

*На правах рукописи*

*Корсакова Надежда Витальевна*

**ВЛИЯНИЕ НЕРВНОГО ФАКТОРА НА ФОРМИРОВАНИЕ ВИДА  
ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ У ЧЕЛОВЕКА**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2011

**Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»**

**Научные консультанты:**

доктор биологических наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Сергеева Валентина Ефремовна**  
**Паштаев Николай Петрович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Швалев Вадим Николаевич**  
ФГУ «Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс»

доктор медицинских наук, профессор

**Степанова Ирина Петровна**  
ГОУ ВПО «Смоленская государственная  
медицинская академия»

доктор биологических наук, профессор

**Реутов Валентин Палладиевич**  
Учреждение РАН Институт высшей нервной  
деятельности и нейрофизиологии РАН

**Ведущая организация:**

**ФГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»**

Защита диссертации состоится « » \_\_\_\_\_ 2011 года в ... часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.08 при ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198 ГСП, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198 ГСП, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат биологических наук

**Саврова Ольга Борисовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Настоящее исследование является частью комплексной темы “Гистохимия биогенных аминов в морфофункциональном состоянии органов и тканей в норме и эксперименте” и входит в Координационный план РАМН (номер государственной регистрации 0120.0 851887 от 2008г.).

В последние десятилетия отмечается значительное повышение заболеваемости возрастной катарактой, которую относят к главным причинам слепоты в мире и рассматривают как “медико-социальную проблему государственной важности” (Либман Е.С. и др., 2010; Тахчиди Х.П. и др., 2010). После 80 лет возрастной катарактой страдают практически все. В возрасте старше 60 лет ее начальные признаки отмечаются у 64-68% пациентов. В мире насчитывается около 17 млн. слепых вследствие катаракты (Arnold J., 1998; Kanthan G.L. et al., 2008).

Хирургическое лечение катаракты по-прежнему является основным. Успехи в хирургии катаракты обусловлены постоянно совершенствующейся техникой операции, минимальным количеством осложнений. Без должного внимания остаются фундаментальные вопросы причин и механизмов формирования катаракты. Такая тенденция отягощается отсутствием эффективных консервативных методов профилактики и лечения возрастной катаракты, очевидная необходимость в которых существует в разных странах мира среди пожилых и немобильных пациентов с полипатологией (Бранчевский С.Л. и др., 2010). Так, в ряде развивающихся стран оперируются лишь 10% нуждающихся, в Африке насчитывается более 3 млн. слепых с катарактой, не имеющих финансовых возможностей ее хирургического лечения (Мальцев Э.В. и др., 2002).

Катаракту принято считать заболеванием многофакторным, полиэтиологичным – возрастная, травматическая, лучевая и др., при этом важно отметить, что около 85% случаев заболевания катарактой приходится на счет возрастной (Веселовская З.Ф. и др., 2002; Копалева В.Г., 2008; Hernandez С.М., 2010). Однако перечисленные выше факторы являются лишь разновидностями повреждающих воздействий и условным обозначением изменившихся условий жизнедеятельности организма, в целом, и хрусталика, в частности.

Выделяют два основных вида возрастной катаракты человека – корковая и ядерная. Клинические проявления названных видов возрастной катаракты не имеют большого сходства. Их объединяет лишь время возникновения (возраст старше 60 лет), а также прогрессирующее снижение остроты зрения вследствие постепенной утраты прозрачности хрусталика. Открытия Антуана М.-Ж. и Ж. Давиэля в начале XVIII века послужили основой терминологии – возрастная “корковая” и “ядерная” катаракта. Современной медициной описаны важные морфологические особенности возрастной катаракты, послужившие основанием для нового изменения терминологии и введения понятий “внеклеточная” и “внутриклеточная” катаракта (Хаппе В., 2005), что предполагает существование различных механизмов формирования ее коркового и ядерного видов (Heys K.R. et al., 2008; Chen Y. et al., 2011).

Важное значение гуморальной системы в регуляции функционирования клеток хрусталика подтверждается экспрессией указанными клетками большого количества рецепторов, например,  $H_1$ -гистамино-,  $M_1$ -,  $M_3$ -холино-,  $P_2U$ -,  $P_2Y_2$ -пурино-,  $\alpha_1$ -адренорецепторов, минералокортикоидных, глюкокортикоидных, рецепторов к половым гормонам (эстрогеновых, прогестероновых, андрогеновых), сигнальных рецепторов эпидермального фактора роста и множества других (Duncan G. et al., 2003; Gupta P.D. et al., 2005; Wang L. et al., 2005; и др.).

Известно, что синтез неэндокринными эпителиальными клетками биогенных аминов и экспрессия этими же клетками рецепторов к соответствующим биологически активным веществам свидетельствует о наличии ауто- и паракринных механизмов действия последних. Важной особенностью клеток, синтезирующих биогенные амины, является их высокая пластичность, в том числе фенотипа, проявляющаяся в переключении специфических синтезов при изменении функционального состояния организма (Кветной

И.М., 2005). Мало изученным аспектом гуморальной регуляции функционирования клеток хрусталика остается обеспеченность его биогенными аминами. Изучение их возможной роли особенно актуально, если учесть уже описанную роль биоаминов, например, гистамина, в регуляции транспорта ионов кальция через клеточные мембраны, избыток которого в клетках хрусталика, как известно, способен инициировать развитие коркового вида катаракты (Lorand L., 1985). Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению проблемы патогенеза и лечения возрастной катаракты, возможная роль изменения биоаминного статуса клеток хрусталика остается практически не изученной. Поэтому изучение клеток хрусталика человека в норме и при формировании возрастной катаракты на предмет содержания биогенных аминов (гистамина, катехоламинов, серотонина) и исследование их иммуногистохимического состояния на моноклональные антитела к основным видам тканей организма (нейронспецифическая энолаза, белок S-100, виментин,  $\alpha$ -гладкомышечный актин и панцитокератин) является актуальной недостаточно исследованной задачей современной медицины.

Трофическая функция нервной системы является важнейшим фактором поддержания стабильности тканевой дифференцировки, морфологические аспекты которой в клетках хрусталика при формировании его возрастного помутнения практически не изучены. Значение расстройств нервных регуляторных механизмов в развитии патологии трудно переоценить. Известно, что влияние нервной системы прямо или косвенно распространено на все процессы в организме. Современная медицина уделяет важное внимание изучению возрастных изменений вегетативной нервной системы, что помогло раскрыть важные механизмы формирования многих возрастных заболеваний (Волкова О.В., 1978; Швалев В.Н. и др., 2003; и др.). Учитывая, что механизмы биологической регуляции функций различных органов и систем опосредуются действием нейромедиаторных биогенных аминов, являющихся неотъемлемой частью диффузной нейроэндокринной системы организма (Кветной И.М., 2005), изучение функционального состояния вегетативной нервной системы при формировании возрастной катаракты, исследование особенностей сопутствующей общей соматической и офтальмологической патологии является важным этапом в решении актуальной медицинской проблемы по изучению патогенеза возрастной катаракты у человека.

Ввиду существенной клинической гетерогенности возрастной катаракты человека особенно актуальным для выявления основ патогенеза данного заболевания является проведение сравнительного морфо-функционального исследования в условиях формирования ее коркового и ядерного видов.

Таким образом, учитывая особенности клинического течения разных видов возрастной катаракты, активное участие нейромедиаторных биогенных аминов в функционировании клеток хрусталика и поддержании стабильности их тканевой дифференцировки исследование биоаминного, иммуно-гистохимического профиля клеток хрусталика, функционального состояния вегетативной нервной системы, общего соматического и офтальмологического статуса пациентов в условиях формирования разных видов возрастной катаракты следует рассматривать как важную актуальную задачу для морфологии и практической офтальмологии.

**Цель исследования.** Изучить особенности вегетативной нервной регуляции процесса формирования разных видов возрастной катаракты у человека на основе сравнительного исследования биоаминного и иммуногистохимического профиля клеток хрусталика, функционального состояния вегетативной нервной системы, общего соматического и офтальмологического статуса пациентов и разработать способы ее патогенетической терапии и профилактики.

**Задачи исследования:**

1. Изучить изменение содержания биогенных аминов (гистамина, катехоламинов, серотонина) в клетках хрусталика в норме и при формировании разных видов возрастной катаракты у человека.

2. Исследовать иммуногистохимическое состояние клеток хрусталика при формировании коркового и ядерного вида возрастной катаракты у человека на моноклональные антитела к основным типам тканей организма: нейронспецифическая энолаза, белок S-100, виментин,  $\alpha$ -гладкомышечный актин и панцитокератин.

3. Охарактеризовать сопутствующую общую соматическую и офтальмологическую патологию пациентов с корковым видом возрастной катаракты.

4. Исследовать общее соматической и офтальмологическое состояние пациентов с ядерным видом возрастной катаракты.

5. Определить особенности вегетативной нервной системы, предшествующие формированию у пациентов коркового и ядерного вида возрастной катаракты.

6. Изучить функциональное состояние вегетативной нервной системы пациентов с корковым и ядерным видом возрастной катаракты.

7. Разработать модель экспериментальной катаракты лабораторного животного *in vivo* путем его хирургической десимпатизации.

8. Предложить способ патогенетической терапии и профилактики возрастной катаракты у человека.

**Научная новизна полученных результатов.** Впервые дана качественная и количественная характеристика биоаминного профиля интактного хрусталика человека и хрусталика, пораженного корковым и ядерным видом возрастной катаракты. Показано, что условия биоаминной обеспеченности процессов формирования названных видов возрастной катаракты человека неодинаковы и имеют важные отличия: при формировании коркового вида возрастной катаракты выявлено значительное повышение в хрусталике концентрации гистамина, серотонина и катехоламинов; ядерного вида – значительное нарастание в хрусталике концентрации серотонина и катехоламинов.

Получены новые данные о состоянии иммуногистохимического статуса клеток хрусталика человека при формировании разных видов возрастной катаракты. Показано, что патологическое старение хрусталика человека, проявляющееся его возрастным помутнением, сопровождается явлением трансформации фенотипа клеток хрусталика: развитие коркового и ядерного вида возрастной катаракты зависит от формирования клетками хрусталика различных патологических фенотипов.

Обнаружено, что функциональное состояние вегетативной нервной системы пациентов с разными видами возрастной катаракты имеет важные отличия: формирование коркового вида возрастной катаракты происходит на фоне преобладающих эффектов ее симпатического отдела, ядерного вида – преобладающих парасимпатических эффектов.

Впервые предложена и внедрена в практику экспериментальная модель коркового вида катаракты *in vivo*, основанная на изменении ваго-симпатического баланса вегетативной нервной системы лабораторного животного и позволяющая экспериментальным путем воссоздать гистологические и фенотипические изменения клеток хрусталика, выявленные при формировании возрастной корковой катаракты у человека.

При изучении общего соматического и офтальмологического статуса пациентов с разными видами возрастной катаракты получены новые сведения: пациенты с корковым видом склонны к формированию экссудативных, геморрагических, аллергических и острых воспалительных реакций; пациенты с ядерным видом – к развитию неэкссудативных, ишемических, пролиферативных, неопластических реакций, а также к формированию хронического течения возникшего воспалительного процесса.

Впервые предложен и внедрен в практику клинической медицины способ прогнозирования вида возрастной катаракты человека до момента ее возникновения.

Предложены новые способы терапии и профилактики коркового и ядерного вида возрастной катаракты, позволяющие производить патогенетически обоснованное воздействие на биоаминный статус, фенотип клеток хрусталика путем использования

антагонистов серотониновых рецепторов и блокаторов  $H_1$ -рецепторов гистамина в составе лекарственных форм для местного лечения заболеваний глаз.

**Научно-практическая значимость работы.** Результаты работы расширяют представления о структурно-функциональных характеристиках хрусталика, в том числе в условиях катарактогенеза. Выявленные колебания концентрации гистамина, серотонина и катехоламинов в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека могут быть использованы для дальнейшей разработки комплексной темы РАМН “Гистохимия биогенных аминов в морфофункциональном состоянии органов и тканей в норме и эксперименте” (номер государственной регистрации 0120.0 851887 от 2008г.).

Важными для морфологии, практической офтальмологии и гериатрии, могут оказаться полученные сведения о выявленных отличиях в нейротрофическом контроле процессов формирования возрастной корковой и ядерной катаракты, что свидетельствует о необходимости выработки мер профилактики и терапии возрастной катаракты человека в зависимости от ее конкретного вида.

Кроме того, предложенные методы консервативного лечения и профилактики ядерного, коркового вида возрастной катаракты, а также способ прогнозирования вида возрастной катаракты человека до момента ее возникновения могут способствовать повышению эффективности и снижению затрат государственного финансирования на лечебно-профилактические мероприятия по борьбе с возрастной катарактой.

Большую научно-практическую значимость имеет предложенная модель экспериментальной катаракты лабораторного животного *in vivo*, подтверждающая важность влияний вегетативной нервной системы на формирование вида помутнения хрусталика.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику, используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе кафедры цитологии, эмбриологии и гистологии ФГОУ ВПО “Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова”, кафедры функциональной и лабораторной диагностики ФГОУ ВПО “Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова”, Чебоксарского филиала ФГУ “МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии”, а также в работе научных лабораторий ФГОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет Росздрава” и ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава Филиал “Научно-клинический центр геронтологии”.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Установленное значительное повышение гистамина, катехоламинов, серотонина в клетках хрусталика человека сопровождается формированием коркового вида возрастной катаракты. Увеличение содержания серотонина, катехоламинов и неизменность уровня гистамина приводят к развитию катаракты ядерного вида.

