

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический медицинский журнал

# ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



# PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal

---

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

16+

Офтальмология  
Ophthalmology

№ 9 (110)' 2017 / том 1

УДК 617.741-004.1-08

**Н.В. КОРСАКОВА**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 428015, г. Чебоксары, пр. Московский, д. 15

<sup>2</sup>Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ, 428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10

## Новая модель консервативного лечения и профилактики вторичной катаракты фиброзного вида

**Корсакова Надежда Витальевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии и отоларингологии, тел. (8352) 57-20-25, e-mail: korsnv@rambler.ru

*Вторичная катаракта является наиболее частым послеоперационным осложнением и развивается даже после успешно выполненной операции. В статье представлена новая модель консервативного лечения и профилактики вторичной катаракты фиброзного вида in vitro, основанная на коррекции трофических влияний нервной системы и связанных с ними изменений фенотипа клеток эпителия хрусталика. Изученная в эксперименте модель может помочь в разработке патогенетически обоснованного способа лечения и профилактики фиброзного вида вторичной катаракты у человека.*

**Ключевые слова:** хрусталик, возрастная и вторичная катаракта.

**N.V. KORSAKOVA**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 15 Moskovskiy Pr., Cheboksary, Russian Federation, 428015

<sup>2</sup>Cheboksary branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 10 Traktorostroiteley Pr., Cheboksary, Russian Federation, 428028

## New model of conservative treatment and prevention of secondary cataract of fibrosis type

**Korsakova N.V.** — D. Med. Sc., Professor of Ophthalmology and Otolaryngology Department, tel. (8352) 57-20-25, e-mail: korsnv@rambler.ru

*Secondary cataract is the most frequent postoperative complication and develops even after successfully executed operations. The article presents a new model of conservative treatment and prevention of secondary cataract of fibrosis type in vitro. The model is based on correction of the trophic influences of nervous system and the change of phenotype of lens epithelium cells. The model studied in the experiment will help in elaboration of pathogenetic method of treatment and prevention of a fibrosis type secondary cataract in humans.*

**Key words:** lens, age-related and secondary cataract.

Непрерывно совершенствующаяся техника хирургического лечения катаракты, к сожалению, до настоящего времени не лишена ряда послеоперационных осложнений, сопровождающихся повторным снижением зрения в послеоперационном периоде (например, вторичная катаракта, кистозная дистрофия сетчатки и др.). При этом вторичная

катаракта может развиваться даже после успешно выполненной операции. Частота ее возникновения по данным различных авторов значительно колеблется, составляя от 3 до 87% в разных странах мира [1-4]. В связи с этим неоднократно высказано мнение, что сохранение прежних подходов к профилактике и лечению данной патологии приведет



к тому, что вторичная катаракта станет второй по значимости причиной слепоты в мире после возрастной катаракты [5, 6]. Также установлено, что причина вторичной катаракты хирургически неустраима, так как сложившийся возрастной нейродистрофический процесс (возрастная катаракта) [7, 8] побуждает клетки хрусталика к процессу патологической регенерации, одним из проявлений которого является трансформация фенотипа этих клеток. Известно, что фенотип клеток хрусталика при различных видах катаракты подвержен значительным изменениям [2]. Получены многочисленные доказательства важной роли трофической нервной системы для поддержания тканевой дифференцировки живых организмов [7, 9, 10], сведения о функциональном состоянии вегетативной нервной системы для доклинического прогнозирования повышенного риска развития в послеоперационном периоде определенного вида вторичной катаракты [11]. Обнаружена также высокая пластичность нейромедиаторного и иммуногистохимического профиля эпителия и вещества хрусталика человека [12, 13]. В связи с этим, принципы профилактики и лечения различных видов вторичной катаракты необходимо рассматривать дифференцированно с позиций этиопатогенеза возрастного нейродистрофического процесса. Таким образом, поиск новых способов медикаментозного сопровождения пред- и послеоперационного периода пациента с возрастной катарактой может быть основан на участии медиаторов в нейрогуморальной регуляции клеток эпителия хрусталика в условиях протекающего в нем возрастного нейродистрофического процесса.

