Научная статья
УДК 617.7
doi: https://doi.org/10.25276/2307-6658-2022-3-36-41

Антиоксидантная активность некоторых фармпрепаратов, применяемых в офтальмологии

М.Р. Гусева, О.С. Комаров, Н.М. Галкина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Выявление у известных фармацевтических препаратов, применяемых для лечения глаз, антиоксидантной активности (АОА), и сравнительная оценка их антиокислительных свойств. **Материал и методы.** Экспериментальная часть работы была проведена на модельной системе с использованием суспензии желточных липопротеинов. Эта модель имеет целый ряд преимуществ: доступность, простота выделения, стабильность при хранении, воспроизводимость. Клиническая часть работы посвящена включению в схему лечения пациентов с воспалительными заболеваниями глаз этих препаратов. **Результаты.** В эксперименте была обнаружена высокая АОА ряда препаратов. Эти результаты дают основание расширить их спектр применения в лечении офтальмопатологии. **Выводы.** В ряде случаев обнаружена антиоксидантная активность ранее известных и широко применяемых в офтальмологической практике фармацевтических препаратов. Обнаружение новых свойств у известных лекарственных средств позволяет расширить спектр их применения с учетом выявленных антиоксидантных свойств. Включение в схему лечения пациентов с воспалительными заболеваниями глаз препаратов, оказывающих антиоксидантное действие, позволяет сократить сроки лечения и повысить его эффективность.

Ключевые слова: *антиоксиданты; фармпрепараты; инициаторы окисления; липопротеины*

Для цитирования: Гусева М.Р., Комаров О.С., Галкина Н.М. Антиоксидантная активность некоторых фармпрепаратов, применяемых в офтальмологии. Российская детская офтальмология. 2022;3: 36–41. https://doi.org/10.25276/2307-6658-2022-3-36-41
Автор, ответственный за переписку: Олег Самуилович Комаров, komolsam@mail.ru

ABSTRACT

Original article

Antioxidant activity of some pharmaceuticals used in ophthalmology

M.R. Guseva, O.S. Komarov, N.M. Galkina

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Federatin, Moscow

Purpose. Identification of antioxidant activity (AOA) in known pharmaceutical drugs used for eye treatment and comparative evaluation of their antioxidant properties. **Material and methods.** The experimental part of the work was carried out on a model system using a suspension of yolk lipoproteins. This model has several advantages: availability, ease of isolation, storage stability, and reproducibility. The clinical part of work consisted in inclusion of these drugs in the treatment course of patients with inflammatory eye diseases. **Results.** In this experiment, a high AOA of several drugs was found. As a result, it may be possible to expand their spectrum of applications in treatment of ophthalmic pathology. **Conclusions.** In several cases, the antioxidant activity of previously known and widely used in ophthalmological practice pharmaceutical drugs was found. The discovery of new properties in known drugs makes it possible to expand the spectrum of their application, considering the identified antioxidant properties. The inclusion of drugs with an antioxidant effect in the treatment course for patients with inflammatory eye diseases can reduce the duration of treatment and increase its effectiveness.

Keywords: *antioxidants; medicines; initiators of oxidation, lipoproteins*

For quoting: Guseva M.R., Komarov O.S., Galkina N.M. Antioxidant activity of some pharmaceuticals used in ophthalmology. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2022;3: 36–41. https://doi.org/10.25276/2307-6658-2022-3-36-41
Corresponding author: Oleg S. Komarov, komolsam@mail.ru

© Гусева М.Р., Комаров О.С., Галкина Н.М.

CC BY 4.0

Лечение заболеваний органов зрения остается сложной и важной задачей. Изучение антиоксидантных свойств используемых в офтальмологии препаратов может повысить эффективность проводимой терапии и улучшить ее результаты.

