

И. Н. Михейцева, Н. В. Пасечникова

*Государственное учреждение “Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В. П. Филатова НАМН Украины”, 65061 Одесса*

ФЛАВОНОИДЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ — НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ (обзор литературы и собственных исследований)

Проанализированы сведения о биологической активности представителей класса биофлавоноидов — кверцетина, куркумина, диосмина, гесперидина — в различных тканях глаза. Приведены доказательства антиоксидантного, противовоспалительного, нейропротекторного влияния этих соединений на моделях ряда глазных заболеваний, а также при немногочисленных клинических исследованиях. Обосновано использование биофлавоноидов как природных безопасных соединений, способных воздействовать одновременно на несколько патохимических механизмов, что делает их перспективными в качестве патогенетических лекарственных средств при болезнях мультифакторного происхождения. Рассмотрены механизмы их воздействия на патогенез диабетической ретинопатии, катаракты, глаукомы, возрастной макулодистрофии. Освещена проблема биодоступности флавоноидов и путей ее повышения для создания эффективных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: кверцетин, куркумин, гесперидин, диосмин, биодоступность флавоноидов, диабетическая ретинопатия, катаракта, глаукома.

Одной из наиболее перспективных стратегий фармацевтического воздействия при различных заболеваниях в последние годы является использование соединений природного происхождения. Среди таких природных веществ широко изучаются биофлавоноиды. Они являются довольно обширной группой органических соединений, распространенных в растительном мире и относящихся к классу полифенолов. Ни один класс природных веществ не оказывает такого многочисленного и разнообразного действия на биологическую активность клеток человека и животных, как биофлавоноиды.

Теоретической предпосылкой для применения растительных полифенолов в лечебных целях является прежде всего выраженная антиоксидантная способность этих веществ. Кроме того, флавоноидам присуща противовоспалительная, нейропротекторная, антиапоптотическая активность. Эти химические свойства явились основанием для многочисленных попыток создания на базе растительных полифенолов лекарственных препаратов.

Благодаря свойствам биофлавоноидов лекарственные препараты на их основе могут быть полезны для лечения и профилактики таких тяжелых глазных заболеваний, как диабетическая ретинопатия (ДР), дистрофия сетчатки, глаукома и катаракта [54]. Этот класс природных соединений способен воздействовать на различные механизмы патогенеза глазных заболеваний, что обосновывает новую стратегию лечения болезней мультифакторного происхождения. Инновация этой стратегии по отношению к таким глазным заболеваниям, как первичная глаукома, ДР, возрастная и диабетическая катаракта заключается в применении лекарственных средств, по своей химической сущности обладающих способностью одновременно влиять на несколько ключевых патогенетических механизмов. Известно, что общими патохимическими механизмами этих ведущих к слепоте заболеваний являются оксидативный стресс, воспаление, апоптотические процессы. Эти механизмы часто являются причиной гибели клеток разных глазных

Н. В. Пасечникова — директор института, чл.-корр. НАМН Украины
И. Н. Михейцева — с.н.с. отдела глаукомы и патологии хрусталика д.б.н. (mda@soborka.net)

© И. Н. Михейцева, Н. В. Пасечникова, 2015.

тканей. Экспериментальные исследования, проводимые как на клеточном уровне, так и на моделях заболеваний на животных, доказывают, что флавоноиды, особенно кверцетин, демонстрируют весьма многообещающие результаты для их применения в клинике глазных болезней [40, 43, 65].

Флавоноиды как перспективные фармагенты при глазных болезнях

Наиболее перспективными для офтальмологии можно считать такие флавоноиды: куркумин, гесперидин, диосмин и, конечно же, кверцетин.

Куркумин — полифенол, содержащийся в природе в пряности куркума. В последнее десятилетие исследователи выявили явный выраженный эффект куркумина при многочисленных заболеваниях благодаря его антиоксидантным, противовоспалительным, антипролиферативным свойствам, а также вновь выявленной функции в качестве ингибитора гистон-ацетилтрансферазы [57]. Торможение с помощью куркумина ацетилирования гистонов ведет к изменению экспрессии ряда генов, что устраняет признаки воспаления и фиброза. Имеются экспериментальные и некоторые клинические подтверждения достаточно высокого потенциала этого флавоноида для лечения глазных заболеваний [63]. Это дает возможность предполагать эффективность использования этого природного соединения при различных ретинальных патологиях (включая ДР, глаукому, возрастную дегенерацию макулы) путем воздействия на воспалительные и дегенеративные процессы при этих заболеваниях [67].

Среди биохимических механизмов, определяющих фармакологические свойства куркумина, важно подчеркнуть его способность влиять на экспрессию генов и процессы воспаления. Так, куркумин может снижать экспрессию генов, включенных в апоптоз и пролиферацию [21]. Противовоспалительный эффект куркумина связан с влиянием на провоспалительные медиаторы (интерлейкины — *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, фактор некроза опухоли — *TNF-α*), а также на экспрессию простагландина E_2 и гена оксигеназы-2 [74]. Так, в экспериментах *in vitro* показана возможная роль куркумина в лечении синдрома сухого глаза именно из-за его способности ингибировать продукцию *IL-1β* в клетках эпителия роговицы человеческого глаза [27].