**Цель исследования** — разработать новую патогенетически обоснованную модель консервативного лечения и профилактики фиброзного вида вторичной катаракты.

#### Материал и методы

Исследованы капсулы и вещество 60 хрусталиков, извлеченных интракапсулярно при энуклеации глазного яблока под глубоким наркозом у 30 лабораторных белых крыс массой 120-160 г. Для внутрибрюшинного наркоза использована смесь следующего состава: Rompum 2% (235  $\mu$ l), Ketamin (2656  $\mu$ l), NaCl 0,9% (22109  $\mu$ l); на крысу весом 100 г вводится 500  $\mu$ l данного раствора. Экспериментальное помутнение ядра хрусталика крыс *in vitro* вызвано путем добавления в качестве катарактогенного агента к среде культивирования перекиси водорода в конечной концентрации 0,176 мМ [14]. Хрусталики с сохраненной капсулой культивировали в течение 8 суток *in vitro* в питательной среде №199 также с добавлением катарактогенного агента и следующих 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  $H_1$ -гистаминовых рецепторов). Проведены следующие серии опытов: серия №1 — пи-

тательная среда 199 (10 хрусталиков); серия №2 — питательная среда 199 +  $H_2O_2$  (10 хрусталиков); серия №3 — питательная среда 199 +  $H_2O_2$  + антикатарактальное вещество (40 хрусталиков).

Влияние на прозрачность хрусталиков антикатарактальных глазных капель («Офтан-Катахром», «Квинакс»), а также веществ с предполагаемым антикатарактальным эффектом (ондансетрона гидрохлорида дигидрат и  $\beta$ -диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид) изучено следующими методами: метод биомикроскопии интракапсулярно извлеченных хрусталиков с целью установления вида экспериментальной катаракты; фотометрия с помощью прибора КФК-3 с целью количественного измерения оптической плотности хрусталика. Полученные цифровые данные обработаны статистически с использованием программы Statistica 6.0. В работе приведены следующие статистические показатели:  $M$  — средняя арифметическая величина;  $m$  — средняя ошибка средней арифметической величины. Статистическая достоверность результатов определена критерием Стьюдента.

Все выполняемые действия, предполагавшие контакт с лабораторными животными, соответствуют принципам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и «Принципам надлежащей лабораторной практики» РФ (ГОСТ Р 53434-2009).

#### Результаты исследования

Установлено, что в течение восьми суток эксперимента в хрусталиках, культивируемых в питательной среде без добавления повреждающих агентов, полностью сохранены их прозрачность и морфология. По данным фотометрии оптическая плотность хрусталиков серии №1 в среднем равна  $0,082 \pm 0,006$  А. Помутнение хрусталиков данной серии не было выявлено в течение всего периода культивирования.

В серии №2 на 3-4 сутки культивирования хрусталика обнаружено формирование выраженного помутнения в области его ядра (катаракта ядерного вида). Обнаружено, что оптическая плотность хрусталиков с экспериментальной ядерной катарактой в среднем составила  $0,349 \pm 0,011$  А ( $P < 0,04$ ).

Установлено, что в серии №3 степень выраженности помутнения ядра хрусталика и улучшение его оптических свойств значительно различаются при добавлении в среду культивирования различных изучаемых антикатарактальных веществ. Например, добавление в питательную среду в качестве антикатарактального агента глазных капель «Офтан-Катахром» способствует уменьшению оптической плотности хрусталиков с экспериментальным ядерным помутнением в 1,1 раза и в среднем составляет  $0,331 \pm 0,005$  А ( $P < 0,1$ ); при добавлении в среду культивирования глазных капель «Квинакс» оптическая плотность хрусталиков в среднем составляет  $0,264 \pm 0,005$  А ( $P < 0,04$ ), что в 1,3 раза меньше, чем у хрусталиков из серии №2; антагонист серотониновых рецепторов способствует поддержанию прозрачности хрусталиков с экспериментальной ядерной катарактой практически на уровне интактных и улучшает оптические свойства помутневших хрусталиков, снижая их оптическую плотность до  $0,095 \pm 0,002$  А ( $P < 0,04$ ), что в 3,7 раза меньше, чем у хрусталиков из серии №2; добавление блокатора  $H_1$ -гистаминовых рецепторов уменьшает оптическую плотность хрусталиков с экспериментальной ядерной катарактой до