2. Имеет место изменение иммуногистохимического состояния клеток хрусталика человека с корковым видом возрастной катаракты на моноклональные антитела к нейронспецифической энolahе, виментину, белку S-100; у пациентов с ядерным видом – на моноклональные антитела к  $\alpha$ -гладкомышечному актину, панцитокератину.

3. Изменение вагосимпатического баланса вегетативной нервной системы человека с преобладанием симпатических эффектов предшествует формированию коркового вида возрастной катаракты, с преобладанием парасимпатических эффектов – ядерного вида.

4. Применение антагониста серотониновых рецепторов и блокатора  $H_1$ -рецепторов гистамина способствует снижению оптической плотности хрусталика с экспериментальной корковой катарактой; антагониста серотониновых рецепторов – с экспериментальной ядерной катарактой.

**Апробация работы.** Основные научные положения, выводы и результаты диссертации обсуждены на: Международной конференции нейроморфологов “Актуальные проблемы учения о тканях” (Санкт-Петербург, 2006); научно-практической

межрегиональной конференции “Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения” (Ульяновск, 2006); региональной научной студенческой конференции по гуманитарным, естественным и техническим наукам Чувашского государственного университета им. И.Н.Ульянова (Чебоксары, 2006); научно-практической конференции, посвященной 75-летию профессора В.Н. Саперова (Чебоксары, 2006); конференции молодых ученых Белгородского государственного университета “Актуальные вопросы эволюционной, возрастной и экологической морфологии” (Белгород, 2006); Всероссийской конференции “Ерошевские чтения-2007” (Самара, 2007); юбилейной научно-практической конференции “Федоровские чтения-2007” (Москва, 2007); II Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные проблемы офтальмологии – 2007” (Москва, 2007); Всероссийской научной конференции “Новые технологии в офтальмологии” (Чебоксары, 2007); 42-й научно-практической межрегиональной конференции врачей “Модернизация здравоохранения и современные вопросы практической медицины” (Ульяновск, 2007); Общероссийской научно-практической конференции молодых ученых на английском языке “Advances in ophthalmology” (Москва, 2007); региональной научной студенческой конференции по гуманитарным, естественным и техническим наукам Чувашского государственного университета им. И.Н.Ульянова (Чебоксары, 2007); VIII Международном конгрессе “Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации” (Москва, 2007); Конгрессе Международной ассоциации морфологов (Бухара-2008); XIII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубаи, 2008); Всемирном форуме по астме (Дубаи-2008); Всероссийской научной конференции “Морфология в теории и практике” с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения проф. Д.С. Гордон (Чебоксары, 2008); VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Федоровские чтения – 2008” (Москва, 2008); III Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные вопросы офтальмологии” (Москва, 2008); VI Сибирском физиологическом конгрессе (Барнаул, 2008); Общероссийской научно-практической конференции молодых ученых на английском языке “Advances in ophthalmology” (Москва, 2008); II Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной профессору Д.С. Гордон (Чебоксары, 2008); XIV Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубаи, 2009); региональной научно-практической конференции “Вопросы клинической и экспериментальной медицины” (Чебоксары, 2009); IV Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные вопросы офтальмологии” (Москва, 2009); IV Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные вопросы офтальмологии” (Москва, 2009); научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения д.м.н., проф. Степанова П.Ф. (Смоленск, 2009).

**Сведения о публикациях.** По теме диссертации опубликовано 56 работ, в том числе в материалах международных, Всероссийских и республиканских научных конференций (из них 13 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК России, одна статья в центральной зарубежной печати, одна глава в зарубежном редактируемом издании).

Издано две монографии. Получено 4 Патента РФ на изобретение:

- “Усовершенствованный способ выявления клеточных структур в хрусталике глаза экспериментальных животных” (№ 2319132 от 24.08.2005г.);
- “Способ прогнозирования вида возрастной катаракты до момента ее возникновения” (№ 2371098 от 22.05.2008 г.);
- “Способ консервативного лечения и профилактики ядерного вида возрастной катаракты” (№ 2411926 от 13.01.2009г.);

– “Способ консервативного лечения и профилактики коркового вида возрастной катаракты” (№ 2418568 от 20.04.2009г.).

Подана заявка на изобретение № 2011101611 (от 18.01.2011г.) “Способ экспериментального моделирования коркового вида катаракты in vivo”.

**Структура и ее объем диссертации.** Диссертация изложена на 334 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 9 разделов с изложением результатов собственных исследований и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 47 рисунками. Список литературы включает 430 источников, в том числе 237 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал исследования.** Работа выполнена согласно государственному плану в период с 2004 по 2011 год на базе научных лабораторий кафедры медицинской биологии ФГОУ ВПО “Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова”, Чебоксарского филиала ФГУ “МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии” и Республиканского центра Министерства Здравоохранения Республики Татарстан “Современные технологии в морфологической диагностике”. Наблюдения проведены на 697 хрусталиках 499 пациентов мужского и женского пола в возрасте 60-70 лет и на 148 хрусталиках 74 экспериментальных животных.

**Методы исследования.** Примененные методы исследования направлены на изучение морфологических и клинических особенностей формирования разных видов возрастной катаракты человека. Описание материала и методов данного исследования представлено следующими разделами (Табл.1):

**раздел А** содержит сведения о морфологических (общегистологических, биоаминных, иммуногистохимических) особенностях формирования коркового и ядерного видов возрастной катаракты у человека;

**раздел В** включает сведения об изучении клинического (общий соматический и офтальмологический статус, функциональное состояние вегетативной нервной системы) состояния пациентов с разными видами возрастной катаракты;

**раздел С** – содержит описание материала и методов, примененных при разработке экспериментальной модели коркового вида катаракты у лабораторного животного in vivo путем изменения тонуса вегетативной нервной системы;

**раздел D** освещает материал и методы экспериментального исследования, примененные при разработке новых патогенетически обоснованных способов консервативного лечения и профилактики возрастной катаракты человека в зависимости от ее конкретного вида.

Таблица 1

Разделы, примененные методы и количественная характеристика исследования

Разделы исследования	Примененные методы исследования	Количество пациентов/ экспериментальных животных (количество исследованных глаз), n
<b>Раздел А.</b> Исследование морфологических особенностей формирования коркового и ядерного видов возрастной катаракты у человека	Общегистологические, люминесцентно-гистохимические, иммуно-гистохимические методы окрашивания	301 (301)
<b>Раздел В.</b> Исследование клинического состояния пациентов с корковым и ядерным видом возрастной катаракты	Методы клинического исследования функционального состояния вегетативной нервной системы пациентов, их общего соматического и местного офтальмологического статуса, ретроспективный анализ данных амбулаторных карт наблюдаемых пациентов	198 (396)
<b>Раздел С.</b> Исследование по разработке экспериментальной модели коркового вида катаракты лабораторных животных in vivo	Метод хирургической десимпатизации, метод биомикроскопии хрусталиков, общегистологические и иммуногистохимические методы окрашивания	28 (56)



<b>Раздел Д.</b> Экспериментальное исследование по разработке нового патогенетически обоснованного способа консервативного лечения и профилактики коркового и ядерного вида катаракты	Метод экспериментального катарактогенеза in vitro (по Краснову М.С., 2005), метод фотометрии хрусталиков, метод биомикроскопии хрусталиков	46 (92)
Контрольные наблюдения во всех разделах исследования		33 (66)
Общее количество пациентов/экспериментальных животных (количество исследованных глаз), n		573 (845)

**Раздел А.** Материал для морфологического исследования катарактально измененных хрусталиков человека получен в ходе планового хирургического лечения возрастной катаракты пациентов мужского и женского пола в возрасте 60-70 лет. Контролем послужили 17 хрусталиков, полученных при энуклеации глазных яблок у трупов молодых мужчин 20-30 лет в течение 12 часов с момента гибели в результате несчастного случая. Энуклеация проведена с целью плановой пересадки донорской роговицы.

Исследуемый материал распределен на три группы: 1-я группа (группа контроля) – 17 интактных хрусталиков; 2-я группа – 114 хрусталиков, пораженных возрастной корковой катарактой; 3-я группа – 170 хрусталика, пораженные возрастной ядерной катарактой.

Криостатные и парафиновые сагитальные срезы хрусталика толщиной 15 мкм обработаны следующими методами:

1. **Окраска гематоксилином-эозином** применена в качестве общегистологической окраски хрусталика (Ромейс Б., 1954).

2. С целью идентификации гистаминсодержащих структур свежие криостатные срезы хрусталика обработаны **люминесцентно-гистохимическим методом Кросса, Эвена, Роста** (Cross S.A. et al., 1971).

3. **Люминесцентно-гистохимический метод Фалька – Хилларпа** (Falk B., 1965; Falk B. et al., 1962) в модификации Е.М. Крохиной (Крохина Е.М., 1967) для избирательного выявления структур хрусталика, содержащих катехоламины и серотонин.

4. Количественные концентрации биогенных аминов в различных структурах хрусталика определены с помощью **цитоспектрофлуориметрии** (Карнаухов В.Н., 1978).

5. **Комплекс иммуногистохимических реакций** с моноклональными антителами к: нейронспецифической эналазе (NSE), белку S-100 (S-100), виментину (Vim), панцитокератину (EMA) и  $\alpha$ -гладкомышечному актину ( $\alpha$ -SMA).

**Раздел В.** В ходе первичной офтальмологической диагностики и ретроспективного анализа данных амбулаторных карт 198 пациентов мужского и женского пола старше 60 лет проведено сплошное статистическое клиническое исследование. Исследуемые пациенты разделены на две группы: группа А – пациенты, страдающие возрастной корковой катарактой (78 человек); группа В – пациенты, страдающие возрастной ядерной катарактой (120 человек). Указанные клинические группы пациентов изучены следующим методом офтальмологической и общей клинической диагностики (Шамшинова А.М. и др., 1999; Копаева В.Г., 2008):

6. **Метод визометрии** с целью определения уровня остроты центрального зрения пациента при помощи стандартной таблицы опто типов Головина – Сивцева.

7. **Метод биомикроскопии переднего отдела глаза** с целью идентификации вида возрастной катаракты при помощи щелевой лампы ЩЛ-3Г-06.

8. **Метод офтальмоскопии** с помощью прямого электрического офтальмоскопа Heine S-200 для обнаружения сопутствующих патологических изменений заднего отрезка глазного яблока (сетчатка, хориоидея, диск зрительного нерва).

9. **Метод контактной тонометрии** с целью определения уровня внутриглазного давления пациента при помощи аппланационного тонометра Маклакова.

10. **Проба с реактивной гиперемией на коже предплечья** с целью определения степени влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы организма.

11. **Измерение уровня артериального давления и определение частоты сердечных сокращений** с целью определения типа гемодинамики организма и расчета вегетативного индекса Кердо по формуле:  $\text{индекс Кердо} = (1 - D/p) \times 100$ , где D – уровень диастолического давления, p – частота сердечных сокращений в минуту.

**Раздел С.** С целью проверки и подтверждения важности вскрытых патогенетических влияний вегетативной нервной системы организма на вид формирующегося помутнения хрусталика предложена экспериментальная модель коркового вида катаракты лабораторного животного *in vivo* путем изменения тонуса ее симпатического отдела.

Исследование проведено на 20 беспородных лабораторных кроликах массой 1800-2200г, которым под общей анестезией произведена двусторонняя экстирпация верхнего шейного симпатического ганглия (*ganglion cervical superius*) хирургическим путем. Группа контроля представлена из 8 интактных беспородных кроликов, которым под общей анестезией нанесена аналогичная хирургическая травма без проведения двусторонней симпатэктомии верхнего шейного симпатического ганглия. С целью общей анестезии внутримышечно применены: рометар по 0,35 мл дважды с интервалом 10 мин, спустя 10 мин дополнительно вводят 0,1 мл золетил-100. Условия содержания кроликов контрольной и экспериментальной группы одинаковы.

Материалом исследования служил хрусталик кроликов, извлеченный интракапсулярно при энуклеации глазного яблока под общим наркозом через 12-14 месяцев с момента постановки эксперимента. Материал исследования изучен при помощи метода биомикроскопии переднего отрезка глаза с целью идентификации вида экспериментальной катаракты кроликов, окраски гематоксилином-эозином, комплекса иммуногистохимических реакций с моноклональными антителами к нейронспецифической эналазе (NSE), белку S-100 (S-100), виментину (Vim), панцитокератину (EMA) и  $\alpha$ -гладкомышечному актину ( $\alpha$ -SMA).

**Раздел D.** С целью разработки нового способа терапии и профилактики возрастной катаракты человека проведено экспериментальное исследование 92 интактных хрусталиков, извлеченных интракапсулярно при энуклеации глазного яблока под глубоким внутривентральным наркозом у 46 лабораторных белых беспородных крыс массой 120-160г, в одно и то же время суток (с 9 до 11 часов). Для внутривентрального введения использована смесь: Rompum (Xylazinehydrochlorid) 2%: 235  $\mu$ l, Ketamin 50mg/ml: 2656  $\mu$ l, NaCl 0,9%: 22109 $\mu$ l; на крысу весом 100г вводится 500  $\mu$ l данного раствора.