У крыс со стрептозотоциновым диабетом применение куркумина из расчета 300 мг/кг массы тела вызвало снижение дисфункции эндотелия в ткани радужной оболочки глаза, уменьшило адгезию лейкоцитов, уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина [62]. В экспериментальных исследованиях также доказан потенциал этого флавоноида в

лечении и профилактике катарактогенеза. На селенингииндуцированной и галактозой катаракте у крыс показано, что куркумин снижал в хрусталике уровень свободных радикалов, предотвращал накопление здесь ионов кальция, ингибировал гликацию и агрегацию белков [56, 73].

В исследованиях *in vitro* на человеческих клетках пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) изучали влияние куркумина на их выживаемость и физиологические свойства [42]. В концентрации 10 мкМ куркумин слегка усиливал пролиферацию ПЭС, но значительно снижал ее при концентрации 50 мкМ. Он также снижал экспрессию и секрецию *VEGF* (*Anti-Vascular Endothelial Growth Factor*). При высоких концентрациях куркумин проявлял цитотоксический эффект, который включал активацию каспазы-3 и кальпаина, усиление митохондриальной проницаемости, что вызывало в итоге ранний некроз и отложенный апоптоз в ПЭС. Известно, что этот флавоноид имеет активные антиатерогенные свойства, вызывает апоптоз раковых клеток [23], но при лечении этим средством следует внимательно мониторить функции сетчатки.

Клинические наблюдения свидетельствуют о фармакологической активности куркумина в лечении воспалительных заболеваний глаз. 32 пациента с хроническим передним увеитом получали по 375 мг куркумина три раза в день перорально в течение 12 недель. У 28 (87,5 %) больных клиническая картина в результате лечения была значительно лучше, чем у не принимавших куркумин. Подобные результаты были получены при лечении 122 больных хроническим увеитом различной этиологии комплексом куркумина с фосфатидилхолином [22, 50]. Поскольку куркумин не имеет побочных эффектов, то его использование в качестве противовоспалительного средства обладает значительными преимуществами по сравнению с кортикостероидной терапией, и этот биофлавоноид имеет перспективы в определенных случаях быть заместителем кортикостероидов.

Гесперидин классифицируется как цитрусовый флавоноид и содержится в природе преимущественно в лимонах и апельсинах. Подобно другим биофлавоноидам, гесперидин и его агликон гесперетин имеют существенную активность как скэвенжеры свободных радикалов, антиоксиданты и нейропротекторы [20]. Кроме того, отмечается противовоспалительная активность этого вещества, осуществляемая путем ингибирования оксигеназного пути, метаболизма арахидоновой кислоты, синтеза простагландина E_2 . Это позволяет гесперидину влиять на глазной кровоток и сосудистую проницаемость. Было показано, что гесперидин и гесперетин улучшили функцию сетчатки, увеличили

кровоток после ретиальной ишемии у крыс [28]. Также эти вещества уменьшали агрегацию тромбоцитов, что снижало закупорку сосудов сетчатки [46]. Данные литературы свидетельствуют, что гесперидин может предотвращать микрососудистые нарушения путем ингибирования фермента гиалуронидазы, которая регулирует проницаемость капиллярных стенок [37].

Гесперидин демонстрирует значительные антиоксидантные способности, а также противовоспалительную активность, модулируя синтез простагландинов и экспрессию генов COX-2 пути [41]. У крыс со стрептозотоциновым диабетом гесперидин, который вводили в течение 12 недель, существенно влиял на диабетические изменения в сетчатке и крови экспериментальных животных. Он подавлял нарушения кровотока в сетчатке и увеличивал ее толщину, снижал в крови альдозоредуктазную активность, уровень малонового диальдегида и повышал активность супероксиддисмутазы у крыс с диабетом. Гесперидин проявлял в этом эксперименте также противовоспалительный эффект и снижал уровень *IL-1*, *TNF- α* [68]. Мощное потенциальное влияние гесперицина на глазной кровоток и сосудистую проницаемость (важнейшие факторы инициации и прогрессирования ДР) делает это вещество привлекательным для изучения его возможностей в лечении ДР, а также дегенерации макулы. Исследования по изучению биодоступности гесперицина и поступления его в ткани глаза при местном и системном (внутривенном) пути введения, проведенные на кроликах, показали, что при местном введении значительно более выраженным является поступление этого флавоноида и его метаболитов в ткани глаза, особенно заднего сегмента. Авторы делают вывод о необходимости изучения этого пути поступления гесперицина и разработки соответствующих глазных капель.

