглобина и накоплению ионов железа. В витреальном содержимом в высоких концентрациях присутствует перекись водорода, которая является естественным метаболитом клеток лейкоцитарного ряда (макрофагов, нейтрофилов), мигрирующих к патологическому очагу. При взаимодействии ионов желе-

за с перекисью водорода образуются СР, в частности, гидроксильный, который еще больше ускоряет процессы СРО и оказывает повреждающее действие на окружающие ткани, особенно на сетчатку [4].

После кровоизлияния в витреальную полость развитие СРО происходит сначала в местах скопления крови, после чего активные формы кислорода приводят к усилению образования СР во всем СТ. При преретинальном расположении крови отмечается наиболее быстрое накопление СР [4].

Процесс распада излившейся крови сопровождается резким увеличением потребления кислорода и усугублением гипоксии. Развитие метаболического ацидоза и гипоксии приводит к уменьшению количества бикарбоната и изменению нормальной буферной системы СТ. Под влиянием нарушения состава среды в СТ происходит изменение структуры протеинов, активируется переход фибрина-мономера в фибрин-полимер, происходит разрастание соединительной ткани, развивается фиброз [18, 19].

При возникновении внутриглазного кровоизлияния усиление процессов СРО наблюдается не только в СТ, но и в сетчатке, особенно в рецепторном слое и пигментном эпителии. Отсутствие прямого контакта СТ с сетчаткой приводит к изоляции антиоксидантной системы СТ от сетчатки, и ускоренному ее повреждению [15]. В развитии процессов окислительного стресса на уровне сетчатки ведущее значение придают реакции превращения гемоглобина в метгемоглобин. Метгемоглобин способен активировать СРО с разрушением клеточных мембран сетчатки как непосредственно, так и путем высвобождения ионов железа [34].

В исходе внутриглазного кровоизлияния последовательно развиваются два типа помутнений. Ранний вид образуется на 7–10 день и состоит в основном из фибрина, эритроцитов и макрофагов, при этом хорошо поддается консервативной терапии. Поздний тип помутнений формируется в среднем через 1 месяц, состоит из фибробластов и волокон коллагена, консервативная терапия при этом неэффективна [12, 13].

Болезнь Илза – заболевание, характеризующееся развитием рецидивирующих кровоизлияний в СТ, которое вызывается кровотечением из патологически измененных сосудов сетчатки. Многие авторы связывают болезнь Илза с туберкулезным процессом, эндокринными расстройствами, вирусными инфекциями, токсоплазмозом. В исследовании Sulochana KN. с соавт. [43] сравнивались биохимические показатели СТ (ТБК-активные продукты, глутатион, СОД, ГПО), полученные при проведении

витрэктомии у пациентов с болезнью Илза, и при сахарном диабете. При болезни Илза наблюдалось повышение ТБК-активных продуктов в 6 раз по сравнению с диабетическим гемофтальмом на фоне снижения активности СОД на 95,9% и ГПО на 84,2%. Достоверная разница в биохимических показателях объяснялась авторами сочетанием процессов воспаления, повреждения и неоваскуляризации сетчатки у пациентов с болезнью Илза и обосновывало дополнительное проведение антиоксидантной терапии, в частности, витамином Е и С [43].

В работах О.Н. Воскресенского [2] и А.И. Журавлева [6] были определены основные критерии заболеваний, связанных с активацией СРО: повышенное содержание в тканях и биологических жидкостях СР и продуктов СРО; снижение содержания естественных антиоксидантов; наличие характерных клинических признаков – преобладание дистрофических процессов над регенеративными, снижение скорости роста и преждевременное старение, сниженная гемолитическая устойчивость эритроцитов; возможность моделирования патологии в эксперименте под воздействием СР, выраженный лечебный и профилактический эффект применения препаратов антиоксидантного действия [2, 6].

Наличие одного или нескольких из перечисленных критериев характерно практически для всех основных видов витреоретинальной патологии. Однако невозможность в чистом виде исследовать патологический процесс, поскольку отсутствуют прямые способы регистрации СР, создает для подобной классификации нозологий определенные трудности. Усиление деструктивных процессов в результате развития окислительного стресса может явиться патогенетическим фактором заболевания, но не обязательно лежит в основе его возникновения. Вместе с тем общность патологических проявлений окислительного стресса при различных болезнях может быть причиной их сочетания: например, диабет часто сопровождается атеросклеротическим поражением сосудов. Из этого следует, что при разных заболеваниях требуется проведение единой антиоксидантной терапии, направленной против деструктивных явлений активации СРО.