Влияние *in vitro* на прозрачность и оптическую плотность хрусталиков антикатарактальных глазных капель “Квинакс”, “Офтан-Катахром”, а также лекарственных веществ с предполагаемым антикатарактальным эффектом, изучено следующими методами лабораторной и клинической диагностики: метод биомикроскопии интракапсулярно извлеченных хрусталиков с целью идентификации вида экспериментальной катаракты;

12. **Метод экспериментального катарактогенеза** интракапсулярно извлеченных хрусталиков с применением катарактогенных агентов – кальция хлорид и перекись водорода (Краснов М.С. и др., 2005).

13. **Метод фотометрии** с помощью прибора КФК-3 для количественного измерения оптической плотности интракапсулярно извлеченных хрусталиков.

14. Математический **анализ результатов** морфологического, клинического и экспериментального разделов исследования с **последующей статистической обработкой** полученных сведений. Полученные цифровые данные обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Office (Word и Excel) (Автандилов Г.Г., 1996; Каркищенко Н.Н., 2004).

Все действия, предусматривавшие контакт с лабораторными животными, осуществлены с учетом требований “Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных” согласно Приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977г. (Каркищенко Н.Н., 2004) и в соответствии с “Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях” от 18.12.1986г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Общие морфологические изменения хрусталика при формировании разных видов возрастной катаракты у человека*

При окраске гематоксилином-эозином сагиттальных парафиновых срезов катарактально измененных хрусталиков человека обнаружены основные морфологические отличия коркового и ядерного видов возрастной катаракты человека.

При *корковом виде* возрастной катаракты, как известно, определяется отчетливая гидратация коркового отдела хрусталика, диссоциация хрусталиковых клеток-волокон, клиновидные пространства, заполненные детритом и вакуолями, кроме того, на границе коркового и ядерного отделов сформирована зона интенсивной вакуолизации. Ядерный отдел хрусталика сдавлен оводненными корковыми массами, но не имеет структурных отклонений от нормы.

При формировании *ядерного вида* возрастной катаракты общегистологическая окраска срезов гематоксалин-эозином выявляет в области ядра хрусталика скопление однородного, гомогенного материала, который увеличивает его в объеме, что приводит к сдавлению неизмененного коркового слоя.

Клинические проявления коркового и ядерного видов возрастной катаракты не имеют большого сходства. Интерес представляет большое число важных отличий, к которым можно отнести – первоначальную локализацию помутнения (в корковом или ядерном отделе хрусталика), наличие или отсутствие признаков гидратации хрусталика (формирование водяных щелей, вакуолей или уплотнение хрусталика без признаков оводнения), различный цвет помутнения (серый или бурый, соответственно).

Патологическая морфология *коркового вида* возрастной катаракты характеризуется появлением в области коры хрусталика водяных щелей, диссоциацией коры скапливающейся во внеклеточном пространстве влагой. Далее происходит помутнение радиальных водяных щелей и формирование более крупных спицеобразных и клиновидных помутнений, которые постепенно продвигаются в направлении передней и задней капсулы хрусталика, а на стадии зрелой корковой катаракты помутнению подвергается вся кора, приобретая серовато-белый цвет (“серая” катаракта). В редких случаях при перезревании катаракты вследствие лизиса мутных разжиженных корковых масс и ядра хрусталика может происходить ее самопроизвольное рассасывание (Морганьева катаракта). Такой исход характерен только для коркового вида возрастной катаракты (Бочкарева А.А., 1987).

При формировании *ядерного вида* возрастной катаракты первоначальные помутнения появляются во внутреннем эмбриональном ядре хрусталика, распространяясь затем на все отделы взрослого ядра. Помутнение имеет красноватый или буровато-коричневый цвет (“бурая” катаракта), носит гомогенный характер и расположено диффузно (Пучковская Н.А. и др., 1990). При перезревании возрастной ядерной катаракты наблюдается чрезмерное уплотнение всего вещества хрусталика, образуется “твердая”, “бурая” катаракта. Превалирование уплотнения волокон над их распадом отличает ядерную возрастную катаракту от корковой (Бочкарева А.А., 1987). Исследование ультраструктурных нарушений хрусталика с ядерной катарактой у пожилых пациентов выявило формирование областей его “глобулярной дегенерации” (Gilliland K.O. et al., 2001), которые состоят из сферических белковых глобул (multilamellar bodies, MLBs) диаметром от

1 до 20 мкм, покрытых двухслойной липидной мембраной, способных уменьшать светопропускание на 65% (Gilliland K.O. et al., 2004). Важно отметить, что описанные патологические изменения хрусталика не описаны у пациентов с корковым видом возрастной катаракты (Costello M.J. et al., 1992; Freel C.D. et al., 2002).

Важные патогенетические отличия возрастной корковой и ядерной катаракты подтверждены многими экспериментальными моделями катарактогенеза (Краснов М.С. и др., 2005; Lorand L. et al., 1985; Freel C.D. et al., 2003).

Таким образом, приведенные выше данные о существовании важных морфологических отличий процессов формирования коркового и ядерного видов возрастной катаракты свидетельствуют, что воздействие на хрусталик человека такого причинного фактора, как возраст, может быть реализовано через совершенно разные патогенетические механизмы, приводящие в дальнейшем к формированию определенного вида возрастной катаракты.

### ***Биоаминный профиль хрусталика при формировании разных видов возрастной катаракты у человека***

При люминесцентной микроскопии срезов интактных хрусталиков, обработанных парами ортофталевого альдегида по методу Кросса (Cross S.A. et al., 1971), хорошо визуализируется ядро хрусталика, люминесценция его выражена интенсивно, имеет изумрудно-зеленый цвет и длительное время не угасает. Свечение ядра интактного хрусталика определено по фоновому свечению его центральных отделов, значение которого по данным спектрофлуориметрии в среднем составляет  $0,0595 \pm 0,0014$  mv. Свечение в данной области охарактеризовано как самое интенсивное и яркое на срезе. В области коры интактного хрусталика люминесценция менее выражена, также имеет изумрудно-зеленый цвет, угасает значительно быстрее, определена по фоновому свечению цитоплазмы клеток-волокон хрусталика, формирующих его кору, и составляет в среднем  $0,0511 \pm 0,0024$  mv. Клеточные мембраны волокон хрусталика не выявляются.

При возрастной *корковой катаракте* уровень гистамина подвержен значительным изменениям. По данным спектрофлуориметрии, концентрация гистамина в области коры хрусталика возрастает на 42,9%, что составляет в среднем  $0,073 \pm 0,0029$  mv ( $P < 0,05$ ). Интенсивность люминесценции коркового и ядерного отделов значительно усиливается, приобретает желто-зеленый оттенок, и длительное время не угасает. Цитомембраны не выявляются. Свечение в области ядра хрусталика самое интенсивное, яркое на срезе ( $0,0899 \pm 0,0028$  mv,  $P < 0,05$ ) и на 51% превышает уровень гистамина в ядре интактного хрусталика.

В условиях формирования возрастной *ядерной катаракты* люминесценция срезов хрусталика выражена умеренно, имеет изумрудно-зеленый цвет, интенсивность свечения коркового и ядерного отделов хрусталика практически одинакова. В области коры хрусталика концентрация гистамина практически неотличима от показателей нормы  $0,0525 \pm 0,0041$  mv ( $P < 0,01$ ), уровень гистамина увеличился лишь на 2,7%. В области ядра хрусталика отмечено увеличение концентрации гистамина на 7% и составило  $0,0637 \pm 0,0034$  mv ( $P < 0,05$ ).

Люминесценция интактного хрусталика, окрашенного по методу Фалька-Хилларпа (Falk V., 1962) выражена умеренно, имеет изумрудно-зеленый цвет. Визуально интенсивность люминесценции ядра хрусталика преобладает над свечением его коры. По данным спектрофлуориметрии, уровень катехоламинов в корковом и ядерном отделах интактного хрусталика практически одинаков ( $0,008 \pm 0,0005$  mv и  $0,0077 \pm 0,0005$  mv, соответственно). Выявлено, что концентрация серотонина в области ядра хрусталика ( $0,0238 \pm 0,0019$  mv) преобладает над его уровнем в области коры ( $0,0175 \pm 0,0004$  mv).

При формировании возрастной *корковой катаракты* обнаружено повышение в 1,5 раза уровня серотонина в корковом отделе хрусталика до  $0,027 \pm 0,0015$  ( $P < 0,01$ ), в 2,2 раза – в ядерном отделе ( $0,0528 \pm 0,0012$ ,  $P < 0,01$ ), прирост концентрации катехоламинов в

области коры хрусталика на 27,5 % ( $0,0102 \pm 0,00025$ ,  $P < 0,01$ ), в области ядра – на 57,1 % ( $0,0121 \pm 0,0003$ ,  $P < 0,01$ ).

Развитие возрастной *ядерной катаракты* сопровождается значительным, в 3,5 раза повышением концентрации серотонина в области ядра хрусталика ( $0,0833 \pm 0,0022$ ,  $P < 0,01$ ), уровень серотонина в области его коры также повышен значительно – в 3 раза ( $0,053 \pm 0,0015$ ,  $P < 0,01$ ). Концентрация катехоламинов в области ядра хрусталика повышена в 1,9 раза (до  $0,0147 \pm 0,0002$ ,  $P < 0,01$ ), в области его коры – в 1,5 раза ( $0,012 \pm 0,0002$ ,  $P < 0,01$ ).

Сравнительный анализ биоаминного профиля хрусталика человека показал, что при формировании *корковой катаракты* в клетках хрусталика повышены концентрации гистамина на 47%, серотонина – на 93%, катехоламинов – на 42%.

Формирование *ядерной катаракты* происходит на фоне значительного, в 3,3 раза повышения в хрусталике концентрации серотонина, уровень катехоламинов повышен на 70%, концентрация гистамина, практически неотличимая от показателей нормы, возросла лишь 4,9%.

Если концентрацию изученных биоаминов в интактном хрусталике принять за 100%, то условия биоаминной обеспеченности хрусталика, необходимые для формирования разных видов возрастной катаракты могут быть представлены следующим образом:

- для формирования коркового вида катаракты необходимым условием является значительное повышение в хрусталике концентрации гистамина, серотонина и катехоламинов;

- для формирования ядерного вида – значительное повышение концентрации лишь серотонина и катехоламинов, уровень гистамина остается практически не измененным.

При анализе полученных результатов мы исходим из того, что современные сведения, характеризующие роль гистамина в обменных процессах хрусталика, свидетельствуют как о его участии в ходе патологического процесса (Lorand L. et al., 1985), так и о важности свойств гистамина, направленных на участие в процессе клеточного деления (Williams M.R. et al., 2001; Lui P.P. et al., 2003), а также на борьбу с катарактогенезом (Sakaue T. et al., 1992). Проявления, связанные с реализацией физиологических (Marchini G. et al., 2003) и патологических (Giuffre I. et al., 2004) эффектов катехоламинов в тканях глаза также важны и многогранны. Так, введение в стекловидное тело кролика адреналина приводит к развитию экспериментальной корковой катаракты с набуханием, расслоением и распадом клеток-волокон хрусталика (Черикчи Л.Е. и соавт., 1993, 1994). Доказано, что серотонин оказывает стимулирующее влияние на процессы роста и дифференцировки клеток глаза, инициирует важные патологические эффекты – изменение развития амакриновых клеток сетчатки, повышение уровня внутриглазного давления, миоз и сужение кровеносных сосудов глаза (George A. et al., 2005).

Клетки интактного хрусталика имеют очень низкую кальциевую проницаемость, и незначительное превышение нормального уровня кальция инициирует повышение содержания в них кальций-мобилизующих агонистов (гистамин, карбахол, сера и др.), которые поддерживают работу кальциевых каналов. Доказано, что внутриклеточно в хрусталике хранятся агонисты и антагонисты кальциевого входа, система которых обеспечивает сигнальный механизм для предупреждения кальциевой перегрузки хрусталика (Williams MR. et al., 2001). Обнаруженный в люминесцентно-гистохимической части настоящего исследования факт значительного повышения уровня гистамина при формировании возрастной корковой катаракты позволяет предположить, что сбой в работе указанного сигнального механизма имеет важное значение для формирования коркового вида катаракты.

Таким образом, представленные результаты люминесцентно-гистохимического исследования хрусталика человека подтвердили значительную пластичность и важные отличия в обеспеченности нейромедиаторными биогенными аминами процессов формирования коркового и ядерного видов возрастной катаракты и доказали

существование различных патогенетических механизмов формирования разных видов возрастного нейродистрофического процесса в хрусталике человека.

***Иммуногистохимическое исследование клеток хрусталика  
при формировании разных видов возрастной катаракты у человека***

При проведении иммуногистохимических реакций с моноклональными антителами к нейронспецифической энolahе (NSE), белку S-100 (S-100), виментину (Vim), панцитокератину (EMA),  $\alpha$ -гладкомышечному актину ( $\alpha$ -SMA) во всех отделах интактного хрусталика человека специфического окрашивания не обнаружено.

В ходе иммуногистохимической окраски и световой микроскопии парафиновых срезов хрусталиков человека с корковым (42 хрусталика) и ядерным (42 хрусталика) видами возрастной катаракты выявлен ряд важных отличий.