Работами последних лет было установлено, что в инициации или развитии ряда заболеваний органов зрения существенную роль играет повреждение клеточных мембран различных тканевых структур глаза в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) или снижение антиоксидантных возможностей клеток и тканей (АОА). Прежде всего это было установлено в отношении мембранных структур сетчатки и хрусталика. Чувствительность к окислительным процессам именно этих тканей объясняется деструкцией клеток под действием света, рентгеновского облучения, снижения уровня естественных антиоксидантов, в частности витаминов А и Е [1, 2, 4, 5, 12, 13]. Известно, что при катаракте мембранные структуры хрусталика человека повреждаются под действием фотосенсибилизирующих процессов. Происходит накопление продуктов ПОЛ, и это накопление идет параллельно и прямо пропорционально степени прогрессирования заболевания.

Работ, доказывающих роль ПОЛ в глазной патологии для других тканей глаза, существенно меньше, но имеющиеся в литературе хорошо обоснованы и доказаны как в эксперименте, так и в условиях клиники. Установлено, что увеличение уровня ПОЛ в стекловидном теле при гемофтальме, повреждениях глаз, увеитах не только достоверно, но и сопровождается снижением естественного уровня АОА этих тканей, а значит, риском дальнейшего свободно-радикального повреждения органа зрения.

Ранее в наших работах было доказано, что хемолюминесценция фракций липопротеидов сыворотки крови, отражающая интенсивность ПОЛ и тушащая АОА крови, достоверно коррелирует с остротой и характером патологического процесса при таких грозных заболеваниях глаз, как увеиты и атрофии сетчатки. Коллеги из других научных коллективов установили взаимосвязь клинических проявлений центральных инволюционных хориоретинальных дистрофий с метаболическими показателями, характеризующими состояние процессов ПОЛ, определяемых в сыворотке крови этих больных.

Результаты всех этих многочисленных исследований дают основание целесообразности определения активности ПОЛ у пациентов с перечисленными заболеваниями глаз, а также определения эндогенной АОА крови как адекватных показателей состояния перекисного обмена тканей глаза [6–9].

Многие лекарственные средства, хорошо зарекомендовавшие себя в клинической практике, создавались и разрабатывались сравнительно давно, и их АОА не исследовалась. Исходя из современных представлений о развитии патологического процесса и химической структуры некоторых групп лекарственных средств, можно теоретически предположить наличие у них антиоксидантной активности. К таковым могут относиться, например, соединения с сопряженными кратными связями, 3-оксипиридины и др. [3, 10, 11].

ЦЕЛЬ

Исследование некоторых известных фармацевтических препаратов, применяемых для лечения заболеваний глаз, их возможной антиоксидантной активности, а также их сравнительная антиокислительная оценка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Как известно, АОА различных эндогенных и экзогенных антиоксидантов можно выявить по эффекту торможения ПОЛ какой-либо модельной системы, в которой инициируются процессы перекисного окисления. В нашей работе использована модельная система суспензии желточных липопротеинов [8]. Эта модель обладает важными преимуществами: она доступна, выделить липопротеины просто, экономически оправданна, стабильна при хранении, хорошо воспроизводима. При этом она обладает достаточно высокой окисляемостью и позволяет использовать доступные лабораторные приемы и оборудование. Для сравнительной оценки АОА лекарственных средств находили ту минимальную концентрацию, которая была необходима и достаточна для ингибирования ими ПОЛ в модельной системе на 50%.

Нами были исследованы около пятидесяти известных фармацевтических препаратов, относящихся к разным группам как по химическому составу, так и по фармакологическому действию. Наиболее интересные результаты исследования представлены в *табл. 1*. Для эффективного анализа и оценки результаты были выражены не только в молях действующего вещества (концентрация в пробе, достаточная для 50% ингибирования ПОЛ в стандартной модельной системе), но также была рассчитана антиокислительная активность разовой дозы препарата равноэффективных доз, а также определена сравнительная активность препарата относительно ионола.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования была доказана значительная антиоксидантная активность некоторых препаратов, достаточно давно и успешно применяемых в клинической практике. У ряда исследуемых препаратов антиоксидантная активность отсутствовала.

Таблица 1

Антиоксидантная эффективность некоторых лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике

Table 1.

