

doi: 10.17116/oftalma2016132255-61

Влияние антиоксиданта растительного происхождения (ресвератрола) на глазной кровоток в эксперименте

В.В. НЕРОЕВ, Т.Н. КИСЕЛЕВА, А.В. ЧУДИН, А.И. ШИПАНОВА, К.А. РАМАЗАНОВА

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, Российская Федерация, 105062

Цель — изучить влияние антиоксиданта «Ресвератрола» на кровоток в ретробульбарных сосудах *in vivo* у крыс в норме и при ишемии-реперфузии сетчатки в эксперименте. **Материал и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на 40 крысах (40 глаз) породы Wistar. Кровоток в ретробульбарных сосудах оценивали с помощью цветового доплеровского картирования, энергетического картирования и импульсной доплерографии на многофункциональной ультразвуковой диагностической системе Voluson E8 Expert (GE Healthcare) на фоне перорального применения ресвератрола в течение 2 мес в норме и при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки, индуцированной субконъюнктивальным введением эндотелина-1. Группу контроля составили 10 интактных животных. **Результаты.** У животных, подвергшихся моделированию ишемии-реперфузии сетчатки, длительное пероральное применение ресвератрола в доишемическом периоде (в течение 30 дней) с последующим его применением в постишемическом периоде (в течение 30 дней) сопровождалось уменьшением симптомов ишемического повреждения переднего и заднего отделов глаза. Отмечалось статистически достоверное увеличение максимальной систолической, конечной диастолической скорости кровотока и снижение индекса периферического сопротивления в ретробульбарных артериях по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. **Заключение.** В эксперименте на модели ишемии-реперфузии сетчатки у крыс установлено улучшение гемоперфузии глаза при длительном пероральном применении (2 мес) антиоксиданта «Ресвератрола».

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, глазной кровоток, ресвератрол, цветовое доплеровское картирование, энергетическое картирование.

Assessing resveratrol effect on ocular blood flow in experiment

V.V. NEROEV, T.N. KISELEVA, A.V. CHUDIN, A.I. SHCHIPANOVA, K.A. RAMAZANOVA

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062

Aim — to study the effect of resveratrol on ocular blood flow *in vivo* in healthy rats and those that underwent retinal ischemia/reperfusion. **Material and methods.** The experimental study was performed on 40 Wistar rats (40 eyes). For ocular blood flow evaluation, color Doppler imaging (CDI), power Doppler (PD), and pulsed-wave spectral Doppler ultrasonography were performed using the Voluson E8 Expert ultrasonic diagnostic system (GE Healthcare). All rats were given resveratrol *per os* for 2 months of the study. Retinal ischemia/reperfusion injury was induced by a subconjunctival injection of endothelin-1. The control group included 10 intact animals. **Results.** Signs of ischemic damage of the anterior and posterior eye segments were less pronounced in rats that were given resveratrol during both pre-ischemic (30 days) and post-ischemic (30 days) periods of follow-up. There was also a statistically significant increase in the peak systolic and end diastolic velocity of blood flow as well as a decrease in the resistive index of retrobulbar arteries in those rats that underwent ischemia/reperfusion as compared to the controls. **Conclusion.** Long-term resveratrol use (2 months) has proved effective in improving ocular blood flow in a rat model of retinal ischemia/reperfusion injury.

Keywords: ischemia/reperfusion, ocular blood flow, resveratrol, color Doppler imaging, power Doppler.

В последние годы отмечается рост числа сосудистых заболеваний глаз, что связано с распространением атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета [1–3]. В основе патогенеза сосудистой патологии глаза лежит ишемически-реперфузионное повреждение тканей сетчатки и зрительного нерва. В связи с этим актуальным является вопрос изучения патофизиологических механизмов и разработки новых методов коррекции ишемического поражения этих структур.

Известно, что некоторые антиоксиданты обладают ангиопротекторной способностью и могут опосредованно влиять на микроциркуляцию [4, 5, 7–9]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пожилых людей показано влияние длительного перорального приема (в течение 6 нед) фолиевой кислоты на усиление вазодилатации микрососудов кожи и увеличение в них скорости кровотока с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [4].