Иммуногистохимически при *корковой катаракте* установлена однотипная, позитивная реакция для антител к белку S-100, Vim и NSE, более выраженная для антител к NSE. Частота выявления иммуно-позитивной реакции клеток коры хрусталика к указанным моноклональным антителам следующая: нейронспецифическая энolahа (NSE) – 97,62%, белок S-100 (S-100) – 92,86%, виментин (Vim) – 88,1% ( $P < 0,01$ ).

Клетки переднего эпителия хрусталика обнаруживают умеренно выраженную положительную окраску к указанным выше моноклональным антителам. В корковом слое хрусталика между набухшими хрусталиковыми клетками-волоконками выявляются щели и клиновидные пространства, заполненные детритом и единичными вакуолями, в области формирования которых обнаруживается наиболее интенсивная реакция для указанных антител.

Кроме того, важно отметить установление интенсивного окрашивания для данных антител, имеющее также внутриклеточную локализацию – в цитоплазме отдельных клеток-волокон в виде равномерно распределенных по всей цитоплазме мелких гранул. На границе коркового и ядерного слоев хрусталика выявлена отчетливая зона интенсивной вакуолизации, в которой обнаружена слабая положительная реакция к NSE, белку S-100 и Vim. В ядерном отделе хрусталика указанные антитела не дают специфического окрашивания.

При иммуногистохимическом окрашивании срезов хрусталиков человека, пораженных возрастной корковой катарактой, с использованием моноклональных антител к  $\alpha$ -SMA и EMA выявлена иммуно-негативная реакция клеток ядра хрусталика в 92,86 и 90,48% случаев, соответственно ( $P < 0,01$ ). Однако, в 7,14% случаев при применении  $\alpha$ -SMA и 9,52% случаев при использовании EMA выявлена слабая положительная окраска в области ядра хрусталика ( $P < 0,01$ ).

Ни в одном случае применения моноклональных антител к  $\alpha$ -SMA и EMA положительное специфическое окрашивание клеток хрусталика в области его коры не было обнаружено.

Иммуногистохимически при формировании возрастной *ядерной катаракты* в области ядра хрусталика выявлена иммуно-позитивная реакция на моноклональные антитела к  $\alpha$ -SMA и EMA в 97,62 и 95,24% случаев, соответственно, которая имеет выраженный очаговый характер ( $P < 0,01$ ). Выявлено, что передние эпителиальные клетки хрусталика и хрусталиковые клетки-волокна, формирующие его корковый слой, не демонстрируют специфического окрашивания к  $\alpha$ -SMA и EMA ни в одном случае.

При использовании моноклональных антител к NSE, белку S-100 и Vim срезы хрусталика в условиях формирования ядерного вида возрастной катаракты проявляют специфическое окрашивание клеток коры хрусталика лишь в 2,38, 4,76 и 7,14% случаев, соответственно ( $P < 0,01$ ). Специфическое окрашивание в области ядра хрусталика к указанным выше моноклональным антителам не выявлено ни в одном случае.

При развитии в хрусталике человека возрастной *корковой катаракты* выявлена выраженная иммуно-позитивная реакция для определенных моноклональных антител

(NSE, белок S-100 и Vim), при этом область возникновения данной специфической реакции очерчена корковым отделом хрусталика.

При формировании возрастной *ядерной катаракты* специфическое окрашивание обнаруживается лишь в области ядра хрусталика, при этом возникновение иммуно-позитивной реакции связано с применением моноклональных антител к  $\alpha$ -SMA и ЕМА.

Современная экспериментальная медицина располагает сведениями, подтверждающими важность сохранения фенотипических черт ткани для неизменности ее функции (Коржевский Д.Э. и др., 2006; Отеллин В.А. и др., 2006).

На материале человеческих хрусталиков в условиях формирования различных видов катаракты выявлены позитивные реакции к vimentin и выдвинуто предположение о трансформации эпителиальных клеток хрусталика при катаракте в мезенхимальные (Synder A. et al., 2002). На культуре клеток хрусталика показано, что воздействие повреждающих факторов инициирует их трансформацию в миофибробласты (Saika S. et al., 2003). Эти исследования затрагивают фундаментальную проблему трансформации фенотипа клеток в различных условиях и демонстрируют изменение клетками хрусталика фенотипических характеристик при его патологии.

Обсуждая результаты иммуногистохимической части настоящего исследования, следует отметить, что интактный хрусталик человека не проявляет специфического окрашивания к примененным моноклональным антителам (NSE, белок S-100, Vim,  $\alpha$ -SMA, ЕМА), а, следовательно, в интактном хрусталике человека отсутствуют иммуногистохимические метки на основные типы тканей организма. Причиной этому, вероятно, является гематофтальмический барьер, наличие которого обеспечивает структурам глазного яблока статус забарьерных. Известно, что формирование возрастных заболеваний органа зрения, в том числе, и возрастной катаракты, сопровождается изменением проницаемости гематофтальмического барьера (Шленская О.В. и др., 2009), нарушение которого тесно взаимосвязано с описанным в настоящем исследовании изменением нейромедиаторного контроля (биоаминный профиль) клетки.

Анализ полученных сведений приводит к заключению о выявлении определенных закономерностей трансформации фенотипа клеток хрусталика, происходящей при его патологическом старении у человека. Для формирования коркового вида возрастной катаракты характерно мезенхимально-нейроэктодермальное направление трансформации фенотипа клеток хрусталика. При этом установлено, что развитие ядерного вида возрастной катаракты сопровождается формированием миоэпителиального направления.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными исследователей, заявлявших о существовании явления трансформации фенотипа клетки под влиянием ряда внешних и внутренних факторов (Synder A. et al., 2002; Variety J. et al., 2003; Saika S. et al., 2003; Demir A.Y. et al., 2004). Чаще упоминается переход эпителиального фенотипа клетки в мезенхимальный, так называемый эпителиально-мезенхимальный переход, который признан фундаментальным процессом, управляющим морфогенезом в многоклеточном организме (Антонова Е.И. и др., 2006; Thierry J.P., 2003).

Тесная связь фенотипа клетки хрусталика и способности выполнять специфические для нее функции имеет важное значение и для практической офтальмологии, так как изменение фенотипических характеристик клеток хрусталика неизбежно связано со структурной реорганизацией этих клеток, а, следовательно, с изменением их оптических свойств, которые клинически при формировании возрастной катаракты проявляются нарушением прозрачности хрусталика.

Таким образом, результаты проведенного иммуногистохимического исследование выявили значительную пластичность фенотипа клеток хрусталика человека в норме и при его возрастном помутнении, свидетельствуя, что формирование определенного вида возрастной катаракты у человека находится в зависимости от изменения клетками хрусталика своих фенотипических характеристик.

**Особенности общего соматического статуса пациентов  
при формировании разных видов возрастной катаракты**

При постановке пробы с реактивной гиперемией на коже предплечья у 64 пациентов из группы с *корковым видом* возрастной катаракты обнаружено проявление преимущественно белого дермографизма (83,2%). При этом у 13 пациентов (16,9%) выявлен смешанный дермографизм и лишь у одного пациента (1,3%) – красный.

При постановке пробы с реактивной гиперемией на коже предплечья в группе пациентов, страдающих возрастной *ядерной катарактой* у 112 обследованных лиц (93%) выявлен красный дермографизм. При этом случаев проявления белого дермографизма не зафиксировано. Смешанный дермографизм в данной группе пациентов обнаружен лишь в 8 клинических случаях (6,6%).

Измерение уровня артериального давления и определение частоты сердечных сокращений с последующим расчетом вегетативного индекса Кердо также выявило отличия в степени выраженности влияний на организм симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Обнаружено, что у пациентов, страдающих возрастной *корковой катарактой*, частота сердечных сокращений (в среднем  $80,63 \pm 1,15$  уд/мин,  $P < 0,05$ ) значительно превышает уровень диастолического давления (в среднем  $78,22 \pm 1,05$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ) вне зависимости от уровня систолического артериального давления. Следовательно, среди пациентов с возрастной корковой катарактой наиболее распространен гиперкинетический тип гемодинамики, а вегетативный индекс Кердо в среднем равен  $2,79 \pm 1,4$  ( $P < 0,05$ ), имея у 65 обследованных (84,5%) положительные значения.

У пациентов с *ядерным помутнением* хрусталика частота сердечных сокращений (в среднем  $71,86 \pm 0,7$  уд/мин,  $P < 0,05$ ) значительно меньше уровня диастолического давления (в среднем  $88,33 \pm 0,85$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ) и также не зависит от уровня систолического артериального давления. Следовательно, для обследованных пациентов с возрастной ядерной катарактой более характерным является гипокинетический тип гемодинамики, а вегетативный индекс Кердо в среднем составляет  $-23,52 \pm 1,28$  ( $P < 0,05$ ), имея при этом у всех 120 пациентов (100%) отрицательные значения.

Пациенты, состоящие на учете по поводу возрастной корковой катаракты, в 11,7 раза чаще страдают истинной гипертонической болезнью, чем пациенты с ядерным видом возрастной катаракты (лишь 5,8% клинических случаев).

Обнаружено, что у пациентов с возрастной ядерной катарактой симптоматическая артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов выявляются, соответственно, в 16 и 1,9 раза чаще, чем у пациентов с корковым видом возрастной катаракты. Стенокардия напряжения в 19,3 раза чаще встречается у пациентов с корковым видом возрастной катаракты, в то время как инфаркт миокарда и атеросклероз аорты в данной клинической группе диагностированы чаще лишь в 1,3 и 1,2 раза, соответственно.

Неврологические заболевания в 1,3 раза чаще сопровождают формирование ядерного вида возрастной катаракты, из них у 0,8% диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения, при этом частота обнаружения дисциркуляторной энцефалопатии существенно не отличается в обеих клинических группах: 1 пациент с корковым видом возрастной катаракты (1,3%) и 2 пациента – с ядерным (1,6%).

Важно отметить неодинаковую частоту выявления патологической неврологической триады симптомов Бернара-Горнера (птоз, миоз и энофтальм), обусловленной расстройством симпатической иннервации. В группе пациентов с возрастной корковой катарактой ни один из симптомов триады синдрома Бернара-Горнера не обнаружен. Однако в группе пациентов, страдающих ядерным видом возрастной катаракты, у 77 обследованных (64%) выявлен унилатеральный синдром Бернара-Горнера.

Патология желудочно-кишечного тракта в 2,4 раза чаще выявлена среди пациентов с ядерным видом возрастной катаракты, среди которой преобладает патология толстого кишечника (4,98%) и желчного пузыря (4,2%). Среди пациентов с возрастной корковой



катарактой чаще обнаружена патология желудка, двенадцатиперстной кишки (3,9%) и поджелудочной железы (2,6%).

Обнаружено, что пациенты, состоящие на учете по поводу возрастной ядерной катаракты, в 3,2 раза чаще страдают хроническими воспалительными заболеваниями различной локализации, при этом пациенты с корковым видом возрастной катаракты страдают данной патологией лишь в 6,5% изученных клинических случаев.

Выявлено, что частота формирования аллергических реакций в 6,1 раз выше среди пациентов с возрастной корковой катарактой.

Заболевания органов дыхания в 1,9 раза чаще встречаются у пациентов с возрастной ядерной катарактой. При этом у пациентов с корковым видом помутнения хрусталика преобладают заболевания аллергической природы (бронхиальная астма), пациенты с ядерным видом возрастной катаракты чаще страдают хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (хронические фарингиты, риносинуситы).

Патология органов мочевыводящей системы у пациентов с возрастной ядерной катарактой встречается в 5,8 раз чаще, чем у пациентов с возрастной корковой катарактой (в 7,5 и 1,3% случаев, соответственно). При этом у пациентов с возрастной ядерной катарактой чаще выявлены хронические воспалительные процессы (пиелонефрит, цистит).

Заболевания опорно-двигательной системы (деформирующий остеоартроз) в 3,3 раза чаще сопутствуют формированию ядерного вида возрастной катаракты.

Эндокринная патология у пациентов с корковым и ядерным видом катаракты выявлена в 7,8 и 12,5% случаев, соответственно. При том, эндокринная патология в 1,6 раза чаще выявлена у пациентов с ядерным видом возрастной катаракты. Частота сопутствующего катаракте сахарного диабета II типа в обеих клинических группах неодинакова. Так, при формировании катаракты по корковому сахарный диабет II типа выявлен лишь в 2,6% клинических случаях (2 пациента), а при формировании катаракты по ядерному типу – в 4,8% случаев (6 пациентов), что в 1,9 раза чаще, чем в первой клинической группе. Среди пациентов с ядерной локализацией помутнения в 3,2 раза чаще обнаружен диффузный многоузловой зоб (5 пациентов) и в 9,6 раза чаще – сарсер различных желез внутренней и внешней секреции (12 пациентов).

В группе пациентов с формирующимся ядерным видом возрастной катаракты у 37 из них (30,7% обследованных) диагностированы доброкачественные и злокачественные новообразования: при этом в 10,8% изученных клинических случаев (13 больных) выявлены доброкачественные новообразования, а в 20% (24 больных) – злокачественные.

