

І.М. Михейцева, Л.Т. Кашинцева, О.В. Артемов, Н.І. Храменко

## Ефективність застосування корвітину при первинній глаукомі

*У роботі узагальнені результати експериментальних досліджень на тваринах і клінічних спостережень застосування кверцетинового комплексу – препарату корвітин у лікуванні первинної глаукоми. На моделі захворювання у кроликів показано, що при введенні впродовж 2 тиж 0,5 мл 2%-го розчину корвітину у вигляді фракційних інстиляцій в око базово пониженої очний кровотік збільшився вдвічі, нормалізувалася знижена при глаукомі гідродинаміка в оці: відтік рідини збільшився на 58 %, продукція – на 52 %, офтальмотонус знизився на 14 %. Внутрішньовенні вливання 2%-го розчину корвітину знизили вираженість оксидативного стресу – вміст малонового діальдегіду в крові зменшувався на 40 %, а також підвищили концентрацію вазорелаксанта оксиду азоту – вміст нітрит-іона збільшився на 70 %. На моделі глаукоми у щурів корвітин, який вводили тривало в дозі 10 мг в 0,5 мл ізотонічного розчину, проявив нейропротекторну дію на нейрони сітківки, підвищивши виживаність гангліозних клітин, що показано на гістологічних препаратах. Застосування корвітину (внутрішньовенно 0,5 г препарату в 100 мл розчину) поліпшило у хворих на глаукому кровопостачання в оці на 25 % в середньому, а також чинило позитивний антиоксидантний і метаболічний ефект. Відмічений позитивний вплив корвітину одночасно на такі важливі патогенетичні ланки глаукоми, як регіонарне кровопостачання ока, внутрішньоочну гідродинаміку, оксидативний стрес, метаболічні чинники, виживаність нейронів сітківки дає основу говорити про нову стратегію патогенетичної терапії.*

*Ключові слова: глаукома, корвітин, кверцетин, кровопостачання ока, нейропротекція, оксидативний стрес, оксид азоту.*

### ВСТУП

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) нині розглядається як хронічна оптична нейропатія, в становленні якої бере участь низка патогенетичних чинників. Одним з найбільш важливих визнано порушене кровопостачання ока. Існує декілька теорій, що пояснюють загибель гангліозних клітин при глаукомній оптичній нейропатії. Найбільш поширеною є судинна [14, 15], згідно з цією концепцією патогенезу глаукоми, знижене кровопостачання тканин ока, знижена перфузія, підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) викликають гіпоксію і сприяють ішемізації сітківки та зорового нерва.

На моделі глаукоми нами була показана роль вільно-радикального окиснення ліпідів

[7], порушеного кальцій-іонного клітинного гомеостазу [3] і медіаторів судинного тону-су ендотеліну й оксиду азоту [2] у ініціації глаукомного процесу. Ці дані дали підстави вважати глаукому типовим хронічним дистрофічним процесом, що розвивається за принципом системних судинних порушень.

Поліпшення трофіки тканин ока через посилення кровотоку з нормалізацією гідродинаміки ока і нейтралізацією таких токсичних продуктів ішемії, як вільні радикали, що ініціюють апоптоз, є ключовим завданням антиглаукоматозної терапії. Безперечне патогенетичне значення судинного чинника визначає актуальність пошуку і розробки схеми застосування при глаукомі лікарських засобів, спрямованих на нормалізацію функцій судинної системи. Препарати, що

© І.М. Михейцева, Л.Т. Кашинцева, О.В. Артемов, Н.І. Храменко

знайшли своє застосування в клініці серцево-судинних захворювань, могли б бути корисні при лікуванні ПВКГ.

Використання для цього біологічноактивних сполук природного походження може розширити можливості фармакотерапії глаукоми, знизити шкідливість при тривалому застосуванні препаратів. Тому біофлаваноїд кверцетин останніми роками привертає все більше уваги дослідників. Розробка групою українських учених [6] водорозчинного препарату кверцетину – корвітину – усунула головний недолік таблетованих форм – низьку біодоступність.