Диосмин — природный флавоноидный гликозид, впервые выделенный из *Scrophularia nodosa* (норичник узловатый) — растения, с давних пор используемого в народной медицине. Диосмин обладает ярко выраженными протекторными свойствами в отношении сосудов. Это вещество улучшает венозный тонус, повышает лимфатический дренаж, протекцию микроциркуляторного бассейна, снижает проницаемость капилляров, ингибирование воспалительной реакции [64]. Доказана ретинопротекторная активность диосмина. Так, в эксперименте при моделировании ишемическо-реперфузионного повреждения (ИРП) сетчатки у крыс повышением внутриглазного давления до 110 мм рт. ст. на 60 мин диосмин применялся интрагастрально за 30 мин до ишемии и затем

ежедневно после ИРП [75]. Этот биофлавоноид существенно снижал уровень малонового диальдегида в ткани сетчатки и повышал активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы. Ферменты определялись в ткани через 24 часа после ИРП. Под влиянием лечения диосмином сдерживалось снижение амплитуды *a*- и *b*-волн на ретинограмме. Толщина всей сетчатки, внутреннего ядерного слоя, наружного слоя сетчатки и количество клеток в ганглиозном слое после ИРП были значительно уменьшены. Диосмин заметно снизил морфологические изменения сетчатки, а также уменьшил потерю ее ганглиозных клеток.

В недавней работе *N. Tong* и соавт. (2013 г.), было показано, что диосмин может защитить капиллярную систему сетчатки, снизить ее отек и предотвратить нарушение барьера кровь-сетчатка [76].

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

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

Одним из перспективных офтальмологических направлений использования кверцетина являются глазные осложнения сахарного диабета — развитие диабетической катаракты и ретинопатии. Катаракта является одним из наиболее ранних вторичных осложнений сахарного диабета [48, 61]. Ключевыми молекулярными механизмами развития катаракты (как возрастной, так и диабетической) являются оксидативный стресс, неферментативное гликозилирование (гликирование), полиольный путь. Очень высокая антиоксидантная активность кверцетина в сочетании с его способностью ингибировать альдозоредуктазу и гликирование определяет эффективность этого полифенола в предотвращении формирования диабетической катаракты [70].

Антиоксидантный эффект кверцетина определяется несколькими механизмами. Это вещество — прямой антиоксидант, т. е. скэвенджер свободных радикалов. Кроме того, он способен быть донатором водорода, гасителем синглетного кислорода, хелатором ионов металлов, активировать антиоксидантные ферменты [3, 26, 49, 71]. Не только диабетическая, но и возрастная катаракта — это мишень применения кверцетина. В исследованиях

in vitro на культуре клеток хрусталика крыс микромолярные концентрации кверцетина ингибировали вызванный оксидацией натриевый и кальциевый поток в клетки хрусталика и потерю его прозрачности. Как кверцетин, так и его метаболиты тормозили оксидативное повреждение хрусталиков [29, 66].

Аккумуляция в хрусталике полиола сорбитола является еще одним молекулярным фактором образования диабетической катаракты. Фермент альдозоредуктаза преобразует глюкозу в сорбитол в хрусталике, которая туда диффундирует из камерной влаги. Этот полиол уже пассивно не способен покинуть хрусталик и накапливается там. Кверцетин ингибирует в хрусталике активность этого фермента и таким путем предотвращает его помутнение и развитие диабетической катаракты [44, 52].

Еще в 70-е годы прошлого столетия *S. D. Varma* и соавт. в исследованиях *in vitro* показали, что кверцетин и его гликозид кверцетрин обладают наиболее мощной антиальдозоредуктазной активностью [72]. В более поздних работах эти данные были подтверждены и отмечено, что в микромолярных концентрациях кверцетин проявлял 100 % ингибирование этого фермента [58]. Исследования *in vivo* на крысах со стрептозотоциновым диабетом, получавших 12 дней кверцетин из расчета 10 мг/кг массы тела, показали, что активность альдозоредуктазы в хрусталике экспериментальных животных была снижена на 73 % [38].

Поиск альтернативных, эффективных и безопасных антидиабетических средств, обладающих свойствами ингибиторов альдозоредуктазы, антикатарактальных и антиоксидантных агентов, среди веществ растительного происхождения продолжается. В современных исследованиях по изучению подобных свойств у ряда растительных полифенолов в экспериментах *in vitro* на модели помутнения хрусталика из бычьих глаз кверцетин использовали как стандартный антикатарактальный агент с установленными свойствами [36].

В отношении ДР наиболее привлекательным свойством кверцетина является его ретинопротекторная эффективность, показанная в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [33, 39, 53]. Механизмы этого воздействия связаны с антиапоптотическим, антиоксидантным, противовоспалительным эффектами этого флавоноида.

На культуре клеток ПЭС человека показано, что их инкубация с 50 мкМ кверцетином увеличила выживаемость этих клеток. Кверцетин снижал активность каспазы-3 и активацию апоптоза, вызванного перекисью водорода [45].

Одним из патогенетических механизмов гибели ретинальных клеток в результате апоптоза при ДР предполагается процесс воспаления. На *ZDF* модели диабета у крыс показано, что кверцетин существенно снижал повышенный уровень провоспалительных цитокинов *TNF-α* и *IL-1β*, повышал уровень противовоспалительного *IL-10*, снижал концентрацию каспазы-3 и проапоптотического *Bad* белка. Эти результаты свидетельствуют о том, что кверцетин смягчает воспаление, которое является вероятным предшественником апоптоза клеток сетчатки при сахарном диабете [35].