Список литературы

1. Бабиджаев М.А. О роли перекисного окисления липидов хрусталика в развитии катаракты у человека // Глаукома. – М., 1984. – С. 27–31.
2. Воскресенский О.Н., Жутаев И.А., Бобырев В.Н., Безуглый Ю.В. Антиоксидантная система, онтогенез и старение // Вопр. мед. химии. – 1982. – № 1. – С. 14–27.
3. Гаджиев Р.В. о глы. Влияние некоторых интраокулярных факторов и перекисного окисления липидов на течение диабетической ретинопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 18 с.

4. Гаджиева М.Н., Эфендиев Н.М., Джафаров А.И. Механизм усиления перекисного окисления липидов стекловидного тела при внутриглазных кровоизлияниях // Новое в диагностике и лечении глазных заболеваний: сб. научных трудов. – Баку. – 1991. – С. 92–100.
5. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. – М., 1995. – С. 1–156.
6. Журавлев А.И., Пантюшенко В.Т. Свободнорадикальная биология. – М., 1989. – 123 с.
7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. – М., 2001. – 315 с.
8. Махмутова Т.И. Оценка иммунных и биохимических факторов в патогенезе тромбозов ретинальных вен и эффективность эндоваскулярной лазерной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 23 с.
9. Миронова Э.М. Роль пигментного эпителия и взаимодействующих с ним структур в патогенезе глазных заболеваний: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1990. – 32 с.
10. Моисеева Н.Н. Нарушение окислительно-восстановительных процессов в структурах глаза при его патологии и стрессовых состояниях // Офтальмологический журнал. – 1988. – № 6. – С. 364–368.
11. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов // Клиническая фармакология. Избранные лекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 602 с.
12. Эффективность антиоксидантного препарата «Гистохром» в лечении гемофтальмов при гипертонической болезни и сахарном диабете / Г.С. Полунина, И.А. Макаров, Ю.К. Ширшиков и др. // Вестник офтальмологии. – 2000. – № 2. – С. 19–20.
13. Рапис Е.Г. Патологическая анатомия и патогенез гемофтальма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1984. – 32 с.
14. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе развития травматического гемофтальма / А.Д. Ромашенко, Р.А. Гундорова, Б.С. Касавина и др. // Вестник офтальмологии. – 1981. – № 2. – С. 51–53.
15. Антиоксидантная защита сетчатки при экспериментальном гемофтальме у кроликов / Х.П. Тахиди, С.А. Метаев, Р.Р. Кагиров и др. // Офтальмохирургия. – 2003. – № 2. – С. 14–16.
16. Шаимова В.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при заболеваниях глаз // Вестник офтальмологии. – 2002. – Т. 118. – № 3. – С. 56–57.
17. Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. – М., 2001. – С. 394–399.
18. Эфендиев Н.М. Оглы. Роль перекисного окисления липидов в структурно-функциональных нарушениях стекловидного тела при экспериментальном внутриглазном кровоизлиянии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 50 с.
19. Коррекция перекисного окисления липидов стекловидного тела при кровоизлияниях / Н.М. Эфендиев, А.И. Джафаров, И.А. Заргали и др. // Вестник офтальмологии. – 1988. – Т. 104. – № 3. – С. 67–69.
20. Andoh T., Chock P.B., Chiuen C.C. Role of Nitric Oxide, cGMP, and New Protein Expression // *Ann. N. Y. Acad. Scien.* – 2002. – 962. – P. 1–7.
21. Attala L., Fernandez M.A., Rao N.A. Immunohistochemical localization of catalase in ocular tissue // *Curr. Eye Res.* – 1987. – Vol.6. – P. 1181–1187.
22. Barcellos-Hoff M.H., Dix T.A. Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1 // *Molecular Endocrinol.* – Vol.10. – P. 1077–1083.
23. Beatty S., Boulton M., Henson D. et al. Macular pigment and age related macular degeneration // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 83(7). – P. 867–877.
24. Becquet F., Courtois Y., Goureau O. Nitric oxide decreases in vitro phagocytosis of photoreceptor outer segments by bovine retinal pigmented epithelial cells // *J. Cell Physiol.* – 1994, May; 159(2):256–62.