Корвітин має багаторівневу фармакологічну ефективність, а саме: реалізацію високого антиоксидантного потенціалу, потужну блокуючу активність 5-ліпоксигенази, імуномодулювальні властивості, а також здатність ініціювати вивільнення дилатуючого чинника – оксиду азоту – ендотеліоцитами стінок судин.

Успішне застосування корвітину при лікуванні порушень коронарного кровотоку, інфарктів міокарда, ішемічних інсультів [1,5,12] спонукало нас на дослідження його ефективності при патології ока судинного генезу – первинній глаукомі. Ми провели серію експериментів на тваринах, а також пілотне дослідження в клініці глаукоми з вивчення ефективності корвітину відносно гемо- і гідродинаміки ока, а також деяких метаболічних показників. Ця стаття є узагальненням основних результатів наших досліджень.

## МЕТОДИКА

Для вивчення ефективності корвітину було проведено декілька серій експериментальних досліджень на 55 кроликах, 27 щурах: 1) на здорових кроликах розроблена доза і схема застосування корвітину, а також вивчена дія препарату на гемо- і гідродинаміку ока, офтальмотонус при різних шляхах введення препарату, тривалість його дії, а також дратівливість при місцевому введенні в око; 2) на моделі глаукоми у кроликів [11] вивчено ефективність корвітину при одноразовому і

курсівому застосуванні у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій і інстиляцій в око; 3) на моделі глаукоми у щурів [10] вивчений вплив тривалого комбінованого введення препарату на виживаність ганліозних нейронів сітківки.

Після вивчення впливу корвітину в експерименті було здійснено пілотне клініко-лабораторне дослідження його ефективності у 32 хворих з первинною глаукомою.

Корвітин застосовували в експерименті в дозі 5 або 10 мг в 0,5 мл ізотонічного розчину, у хворих – 500 мг у 100 мл розчину. Дослідження кровопостачання очей кроликів і хворих людей проводили методом реоофтальмографії з використанням реографічного коефіцієнта (RQ), що відображає кровонаповнення судин і вказує на кількість крові, що надходить в судини ока впродовж одного серцевого циклу.

Для дослідження руху внутрішньоочної рідини (ВОР; гідродинаміки ока) застосовували електротонографію з використанням гідродинамічних показників: відтоку ВОР; продукції ВОР; тонографічного ВОТ.

Гістоморфологічні дослідження сітківки проводили із забарвленням гематоксилін-еозином. Біомікроскопічні дослідження переднього відділу очей експериментальних тварин здійснювали за допомогою щілинної лампи.

## РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було проведено дослідження з розробки дози, способу введення і схеми експериментальної офтальмологічної терапії корвітином. Вивчали вплив різних доз препарату, що вводиться у вигляді внутрішньовенних і парабульбарних ін'єкцій, а також інстиляцій в кон'юнктивальну порожнину ока на його кровопостачання, динаміку ВОР і ВОТ у здорових кроликів [9].

Місцеві інстиляції корвітину найбільш суттєво впливали на кровонаповнення судин ока в порівнянні з іншими способами введення. Закапування 1%-го розчину препарату викликало збільшення RQ на 32 % через 30

хв після закінчення інстиляцій. Ефект корвітину був дозозалежним і при збільшенні дози речовини з 5 до 10 мг (при введенні 2%-го розчину) кровонаповнення судин ока збільшилося на 45 % ( $P < 0,01$ ).

Вивчення тривалості ефекту корвітину (рис.1) на гемодинаміку ока при місцевому і системному введенні показало, що при інстиляціях дія препарату зберігалася впродовж 6 год, при внутрішньовенних ін'єкціях – 1 год. У цій серії експерименту не було виявлено достовірного впливу корвітину на очну гідродинаміку у здорових тварин. Відмічена тенденція незначного зниження ВОТ при закапуванні 2%-го розчину в кон'юнктивальну порожнину ока.