В современном исследовании *B. Kumar* и соавт. (2014) показано позитивное влияние кверцетина на основные патогенетические механизмы ДР [47]. В этом эксперименте крысам со стрептозотоциновым диабетом перорально вводили кверцетин (50 мг/кг) в течение 6 мес. В результате лечения сниженный уровень глутатиона в сетчатке диабетических крыс восстанавливался. Наблюдалось также повышение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, снижение уровня повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов *TNF-α* и *IL-1β*. Кверцетин увеличивал уменьшенную при диабете толщину сетчатки и снижал количество гибнущих при этом ганглиозных клеток. Лечение тормозило апоптоз, снижая экспрессию каспазы-3. Авторами сделан вывод об эффективности кверцетина в протекции сетчатки при диабетической нейродегенерации и оксидативном стрессе. Ряд экспериментальных исследований доказал способность кверцетина в нормализации липидного метаболизма, снижении липидной перекисидации и окислении липопротеинов низкой плотности при сахарном диабете и его осложнениях [16, 25, 34].

Недавно было показано ранее неизвестная анти-ангиогенная активность кверцетина в отношении сосудов глаз. В эксперименте на эндотелиальных клетках хорио-ретины метилтиазол-тетразолий бромидом вызывалась пролиферация сосудов. Инкубация клеток в растворе кверцетина разной концентрации дозо-зависимо ингибировала ангиогенез. Кверцетин останавливал рост эндотелиальных клеток сосудов сетчатки и сосудистой оболочки глаза. Поскольку ретинальный и хориоидальный ангиогенез является одной из главных причин слепоты при диабетической ретинопатии и возрастной дегенерации макулы, во всем мире ширятся исследования фармакологических ингибиторов ангиогенеза с минимальными побочными эффектами. Открытие таких возможностей у нетоксичного кверцетина является весьма многообещающим.

Клинические исследования подтверждают эффективность кверцетина при глазных осложне-

ниях сахарного диабета. Так, у 134 больных с ДР лечение кверцетином вызвало более быстрое, чем при стандартной терапии, улучшение клинической картины глазного дна и снижение уровня провоспалительных цитокинов *TNF-α* и *IL-1β* [19]. В другом клиническом исследовании включение препарата кверцетина в комплексную терапию больных непролиферативной ДР уменьшало толщину макулярной области сетчатки и нормализовало цитокиновый профиль слезы и крови [13].

Биодоступность флавоноидов, пути ее повышения

При всех достоинствах фармакологической активности биофлавоноидов и ряде преимуществ использования фитосоединений в качестве лекарственных средств по сравнению с ксенобиотиками флавоноиды обладают таким недостатком, как низкая биодоступность. Именно этот фактор ограничивает клиническое использование этих соединений. В исследованиях *in vitro* флавоноиды демонстрируют очень высокую полифункциональную активность, но *in vivo* они зачастую либо в малом количестве, либо вообще не достигают “целевых” тканей, т. е. обладают низкой биодоступностью.

Используемые в экспериментах *in vitro* флавоноиды представлены в форме агликонов. В растениях флавоноиды присутствуют в форме гликозидов, т. е. связаны с такими сахарами, как глюкоза, галактоза, арабиноза. Поступая в организм из растительных источников и достигая крови и тканей, они превращаются в конъюгаты глюкуроновых и сульфатных, но не существуют в более доступной форме агликонов. Поэтому они обладают несколькими отличиями от агликонов биологическими свойствами [24].

Задачей по улучшению свойств флавоноидов как лекарственных средств является улучшение их биодоступности [32, 51, 55, 72]. Среди факторов, которые влияют на биодоступность флавоноидов, следует отметить такие:

- молекулярная масса (чем она выше, тем ниже абсорбция флавоноида);
- гликозидация (ассоциация с различными сахарами имеет значительное влияние на всасывание; так, гликозид кверцетина всасывается в организме человека в 10 раз быстрее, чем рутинозид);
- метаболическое превращение (которому подвергаются, как было отмечено, все флавоноиды) до глюкуроновых, сульфатных, метиловых конъюгатов.

Для улучшения биодоступности флавоноидов растительного происхождения в лекарственных пре-

паратах предпринимаются определенные технологические усовершенствования. Для достижения этой цели усилия направлены на повышение кишечной абсорбции веществ, улучшение их метаболической стабильности, изменение места абсорбции. Для этого используют такие методы, как микрокапсуляция, создание систем нано-доставки, ферментативное метилирование флавоноидов [51, 60, 72].

Низкая биодоступность вещества в значительной степени определяется его плохой растворимостью в воде. Одним из перспективных способов увеличения биодоступности полифенольных лекарственных средств является создание наносистем — ускорителей растворения. Одним из удачных примеров такого направления фармацевтических изысканий является создание твердодисперсной наносистемы с таксифоксином и бетулином и жидкой самомикрoэмульгирующей системы доставки флавоноидов, включая кверцетин [18]. Эти находки позволили значительно увеличить скорость растворения флавоноидов и обеспечить равномерное высвобождение действующего вещества из системы. Использование фармацевтических технологий жидких наносистем, когда малые размеры наночастиц в суспензии позволяют им оставаться во взвешенном состоянии, даст возможность значительно повысить биодоступность кверцетина при пероральном введении. Авторы в условиях эксперимента *in vitro* показали, что скорость высвобождения флавоноидов из жидких систем доставки увеличилась в 5 раз.