Для корреспонденции:

Киселева Татьяна Николаевна — д-р мед. наук, проф.
e-mail: tkisseleva@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2016

Ряд авторов [5—7] установили улучшение микроциркуляции при ишемическом повреждении на фоне продолжительного применения (от 2 до 6 мес) антиоксиданта растительного происхождения *Vaccinium myrtillus*, эффект которого связывали с увеличением выработки эндотелийзависимого гиперполяризирующего фактора с высвобождением оксида азота (NO) и воздействием его на гладкомышечные клетки сосудистой стенки с последующей вазодилатацией и усилением перфузии.

В исследовании Е.Н. Дубровской и соавт. [8] показан положительный эффект мексидола на микроциркуляцию при воспалительных заболеваниях пародонта, представлены свойства антиоксиданта уменьшать признаки тканевой и циркуляторной гипоксии и улучшать местный и системный капиллярный кровоток у пациентов с артериальной гипертензией.

Экспериментальное исследование на кроликах позволило определить влияние тримексидина 0,5% (аналога эмоксипина) на глазной кровоток, сопровождающееся увеличением показателей максимальной систолической, конечной диастолической, средней скорости кровотока и снижением вазорезистентности в ретробульбарных сосудах [9].

М. Saito и соавт. [10] установили увеличение скорости хориоидального кровотока по данным лазерной спекл-флоуметрии при применении каротиноида астаксантина. Другие авторы с помощью доплеровской флоуметрии продемонстрировали улучшение кровотока при ишемии в сосудах улитки внутреннего уха у морских свинок через 4—6 нед после применения экстракта Гинкго Билоба [11].

В настоящее время продолжают поиск и разработку новых патогенетически ориентированных методов профилактики и лечения дистрофических и сосудистых заболеваний сетчатки. Большое число исследований посвящено изучению эффекта препарата «Ресвератрол» (3,5,4-тригидростилбен) — полифенольного фитоалексина растительного происхождения. Доказано, что ресвератрол — мощный антиоксидант, активность которого превосходит витамин Е. Изучено его терапевтическое действие при сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, метаболических и других заболеваниях [12—19].

В ряде исследований установлено уменьшение последствий ишемии-реперфузии при длительном применении ресвератрола [20]. А. Vin и соавт. [21] в эксперименте на модели острой ишемии сетчатки при повышении внутриглазного давления у взрослых крыс породы Sprague Dawley отмечали отсутствие снижения амплитуды а- и b-волн на скотопической электроретинограмме (ЭРГ) по сравнению с показателями контрольной группы. Морфологический нейропротекторный эффект препарата проявлялся в виде сохранения толщины сетчатки, особенно ее внутренних слоев.

Х. Liu и соавт. [22] показали в эксперименте уменьшение последствий ишемической травмы сетчатки на модели высокого давления у крыс под влиянием ресвератрола, пероральное введение которого сопровождалось снижением содержания металлопротеиназы-9 и синтазы оксида азота (iNOS) с одновременным повышением концентрации гемоксигеназы-1. Авторы отмечали нейропротекторный эффект ресвератрола на функциональные показатели активности сетчатки в виде сохранения амплитуды b-волны ЭРГ после ишемии.

Цель настоящего исследования — изучение влияния антиоксиданта «Ресвератрола» на кровоток в ретробульбарных сосудах *in vivo* у крыс в норме и при ишемии-реперфузии сетчатки в эксперименте.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 40 крысах-самцах породы Wistar (40 глаз) массой 200—250 г. Животные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включены 20 крыс (20 глаз), которым вводили ресвератрол перорально с водой в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 2 мес. Из них у 10 крыс (10 глаз) через 30 дней после начала применения препарата проводили моделирование ишемии-реперфузии сетчатки путем однократного субконъюнктивального введения 0,2 мл $4 \cdot 10^{-6}$ М раствора эндотелина-1 (ЭТ-1) в фосфатном буфере 0,05 М, pH 7,4 (подгруппа А) и 10 крыс оставались интактными (подгруппа Б). Во 2-ю группу включены 10 крыс (10 глаз), которым моделировали аналогичным способом ишемию-реперфузию без перорального введения ресвератрола в до- и постшемическом периоде. Контрольную группу составили 10 крыс (20 глаз), которые не получали ресвератрол и не подвергались воздействию ишемии. Исследование включало в себя два этапа.