Біомікроскопічні дослідження переднього відділу очей експериментальних кроликів не виявили подразнювального впливу розчину корвітину при його місцевому застосуванні.

### Вплив корвітину на тварин з моделлю глаукоми

Враховуючи результати, отримані у здорових тварин, про те, що корвітин був найбільш ефективний при фракційних інстиляціях 2%-го розчину в кон'юнктивальну порожнину, ми застосували цю схему лікування тваринам з моделлю глаукоми. Розчин препарату інстилювали в кожне око по 1–2 краплі кожні 5 хв впродовж 30 хв. Дослідили також вплив одноразових внутрішньовенних ін'єкцій корвітину на гемо-, гідродинаміку ока і оф-

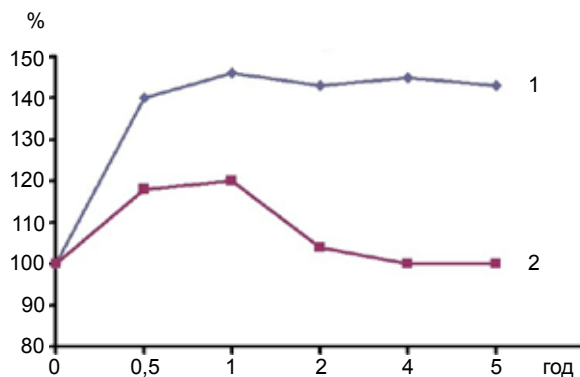


Рис. 1. Тривалість впливу корвітину на кровонаповнення судин ока при різних шляхах введення інтактним кроликам: 1 – інстиляція, 2 – внутрішньовенно

тальмотонус [8]. Вивчення функцій ока проводили через 30 хв після введення препарату.

Застосування корвітину тваринам з глаукомою помітно впливало на місцевий кровотік в оці, істотно понижений при формуванні моделі. Внутрішньовенні одноразові ін'єкції 2%-го розчину препарату підвищували RQ на 41 % у порівнянні зі значеннями у тварин з глаукомою, яких не лікували ( $P < 0,01$ ). Одноразові (фракційні) інстиляції 2%-го корвітину мали ще більший вплив на кровонаповнення судин ока. У цьому разі RQ збільшився на 62 % ( $P < 0,01$ ) і практично сягнув норми.

Вивчення одноразової дії корвітину на гідродинаміку ока тварин показало, що підвищений ВОТ і понижений відтік і продукція ВОР у тварин з моделлю глаукоми при системній дії препарату достовірно не змінювалися. Ми відмітили тенденцію зниження ВОТ при місцевому введенні препарату у вигляді фракційних інстиляцій в порожнину ока. При цьому також намітилося незначне підвищення відтоку і продукції ВОР.

Наступна серія досліджень полягала в курсовому застосуванні впродовж 2 тиж корвітину кроликам з моделлю глаукоми [8]. Щодня проводили фракційне закапували в око 2%-го розчину кверцетинового препарату тваринам з розвинутою моделлю глаукоми і порушеними функціями очей. У кінці лікування, а також через 2 тиж після закінчення інстиляцій для з'ясування тривалості лікувального ефекту, був проведений моніторинг гемодинаміки, офтальмотонусу і гідродинаміки очей лікованих тварин (табл. 1).

Кровотік в очах за RQ під впливом корвітину в цій серії експерименту був збільшений в 2,1 раза. Ефект був досить стабільним і повторне дослідження ще через 2 тиж, упродовж яких лікування не проводилося, показало, що RQ у цих тварин був на рівні нормальних значень.