Одним из перспективных направлений в создании более биодоступных лекарственных форм флавоноидов является разработка искусственных мембран — липосом. Помимо увеличения биодоступности липосомальные препараты имеют такие преимущества, как пролонгированное действие, защита от разрушения, селективность попадания в ткани [17]. Липосомальная форма кверцетина — это препарат липофлавоноид, который представляет собой кверцетин-лецитиновый комплекс. Он был зарегистрирован в Украине в 2006 г. как кардиологическое и офтальмологическое средство [15]. Липофлавоноид применяли при ДР и кератитах как антиоксидант, а также для регенеративного, иммуномодулирующего действия и в качестве противовоспалительного средства после оперативного вмешательства при катаракте [10-13].

Безусловно, одним из наиболее действенных способов повышения биодоступности флавоноидов является создание водорастворимых форм, что также позволяет применять инъекционные пути введения. Одной из первых водорастворимых инъекционных форм кверцетина явился препарат корвитин, зарегистрированный в Украине в 2000 г.

[8]. Он представляет собой кверцетин-субстанцию с модулятором растворимости (поливинилпирролидоном). В клинической практике препарат применяется инфузионно в кардиологии и неврологии для лечения острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта [1, 2, 9]. Проведенные нами экспериментально-клинические исследования показали полифункциональное действие корвитина при первичной глаукоме на модели заболевания и у больных первичной открытоугольной глаукомой. Выявлено его положительное влияние на цилиарно-хориоидальное кровоснабжение в глазу, установлена антиоксидантная, эндотелиопротекторная и ретинопротекторная эффективность [4-7, 59].

Важным моментом при рассмотрении вопросов биодоступности флавоноидов при патологии глаза и степени их проникновения в глазные ткани является способ введения препарата. Вопросам поступления этих веществ в глазные структуры посвящено очень ограниченное количество работ [20, 69, 70]. При лечении глазных заболеваний предпочтительным путем введения лекарственных средств считается местное. Это особо актуально для поступления вещества в передний сегмент глаза. Флавоноиды при местном введении могут достигать глазных тканей в более эффективной концентрации при меньшей дозировке, чем вводимые перорально. Для проникновения флавоноидов к более глубоким структурам глаза (таким, как сетчатка) требуется преодоление большого числа физиологических барьеров. Поэтому в отношении заднего сегмента глаза это весьма сложная задача. Иногда системно примененный препарат может

легче диффундировать — к примеру, в строму сосудистой оболочки из системного кровотока, в нейроны сетчатки из хориоидальной стромы [30, 31, 77].

Наибольшая биодоступность лекарственных средств отмечается при внутривенном введении. Высокая эффективность кверцетинсодержащего препарата корвитина при первичной глаукоме [4-7, 59], объединившая положительное влияние на структуры глаза с общим метаболическим воздействием, определяется, на наш взгляд, хорошей водорастворимостью и сочетанным введением препарата местно в виде инстилляций в глаз и системно в виде внутривенных инъекций, что обеспечивает хорошее проникновение кверцетина как в передние, так и задние сегменты глаза.

Таким образом, для более широкого применения в клинической офтальмологической практике различных флавоноидов, фармакологическая эффективность которых доказана в экспериментальных исследованиях, необходимо повышать их биологическую доступность путем создания водорастворимых и липосомальных форм лекарственных препаратов, сочетающих возможность местного и системного пути введения. Это позволит расширить арсенал безопасного и эффективного терапевтического воздействия при ряде тяжелых глазных заболеваний. Мультифункциональное воздействие флавоноидных препаратов на базисные патохимические механизмы таких болезней, как ДР, катаракта, первичная глаукома может быть хорошим примером патогенетического лечения этих заболеваний многофакторного генеза.

Список использованной литературы

1. Виничук С. М., Прокопив М. М., Черенько Т. М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта // Укр. неврол. журн. — 2010. — № 1. — С. 8-19.
2. Максютин Н. П., Мойбенко О. О., Пархоменко О. М. и др. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Методичні рекомендації. — К., 2000. — 12 с.
3. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенкович Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 553 с.
4. Михейцева И. Н. Антиишемическое влияние корвитина при экспериментальной глаукоме // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць. — Запоріжжя, 2006. — Вип. 29. — С. 126-130.
5. Михейцева И. Н. Эффективность корвитина в нормализации глазного кровоснабжения и динамики внутриглазной жидкости на модели глаукомы // Одеський мед. журн. — 2010. — № 3. — С. 9-12.
6. Михейцева И. Н., Кашинцева Л. Т. Перспективы применения водорастворимой формы кверцетина-корвитина для улучшения глазного кровотока // Глаукома: Тенденции. Теории. Технологии: Сб. научн. статей. — М., 2005. — С. 208-211.
7. Михейцева И. М., Кашинцева Л. Т., Атемов О. В., Храменко Н. І. Ефективність застосування корвітину при первинній глаукомі // Фізіол. журн. — 2012. — 58, № 6. — С. 81-88.
8. Мойбенко А. А., Максютин Н. П., Пилипчук Л. Б. и др. Способ получения корвитина: Патент Украины, 2000; № 23996.
9. Пархоменко А., Иркин О., Кожухова С., Брын Ж. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в экспериментальной и клинической практике // Ліки України. — 2002. — № 7-8. — С. 2-10.
10. Пасечникова Н. В., Горшкова Р. А., Гайдамака Т. Б. Предварительная оценка противовоспалительного действия препарата “Липофлавор” у пациентов после экстракапсулярной экстракции катаракты // Офтальмол. журн. — 2005. — № 3. — С. 13-18.
11. Петруня А. М., Исса Саид Ашур Фарук. Состояние местного иммунитета у больных травматической эро-