0,255±0,013 А (P<0,04), что в 1,4 раза меньше, чем у хрусталиков из серии №2.

Таким образом, предложена новая модель консервативного лечения и профилактики фиброзного вида вторичной катаракты путем использования антагониста серотониновых рецепторов в составе лекарственных форм для местного лечения заболеваний глаз, обладающая наиболее выраженным антикатарактальным действием из числа изученных в данном эксперименте лекарственных веществ.

В эксперименте установлено, что ондансетрона гидрохлорида дигидрат обладает в сравнении с широко известными антикатарактальными глазными каплями («OFTAN-Catachrom», «Quinax») превосходящей по эффективности способностью улучшать оптические свойства вещества и капсулы помутневшего хрусталика. Учитывая выявленную ранее общность этиопатогенетических механизмов различных видов возрастной и вторичной катаракты [1, 2, 15] полученные результаты позволяют предложить новую модель экспериментального консервативного лечения и профилактики фиброзного вида вторичной катаракты. Важно отметить, что патогенетически обоснованная необходимость дифференцированного подхода к лечению разных видов вторичной катаракты способна повысить эффективность и снизить затраты государственного финансирования на лечебно-профилактические мероприятия вторичной катаракты.

### Обсуждение

Общеизвестно, что расстройство нервных регуляторных механизмов в патогенезе различных заболеваний имеет огромное значение. Современная фундаментальная и практическая медицина уделяет важное внимание возрастным изменениям вегетативной нервной системы, что помогает раскрывать тонкие звенья патогенеза многих возрастных заболеваний [7, 16]. Установлено, что механизмы биологической регуляции функций различных органов и систем опосредованы действием нейромедиаторных биогенных аминов, являющихся неотъемлемой частью диффузной нейроэндокринной системы организма [10]. Кроме того, известно, что синтез неэндокринными эпителиальными клетками биоаминов и экспрессия этими же клетками рецепторов к соответствующим биологически активным веществам свидетельствует о наличии ауто- и паракринных механизмов действия последних. При этом одной из наиболее важных особенностей клеток, синтезирующих биоамины (например, гистамин), является их высокая пластичность, в том числе и клеточного фенотипа, что проявляется в переключении специфических синтезов при изменении функционального состояния организма [17]. Также доказано, что трофическая функция нервной системы принимает важнейшее участие в процессе поддержания стабильности тканевой дифференцировки [7, 9], в том числе и эпителиальных клеток хрусталика [15]. На основании выявленного участия нейромедиаторных биоаминов в функционировании клеток хрусталика и поддержании стабильности их иммуногистохимического профиля, выявленных особенностей функционального состояния вегетативной нервной системы, общего соматического и местного офтальмологического статуса пациентов с разными видами вторичной катаракты в 2012 году, был разработан патогенетически обоснованный способ ее

доклинической диагностики (заявка на изобретение РФ №2012155291, приоритет от 19.12.2012 г.) [11] и впервые выдвинута новая концепция патогенеза вторичной катаракты: «нарушение нервной трофики, определяющее направление возрастного нейродистрофического процесса органов и тканей, побуждает клетки хрусталика, оставшиеся после его хирургического удаления, к патологической регенерации в ранее сформированном направлении» [13].