Застосування корвітину у вигляді 2-тижневих інстиляцій позитивно впливало також на гідродинамічні показники в очах експериментальних тварин (див. табл. 1). Відтік ВОР

Таблиця 1. Кровопостачання та гідродинаміка очей кроликів у досліджуваних групах (M±m; n=20)

Групи кроликів	Кровотік в оці за реографічним коефіцієнтом, %	Відтік внутрішньо-очної рідини, мм <sup>3</sup> /хв·мм рт.ст.	Продукція внутрішньоочної рідини, мм <sup>3</sup> /хв	Офтальмо-тонус, мм рт.ст.
Інтактні кролики	3,0 ± 0,21	0,2 ± 0,01	1,6 ± 0,12	10,6 ± 0,2
Глаукома без лікування	1,9±0,05**	0,12 ± 0,01**	0,73 ± 0,05**	16,0 ± 0,5**
Глаукома, яку лікували інстиляцією корвітину	4,1±0,15*,**	0,19 ± 0,02*	1,1 ± 0,2*	13,7 ± 0,5*,**
Через 2 тиж після закінчення лікування	3,5 ± 0,17*	0,21±0,01*	1,15±0,4*	13,1±0,7*,**

\* P<0,01 в порівнянні з глаукомою без лікування; \*\* P<0,01 в порівнянні з інтактними кроликами (рівень значущості за критерієм Ньюмана–Кейсла); n – кількість очей.

практично нормалізувався, збільшившись на 58 % (P<0,05), її продукція також підвищилася на 52 % (P<0,05). Відмічено зниження офтальмотонусу на 14 % (P<0,05). Моніторинг гідродинамічних показників ока після припинення курсу місцевих інстиляцій показав, що ефект препарату зберігся. Відтік ВОР був на рівні нормальних значень, продукція – достовірно вище, ніж у нелікованих тварин на 57 %, ВОТ – нижче на 18 % (P<0,05).

У наступній серії експерименту ми вивчили вплив 10 внутрішньовенних ін'єкцій 2%-го корвітину на метаболічні показники у

15 кроликів з моделлю глаукоми. Були проведені біохімічні тести на стан оксидативного стресу і вміст стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-іона. Було підтверджено властивості корвітину як потужного антиоксидантного засобу. Підвищений рівень оксидативного стресу у тварин з моделлю глаукоми, що проявився в істотному збільшенні концентрації МДА та зниженні сумарної антиокиснювальної активності (САОА) плазми крові, при лікуванні кверцетиновим препаратом помітно знижувався. Вміст МДА знизився на 40 %, САОА крові підвищилася

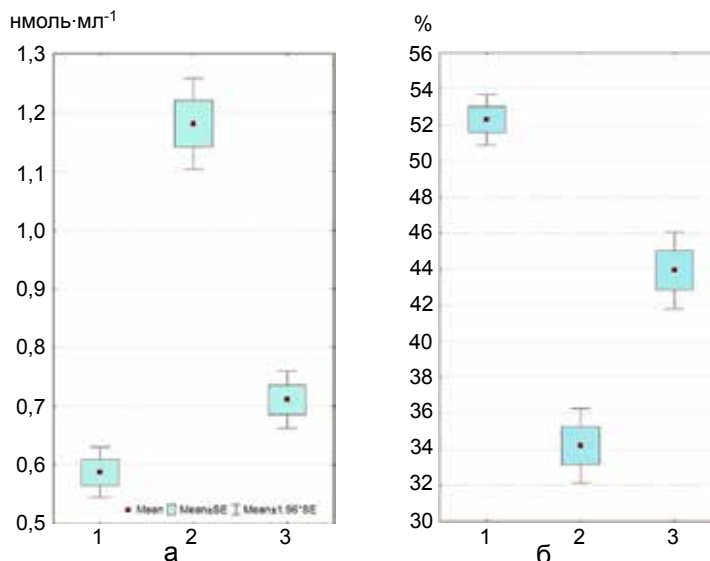


Рис. 2. Вміст малонового діальдегіду (а) і сумарна антиоксидантна активність (б) в досліджуваних групах: 1 – контроль; 2 – глаукома без лікування; 3 – глаукома, яку лікували внутрішньовенними ін'єкціями корвітину

на 28 % ( $P < 0,01$ ; рис. 2).