25. Chattopadhyay D., Akiba J., Ueno N., Chakrabarti B. Metal ion catalyzed liquefaction of vitreous by ascorbic acid: role of radicals and radical ions // *Ophthalmic Res.* – 1992; 24(1):1–7.
26. Diederer R.M., La Heij E.C., Deutz N.E., Kessels A.G., van Eijk H.M., Hendrikse F. Increased nitric oxide (NO) pathway metabolites in the vitreous fluid of patients with rhegmatogenous retinal detachment or diabetic traction retinal detachment // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2006, Jun; 244(6):683–8.
27. Hiramoto K., Ohkawa T., Oikawa N. et al. Is nitric oxide (NO) an antioxidant or prooxidant for lipid peroxidation? // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2003. – Sep. – 51(9). – P. 1046–1050.
28. Hofmann H., Schmut O. The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate // *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* – 1980;214(3):181–5.
29. Ito T., Nakano M., Yamamoto Y. et al. Hemoglobin-induced lipid peroxidation in the retina: a possible mechanism for macular degeneration. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1995. – Feb. – 316(2). – P. 864–872.
30. Jamaguchi K., Hayasaka S., Hara S., Shiono T., Mizuno K. Lysosomal enzyme activities in ocular tissue and adnexa of rabbits // *Ophthalmol. Res.* – 1989. – Vol. 21. – № 3. – P. 187–190.
31. Koliakos G.G., Konstas A.G., Schlotzer-Schrehardt U. et al. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87(3). – P. 353–356.
32. Konerirajapuram N.S., Coral K., Punitham R., Sharma T., Kasinathan N., Sivaramakrishnan R. Trace elements iron, copper and zinc in vitreous of patients with various vitreoretinal diseases // *Indian J. Ophthalmol.* 2004 Jun;52(2):145–8.
33. Liles M.R., Newsome D.A., Oliver P.D. Antioxidant enzymes in the aging human retinal pigment epithelium // *Archives of Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 109. – № 9. – P. 503–512.
34. Lock R., Dahlgren C. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. Immunol.* – 1998. – Vol. 96, № 3. – P. 299–306.
35. Marklung S.Z. Oxygen toxicity and protective systems // *J. Toxicol.* – 1985. – Vol. 23. – № 4. – P. 289–298.
36. Michiels C., Remacle J. // *Eur. J. Biochem.* – 1988. – Vol. 177, № 5. – P. 435–441.
37. Milibák T. Role of the vitreous body in vitreoretinal diseases // *Orv Hetil.* – 2003, Jan. 12;144(2):51–7.
38. Rao N.A., Romero J.L., Fernandez M.A. et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 104, № 11. – P. 1369–1371.
39. Rao N.A., Thaete L.G., Delmage J.M., Sevastian A. Superoxide dismutase in ocular structures // *Invest. Ophthalmol. & Visual Science.* – 1994. – Vol. 26. – P. 1778–1781.
40. Robb S.J., Connor J.R. Nitric Oxide Protects Astrocytes from Oxidative Stress // *Ann. N. Y. Acad. Scien.* – 2002. – Vol. 962. – P. 93–102.
41. Sommerburg O., Keunen J. E., Bird A. C. et al. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82(8). – P. 907–910.
42. Stitt A., Gardiner T.A., Anderson N.L., Canning P., Frizzell N., Duffy N., Boyle C., Januszewski A.S., Chachich M., Baynes J.W., Thorpe S.R. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes // *Diabetes* – 2002. – Vol. 51. – P. 2826–2832.
43. Sulochana K.N., Biswas J., Ramakrishnan S. Eales' disease: increased oxidation and peroxidation products of membrane constituents chiefly lipids and decreased antioxidant enzymes and reduced glutathione in vitreous // *Curr. Eye Res.* – 1999, Sep;19(3):254–9.
44. Totan Y., Cekic O., Borazan M. et al. Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age related macular degeneration // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85. – P. 1426–1428.
45. Vanasbeck B.S. Involvement of oxygen radicals and blood cells in the pathogenesis of ARDS by endotoxin and hyperoxia // *Appl. Cardiopolm. and Pathophysiol.* – 1991. – Vol.4. – P. 127–138.
46. Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration // *Archives of Ophthalmology* – 2004. – Vol. 122. № 4. – P. 598–614.