- зией роговицы и его коррекция липофлавоном // Офтальмол. журн. — 2007. — № 1. — С. 16-18.
12. Петруня А. М., Спектор А. В. Использование комбинации глазных капель и внутривенных инъекций препарата “Липофлаво” у больных непролиферативной диабетической ретинопатией и его влияние на показатели системного иммунитета // Офтальмол. журн. — 2007. — № 4. — С. 13-16.
 13. Петруня А. М., Спектор А. В., Степаненко Г. В. Эффективность иммунокоррекции в комплексном лечении больных начальной непролиферативной диабетической ретинопатией // Архив офтальмол. України. — 2014. — № 2. — С. 66-72.
 14. Сент-Дьердьи А. Введение в субмолекулярную биологию: Пер. с англ. — М, 1964. — 441 с.
 15. Стефанов А. В., Григор'єва Г. С., Солов'єв А. І. та ін. Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин: Патент України, 2006; № 76393.
 16. Утяганова Е. В. Изучение гипогликемической активности и факторов неспецифической резистентности у животных с аллоксановым диабетом при введении кверцетина и его производных: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Пятигорск, 2009. — 23 с.
 17. Швец В. И., Краснопольский Ю. М. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии // Провизор. — 2008. — № 3. — С. 18-24.
 18. Шиков А. Н., Пожарницкая О. Н., Мирошник И. и др. Наносистемы как способ улучшения биодоступности природных соединений // Фармация. — 2008. — № 7. — С. 53-57.
 19. Ярошева Н. А. Применение флавоноида кверцетина в лечении больных диабетической ретинопатией // Екологічні пробл. експерим. та клін. мед. — 2014. — № 1. — С. 273-280.
 20. Adelli G. R., Srirangam R., Majumdar S. Phytochemicals in ocular health: Therapeutic potential and delivery challenges // World J. Pharmacol. — 2013. — 2, № 1. — P. 18-34.
 21. Aggarwal S., Ichikawa H., Takada Y. et al. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of IκBα kinase and Akt activation // Mol. Pharmacol. — 2006. — 69, № 1. — P. 195-206.
 22. Allegri P., Mastromarino A., Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up // Clin. Ophthalmol. — 2010. — 4. — P. 1201-1206.
 23. Anto R. J., Mukhopadhyay A., Denning K., Aggarwal B. B. Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xl // Carcinogenesis. — 2002. — 23. — P. 143-150.
 24. Arts I. C., Sesink A. L., Faassen-Peters M., Hollman P. C. The tipe of sugar moiety is a major determinant of the small intestinal uptake subsequent biliary excretion of dietary quercetin glycosides // Br. J. Nutr. — 2004. — 91. — P. 841-847.
 25. Badescu L., Badulescu O., Badescu M., Ciocoiu M. Natural polyphenols improve the dislipidemy and eye complications in the experimental diabetes mellitus // Romanian Biotechnological Letters. — 2012. — 17, № 4. — P. 7397-7407.
 26. Boots A. W., Haenen G. R., Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical // Eur. J. Pharmacol. — 2008. — 585, № 2-3. — P. 325-337.
 27. Chen M., Hu D. N., Pan Z. et al. Curcumin protects against hyperosmoticity-induced IL-1β elevation in human corneal epithelial cell via MAPK pathways // Exp. Eye Res. — 2010. — 90. — P. 437-443.
 28. Chiou G. C., Xu X. R. Effects of some natural flavonoids on retinal function recovery after ischemic insult in the rat // J. Ocular Pharmacol. Ther. — 2004. — 20, № 2. — P. 107-113.
 29. Cornish K. M., Williamson G., Sanderson J. Quercetin metabolism in the lens: role in inhibition of hydrogen peroxide-induced cataract // Free Rad. Biol. Med. — 2002. — 33. — P. 63-70.
 30. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers // Surv. Ophthalmol. — 1979. — 23. — P. 279-296.
 31. Cunha-Vaz J. G. The blood-retinal barriers // Doc. Ophthalmol. — 1976. — 41. — P. 287-327.
 32. D'Archivio M., Filesi C., Di Benedetto R. et al. Polyphenols, dietary sources and bioavailability // Ann. Ist. Super. Sanita. — 2006. — 43. — P. 348-361.
 33. Dodda D., Ciddi V. Plants used in the managements of diabetic complications // Ind. J. Pharm. Sci. — 2014. — 76, № 2. — P. 97-106.
 34. Ebert S., Boesch-Saadatmandi C., Wolfram S. et al. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype // J. Nutr. — 2010. — 140. — P. 278-284.
 35. Formica J. V., Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids // Food Chem. Toxicol. — 1995. — 33, № 12. — P. 1061-1080.
 36. Gacche R. N., Dhole N. A. Profile of aldose reductase inhibition, anti-cataract and free radical scavenging activity of selected medicinal plants: An attempt to standardize the botanicals for amelioration of diabetes complications // Food Chem. Toxicol. — 2011. — 49. — P. 1806-1813.
 37. Garg A., Garg S., Zaneveld L. J., Singla A. K. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin // Phytother. Res. — 2001. — 15, № 8. — P. 655-669.
 38. Goodarzi M. T., Zal F., Malakooti M. et al. Inhibitory activity of flavonoids on the lens aldose reductase of healthy and diabetic rats // Acta Medica Iranica. — 2006. — 44, № 1. — P. 41-45.
 39. Hanneken A., Lin F. F., Johnson J., Maher P. Flavonoids protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative-stress-induced death // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2006. — 47. — P. 3164-3177.
 40. Heim K. E., Tagliaferro T. R., Bobylyta D. J. Flavonoid antioxidants: chemistry and structure-activity relationships // J. Nutr. Biochem. — 2002. — 13. — P. 572-584.
 41. Hollborn M., Chen R., Kohen L. Cytotoxic effect of curcumin in human retinal pigment epithelia cells // PLoS One. — 2013. — 8, № 3. — doi: 10.1371/journal.pone.0059603.
 42. Ibarra J., Bland M., Gonzalez M., Garcia C. Quercetin ameliorates hyperglycemia-induced inflammation and apoptosis in the retina and lateral geniculate nucleus in a rat model of type 2 diabetes mellitus // FASEB J. — 2014. — 28, № 1, Suppl. 688.8.
 43. Kook D., Wolf A. H., Yu A. L. et al. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE *in vitro* // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2008. — 49, № 4. — P. 1712-1720.
 44. Korthuis R. J., Gute D. C. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction // J. Vasc. Res. — 1999. — 36, Suppl. 1. — P. 15-23.