Нас особливо цікавив вплив корвітину на вміст ендотеліального регулятора вазодилатації – оксиду азоту. Раніше показано, що знижена продукція NO викликає вазоспазм циліарних артерій – основних джерел кровопостачання диска зорового нерва [13]. У тварин з моделлю глаукоми вміст оксиду азоту, визначений за вмістом стабільного метаболіту нітрит-іона, в периферичній крові становив  $3,75 \pm 0,17$  щодо  $6,83$  мкмоль/л  $\pm 0,19$  мкмоль/л у інтактних тварин і був знижений, таким чином, на 45 % ( $P < 0,001$ ). Курс системного введення корвітину практично нормалізував цей маркер ендотеліальної дисфункції. Його значення після лікування було  $6,39$  мкмоль/л  $\pm 0,23$  мкмоль/л, і в порівнянні з групою без лікування він підвищився на 70 % ( $P < 0,001$ ).

### Морфологічні дослідження

Виявлене в нашому дослідженні поєднання трофічних і антиоксидантних механізмів, які властиві кверцетину і яскраво проявилися в дії корвітину, дало нам змогу припустити його можливий протекторний вплив на нервовий апарат ока при глаукомі. Був проведений експеримент, в якому вивчили вплив корвітину на виживаність нейронів гангліозних клітин сітківки при глаукомі на моделі захворювання у щурів. Корвітин тварини отримували впродовж 1,5 міс у вигляді курсу комбінованого введення: місцево в око і системно внутрішньоочеревинно. Вивчали щільність нейронів у гангліозному шарі сітківки, загибель яких є суттю глаукомної нейропатії. Щільність гангліозних клітин сітківки оцінювали в передньому та задньому відрізках ока, що мають свої особливості. При глаукомі особливо страждають гангліозні клітини сітківки в задньому відділі біля диска зорового нерва (рис. 3).

На гістологічних препаратах заднього відділу очей інтактних щурів щільність гангліозних клітин сітківки становила 50–55 клітин (у полі зору), а у тварин з моделлю глаукоми кількість нейронів була понижена

удвічі (20–25 у полі зору). В задньому відділі ока щурів з моделлю глаукоми, що отримували курс корвітину, відмічена помірна щільність гангліозних клітин сітківки (35–40 в полі зору).

Результати досліджень показали, що комплексне введення корвітину щурам з глаукомною нейропатією підвищило виживаність гангліозних клітин сітківки, що було підтверджено збільшенням їх щільності. Таким чином, доведено нейропротекторний вплив корвітину на нейрони сітківки при експериментальній глаукомі.

### Клінічні дослідження

У хворих за первинну глаукому з різними стадіями було досліджено регіонарний очний кровотік [4], рівень оксидативного стресу і вміст стабільного метаболіту оксиду азоту. Дослідження проводили до і після курсу лікування корвітином. Препарат призначали у вигляді 10 внутрішньовенних краплинних вливань щодня, в дозі 0,5 г. У цілому, у хворих об'ємне кровонаповнення ока (за RQ) після курсу лікування достовірно збільшилося на 25 %, істотно поліпшивши кровотік в оці. Найбільший ефект спостерігався в очах з початковою стадією захворювання. В результаті проведеного курсу лікування у цих хворих RQ достовірно підвищився на 30 % ( $P = 0,03$ ) і сягнув норми (табл. 2).