Крайне важно отметить, что при изучении частоты и характера сопутствующих злокачественных новообразований, онкологический анамнез пациентов с возрастной ядерной катарактой отягощен в 15,4 раза чаще, чем у пациентов с возрастной корковой катарактой (1,3% обследованных). При этом в 19,2% случаев выявлены и преобладают злокачественные новообразования кожи и слизистых (24 пациента), а множественный характер новообразований описан у 4,2% обследованных (5 пациентов).

Полученные в ходе настоящего исследования сведения демонстрируют наличие важной закономерности между видом формирующейся возрастной катаракты и характером общей соматической патологии данных пациентов.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что начало инволютивных изменений симпатического отдела вегетативной нервной системы человека в норме происходит рано, в среднем в возрасте 35-40 лет. Компенсация этих процессов заключается в нарастании, согласно физиологическому закону Кеннона-Розенблюта, количества адрено-рецепторов в составе тканей организма (Швалев В.Н. и др., 1992, 2003). По мнению О.В. Волковой (1978), симпатическую нервную систему следует рассматривать в том числе как фактор, сдерживающий филогенетически древнюю способность клеток к митотическому размножению. Снятие же регулирующих влияний нервной системы приводит к нарушению скорости процесса дифференцировки, а также к изменению количества включаемых в этот процесс клеток, стремящихся к высоте

специфической дифференцировки. Возможно не завершение и даже изменение процесса дифференцировки. Кроме того, не исключено, что молодая популяция клеток может продуцировать белки, сходные с эмбриональными, и тем самым инициировать появление антигенных белковых структур в различных тканях организма, способных стать важным патогенетическим звеном дистрофического процесса.

В этой связи крайне важно подчеркнуть обнаруженную в данном исследовании неодинаковую частоту развития фиброза и неконтролируемого клеточного роста у пациентов с разными видами возрастной катаракты. Например, у пациентов, страдающих ядерным видом возрастной катаракты, в 3,3 раза чаще диагностирован деформирующий остеоартроз. Кроме того, онкологический анамнез пациентов с возрастной ядерной катарактой отягощен в 15,4 раза чаще, чем у пациентов с возрастной корковой катарактой!

Приведенные сведения согласуются с данными мировой литературы. По данным J.J. Wang et al. (2001), в зависимости от вида возрастной катаракты у пациента коэффициент риска смерти повышается от 6 до 50%.

Следовательно, подтвержденные сведениями мировой литературы результаты настоящего исследования, свидетельствуют о важных отличиях в патогенезе разных видов возрастной катаракты человека и позволяют предложить вид формирующейся возрастной катаракты в качестве доступного маркера характера происходящих в организме пациента патологических процессов. Для офтальмохирурга применение данного маркера расширяет возможности прогнозирования того или иного типа осложнений в раннем до- и послеоперационном периодах при хирургическом лечении конкретного вида катаракты.

Таким образом, результаты данного исследования указывают на преобладание у пациентов с корковым видом возрастной катаракты эффектов симпатического отдела вегетативной нервной системы и связанные с этим особенности системных дистрофических изменений в тканях (склонность к формированию экссудативных, геморрагических, аллергических и острых воспалительных реакций); у пациентов с ядерным видом – преобладание эффектов парасимпатического отдела, инициирующих развитие неэкссудативных, ишемических, пролиферативных, неопластических реакций, а также хронического течения возникшего воспалительного процесса.

### ***Особенности офтальмологического осмотра пациентов с разными видами возрастной катаракты***

Изучение характера и частоты сопутствующих офтальмологических заболеваний позволило выявить важные закономерности при формировании разных видов возрастного помутнения хрусталика у человека.

Среди пациентов, страдающих возрастной *корковой катарактой*, ангиосклероз сетчатки диагностирован у 21 пациента (27,3% клинических случаев).

Крайне высокой (67,6% клинических случаев) можно считать частоту обнаружения у 52 из обследованных пациентов с возрастной корковой катарактой гипертонических изменений глазного дна различных степеней. Гипертоническая ангиопатия сетчатки выявлена у 5 пациентов (6,5%), гипертонический ангиосклероз сетчатки обнаружен у 47 обследованных пациентов (61,1%). Во всех отмеченных выше клинических случаях отмечено формирование характерных для данной патологии симптомов Гвиста, артерио-венозного перекреста Салюса-Гунна, симптомов “медной” и “серебряной” проволоки. В сравнении с возрастной ядерной катарактой, гипертонические изменения сетчатки у этой категории пациентов выявлены в 13,5 раза чаще.

У 35 обследованных (45,5%) при офтальмоскопии обнаружены дистрофические изменения центральных отделов сетчатки по “влажному” типу, что в 10,8 раза чаще, чем при ядерной катаракте. Важно отметить, что дистрофические изменения макулярной области по “сухому” типу, без признаков экссудации выявлены лишь у 3 пациентов (в 3,9% клинических случаев).

Диагноз первичной открытоугольной глаукомы выставлен в 4,9 раза реже, чем у пациентов, страдающих ядерным видом возрастной катаракты. Случаев первичной закрытоугольной глаукомы не выявлено. Подозрение на глаукому среди пациентов с корковым видом катаракты возникло в 6,9 раза реже, чем при ядерном виде. Однако диагноз вторичной факорморфической глаукомы выставлен и подтвержден в 5,2 раза чаще, чем среди пациентов с возрастной ядерной катарактой.

Признаки диабетических изменений глазного дна выявлены лишь у 3 пациентов (3,9%). Важно отметить, что выявленные изменения ограничены локализацией в области сосудистой стенки и характерны для стадии диабетической ангиопатии сетчатки (микроаневризмы в макулярной области, неравномерное расширение и полнокровие вен сетчатки, единичные твердые экссудаты) без признаков экссудативно-геморрагической активности. Лишь у 2 пациентов (в 2,6% клинических случаев) возрастная корковая катаракта сопутствовала формированию атрофии зрительного нерва. Обнаружение осевой миопии высокой степени в анамнезе зафиксировано лишь в 1,3% изученных клинических случаев. Возникновение фиброза задней капсулы хрусталика после хирургического лечения катаракты выявлено лишь у одного пациента (1,3% обследованных). Онкологический анамнез с локализацией в области глаз и лица у пациентов с возрастной корковой катарактой не отягощен.

Формирование возрастной *ядерной катаракты* чаще развивается на ином фоне сопутствующих офтальмологических заболеваний.

Ангиосклероз сетчатки встречается в 3,3 раза чаще, чем у пациентов, страдающих корковым видом возрастной катаракты (91,3% изученных клинических случаев или 110 пациентов).

У обследованных пациентов данной клинической группы достаточно редко диагностировался гипертонический ангиосклероз сетчатки (лишь у 5 пациентов в 4,2% клинических случаях) с формированием характерных для данной патологии симптомов Гвиста, артерио-венозного перекреста Салюса-Гунна, симптомов “медной” и “серебряной” проволоки.

У 68 пациентов (56,4%) при офтальмоскопии обнаружены дистрофические изменения центральных отделов сетчатки без признаков экссудации, что в 14,5 раза чаще, чем при возрастной корковой катаракте. Дистрофические изменения макулярной области сетчатки с явлениями экссудации, по “влажному” типу выявлены лишь у 5 пациентов (4,2%).

Диагноз первичной открытоугольной глаукомы установлен у 31 пациента (25,7%) с формирующимся ядерным видом возрастной катаракты. Диагноз первичной закрытоугольной глаукомы установлен лишь у 4 пациентов (3,3% обследованных). Подозрение на глаукому возникло у 43 пациентов с возрастной ядерной катарактой (35,7% клинических случаев). При этом не выявлено ни одного случая вторичной глаукомы.

Выраженные признаки диабетической ангиоретинопатии (микроаневризмы в макулярной области, неравномерное расширение и полнокровие вен, твердые и влажные экссудаты, ретинальные геморрагии) обнаружены у 2 пациентов (1,7%) с ядерной локализацией помутнения хрусталика. В 7,5% случаев (9 пациентов) возрастная ядерная катаракта сочетается с признаками атрофии зрительного нерва, что в 2,9 раза чаще, чем при возрастной корковой катаракте. В 3,2 раза чаще, чем при возрастной корковой катаракте, выявлен отягощенный анамнез по осевой миопии высокой степени в возрасте 20-40 лет.

В области глаз и лица в 14,9% случаев у 18 пациентов с ядерным видом возрастной катаракты выявлены различные новообразования. Из них доброкачественные новообразования обнаружены лишь у 7 пациентов (5,8%). При этом в 9,1% случаев у 11 пациентов с возрастной ядерной катарактой выявлены злокачественные новообразования: 1 случай, меланома конъюнктивы – 3 случая, саркома нижней губы – 2 случая, саркома кожи лица – 5 случаев.

Важно отметить, что в сравнении с возрастной корковой катарактой, злокачественные новообразования кожи, слизистых глаз и лица у пациентов с ядерным видом возрастной катаракты обнаружены более чем в 9 раз чаще.

Подтверждая данные исследователей, неоднократно заявляющих о существовании явления трансформации фенотипа клетки под влиянием ряда внешних и внутренних факторов (Variety J. et al., 2003; Saika S. et al., 2003; Demir A.Y. et al., 2004; и др.) и рассматривающих трансформацию фенотипа клетки как фундаментальный процесс, с которым при формировании ряда заболеваний связывают развитие фиброза и неконтролируемого клеточного роста (Антонова Е.И. и др., 2006; Thiery J.P., 2003), необходимо выделить следующие полученные данные. Например, в сравнении с возрастной корковой катарактой, злокачественные новообразования кожи, слизистых глаз и лица у пациентов с ядерным видом возрастной катаракты обнаружены в 9,1 раза чаще! При этом онкологический анамнез (с локализацией в области глаз и лица) у пациентов с возрастной корковой катарактой не был отягощен. Кроме того, важно отметить, что среди пациентов с ядерным видом возрастной катаракты в послеоперационном периоде в 8,9 раз чаще, чем у пациентов с корковым видом катаракты, развивается фиброз задней капсулы хрусталика (вторичная катаракта).

Таким образом, результаты проведенного офтальмологического обследования демонстрируют склонность тканей глаза пациентов с возрастной корковой катарактой к развитию дистрофических изменений с признаками выраженной гидратации и экссудативно-геморрагической активности, а у пациентов с возрастной ядерной катарактой – к развитию неэкссудативных, ишемических реакций, повышению уровня внутриглазного давления, развитию осевой миопии, возникновению фиброза и неконтролируемого клеточного роста.

#### ***Способ прогнозирования вида возрастной катаракты человека до момента ее возникновения***

Предложенный способ (Патент РФ № 2371098 от 22.05.2008г.) основан на анализе данных общеклинической диагностики, характеризующих функциональное состояние вегетативной нервной системы пациента старше 50 лет: проба с реактивной гиперемией на коже предплечья, измерение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений в минуту с последующим определением типа гемодинамики и расчетом вегетативного индекса Кердо.

Предложенный способ осуществляется следующим образом:

1. проводят пробу с реактивной гиперемией на коже предплечья (определение вида дермографизма – белый, красный, смешанный);
2. измеряют уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений (пульс) в одну минуту;
3. по соответствию зарегистрированных значений пульса уровню диастолического давления оценивают тип гемодинамики пациента (нормокинетический, гипокинетический, гиперкинетический типы);
4. используя полученные значения частоты сердечных сокращений и уровня диастолического давления производят расчет вегетативного индекса Кердо по формуле: Индекс Кердо =  $(1-D/p) \times 100$ , где D – уровень диастолического давления, p – частота сердечных сокращений в одну минуту.

Сравнительный анализ ретроспективных данных общеклинической диагностики 118 пациентов показал, что у пациентов старше 50 лет, демонстрирующих проявление белого дермографизма, гиперкинетического типа гемодинамики и имеющих значения вегетативного индекса Кердо  $\geq -0,84 \pm 0,38$  ( $P < 0,05$ ), корковый вид возрастной катаракты формируется в 86,7 % клинических наблюдений. У пациентов демонстрирующих проявление красного дермографизма, гипокинетического типа гемодинамики и имеющих

значения вегетативного индекса Кердо  $\leq -26,03 \pm 1,24$ , ( $P < 0,05$ ) ядерный вид возрастной катаракты формируется в 83,4 % клинических наблюдений.

Очевидно, что медикаментозная профилактика и терапевтическое лечение ранних стадий катаракты приобретает в условиях глобального экономического кризиса особую ценность. Подсчитано, что сдерживание развития катаракты консервативными методами на 10 лет способно уменьшить количество дорогостоящих операций на 50% (Мальцев Э.В. и др., 2002), а несвоевременная поздняя диагностика возрастной катаракты во многих странах рассматривается в настоящее время как неправомерная нагрузка на государственный бюджет, как социально-экономическая проблема государственного значения.

Таким образом, предложенный нами способ позволяет быстро, с вероятностью более 80%, врачом любой специальности прогнозировать формирование определенного вида возрастной катаракты у конкретного пациента старше 50 лет, и повысить точность выбора рекомендуемых с целью профилактики антикатарактальных средств.

### ***Способ экспериментального моделирования коркового вида катаракты in vivo***

С целью проверки и подтверждения важности патогенетических влияний вегетативной нервной системы на вид формирующегося помутнения хрусталика разработана экспериментальная модель коркового вида катаракты лабораторного животного *in vivo* путем изменения тонуса вегетативной нервной системы (заявка на изобретение № 2011101611 от 18.01.2011г.).