Antioxidant activity of some drugs, used in clinical practice

Группа препарата и его название Drug group and its name	Антиоксидантная активность/Antioxidant activity			
	в молях действующего вещества на 1 л in moles of the active substance per 1 l	относительно ионола regarding ionol	разовой дозы (отн. единицы) single dose (rel. units)	равноэффект. дозы equal effect. doses (мг/mg)
Средства, влияющие на тканевой обмен Drugs affecting tissue metabolism: • аскорбиновая кислота/vitamin C • викасол/vikasol • дексаметазон/dexamethasone		 0,0017 0,121 0,0078	 1,0 8,0 0,3	 0,4 0,01 0,2
Ненаркотические анальгетики Non-opiod analgesics: • амидопирин/amidopyrine • анальгин/analgin • вольтарен/voltaren • напросин/naprosin	 – –	 0,0047 0,0027 – –	 5,0 7,4 0,7 11,8	 0,4 0,54 0,27 0,17
Антигистаминные препараты Antihistamines: • пипольфен/pipolphen • супрастин/suprastin		 0,412 0,111	 133,3 16,0	 0,003 0,014
Антибиотики Antibiotics: • метациклин/metacycline		 0,0482	 30	 0,04
Адреномиметики Adrenomimetics: • адреналин/adrenalin		 0,0087	 0,008	 0,1
Противотуберкулезные препараты Anti-tuberculosis drugs: • салюзид/saluzid		 0,0111	 2,7	 0,15
Сердечно-сосудистые препараты Cardiovascular drugs: • но-шпа/no-shpa • дибазол/dibazole • кавинтон/cavinton • адельфан/adelfan • дицинон/dicinone • доксиум/doxium	 – –	 0,0870 0,0526 – – 0,364 0,020	 16,0 8,6 0,32 11,4 645,2 23,8	 0,02 0,02 0,25 0,007 0,0031 0,084
Ионол (для сравнения) Ionol (for comparison)		1,0	–	

Примечание: Разовая доза аскорбиновой кислоты – ампула, содержащая 50 мг вещества.
Note: A single dose of ascorbic acid – an ampoule containing 50 mg of the substance.

Обнаруженная в настоящей работе высокая антиоксидантная активность дицинона позволила нам расширить область применения этого препарата. Дицинон представляет собой соль, в которой присутствует диоксибензолсульфатный анион. Его антиоксидантный эффект, возможно, обусловлен связыванием ионов двухвалентного железа с образованием комплекса. Уменьшение концентрации ионов ожидаемо снижает их прооксидантную активность. Антиоксидантная активность дицинона объясняет

Таблица 2

Степень тяжести экспериментального увеита при лечении пипольфеном

Table 2

The severity of experimental uveitis in the treatment with pipolfen

Вид лечения Type of treament	Выраженность увеита/Severity of uveitis, баллы/points			
	3-й день/day 3	7-й день/day 7	10-й день/day 10	30-й день/day 30
Без лечения Without treament	40	35	28	21
Ионол Ionol	31	17	7	5
Пипольфен Pipolfen	35	19	12	7

ряд физиологических и клинических эффектов. Дицинон рекомендуется для профилактики капиллярных кровотечений, при операциях на глазном яблоке, для лечения увеитов, ретинитов, невритов зрительного нерва с выраженным экссудативным компонентом и геморрагическими проявлениями. В данном случае используется не только его свойство понижать проницаемость и ломкость капилляров, но и способность предотвращать повреждение клеточных и субклеточных мембранных структур, провоцируемых распадом эритроцитов, выходом гемоглобина и высвобождением известного инициатора ПОЛ – двухвалентного железа.

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 6 лет. Клинический диагноз: афакия правого глаза (ОД). Увеит двусторонний, подострый, экссудативно-пролиферативный, рецидивирующий, ревматоидной этиологии.

Острота зрения: OD = 0,04 с сферой (sph) +13,0 дптр = 0,01; левого глаза (OS) = 0,8.

Оба глаза (ОИ) – помутнение роговицы на 3 и 9 ч у лимба в виде полулуний. Запотелость эндотелия, разнокалиберные преципитаты, полиморфное помутнение хрусталика слева, выраженное помутнение стекловидного тела и перикапиллярный отек сетчатки обоих глаз.