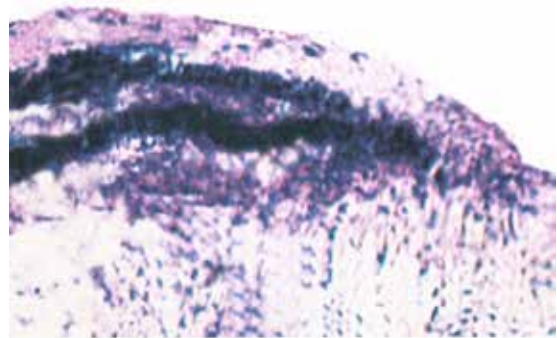


Рис. 3. Задній відділ ока щура з моделлю глаукоми. Відрізок сітківки біля диска зорового нерва. Зб. 100, фарбування гематоксилін-еозином

**Таблиця 2. Кровонаповнення судин ока (за реографічним коефіцієнтом) у хворих на глаукому до і після лікування корвітином (M±m)**

Групи хворих	До лікування	Після лікування
Початкова стадія (n=30)	2,50 ± 0,22	3,24 ± 0,25*
Розвинена стадія (n=22)	1,18 ± 0,13	1,83 ± 0,30*

\*P<0,05; n – кількість очей.

Біохімічні дослідження крові виявили, що вміст нітрит-іона при лікуванні корвітином у хворих на глаукому підвищився на 29 % в порівнянні з початковими значеннями до лікування (P=0,0012). Це поліпшення стану NO-

залежної системи вазодилатації відзначалося у 89 % хворих. Дія корвітину зменшувала вираженість оксидативного стресу у хворих, понизивши вміст МДА на 30 %, перекичний гемоліз – на 46 % (P<0,01; табл. 3).

**Таблиця 3. Біохімічні показники крові у хворих на глаукому до і після лікування корвітином (M±m)**

Показник	До лікування (n=32)	Після лікування (n=19)
Нітрит-іон, мкмоль/л	2,52 ± 0,13	3,25 ± 0,13*
Малоновый діальдегід, нмоль/мл	0,88 ± 0,08	0,62 ± 0,06*
Перекисна резистентність еритроцитів, % гемолізу	9,24 ± 0,88	4,94 ± 0,52*

\*P<0,05; n – кількість хворих.

Раніше було показано, що збільшення продукції NO в трабекулярному ендотелії викликає дилатацію судин і може покращувати скоротність трабекулярної мережі, що у результаті призведе до зниження ВОР, а з іншого боку, до антиапоптотичного ефекту [16].

## ВИСНОВКИ

Оцінюючи вплив корвітину на регіонарний кровотік в оці в експерименті, можна констатувати, що він продемонстрував виражений позитивний ефект при різних способах введення. Проте найбільш ефективна дія відмічена при пролонгованих (фракційних) інстиляціях в кон'юнктивальну порожнину ока кролика. Ми вважаємо, що при такому способі введення препарат швидко всмоктувався через рогівку, крім того, він безпосередньо впливав на капілярну мережу кон'юнктиви ока та інтенсивніше покращував мікроциркуляцію і регіонарний кровотік. Методом фракційних інстиляцій впродовж 30 хв ми до-

магалися постійної концентрації препарату в зоні дії. Оскільки основним вазодилатуючим механізмом корвітину є посилення продукції оксиду азоту, а це короткоживуча молекула, то подовжене закапування доцільне.

Дія на гідродинаміку ока здійснювалася, ймовірно, декількома механізмами. Один з них – NO-залежний шлях. Наявність у структурах шляхів відтоку внутрішньоочної рідини ферменту NO-синтази показана гістохімічними дослідженнями [14]. Корвітин, підвищуючи вироблення оксиду азоту ендотеліоцитами [6], можливо, викликав розслаблення трабекулярної мережі та поліпшував відтік ВОР.

Можливість знижувати рівень перекисного окиснення ліпідів мембран клітин – загальнобіологічний процес деструкції – є цінною властивістю корвітину. Цей механізм забезпечував додаткову його дію на кровопостачання ока і шляхи відтоку ВОР через стабілізацію клітинних мембран і інактивацію токсичного вмісту вільних радикалів.

Трофічна й антиоксидантна активність корвітину багато в чому визначила нейропротекторну його здатність відносно гангліозних клітин сітківки в умовах експериментальної глаукоми, підвищивши їх виживаність.