Сущность предложенного способа заключается в изменении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы путем проведения хирургической двусторонней десимпатизации экспериментального животного.

Предложенный способ осуществляется следующим образом.

Под общей анестезией необходимо произвести двустороннюю симпатэктомию верхнего шейного симпатического ганглия (*ganglion cervical superius*) хирургическим путем:

- послойно рассечь кожу и подкожную клетчатку по переднему краю *m. sternocleidomastoideus*;
- вскрыть сосудисто-нервный пучок шеи;
- *v. jugularis interna* и *a. carotis interna* сместить медиально;
- на уровне 2-3 шейного позвонка провести выделение *n. vagus* и *ganglion cervical superius*, располагающегося медиальнее *n. vagus*;
- произвести симпатэктомию верхнего шейного симпатического ганглия хирургическим путем;
- произвести гемостаз, наложить послойные швы на рану.

Через 5-7 месяцев после проведенной двусторонней хирургической десимпатизации при биомикроскопии переднего отрезка глаза кроликов у 16 из них (80% экспериментальных животных) на обоих глазах выявлены начальные признаки коркового помутнения хрусталиков преимущественно в нижне-носовом квадранте: интенсивно отражающие свет, спицеобразные помутнения серовато-белого цвета, обращенные основанием к периферии хрусталика и расположенные в области его коры.

Через 12-14 месяцев с момента постановки эксперимента площадь описанных выше серовато-белых помутнений коркового отдела хрусталиков обоих глаз значительно увеличилась, сформировав ослепительные клиновидные помутнения с основанием, обращенным к периферии хрусталика. Указанные изменения хрусталиков через 12-14 месяцев прогрессировали на обоих глазах у 16 кроликов и появились монокулярно еще у 10% экспериментальных животных (2 кролика). Кроме того, отмечается появление признаков гидратации в области коры хрусталика – диссоциация клеток-волокон хрусталика, формирование водяных щелей и вакуолей.

Описанные изменения хрусталиков экспериментального животного *in vivo* полностью соответствуют клинической картине созревающей возрастной катаракты коркового вида у человека, выявляемой при биомикроскопии переднего отрезка глаза в ходе стандартного офтальмологического обследования.

Важным доказательством специфичности предлагаемой модели является полная идентичность гистологических и иммуногистохимических изменений клеток хрусталика при формировании смоделированной предложенным способом корковой катаракты экспериментального животного и возрастной корковой катаракты человека.

Сравнительный гистологический анализ срезов хрусталиков с возрастной и смоделированной корковой катарактой после их общегистологической окраски гематоксилином-эозином показал идентичные морфологические изменения: отчетливая гидратация коркового отдела хрусталика, диссоциация хрусталиковых клеток-волокон, клиновидные пространства, заполненные детритом и вакуолями. Ядерный отдел хрусталика сдавлен оводненными корковыми массами, но не имеет структурных отклонений от нормы.

Сравнительное иммуногистохимическое окрашивание интактных хрусталиков человека и экспериментального животного с применением моноклональных антител к нейронспецифической эналазе (NSE), белку S-100 (S-100), виментину (Vim), панцитокератину (EMA) и  $\alpha$ -гладкомышечному актину ( $\alpha$ -SMA) специфического окрашивания не выявило, так как интактный хрусталик, являясь частью “забарьерного органа” (гематофтальмический барьер) не имеет иммуногистохимических меток основных типов тканей организма.

Однако, при окрашивании моноклональными антителами к нейронспецифической эналазе (NSE), белку S-100 (S-100), виментину (Vim), панцитокератину (EMA) и  $\alpha$ -гладкомышечному актину ( $\alpha$ -SMA) срезов хрусталиков с возрастной и моделированной предлагаемым способом корковой катарактой обнаружена выраженная иммунопозитивная реакция к NSE, белку S-100 и Vim, проявляющаяся только в области коркового отдела хрусталика. При этом окрашивание с применением моноклональных антител к  $\alpha$ -SMA и EMA сопровождается проявлением иммуно-негативной реакции.

Таким образом, предлагаемый способ экспериментального моделирования коркового вида катаракты *in vivo*, основанный на изменении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы экспериментального животного путем его хирургической двусторонней десимпатизации, доказывает важность патогенетического влияния вегетативной нервной системы на формирование вида катаракты и обладает высокой специфичностью вызываемых в хрусталике изменений, что позволяет экспериментальным путем воссоздать гистологические и фенотипические изменения клеток хрусталика при возрастной корковой катаракте, выявленные у человека.

### ***Способ консервативного лечения и профилактики ядерного вида возрастной катаракты у человека***

Предложенное изобретение (Патент РФ № 2411926 от 13.01.2009г.) направлено на использование нового применения известного химического соединения, а именно, ондансетрона гидрохлорида дигидрата (1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]-4Н-карбазол-4-он гидрохлорид дигидрат) (Патент Великобритании 2153821), для терапии и профилактики ядерного вида возрастной катаракты у человека. Известно, что ондансетрона гидрохлорида дигидрат, проявляющий свойства антагониста 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов серотонина, обладает антиэметической активностью и применяется в качестве регулятора двигательной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта при тошноте и рвоте различного происхождения. В данном исследовании установлено, что ондансетрона гидрохлорида дигидрат обладает способностью улучшать оптические свойства помутневшего хрусталика.

С целью разработки доступного, эффективного, патогенетически обоснованного способа консервативного лечения и профилактики возрастной ядерной катаракты изучено влияние наиболее распространенных антикатарактальных глазных капель: “Офтан-Катахром”, “Квинакс”, а также веществ с предполагаемым антикатарактальным эффектом (антагонист серотониновых рецепторов, блокатор  $H_1$ -рецепторов гистамина) на течение катарактогенеза и оптические свойства хрусталика в условиях экспериментальной ядерной катаракты.

Материалом исследования послужили 50 интактных хрусталиков, извлеченных интракапсулярно под глубоким эфирным наркозом у 25 половозрелых беспородных крыс-самцов. Каждая серия эксперимента предусматривала изучение 21 интракапсулярно извлеченного хрусталика.

Применены следующие методы исследования: 1 – биомикроскопия для проведения качественной оценки степени прозрачности хрусталика; 2 – фотометрия с помощью прибора КФК-3 для количественного измерения оптической плотности хрусталика.

Ядерное помутнение хрусталиков лабораторных крыс *in vitro* вызвано путем добавления к среде культивирования катарактогенного агента – перекись водорода в конечной концентрации 0,176 мМ. (Краснов М.С. и др., 2005).

Хрусталики с сохраненной капсулой, удаленные интракапсулярно, культивированы в течение 8 суток *in vitro* в питательной среде № 199 с добавлением катарактогенного агента и одного из изучаемых антикатарактальных веществ: цитохром С, аденозин, никотинамид в конечных концентрациях 0,135, 0,4 и 4 мг/мл, соответственно (активные вещества, содержащиеся в глазных каплях “Офтан-Катахром”); натрия азапентацен полисульфонат в конечной концентрации 0,03 мг/мл (активное вещество, содержащееся в глазных каплях “Квинакс”); ондансетрона гидрохлорида дигидрат в конечной концентрации 0,2 мг/мл (антагонист серотониновых рецепторов);  $\beta$ -диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид или димедрол в конечной концентрации 10 мг/мл (блокатор  $H_1$ -гистаминорецепторов).

Проведены следующие серии опытов:

№1 – питательная среда 199;

№2 – питательная среда 199 +  $H_2O_2$ ;

№3 – питательная среда 199 +  $H_2O_2$  + антикатарактальное вещество.

За указанный период времени в хрусталиках, культивируемых в питательной среде без добавления повреждающих агентов, полностью сохранены их прозрачность и морфология. В серии № 1 помутнения хрусталиков не выявлено в течение всего периода культивирования. В серии № 2 на 3-4 сутки культивирования обнаружено формирование выраженного помутнения хрусталиков по ядерному типу. В серии № 3 выявлено, что по сравнению с серией № 2 степень выраженности помутнения ядра хрусталика и улучшение его оптических свойств значительно отличаются при добавлении изучаемых антикатарактальных веществ.

Данные оценки степени помутнения хрусталиков в различных сериях, полученные с помощью визуального наблюдения путем биомикроскопии, полностью совпадают с результатами фотометрического исследования хрусталиков после их культивирования *in vitro*.

Добавление в питательную среду глазных капель “Офтан-Катахром” способствует уменьшению оптической плотности помутневших хрусталиков лишь в 1,1 раза, глазных капель “Квинакс” – в 1,3 раза. Антагонист серотониновых рецепторов способствует поддержанию прозрачности хрусталиков практически на уровне интактных и улучшает оптические свойства помутневших хрусталиков, снижая их оптическую плотность в 3,7 раза. Добавление блокатора  $H_1$ -гистаминорецепторов уменьшает оптическую плотность хрусталиков с экспериментальной ядерной катарактой в 1,4 раза (Табл. 2).

Таблица 2

Оптическая плотность хрусталиков в условиях экспериментальной ядерной катаракты и различных антикатарактогенных воздействий *in vitro* по данным фотометрии (в А)

Вид катарактогенного воздействия	Вид антикатарактогенного воздействия	Оптическая плотность хрусталика
Среда культивирования № 199	–	0,082±0,006
Перекись водорода	–	0,349±0,011*
	Глазные капли “Офтан-Катахром”	0,331±0,005
	Глазные капли “Квинакс”	0,264±0,005*
	Антагонист серотониновых рецепторов	0,095±0,002*
	H <sub>1</sub> -гистамино-блокатор	0,255±0,013*

Примечание: \* – P < 0,04

Таким образом, предложенный способ консервативного лечения и профилактики ядерного вида возрастной катаракты путем использования антагонистов серотониновых рецепторов в составе лекарственных форм для местного лечения заболеваний глаз, являясь патогенетически обоснованным, обладает наиболее выраженным антикатарактальным действием из числа изученных медикаментозных средств борьбы с катарактой.

#### ***Способ консервативного лечения и профилактики коркового вида возрастной катаракты у человека***

Предложен новый способ (Патент РФ № 2418568 от 20.04.2009г.) применения известных химических соединений, а именно: ондансетрона гидрохлорида дигидрата (1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4H-карбазол-4-он гидрохлорид дигидрат) (Патент Великобритании 2153821) и димедрола (β-диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид) с целью профилактики и терапии коркового вида возрастной катаракты у человека. В данном исследовании установлено, что ондансетрона гидрохлорида дигидрат и β-диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид обладают способностью улучшать оптические свойства помутневшего хрусталика.

С целью разработки доступного, эффективного, патогенетически обоснованного способа консервативного лечения и профилактики возрастной корковой катаракты изучена эффективность наиболее распространенных антикатарактальных глазных капель: “Офтан-Катахром”, “Квинакс”, а также веществ с предполагаемым антикатарактальным эффектом (антагонист серотониновых рецепторов, блокатор H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина) на течение катарактогенеза и оптические свойства хрусталика в условиях экспериментальной корковой катаракты.

Материалом исследования послужили 50 интактных хрусталиков, извлеченных интракапсулярно под глубоким эфирным наркозом у 25 половозрелых беспородных крыс-самцов. Каждая серия эксперимента предусматривала изучение 21 интракапсулярно извлеченного хрусталика.

Применены следующие методы исследования: 1 – биомикроскопия для проведения качественной оценки степени прозрачности хрусталика; 2 – фотометрия с помощью прибора КФК-3 для количественного измерения оптической плотности хрусталика.

Корковое помутнение хрусталиков лабораторных крыс *in vitro* вызвано путем добавления к среде культивирования катарактогенного агента – кальция хлорид в конечной концентрации 0,18 мМ (Краснов М.С. и др., 2005).



Хрусталики с сохраненной капсулой, удаленные интракапсулярно, культивированы в течение 8 суток *in vitro* в питательной среде № 199 с добавлением катарактогенного агента и одного из изучаемых антикатарактальных веществ: цитохром С, аденозин, никотинамид в конечных концентрациях 0,135, 0,4 и 4 мг/мл, соответственно (активные вещества, содержащиеся в глазных каплях “Офтан-Катахром”); натрия азапентацен полисульфонат в конечной концентрации 0,03 мг/мл (активное вещество, содержащееся в глазных каплях “Квинакс”); ондансетрона гидрохлорида дигидрат в конечной концентрации 0,2 мг/мл (антагонист серотониновых рецепторов);  $\beta$ -диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид или димедрол в конечной концентрации 10 мг/мл (блокатор  $H_1$ -гистаминорецепторов).

Проведены следующие серии опытов:

№1 – питательная среда 199;

№2 – питательная среда 199 +  $H_2O_2$ ;

№3 – питательная среда 199 +  $H_2O_2$  + антикатарактальное вещество.

За указанный период времени в хрусталиках, культивируемых в питательной среде без добавления повреждающих агентов, полностью сохраняются их прозрачность и морфология. В серии № 1 помутнения хрусталиков не выявлено в течение всего периода культивирования. В серии № 2 на 3-4 сутки культивирования обнаружено формирование выраженного помутнения хрусталиков по корковому типу. В серии № 3 выявлено, что по сравнению с серией № 2 степень выраженности помутнения коры хрусталика и улучшение его оптических свойств значительно отличаются при добавлении изучаемых антикатарактальных веществ.