45. Kumar B., Gupta S. K., Nag T. C. et al. Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin — induced diabetic rats // *Exp. Eye Res.* — 2014. — **125**, № 6. — P. 193-202.
46. Kuselova Z., Stefek M., Bauer V. Pharmacological prevention of diabetic cataract // *J. Diabetes Complications.* — 2004. — **18**. — P. 129-140.
47. Lakhanpal P., Deepak K. R. Quercetin: a versatile flavonoid // *Internet J. Med. Update.* — 2007. — **2**, № 2. — P. 22-37.
48. Lal B., Kapoor A. K., Asthana O. P. et al. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis // *Phytother. Res.* — 1999. — **13**. — P. 318-322.
49. Landete J. M. Updated knowledge about polyphenols: Functions, bioavailability, metabolism, and health // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 2012. — **52**. — P. 936-948.
50. Lee Y. S., Kim S. H., Jung S. H. et al. Aldose reductase inhibitory compounds from *Glycyrrhiza uralensis* // *Biol. Pharm. Bull.* — 2010. — **33**. — P. 917-921.
51. Maher P., Hanneken A. Flavonoids protect retinal ganglion cells from oxidative stress-induced death // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2005. — **46**. — P. 4796-4780.
52. Majumdar S., Srirangam R. Potential of bioflavonoids in prevention/treatment of ocular disorders // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2010. — **62**, № 8. — P. 951-965.
53. Manikandan R., Thiagarajan R., Beulaja S. et al. Curcumin prevents free radical-mediated cataractogenesis through modulations in lens calcium // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010. — **48**. — P. 483-492.
54. Marcu M. G., Jung Y. J., Lee S. et al. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase // *Med. Chem.* — 2006. — **3**, № 2. — P. 169-174.
55. Matsuda H., Morikawa T., Toguchida I., Yoshikawa M. Structural requirements of flavonoids and related compounds for aldose reductase inhibitory activity // *Chem. Pharm. Bull.* — 2002. — **50**, № 6. — P. 788-795.
56. Mikheytsva I., Kshintseva L. T., Artemov A. V., Khramenko N. J. et al. Corvutin efficiency in primary glaucoma // *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* — 2013. — **4**, № 4. — P. 297-306.
57. Nielsen I. L., Chee W. S., Poulsen L. et al. Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans: A randomized, double-blind, crossover trial // *J. Nutr.* — 2006. — **136**. — P. 404-408.
58. Obrosova I. G., Chung S. S., Kador P. F. Diabetic cataracts: mechanisms and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2010. — **26**. — P. 172-180.
59. Patumraj S., Wongeakin N., Sridulyakul P. et al. Combined effects of curcumin and vitamin C to protect endothelial dysfunction in the iris tissue of STZ-induced diabetic rats // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2006. — **35**. — P. 481-489.
60. Pescosolido N., Giannotti R., Plateroti A. M. et al. Curcumin: Therapeutic potential in ophthalmology // *Planta Med.* — 2014. — **80**, № 4. — P. 249-254.
61. Ritch R. Natural compounds: evidence for a protective role in eye disease // *Canadian J. Ophthalmol.* — 2007. — **42**, № 3. — P. 425-438.
62. Schmeer C., Kretz A., Isenmann S. Therapeutic potential of 3-hydroxy-3-methylglutarylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors for treatment of retinal and eye diseases // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* — 2007. — **6**, № 4. — P. 282-287.
63. Srirangam R., Hippalgaonkar K., Avula B. et al. Evaluation of the Intravenous and topical routes for ocular delivery of hesperidin and hesperetin // *J. Ocular Pharmacol. Ther.* — 2012. — **28**, № 6. — P. 618-627.
64. Stefek M. Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic cataract // *Inter. Toxicol.* — 2011. — **4**, № 2. — P. 69-77.
65. Sunkireddy P. L., Jha S. N., Kanwar J. R., Yadav S. C. Natural antioxidant biomolecules promises future nanomedicine based therapy for cataract // *Colloids and Surfaces: Biointerfaces.* — 2013. — **112**. — P. 554-562.
66. Surangi H. T., Rupasinghe V. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement // *Nutrients.* — 2013. — **5**, № 9. — P. 3367-3387.
67. Suryanarayana P., Krishnaswamy K., Reddy G. B. Effect of curcumin on galactose-induced cataractogenesis in rats // *Mol. Vis.* — 2003. — **9**. — P. 223-230.
68. Taylor R. A., Leonard M. C. Curcumin for inflammatory bowel disease: a review of human studies // *Altern. Med. Rev.* — 2011. — **16**. — P. 152-156.
69. Tong N., Zhang Z., Gong Y. et al. Diosmin protects rat retina from ischemia/reperfusion injury // *J. Ocular Pharmacol. Ther.* — 2012. — **28**, № 5. — P. 459-466.
70. Tong N., Zhang Z., Zhang W. et al. Diosmin alleviates retinal edema by protecting the blood-retinal barrier and reducing retinal vascular permeability during ischemia/reperfusion injury // *PLoS ONE.* — 2013. — **8**, № 4. — doi: 10.1371/journal.pone.061794.
71. Törnquist P., Alm A., Bill A. Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal-barrier // *Eye (Lond.)*. — 1990. — **4**. — P. 303-309.
72. Varma S. D., Kinoshita J. H. Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids — their possible role in the prevention of diabetic cataracts // *Biochem. Pharmacol.* — 1976. — **25**, № 22. — P. 2505-2513.
73. Vertommen J., van den Enden M., Simoens L. Flavonoid treatment reduces glycation and lipid peroxidation in experimental diabetic rats // *Phytother. Res.* — 1994. — **8**, № 7. — P. 430-432.
74. Wang L. L., Sun Y., Huang K., Zheng L. Curcumin, a potential therapeutic candidate for retinal diseases // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2013. — **57**, № 9. — P. 1557-1568.
75. Yi Chen, Xiao-xin Li, Nian-zeng Xing, Xiao-guang Cao. Quercetin inhibits choroidal and retinal angiogenesis in vitro // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2008. — **246**. — P. 373-378.
76. Zhang J., Stanley R. A., Melton L. D., Skinner M. A. Inhibition of lipid oxidation by phenolic antioxidants in relation to their physicochemical properties // *Pharmacologyonline.* — 2007. — **1**. — P. 180-189.