Говорячи про ефективність корвітину в лікуванні первинної глаукоми і відмітивши позитивний вплив на такі важливі патогенетичні ланки, як регіонарне кровопостачання ока, внутрішньоочну гідродинаміку, оксидативний стрес, метаболічні і ретино-протекторні чинники, ми можемо говорити про нову стратегію патогенетичної терапії при глаукомі. До теперішнього часу розроблялися способи стабілізації вже розвинутої незворотної патології зорово-нервового апарату ока. Оскільки глаукома є багатофакторним захворюванням, для цього доводилося застосовувати цілу низку препаратів, спрямованих на різні ланки патогенезу. Багатофункціональний ефект кверцетинового комплексу при експериментальній глаукомі значною мірою підтверджений у хворих на глаукому, надає унікальну можливість застосування одного препарату для дії на ці ланки. Отримані нами обнадійливі результати патогенетичного лікування ранніх стадій глаукоми корвітином особливо перспективні. Впливаючи, по суті, на чинники ризику розвитку хронічної глаукомної оптичної нейропатії, ми знаходимося на шляху попередження її виникнення. Таким чином, йдеться про можливість реальної профілактики глаукоми.

**И.Н. Михейцева, Л.Т. Кашинцева,  
А.В. Артемов, Н.И. Храменко**

#### **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРВИТИНА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ**

В работе обобщены результаты экспериментальных исследований на животных и клинических наблюдений применения кверцетинсодержащего препарата корвитин в лечении первичной глаукомы. На модели заболевания у кроликов показано, что при введении в течение 2 нед 0,5 мл 2%-го раствора корвитина в виде фракционных инстилляций в глаз базово сниженный глазной кровоток увеличился вдвое, нормализовалась сниженная при глаукоме гидродинамика в глазу: отток жидкости увеличился

на 58 %, продукция – на 52 %, офтальмотонус снизился на 14 %. Внутривенные вливания 2%-го корвитина снизили выраженность оксидативного стресса – содержания малонового диальдегида снижено в крови на 40%, повысили уровень вазорелаксанта оксида азота – NO<sub>2</sub> увеличился на 70%. На модели глаукомы у крыс корвитин, вводимый длительно, проявил нейропротекторное действие на нейроны сетчатки, повысил выживаемость ганглиозных клеток, что показано на гистологических препаратах. Применение корвитина (внутривенно 0,5 г препарата в 100 мл раствора) улучшило у больных с глаукомой кровоснабжение в глазу на 30 %, а также оказало положительный антиоксидантный и метаболический эффект. Отмеченное положительное влияние корвитина одновременно на такие важные патогенетические звенья глаукомы, как регионарное глазное кровоснабжение, внутриглазную гидродинамику, оксидативный стресс, метаболические факторы, выживаемость нейронов сетчатки дает основание говорить о новой стратегии патогенетической терапии.

Ключевые слова: глаукома, корвитин, кверцетин, кровоснабжение глаза, нейропротекция, оксидативный стресс, оксид азота.

**I.N. Mikheytsva, L.T. Kashintseva, A.V. Artemov,  
N.I. Khramenko**

#### **STUDY OF CORVITIN EFFICIENCY IN PRIMERY GLAUCOMA**

There were concluded our results of animal experimental investigation and clinical observation of the quercetin-containing preparation corvitin (C) in primary glaucoma treatment. On the model of disease it is shown for rabbit, that introduction of 0.5 ml 2 % C as factious instillation into the eye a basely decreased eye blood flow was increased twice, mionectic at glaucoma eye hydrodynamics was normalized : the outflow of liquid increased on 58 %, inflow - on 52 %, intraocular pressure went down on 14 %. Intravenous inflowing of C brought down expressed of oxidative stress – MDA in blood is decreased on 40 %, level of endothelial dysfunction marker NO is increased on 70 %. On the model of glaucoma for rats C, entered protractedly, showed the neuroprotective actions on the neurons of retina, promoting survivability of ganglion cells, that it is shown on histological preparations. Application C in the clinic of glaucoma (intravenously a 0.5 g of preparation in 100 ml of solution) improved for patients a blood supply in the eye on 25 %, and also rendered a positive antioxidant and metabolic effect. Noted positive influences of C concurrently to important pathogeneses factors such as regional eye blood supply, eye hydrodynamics, oxidative stress, metabolic changes, survival of retina neurons grounds to talk about new strategy of pathogenesis therapy of glaucoma. Key words: glaucoma, corvitin, quercetin, eye blood supply, neuroprotection, oxidative stress, nitric oxide.