References

1. Babidzhaev M.A. O roli perekisnogo oksilenija lipidov hrustalika v razvitanii katarakty u cheloveka // *Glaukoma*. M., 1984. pp. 27–31.
2. Voskresenskij O.N., Zhutaev I.A., Bobyrev V.N., Bezuglyj Ju.V. Antioksidantnaja sistema, ontogenez i starenie // *Vopr. med. himii*. 1982. no. 1. pp. 14–27.
3. Gadzhiev R.V. ogly. Vlijanie nekotoryh intraokuljarnyh faktorov i perekisnogo oksilenija lipidov na technie diabetichest-

- eskoj retinopatii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 1992. 18 p.
4. Gadzhieva M.N., Jefendiev N.M., Dzhaifarov A.I. Mehanizm usilenija perekisnogo okislenija lipidov steklovidnogo tela pri vnutriglaznyh krovoizlijaniyah // Novoe v diagnostike i lechenii glaznyh zabolevanij: Sb. nauchnyh trudov. Baku. 1991. pp. 92–100.
 5. Djumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologii CNS. M., 1995. pp. 1–156.
 6. Zhuravlev A.I., Pantjushenko V.T. Svobodnoradikal'naja biologija. M., 1989. 123 p.
 7. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. Okislitel'nyj stress. M., 2001. 315 p.
 8. Mahmutova T.I. Ocenka immunnih i biohimicheskikh faktorov v patogeneze trombozov retinal'nyh ven i jeffektivnost' jendovaskuljarnoj lazernoj terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 1995. 23 p.
 9. Mironova Je.M. Rol' pigmentnogo jepitelija i vzaimod-ejstvujushhih s nim struktur v patogeneze glaznyh zabolevanij. Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. Moskva, 1990. 32 p.
 10. Moiseeva N.N. Narushenie okislitel'no-vosstanovitel'nyh processov v strukturah glaza pri ego patologii i stressovyh sostojaniyah // Oftal'mologicheskij zhurnal. 1988. no. 6. pp. 364–368.
 11. Okovityj S. V. Klinicheskaja farmakologija antioksidantov // Klinicheskaja farmakologija. Izbrannye lekicii. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 602 p.
 12. Polunin G.S., Makarov I.A., Shirshikov Ju.K. i dr. Jеffektivnost' antioksidantnogo preparata «Gistohrom» v lechenii gemofal'mov pri gipertonicheskoj bolezni i saharnom diabete // Vestnik oftal'mologii. 2000. no. 2. pp. 19–20.
 13. Rapis E.G. Patologicheskaja anatomija i patogeneze gemofal'ma. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Novosibirsk, 1984. 32 p.
 14. Romashhenko A.D., Gundorova R.A., Kasavina B.S. i dr. Rol' perekisnogo okislenija lipidov v patogeneze razvitiya travmaticheskogo gemofal'ma // Vestnik oftal'mologii. 1981. no. 2. pp. 51–53.
 15. Tahchidi H.P., Metaev S.A., Kagirow R.R. i dr. Antioksidantnaja zashhita setchatki pri jeksperimental'nom gemofal'me u krolikov // Oftal'mohirurgija. 2003. no. 2. pp. 14–16.
 16. Shaimova V.A. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaja zashhita pri zabolevanijah glaz // Vestnik oftal'mologii. 2002. T. 118. no. 3. pp. 56–57.
 17. Shamshinova A.M. Nasledstvennye i vrozhdennye zabolevanija setchatki i zritel'nogo nerva. M., 2001. pp. 394–399.
 18. Jefendiev N.M. ogly. Rol' perekisnogo okislenija lipidov v strukturno-funkcional'nyh narushenijah steklovidnogo tela pri jeksperimental'nom vnutriglaznom krovoizlijanii. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Moskva, 1992. 50 p.
 19. Jefendiev N.M., Dzhaifarov A.I., Zargali I.A. i dr. Korrekcija perekisnogo okislenija lipidov steklovidnogo tela pri krovoizlijaniyah // Vestnik oftal'mologii. 1988. Tom 104. no. 3. pp. 67–69.
 20. Andoh T., Chock P.B., Chiuen C.C. Role of Nitric Oxide, cGMP, and New Protein Expression // Ann. N. Y. Acad. Scien. 2002. 962. pp. 1–7.
 21. Attala L., Fernandez M.A., Rao N.A. Immunohistochemical localization of catalase in ocular tissue // Curr. Eye Res. 1987. Vol. 6. pp. 1181–1187.
 22. Barcellos-Hoff M.H., Dix T.A. Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1 // Molecular Endocrinol. Vol. 10. pp. 1077–1083.
 23. Beatty S., Boulton M., Henson D. et al. Macular pigment and age related macular degeneration // Brit. J. Ophthalmol. 1999. Vol. 83(7). pp. 867–877.
 24. Becquet F., Courtois Y., Goureau O. Nitric oxide decreases in vitro phagocytosis of photoreceptor outer segments by bovine retinal pigmented epithelial cells // J. Cell Physiol. 1994, May; 159(2):256–62.