Предложенная модель консервативного лечения и профилактики вторичной катаракты фиброзного вида направлена на использование нового способа применения известного химического соединения, а именно, 1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил]-4H-карбазол-4-он гидрохлорид дигидрат (патент Великобритании 2153821). 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. Настоящим исследованием установлено, что ондансетрона гидрохлорида дигидрат обладает также способностью улучшать оптические свойства капсулы помутневшего хрусталика.

Таким образом, предложенная модель консервативного лечения и профилактики вторичной катаракты фиброзного вида подтверждает патогенетическую значимость модуляции реактивности клеток хрусталика к нейромедиаторным биогенным аминам в рамках дифференцированной коррекции трофических влияний вегетативной нервной системы организма. В связи с этим, дальнейший поиск решения проблемы первичного возрастного и вторичного послеоперационного катарактогенеза связан с необходимостью расширения современных представлений о регенерации хрусталика в возрастном аспекте.

Исследование выполнено при поддержке гранта Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение №14.В37.21.0221).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. — Одесса: Астропринт, 2002. — 448 с.
2. Synder A., Omulecka A., Ratynska M. et al. A study of human lens epithelial cells by light and electron microscopy and by immunohistochemistry in different types of cataracts // *Klin. Oczna.* — 2002. — Vol. 104, №5-6. — P. 369-373.
3. Sveinsson O. The ultrastructure of Elschnig's pearls in a pseudophakic eye // *Acta Ophthalmol. (Copenh).* — 1993. — Vol. 71, №1. — P. 95-98.
4. Wang J.J. Visual impairment, age-related cataract and mortality // *Arch. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 119, №8. — P. 1186-1190.
5. Веселовская З.Ф. Катаракта. — Киев: Книга плюс, 2002. — 207 с.
6. Hernandez C.M. Cataracts: Causes, Symptoms, and Surgery. — New York: NovaPublishers, 2010. — 207 p.
7. Волкова О.В. Нейродистрофический процесс. — М.: Медицина, 1978. — 256 с.
8. Korsakova N.V., Grigoriev V.N., Sergeeva V.E. Morphological Basis of Desympathization of the Eye as a New Means of Experimental Modeling of Cataract // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* — 2012. — Vol. 42, №9. — P. 1024-1028.
9. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы. — М.: Наука, 1990. — 672 с.
10. Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринология — химическая общность регуляторных систем // *Материалы международной научно-практической школы-конференции «Цитокины. Воспаление. Иммунитет».* — СПб, 2002. — С. 55-56.
11. Корсакова Н.В. Новый способ доклинической диагностики повышенного риска развития определенного вида вторичной ка-



таракты // Практическая медицина. — 2016. — №6. — Т. 98. — С. 66-69.

12. Ефимова С.Ю., Никифорова А.В., Фролова К.А. и др. Вторичная катаракта у человека: нейромедиаторный профиль эпителиальных клеток хрусталика // Успехи современного естествознания. — 2013. — №9. — С. 33-34.

13. Корсакова Н.В., Лузикова Е.М., Никифорова А.В. и др. Виды вторичной катаракты: патогенетическое обоснование нового способа доклинической диагностики. Учебно-методическое пособие. — Чебоксары: ГУП «ИПК «Чувашия», 2013. — 28 с.

14. Краснов М.С., Гурмизов Е.П., Гундорова Р.А. и др. Модель катарактогенеза позвоночных животных *in vitro* // Офтальмология. — 2005. — Т. 2, №2. — С. 43-49.

15. Корсакова Н.В., Лузикова Е.М., Шацких О.А. и др. Иммунореактивность структур хрусталика в норме, при его возрастном корковом и вторичном помутнении у человека // Морфология. — 2013. — Т. 143, №1. — С. 28-31.

16. Швалев В.Н., Гуски Г., Сосунов А.А. и др. Преобразования симпатико-адреналовой системы в пожилом и старческом возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Казанский медицинский журнал. — 2003. — Т. LXXXIV, №6. — С. 401-408.

17. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональные функции неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2000. — Т. 130, №11. — С. 483-487.