*V.P. Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of  
NAMS of Ukraine, Odessa.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Виничук С.М., Прокопів М.М., Черенько Т.М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта // Укр. неврол. журн. – 2010. – №1. – С.8–19.
2. Кашинцева Л.Т., Михайцева И.Н., Безкоровайная И.Н., Копп О.П. // Содержание эндотелина и оксида азота в плазме крови животных при экспериментальной глаукоме // Офтальмол. журн. – 2003. – №4. – С.87–90.
3. Кашинцева Л.Т., Михайцева И.Н., Копп О.П. Адренорегулируемые механизмы экспериментальной глаукомы и их фармакологическая коррекция // Сб. науч. тр. Ин-та им. Гельмгольца. – М., 1999. – С.7–9.
4. Кашинцева Л.Т., Михайцева И.Н., Храменко Н.И. Биофлаванонидный препарат корвитин в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой // Сб. науч. статей VII Международ. конф.: «Глаукома: теории, тенденции, технологии». – М., 2009. – С.243–247.
5. Мойбенко О. О. Нові технології кардіопротекції // Фізіол. журн. – 2002. – **48**, № 4. – С. 85–87.
6. Максютин Н.П., Мойбенко О.О., Пилипчук П.Б. Спосіб одержання корвітину. Патент № 23996А, 1998.
7. Михайцева И.Н. Перекисное окисление липидов при экспериментальной адреналиновой глаукоме // Офтальмол. журн. – 1989. – №7. – С.426–428.
8. Михайцева И.Н. Эффективность корвитина в нормализации глазного кровоснабжения и динамики внутриглазной жидкости на модели глаукомы // Одес. мед. журн. – 2010. – №3. – С.9–12.
9. Михайцева И.М. Вплив біофлаваноїда кверцетину на очний кровообіг і загальний стан серцево-судинної системи здорових тварин // Там само. – 2009. – №6. – С.25–27.
10. Михайцева И.М. Спосіб моделювання хронічного підвищеного внутрішньоочного тиску у щурів. Патент №38446, зареєстр. 12.01.2009. Бюл. №1.
11. Михайцева И.М. Спосіб моделювання адреналін-індукованої глаукоми у кролів. Патент України на корисну модель №61478 від 25.07.2011, опубл. 25.07.2011. Бюл. №14.
12. 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.
13. Haefliger I., Flammer J., Beny J. Endotelium-dependent vasoactive modulation of the ophthalmic circulation // Prog. Retin Eye Res. – 2001. – **20**. – P.209–225.
14. Flammer J., Orgul S., Costa V.P. The impact of ocular blood flow in glaucoma // Ibid. – 2002. – **21**. – P.359–393.
15. Osborn N.N., Melena J., Chidlow G., Wood J.P.M. Hypothesis of vascular-metabolic cause of the death of ganglion cells in glaucoma: a possible for treatment // Brit. J. Ophthalmol. – 2001. – **85**. – P.1252–1259.
16. Stefan C., Dumitrica D.M., Ardeleanu C. The future started: nitric oxide on glaucoma // Oftalmologia. – 2007. – **51**, №4. – P.89–94.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканної терапії ім. В.П. Філатова» НАМН України, Одеса  
E-mail: mda@soborka.net

Матеріал надійшов до редакції 18.10.2012