 25. Chattopadhyay D., Akiba J., Ueno N., Chakrabarti B. Metal ion catalyzed liquefaction of vitreous by ascorbic acid: role of radicals and radical ions // Ophthalmic Res. 1992; 24(1):1–7.
 26. Diederer R.M., La Heij E.C., Deutz N.E., Kessels A.G., van Eijk H.M., Hendrikse F. Increased nitric oxide (NO) pathway metabolites in the vitreous fluid of patients with rhegmatogenous retinal detachment or diabetic traction retinal detachment // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006, Jun; 244(6):683–8.
 27. Hiramoto K., Ohkawa T., Oikawa N. et al. Is nitric oxide (NO) an antioxidant or prooxidant for lipid peroxidation? // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 2003. Sep. 51(9). pp. 1046–1050.
 28. Hofmann H., Schmut O. The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate // Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 1980;214(3):181–5.
 29. Ito T., Nakano M., Yamamoto Y. et al. Hemoglobin-induced lipid peroxidation in the retina: a possible mechanism for macular degeneration. // Arch. Biochem. Biophys. 1995. Feb. 316(2). pp. 864–872.
 30. Jamaguchi K., Hayasaka S., Hara S., Shiono T., Mizuno K. Lysosomal enzyme activities in ocular tissue and adnexa of rabbits // Ophthalmol. Res. 1989. Vol. 21. no. 3. pp. 187–190.
 31. Koliakos G.G., Konstas A.G., Schlotzer-Schrehardt U. et al. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome // Brit. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 87(3). pp. 353–356.
 32. Konerirajapuram N.S., Coral K., Punitham R., Sharma T., Kasinathan N., Sivaramakrishnan R. Trace elements iron, copper and zinc in vitreous of patients with various vitreoretinal diseases // Indian J. Ophthalmol. 2004 Jun;52(2):145–8.
 33. Liles M.R., Newsome D.A., Oliver P.D. Antioxidant enzymes in the aging human retinal pigment epithelium // Archives of Ophthalmology. 1991. Vol. 109. no. 9. pp. 503–512.
 34. Lock R., Dahlgren C. // Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. Immunol. –1998. Vol. 96, no. 3. pp. 299–306.
 35. Marklung S.Z. Oxygen toxicity and protective systems // J. Toxicol. 1985. Vol.23. no. 4. pp. 289–298.
 36. Michiels C., Remacle J. // Eur. J. Biochem. 1988. Vol. 177, no. 5. pp. 435–441.
 37. Milibák T. Role of the vitreous body in vitreoretinal diseases // Orv Hetil. 2003, Jan. 12;144(2):51–7.
 38. Rao N.A., Romero J.L., Fernandez M.A. et al. // Arch. Ophthalmol. 1988. Vol. 104, no. 11. pp. 1369–1371.
 39. Rao N.A., Thaete L.G., Delmage J.M., Sevastian A. Superoxide dismutase in ocular structures // Invest. Ophthalmol. & Visual Science. 1994. Vol. 26. pp. 1778–1781.
 40. Robb S.J., Connor J.R. Nitric Oxide Protects Astrocytes from Oxidative Stress // Ann. N.Y. Acad. Scien. 2002. Vol. 962. pp. 93–102.
 41. Sommerburg O., Keunen J.E., Bird A.C. et al. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes // Brit. J. Ophthalmol. 1998. Vol. 82(8). pp. 907–910.
 42. Stitt A., Gardiner T.A., Anderson N.L., Canning P., Frizzell N., Duffy N., Boyle C., Januszewski A.S., Chachich M., Baynes J.W., Thorpe S.R. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes // Diabetes 2002. Vol. 51. pp. 2826–2832.
 43. Sulochana K.N., Biswas J., Ramakrishnan S. Eales' disease: increased oxidation and peroxidation products of membrane constituents chiefly lipids and decreased antioxidant enzymes and reduced glutathione in vitreous // Curr. Eye Res. 1999, Sep;19(3):254–9.
 44. Totan Y., Cekic O., Borazan M. et al. Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age related macular degeneration // Brit. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 85. pp. 1426–1428.
 45. Vanasbeck B.S. Involvement of oxygen radicals and blood cells in the pathogenesis of ARDS by endotoxin and hyperoxia // Appl. Cardiopolm. and Pathophysiol. 1991. Vol. 4. pp. 127–138.
 46. Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration // Archives of Ophthalmology 2004. Vol. 122. no 4. pp. 598–614.

Рецензенты:

Янченко С.В., д.м.н., доцент кафедры глазных болезней, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Туманова А.Л., д.м.н., профессор, академик РАЕ, профессор кафедры «Физиология», Сочинский институт (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Сочи.

Работа поступила в редакцию 31.05.2013.