Лечение: противовоспалительная терапия (индометацин внутрь по 0,025 г два раза в сутки, дексазон в инстилляциях в оба глаза), сосудоукрепляющая терапия (аскорутин, поливитамины), мидриатики местно, антигистаминовая и антисеротониновая терапия (тавегил).

С первого дня поступления пациентке назначен внутрь дицинон по одной таблетке два раза в день. В течение 6 дней исчезли преципитаты, уменьшился перипапиллярный отек.

Острота зрения: OD = 0,04 с sph +13,0 дптр = 0,03; OS = 0,9–1,0.

Ранее было показано, что фенотиазиновые производные оказывают сильное антиокислительное действие, так как влияют на поверхностный заряд мембран. Наиболее важной фармакологической особенностью пипольфена является его сильная противогистаминная (H_1-блокирующая) активность. Исследованный нами пипольфен (Прометазин, Дипразин) – производное фенотиазина – показал также высокую антиоксидантную эффективность *(табл. 1, 2)*. В *таблице 2* представлены суммарные значения исследованных показателей, характеризующие степень тяжести патологического процесса.

С учетом обнаруженной нами в модельной системе высокой антиоксидантной активности пипольфена (производного фенотиазина) было исследовано его протекторное действие *in vivo* при развитии экспериментального увеита.

Увеит вызывали у кроликов четырехкратной иммунизацией лошадиной сывороткой из расчета 1 мг/кг подкожно, после чего 0,1 мл сыворотки вводили в переднюю камеру глаза. Животные первой группы за пять дней до введения антигена получали ежедневно однократно инъекции пипольфена (0,13 мл 0,25% раствора). Животные второй группы с увеитом получали для сравнения синтетический нелекарственный антиоксидант ионол из расчета 0,1 мг/кг. Животные третьей группы не получали препаратов, оказывающих антиоксидантное действие, и служили контролем.

Клинические проявления увеита оценивали по следующим показателям, выражая каждый из них по 4-балльной шкале: характер инъекции глазного яблока, состояние роговицы, экссудат в передней камере глаза и на передней капсуле хрусталика, состояние радужки (инфильтрация, гиперемия, изменение цвета и рисунка), изменения со стороны хрусталика, задние синехии и внутриглазное давление.

У пациентов с выраженной воспалительной реакцией сосудистой оболочки, сетчатки, зритель-

ного нерва и роговицы пипольфен рекомендуется внутрь и местно, с учетом его мощной антиоксидантной активности, превышающий более чем в 200 раз таковую аскорбиновой кислоты, наряду с его способностью понижать сосудистую проницаемость, антигистаминовым эффектом, холинолитическим и адренолитическим действием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся к настоящему времени многочисленные факты и большой объем литературы, подтверждающий интенсификацию процессов ПОЛ при патологии хрусталика, сетчатки, сосудистой, а также радужки и достоверное снижение АОА в этих тканях, медикаментозная терапия, направленная на патогенетическое звено при разработке тактики ведения пациентов, проводится нечасто. Медикаментозная коррекция выявленных изменений перекисного обмена часто не проводится потому, что в офтальмологической и фармакологической литературе отсутствуют сведения об антиоксидантной активности тех фармацевтических препаратов, которые традиционно входят в протоколы ведения пациентов с подобной офтальмопатологией. Изучение АОА фармпрепаратов позволяет расширить спектр их применения.

ВЫВОДЫ

Исследована и в ряде случаев обнаружена антиоксидантная активность ранее известных и широко применяемых в офтальмологической практике фармацевтических препаратов.

Обнаружение новых свойств у известных лекарственных средств позволяет расширить спектр их применения с учетом выявленных антиоксидантных свойств.