Данные оценки степени помутнения хрусталиков в различных сериях, полученные с помощью визуального наблюдения путем биомикроскопии, полностью совпадают с результатами фотометрического исследования хрусталиков после их культивирования *in vitro*.

Добавление в питательную среду глазных капель “Офтан-Катахром” способствует уменьшению оптической плотности помутневших хрусталиков лишь в 2,1 раза, глазных капель “Квинакс” – в 2,2 раза. Антагонист серотониновых рецепторов способствует поддержанию прозрачности хрусталиков практически на уровне интактных и улучшает оптические свойства помутневших хрусталиков, снижая их оптическую плотность в 3,4 раза. Добавление блокатора  $H_1$ -гистаминорецепторов уменьшает оптическую плотность хрусталиков с экспериментальной ядерной катарактой в 2,6 раза (Табл. 3).

Таблица 3

Оптическая плотность хрусталиков в условиях экспериментальной корковой катаракты и различных антикатарактогенных воздействий *in vitro* по данным фотометрии (в А)

Вид катарактогенного воздействия	Вид антикатарактогенного воздействия	Оптическая плотность хрусталика
Среда культивирования № 199	–	0,082±0,006
Хлорид кальция	–	0,68±0,02**
	Глазные капли “Офтан-Катахром”	0,321±0,005*
	Глазные капли “Квинакс”	0,308±0,004*
	Антагонист серотониновых рецепторов	0,202±0,01***
	$H_1$ -гистамино-блокатор	0,265±0,01*

Примечание: \* –  $P < 0,1$ ;  
 \*\* –  $P < 0,04$ ;  
 \*\*\* –  $P < 0,02$

Для достижения максимального патогенетического эффекта в борьбе с корковым видом возрастной катаракты необходимо учитывать не только изменения биоаминного

состава клеток хрусталика, но и тесные механизмы взаимодействия биогенных аминов между собой (Соломонова В.Г. и др., 1990; Lipschitz D.L. et al., 2004).

Таким образом, предлагаемый способ консервативного лечения и профилактики коркового вида возрастной катаракты путем использования антагонистов серотониновых рецепторов и блокаторов  $H_1$ -рецепторов гистамина в составе лекарственных форм для местного лечения заболеваний глаз, являясь патогенетически обоснованным, обладает более выраженным антикатарактальным действием из числа изученных медикаментозных средств борьбы с катарактой.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, использованные в настоящем исследовании морфологические, гистохимические и клинические методы позволили получить доказательства важности нейротрофических влияний вегетативной нервной системы на процесс формирования вида возрастной катаракты у человека.

Выявленный в хрусталике при его патологическом старении комплекс изменений включал высокую пластичность нейромедиаторной биоаминной обеспеченности и иммуно-гистохимического состояния клеток хрусталика человека, вызванную определенным нарушением вагосимпатического баланса вегетативной нервной системы и сопровождающую формирование коркового и ядерного вида возрастной катаракты.

Данными настоящего исследования особенности патологических изменений клеток хрусталика при возрастной катаракте коркового и ядерного вида достоверно связаны с такими клиническими характеристиками общего соматического и местного офтальмологического статуса пациентов как склонность к развитию экссудативных, геморрагических, воспалительных, аллергических, пролиферативных и неопластических реакций.

Установленная взаимосвязь функционального состояния вегетативной нервной системы с формированием определенного вида возрастного помутнения хрусталика позволила предложить практической медицине способ прогнозирования вида возрастной катаракты у человека до момента ее возникновения, а также экспериментальную модель коркового вида катаракты *in vivo*, позволяющую воссоздать гистологические и фенотипические изменения клеток хрусталика, характерные для возрастной корковой катаракты человека.

Кроме того, обнаруженные морфо-функциональные особенности формирования коркового и ядерного видов возрастной катаракты человека позволили разработать новые патогенетически обоснованные способы консервативного лечения и профилактики возрастной катаракты у человека дифференцированно в зависимости от ее конкретного вида и свидетельствуют о перспективности их использования.

### **ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что у пациентов старше 60 лет значительное повышение в хрусталике уровней гистамина (до  $0,073 \pm 0,0029$  mv,  $P < 0,05$ ), катехоламинов ( $0,0102 \pm 0,00025$  mv  $P < 0,01$ ) и серотонина ( $0,027 \pm 0,0015$  mv,  $P < 0,01$ ) способствует формированию коркового вида возрастной катаракты, тогда как повышение содержания серотонина (до  $0,0833 \pm 0,0022$  mv,  $P < 0,01$ ) и катехоламинов (до  $0,0147 \pm 0,0002$  mv,  $P < 0,01$ ) – ядерного вида.

2. Выявлена выраженная иммунопозитивность клеток хрусталика человека на моноклональные антитела к белку S-100, NSE, Vim, способствующая формированию возрастной катаракты коркового вида, тогда как установленная иммунопозитивность на моноклональные антитела к  $\alpha$ -SMA, EMA – ядерного вида.

3. Выявлено, что пациенты с корковым видом возрастной катаракты склонны к развитию экссудативных, геморрагических, аллергических и острых воспалительных реакций.

4. Обнаружено, что развитие неэкссудативных, ишемических, пролиферативных, неопластических реакций и склонность к формированию хронического течения возникшего воспалительного процесса характеризует общее соматическое и офтальмологическое состояние пациентов с ядерным видом возрастной катаракты.

5. Установлено, что у пациентов с белым дермографизмом, гиперкинетическим типом гемодинамики и значениями вегетативного индекса Кердо  $\geq -0,84 \pm 0,38$ ,  $P < 0,05$  случаев в 86,7% клинических случаев формируется возрастная катаракта коркового вида; с красным дермографизмом, гипокинетическим типом гемодинамики и значениями вегетативного индекса Кердо  $\leq -26,03 \pm 1,24$ ,  $P < 0,05$  случаев в 83,4% случаев – ядерного вида.

6. Отмечено, что изменение вагосимпатического баланса с преобладанием эффектов симпатического отдела вегетативной нервной системы человека предшествует формированию коркового вида возрастной катаракты, а преобладание парасимпатических эффектов – ядерного вида.

7. Установлено, что моделирование экспериментальной катаракты кроликов *in vivo* путем двусторонней десимпатизации, позволяет воссоздать гистологические и иммуногистохимические изменения клеток хрусталика, характерные для коркового вида возрастной катаракты человека.

8. Выявлено, что в условиях экспериментальной корковой катаракты наибольшим антикатарактальным эффектом обладают антагонист серотониновых рецепторов и блокатор  $H_1$ -рецепторов гистамина, а ядерной – антагонист серотониновых рецепторов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В практике повседневных научных исследований может найти широкое применение предложенный “Усовершенствованный способ выявления клеточных структур в хрусталике глаза экспериментальных животных” (Патент РФ на изобретение № 2319132 от 24.08.2005г., основанный на предварительной витально-суправитальной обработке тканей хрусталика глаза экспериментальных животных раствором метиленового синего.

Для повышения точности выбора антикатарактальных лекарственных средств, качества патогенетической терапии и профилактики возрастной катаракты в лечебной практике офтальмологов, геронтологов и семейных врачей важно учитывать сведения, представленные в “Способ прогнозирования вида возрастной катаракты человека до момента ее возникновения” (Патент РФ на изобретение № 2371098 от 22.05.2008г.), что может снизить затраты государственного финансирования на лечебно-профилактические мероприятия по борьбе с возрастной катарактой.

При разработке новых отечественных патогенетически обоснованных антикатарактальных глазных капель могут быть полезны предложенные способы консервативного лечения и профилактики ядерного, коркового вида возрастной катаракты (Патенты РФ на изобретение № 2411926 от 13.01.2009г. и № 2418568 от 20.04.2009г.), основанные на медикаментозной коррекции нейромедиаторного биоаминного статуса клеток хрусталика.

Экспериментально обоснована (“Способ экспериментального моделирования коркового вида катаракты *in vivo*”, заявка на изобретение № 2011101611 от 18.01.2011г.) необходимость учитывать особенности вагосимпатического баланса вегетативной нервной системы организма, опосредованные изменением ее нейротрофического влияния, при дальнейшем изучении проблемы этиопатогенеза возрастной катаракты.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Корсакова, Н.В. Гистаминпозитивные структуры хрусталика: зависимость уровня гистамина от сроков местного введения глюкокортикоидного гормона / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // *Здравоохранение Чувашии*. – Чебоксары: СВ-Пресс, 2005. – №2. – С.34-38.
2. Корсакова, Н.В. Гистаминпозитивные структуры интактного хрусталика / **Н.В. Корсакова**, В.Е. Сергеева // **Вестник Оренбургского государственного университета**. – **Оренбург: типография ОГУ, 2005**. – **С.76-79**. \*
3. Корсакова, Н.В. Экспрессия нейронспецифической энолазы и белка S-100 клетками человеческого хрусталика в условиях возрастной корковой катаракты / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева, С.Б. Петров // *Актуальные проблемы учения о тканях*. – С.-Пб.: типография ВМедА им. С.М. Кирова, 2006. – С.53-54.
4. Корсакова, Н.В. Особенности экспрессии  $\alpha$ -гладкомышечного актина клетками человеческого хрусталика в условиях разных видов возрастной катаракты / **Н.В. Корсакова**, В.Е. Сергеева, С.Б. Петров // **Морфология**. – **С.-Пб.: Эскулап, 2006**. – **Т.129**. – №2. – С.48-49. \*
5. Корсакова, Н.В. Топографические особенности распределения гистамина в структурах интактного хрусталика / **Н.В. Корсакова**, В.Е. Сергеева // **Вестник офтальмологии**. – **М.: Медицина, 2006**. – **Т.122**. – №3. – С.9-11. \*
6. Корсакова, Н.В. Особенности экспрессии нейронспецифической энолазы клетками человеческого хрусталика при разных видах возрастной катаракты / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // *Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения: Материалы научно-практической межрегиональной конференции*. – Ульяновск, 2006. – С.185-186.
7. Корсакова, Н.В. Экспрессия нейронспецифической энолазы и белка S-100 клетками человеческого хрусталика в условиях возрастной корковой катаракты / Н.В. Корсакова, К.Е. Нестерова // *Региональная научная студенческая конференция по гуманитарным, естественным и техническим наукам Чувашского государственного университета имени И.Н.Ульянова*. – Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2006. – С.173.
8. Корсакова, Н.В. Роль вегетативной нервной системы в формировании возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова // *Материалы научно-практической конференции, посвященной 75-летию профессора В.Н. Саперова*. – Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2006. – С.35-37.
9. Корсакова, Н.В. Особенности экспрессии панцитокератина клетками человеческого хрусталика в условиях возрастной корковой и ядерной катаракты / **Н.В. Корсакова**, В.Е. Сергеева, С.Б. Петров // **Морфология**. – **С.-Пб.: Эскулап, 2006**. – **Т.130**. – №5. – С.53-54.\*
10. Корсакова, Н.В. Сравнительная характеристика экспрессии нейронспецифической энолазы и белка S-100 клетками хрусталика в условиях возрастной катаракты / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева, С.Б. Петров // *Материалы конференции “Актуальные вопросы эволюционной, возрастной и экологической морфологии” Белгородского государственного университета*. – Белгород, 2006. – С.192.
11. Корсакова, Н.В. Метод изучения гистаминпозитивных структур хрусталика. Конспект лекции / Н.В. Корсакова, Н.П. Паштаев, В.Е. Сергеева // Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2006. – 8с.
12. Корсакова, Н.В. Гистаминпозитивные структуры хрусталика в норме и эксперименте. Монография / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2006. – 104с.
13. Корсакова, Н.В. Сравнительное исследование экспрессии виментина клетками хрусталика в условиях разных видов возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // *Морфология*. – С.-Пб.: Эскулап, 2007. – Т.131. – №3. – С.76.

14. Корсакова, Н.В. Сравнительный анализ уровня гистамина в хрусталике человека при разных видах возрастной катаракты / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Труды Всероссийской конференции “Ерошевские чтения-2007”. – Изд-во “Офорт”. – Самара, 2007. – С.220-225.

15. Корсакова, Н.В. Особенности биоаминного профиля хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека / **Н.В. Корсакова**, В.Е. Сергеева // **Офтальмохирургия**. – Москва, 2007. – №3. – С.44-47. \*

16. Корсакова, Н.В. Иммуногистохимический анализ клеток хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека / **Н.В. Корсакова**, В.Е. Сергеева, С.Б. Петров // **Морфология**. – С.-Пб.: Эскулап, 2007. – Т.132. – №5. – С.47-51. \*

17. Корсакова, Н.В. Сравнительный анализ уровня серотонина и катехоламинов в хрусталике при формировании разных видов возрастной катаракты / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Здоровоохранение Чувашии. – Чебоксары, 2007. – №2. – С.30-32.

18. Корсакова, Н.В. Люминесцентно-гистохимическое исследование биоаминного профиля интактного хрусталика человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Сборник тезисов юбилейной научно-практической конференции “Федоровские чтения-2007”. – Москва, 2007. – С.247.

19. Корсакова, Н.В. Изучение роли нервного фактора в генезе основных видов возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова // Материалы II Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные проблемы офтальмологии – 2007”. – Москва, 2007. – С.69-70.

20. Корсакова, Н.В. Сравнительный анализ уровня серотонина в хрусталике человека при формировании разных видов возрастной катаракты / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Сибирский консилиум. – Новосибирск, 2007. – Т.58. – №3. – С.19-20.