Получено 12.11.2014

**ФЛАВОНОЇДИ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ —
НОВА СТРАТЕГІЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ВПЛИВУ
(огляд літератури та власних досліджень)**

І. М. Міхейцева, Н. В. Пасечнікова

Державна установа “Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України”,
65061 Одеса

Проаналізовано відомості про біологічну активність представників класу біофлавоноїдів — кверцетину, куркуміну, діосміну, гесперидину — в різних тканинах ока. Наведено докази антиоксидантного, протизапального, нейропротекторного впливу цих сполук на моделях ряду очних захворювань, а також при нечисленних клінічних дослідженнях. Обґрунтовано використання біофлавоноїдів як природних безпечних сполук, здатних впливати одночасно на кілька патохімічних механізмів, що робить їх перспективними в якості патогенетичних лікарських засобів при хворобах мультифакторного походження. Розглянуто механізми їх впливу на патогенез діабетичної ретинопатії, катаракти, глаукоми, вікової макулодистрофії. Висвітлено проблему біодоступності флавоноїдів та шляхів її підвищення для створення ефективних лікарських препаратів.

**FLAVONOIDS IN OPHTHALMOLOGY — NEW STRATEGY OF
PHARMACOLOGICAL INFLUENCE
(review of literature and own data)**

I. N. Mikheyitseva, N. V. Pasechnikova

State Institution “V. P. Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy NAMS Ukraine”,
65061 Odessa

Analyzed were the data about biological activity of bioflavonoid agents quercetin, curcumin, diosmin, hesperidin in various tissues of the eye. Presented is the evidence of antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective effect of these compounds on a number of ocular disease models as well as in few clinical trials. The use of bioflavonoids was substantiated to be safe compounds, capable of acting simultaneously on several pathochemical mechanisms which make them promising pathogenetic medicinal products for treatment of multifactor origin diseases. Considered are the mechanisms of their effects on pathogenesis of diabetic retinopathy, cataracts, glaucoma, age-related macular degeneration. The problem of bioavailability of flavonoids and ways to improve it to create effective drugs are highlighted.