Включение в схему лечения пациентов с воспалительными заболеваниями глаз препаратов, оказывающих антиоксидантное действие, позволяет сократить сроки лечения и повысить его эффективность.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Архипова М.М., Ванин А.Ф. Патогенетические принципы терапии ишемии сетчатки при некоторой сосудистой патологии глазного дна на основе изучения роли оксида азота. Вестник офтальмологии. 2001; 1: 51–53.
2. Gutteridge J.M. Redox imbalance in the critically ill. Gutteridge J.M., Mitchell J. Br. Med. Bull. 1999; 1(55): 49–75. doi: 10.1258/0007142991902295
3. Комаров О.С., Комарова М.О., Слесарева Е.А., Обрубов С.А., Чиненов И.М., Иванова А.О. Супероксиддисмутаза в тканях глаза кролика, ее возможная роль в патогенезе увеита и при лечении на экспериментальной модели заболевания. Российская детская офтальмология. 2020; 2: 36–41. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-37-41
4. Бабенкова И.В., Клебанов Г.И., Гусева М.Р., Комаров О.С. Изменение функциональной активности нейтрофилов крови при увеитах у детей. Клинико-лабораторная диагностика. 1992; 7–8: 21–25.
5. Бабенкова И.В., Комаров О.С., Терентьев А.А.. Эффективность применения антиоксидантов при экспериментальном увеите. Вестник РГМУ. 2006; 3(50): 66–72.
6. Комаров О.С., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. О перспективности определения антиоксидантной активности плазмы крови. Вестник РГМУ. 2005; 1(40): 53–57.
7. Бабенкова И.В., Комаров О.С., Теселкин Ю.О., Макашова Н.В. Принципы оценки состояния свободнорадикальных процессов в офтальмологии и эффективность антиоксидантной терапии. Вестник РГМУ. 2005; 2(41): 46–49.
8. Трофимова С.А., Дубинина Е.Е., Балунов О.А., Леонова Н.В. Экспериментальное изучение антиоксидантных и антирадикальных свойств цитофлавина, винпоцетина, актовегина и этилметилгидроксипиридина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 7: 46–49.
9. Иванова А.В., Герасимова Е.Л., Газизуллина Е.Р., Окулова Я.А., Матерн А.И., Русинов В.Л. Антиоксидантная и антирадикальная активность медикаментов, применяемых в лечении глазных заболеваний. 2018; 52(8): 694–699.
10. Nan Aftab, Kittisak Likhitwitayawuid, Amandio Vieira Nat. Comparative antioxidant activities and synergism of resveratrol and oxyresveratrol. Prod. Res. 2010; 24(18): 1726–33. doi: 10.1080/14786410902990797
11. Ajesh Kumar A., S.S. Syed Abuthahir, Hassan Y. Aboul-Enein. Phytochemical extraction and comparative analysis of antioxidant activities of Areca catechu L. nut extracts. Pharmacia. 2022; 69(2): 447–451.
12. Раднаева Д.С. Клинический опыт ведения больных с увеитами в амбулаторных условиях. Российская детская офтальмология. 2017; 1: 22–24.
13. Шкребец Г.В. Варианты клинического течения и эффективность лечения периферического увеита у детей и подростков. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.

Информация об авторах
Марина Раульевна Гусева — д.м.н., профессор, врач-офтальмолог, tutkaguseva@gmail.com, orcid.org/0000-0002-0015-4152
Олег Самуилович Комаров — д.х.н., профессор, komolsam@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1685-8832
Нинель Михайловна Галкина — к.м.н., преподаватель, galkinaninel@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8564-6932

Information about the authors
Marina R. Guseva — PhD, MD, ophthalmologist, tatkagus@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0015-4152
Oleg S. Komarov — PhD, ChD, lecturer, komolsam@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1685-8832
Ninel M. Galkina — PhD, teacher, galkinaninel@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8564-6932

Вклад авторов в работу
М.Р. Гусева: существенный вклад в концепцию работы, реализация клинической части работы, анализ клинических исследований, разработка рекомендаций по ведению пациентов.

О.С. Комаров: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
Н.М. Галкина: сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

Authors' contribution
M.R. Guseva: a significant contribution to the concept of work, the implementation of the clinical part of the work, the analysis of clinical trials, the development of recommendations for the management of patients.
O.S. Komarov: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.
N.M. Galkina: collection, analysis and processing of material, writing the text.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.
Авторство: Авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.
Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.
Authorship: Authors certify that they meet current ICMJE authorship criteria
Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.
Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила 25.04.2022
Переработана: 28.09.2022
Принята к печати: 18.10.2022

Originally received: 25.04.2022.
Final revision: 28.09.2022
Accepted: 18.10.2022