21. Паштаев, Н.П. Влияние нервного фактора на формирование вида возрастной катаракты у человека / Н.П. Паштаев, Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Материалы Всероссийской научной конференции “Новые технологии в офтальмологии”. – Чебоксары, 2007. – С.48-52.

22. Викторов, О.Н. Краткий экскурс в историю офтальмологии. Конспект лекции / О.Н. Викторов, Н.В. Корсакова // Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2007. – 24с.

23. Викторов, О.Н. Федоров Святослав Николаевич. К 80-летию со дня рождения. Конспект лекции / О.Н. Викторов, Н.В. Корсакова // Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2007. – 20с.

24. Корсакова, Н.В. Анализ частоты и характера заболеваний, сопутствующих формированию отдельных видов возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Материалы 42-й научно-практической межрегиональной конференции врачей “Модернизация здравоохранения и современные вопросы практической медицины”. – Ульяновск, 2007. – С.73-74.

25. Корсакова, Н.В. Частота и характер заболеваний, сопутствующих формированию разных видов возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова // Материалы Общероссийской научно-практической конференции молодых ученых на английском языке “Advances in ophthalmology”. – Москва, 2007. – С.54-55.

26. Корсакова, Н.В. Морфологическое исследование процесса репарации роговицы кролика в условиях ее экспериментального непроникающего ранения / Н.В. Корсакова, А.Г. Гунин, А.Н. Паштаев // Материалы региональной научной студенческой конференции по гуманитарным, естественным и техническим наукам Чувашского государственного университета имени И.Н.Ульянова. – Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2007. – С.167-168.

27. Корсакова, Н.В. Частота и характер заболеваний глаз, сопутствующих формированию отдельных видов возрастной катаракты у человека / **Н.В. Корсакова** // **Вестник Оренбургского государственного университета**. – Оренбург: типография

**ОГУ, 2007. – № 78. – С.126-127. \***

28. Корсакова, Н.В. Общий терапевтический статус пациентов, страдающих разными видами возрастной катаракты / Н.В. Корсакова // Научные труды VIII Международного конгресса “Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации”. – Москва, РУДН, 2007. – С.336.

29. Корсакова, Н.В. Нейротрофический контроль возрастной катаракты человека / Н.В. Корсакова // Морфология. – С.-Пб.: Эскулап, 2008. – Т. 133. – №2. – С.67.

**30. Лузикова, Е.М. Гистаминсодержащие структуры селезенки, хрусталика, плаценты при разном физиологическом статусе организма / Е.М. Лузикова, С.А. Ястребова, Н.В. Корсакова и др. // Аллергология и иммунология. – Москва: Медицина – Здоровье, 2008. – Т.9. – №1. – С.147-148. \***

31. Корсакова, Н.В. Методика качественной и количественной оценки уровня гистамина в структурах хрусталика. Методические рекомендации / Н.В. Корсакова, // Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2008. – 20с.

32. Корсакова Н.В. Симпатическая офтальмия. Учебно-методическое пособие / Н.В. Корсакова // Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2008. – 28с.

33. Корсакова, Н.В. Биоаминный профиль хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Материалы Всероссийской научной конференции “Морфология в теории и практике” с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения проф. Д.С. Гордон. – Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2008. – С.88.

34. Корсакова, Н.В. Трансформация фенотипа клеток хрусталика определяет вид возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева, С.Б. Петров // Сборник научных статей VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Федоровские чтения – 2008”. – Москва, 2008. – С.178-179.

35. Корсакова, Н.В. Иммуно-гистохимический статус клеток хрусталика при разных видах возрастной катаракты у человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева, С.Б. Петров // Сборник научных работ III Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные вопросы офтальмологии”. – Москва, 2008. – С.109-110.

36. Корсакова, Н.В. Активность сукцинатдегидрогеназы в интактном хрусталике и при формировании возрастной корковой катаракты у человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Тезисы докладов VI Сибирского физиологического конгресса. – Барнаул: Принтэкспресс, 2008. – В 2 томах Т.П. – С.165-166.

37. Korsakova, N.V. Immunohistochemical Analysis of Lens Cells on Formation of Different Types of Age-Related Cataract in Humans / N.V. Korsakova, V.E. Sergeeva, S.B. Petrov // NEUROSCIENCE and BEHAVIORAL PHYSIOLOGY. – New York: Springer New York, 2008. – Vol.38. – N.9. – P.887-890.

38. Корсакова, Н.В. Влияние антикатарактальных лекарственных средств на степень прозрачности хрусталика *in vitro* / Н.В. Корсакова, А.А. Чадков, А.Н. Воронин и др. // Материалы Общероссийской научно-практической конференции молодых ученых на английском языке “Advances in ophthalmology”. – Москва, 2008. – С.56-57.

39. Корсакова, Н.В. Изучение эффективности антикатарактальных лекарственных средств при разных видах экспериментальной катаракты / Н.В. Корсакова, А.А. Чадков, А.Н. Воронин и др. // Материалы II Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной профессору Д.С. Гордон. – Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2008. – С.154.

40. Корсакова, Н.В. Усовершенствованный способ выявления клеточных структур в хрусталике глаза экспериментальных животных / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Бюллетень. Изобретения. Полезные модели. – Москва, 2008. – №7 (III ч.). – С.811.

41. Смирнова, Т.Л. Нейромедиаторное обеспечение лимфоидных и нелимфоидных органов в условиях экспериментальной нейромодуляции / Т.Л. Смирнова, С.А. Ястребова,

Е.М. Лузикова, Н.В. Корсакова и др. // Аллергология и иммунология. – Москва: Медицина-Здоровье, 2009. – Т.10. – №1. – С.32.

42. Корсакова, Н.В. Сравнительное исследование степени прозрачности хрусталиков *in vitro* при воздействии антикатарактальных лекарственных средств / Н.В. Корсакова, А.А. Чадков, А.Н. Воронин и др. // Материалы региональной научно-практической конференции “Вопросы клинической и экспериментальной медицины”, посвященной 90-летию со дня рождения Засл. Деятели науки РФСР и ЧАССР, д.м.н., профессора Амосовой В.В. – Чебоксары, 2009. – С.198-203.

43. Корсакова, Н.В. Психологический статус пациентов с разными видами возрастной катаракты / Н.В. Корсакова, О.Г. Молодова, В.Е. Сергеева // Сборник научных работ IV Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные вопросы офтальмологии” – Москва, 2009. – С.52-53.

44. Корсакова, Н.В. Иммуно-гистохимическое исследование клеток хрусталика в условиях хирургической десимпатизации экспериментальных животных / Н.В. Корсакова, А.Н. Воронин, В.Е. Сергеева // Сборник научных работ IV Всероссийской научной конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные вопросы офтальмологии”. – Москва, 2009. – С.29-30.

45. Корсакова, Н.В. Нейротрофический контроль возрастной катаракты человека / Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения д.м.н., проф. Степанова П.Ф. – Смоленск, 2009. – С.54.

46. Корсакова, Н.В. Изучение эффективности антикатарактальных лекарственных средств при разных видах экспериментальной катаракты / Н.В. Корсакова, А.А. Чадков, А.Н. Воронин и др. // Сборник трудов Открытого фестиваля студенческой молодежи “Человек. Гражданин. Ученый.” – Изд-во Чув.ГУ. – Чебоксары, 2009. – С.134-135.

47. Корсакова, Н.В. Способ прогнозирования вида возрастной катаракты до момента ее возникновения / Н.В. Корсакова // Бюллетень. Изобретения. Полезные модели. – Москва, 2009. – №30 (Пч.). – С.560.

48. Корсакова, Н.В. Биоаминный профиль хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека / **Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Вестник офтальмологии. – Москва: Медицина, 2010. – Т.126. – №1. – С.32-35. \***

49. Корсакова, Н.В. Возрастная катаракта человека: современные аспекты патогенеза. Монография / Н.В. Корсакова // Издательство Чувашия, Чебоксары – 2010. – С.88.

50. Korsakova, N.V. Discussing the problem of age-related cataract pathogenesis in human: Morphological and Immunohistochemical aspects / N.V. Korsakova, N.V. Maychuk, S.V. Orlov, N.P. Pashtaev, S.B. Petrov, N.A. Pozdeeva, V.E. Sergeeva // Cataracts: Causes, Symptoms, and Surgery. – New York: NovaPublishers, 2010. – P.159-173.

51. Корсакова, Н.В. Способ консервативного лечения и профилактики ядерного вида возрастной катаракты / Н.В. Корсакова // Бюллетень. Изобретения. Полезные модели. – Москва, 2011. – №5 (Пч.). – С.400.

52. Паштаев, Н.П. Частота и характер общих соматических заболеваний, сопутствующих формированию разных видов возрастной катаракты у человека / Н.П. Паштаев, **Н.В. Корсакова, Н.А. Поздеева, В.Е. Сергеева // Офтальмохирургия. – Москва, 2011. – №1. – С. 44-48. \***

53. Корсакова, Н.В. Усовершенствованный метод выявления клеточных структур в хрусталике глаза / **Н.В. Корсакова, В.Е. Сергеева // Морфология. – С.-Пб.: Эскулап, 2011. – Т.139. – №4. – С.10-14. \***

54. Корсакова, Н.В. Способ консервативного лечения и профилактики коркового вида возрастной катаракты / Н.В. Корсакова // Бюллетень. Изобретения. Полезные модели. – Москва, 2011. – №14 (Пч.). – С.481.

55. Корсакова, Н.В. Влияние статуса вегетативной нервной системы пациента на

вид формирующейся возрастной катаракты / **Н.В. Корсакова**, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, В.Е. Сергеева // **Фундаментальные исследования**. – Москва, 2011. – №6. – С. 77-79. \*

**56.** Корсакова, Н.В. Экспериментально-морфологическое исследование десимпатизации глаза как новый способ вызывания катаракты / **Н.В. Корсакова**, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева // **Фундаментальные исследования**. – Москва, 2011. – №7. – С.87-89. \*

\* – публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ



### **Корсакова Н.В. «Влияние нервного фактора на формирование вида возрастной катаракты у человека»**

На основе сравнительного исследования биоаминного и иммуногистохимического профиля клеток хрусталика, функционального состояния вегетативной нервной системы, общего соматического и местного офтальмологического статуса пациентов изучены особенности формирования разных видов возрастной катаракты у человека и предложены новые способы ее патогенетической терапии и профилактики.

Впервые установлено, что условия обеспеченности нейромедиаторными биогенными аминами процессов формирования коркового и ядерного видов возрастной катаракты человека неодинаковы и имеют важные отличия. Обнаружено, что развитие коркового и ядерного вида возрастной катаракты зависит от формирования клетками хрусталика различных патологических фенотипов. Впервые показано, что функциональное состояние вегетативной нервной системы пациентов с разными видами возрастной катаракты имеет важные отличия: формирование коркового вида возрастной катаракты происходит на фоне преобладающих эффектов ее симпатического отдела, ядерного вида – в условиях преобладающих парасимпатических эффектов. Впервые предложена экспериментальная модель коркового вида катаракты *in vivo*, основанная на изменении ваго-симпатического баланса вегетативной нервной системы лабораторного животного и позволяющая воссоздать гистологические и фенотипические изменения клеток хрусталика человека при формировании возрастной корковой катаракты. Впервые предложен способ прогнозирования вида возрастной катаракты человека до момента ее возникновения. Установлено, пациенты с корковым видом возрастной катаракты склонны к формированию экссудативных, геморрагических, аллергических и острых воспалительных реакций; с ядерным видом – к развитию неэкссудативных, ишемических, пролиферативных, неопластических реакций, а также к формированию хронического течения возникшего воспалительного процесса. Предложены новые способы патогенетической терапии и профилактики коркового и ядерного вида возрастной катаракты у человека.

### **Korsakova N.V. «Nervous factor's influence on kind's formation of human age cataract»**

On the basis of comparative investigation of bioamine and immunohistochemical lens cells' profile, functional state of vegetative nervous system, general somatic and local ophthalmologic status of a patient the peculiarities of kind's formation of human age cataract were studied and new methods of its pathogenic therapy and prevention were suggested.

For the first time it is established that conditions of neuromediatory biogenic amines supply the processes of cortical and nuclear kinds' formation of human age cataract are dissimilar and have considerable distinctions. It is found out that cortical and nuclear kinds' development of age cataract depends on different pathological phenotypes' formation by lens cells. For the first time it is shown that functional state of vegetative nervous system of patients with different kinds of age cataract has considerable distinctions: cortical kind's formation of age cataract takes place due to predominant effects of its sympathetic area, nuclear kind – in conditions of predominant parasympathetic effects. For the first time an experimental model of cortical kind of cataract *in vivo*, based on changes of vago-sympathetic balance of vegetative nervous system of a laboratory animal and allowing to reconstruct histological and phenotypic changes of human lens cells in age cortical cataract formation, is suggested. For the first time the method of kind's prediction of human age cataract till the moment of its appearance is suggested. It is established that patients with cortical kind of age cataract are disposed to formation of exudative, hemorrhagic and allergic inflammatory reactions, with nuclear kind – to development of nonexudative, ischemic, proliferative, neoplastic reactions as well as to chronic course formation of an appeared inflammatory process. New methods of pathogenesis therapy and prevention of cortical and nuclear kinds of human age cataract are suggested.