На первом этапе исследовали глазной кровоток у здоровых крыс контрольной группы и на фоне приема ресвератрола (подгруппы А и Б) в течение 30 дней. На втором этапе моделировали ишемию-реперфузию сетчатки у животных подгруппы А и 2-й группы с последующей оценкой состояния глазного кровотока в течение 30 дней.

Ретробульбарный кровоток оценивали с помощью многофункциональной ультразвуковой диагностической системы Voluson E8 Expert (GE Healthcare) с использованием мультисекторного линейного датчика ML6—15-D и объемного датчика RSP6—16-D в режиме сканирования «Small Part». Для оптимизации изображения регулировали глубину сканирования (до 15 мм) с помощью функции «Depth» и устанавливали фокус (Foc) в зоне интереса — 10 мм.

Для исследования сосудов и регистрации показателей гемодинамики использовали дуплексное сканирование в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК), энергетического картирования (ЭК) и импульсной доплерографии. Исследование сосудов включало следующие этапы: регистрацию потока крови с определением его направления, определение принадлежности потока крови к артериальной или венозной системе, анатомическую идентификацию сосуда с характерным для него местоположением. Максимальный пульсирующий постоянный поток крови, расположенный у вершины орбиты, иденти-

фицировали как глазную артерию (ГА). Для точного определения глазных артерий сравнивали место визуализации потока крови с проекцией зрительного нерва. Если поток крови располагался кнутри от зрительного нерва, то его определяли как верхнюю глазную артерию (ВГА), если кнаружи — как нижнюю глазную артерию (НГА). В аксиальной плоскости сканирования идентифицировали два максимально пульсирующих потока крови вблизи заднего полюса глаза, симметричных с обеих сторон от зрительного нерва, направленных в сторону глаза, которые соответствовали проекции задних длинных цилиарных артерий (ЗДЦА). При проведении аксиальной плоскости сканирования через задний полюс глаза в проекции зрительного нерва идентифицировали центральную артерию сетчатки (ЦАС) и центральную вену сетчатки (ЦВС) с минимальным пульсирующим кровотоком. Около 0,3 мм от заднего полюса артериальный цветовой поток соответствовал задней цилиарной артерии (ЗЦА).

Направление кровотока определяли по расположению доплеровской волны выше или ниже изолинии. При помощи доплеровского спектрального анализа идентифицировали пульсирующий артериальный кровоток и более непрерывный или минимально пульсирующий венозный кровоток.

С помощью импульсной доплерографии регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) с определением основных количественных показателей кровотока: максимальной систолической скорости (V_{syst}), конечной диастолической скорости (V_{diast}) и индекса резистентности или периферического сопротивления (RI). Показатели кровотока в каждом сосуде определяли трехкратно с регистрацией максимальных значений. В глазной вене (ГВ), задней цилиарной вене (ЗЦВ) и ЦВС анализировали показатель V_{syst} , учитывая минимальный пульсирующий кровоток в этих сосудах.

Кровоток исследовали через 30 дней после начала применения ресвератрола (доишемический период), в первые 5–7 мин после субконъюнктивального введения ЭТ-1, через 3, 7 и 30 дней после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки (постишемический период).

Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 («Stat. Soft. Inc», США). Для оценки достоверности применяли t -критерий Стьюдента и тест Манна–Уитни. Разницу считали достоверной при p меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования, через 30 дней после начала применения антиоксиданта «Ресвератрол», у всех животных 1-й группы отмечалось статистически достоверное увеличение максимальной систолической (V_{syst}), конечной диастолической (V_{diast}) скоростей кровотока и снижение RI по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля (табл. 1). Регистрировали увеличение показателей V_{syst} в ЦАС в среднем на 26,2%, в ЗДЦА — на 23,4%, в НГА — на 21,1%, в ВГА — на 24,2% и статистически достоверное уменьшение RI во всех артериях ($p < 0,05$). В венозных сосудах (ЗЦВ, ЦВС, ГВ) статистически достоверных изменений показателей гемодинамики не отмечалось ($p > 0,05$).

У животных 2-й группы статистически достоверных изменений показателей кровотока по сравнению с данными группы контроля не наблюдалось ($p > 0,05$).

Анализ результатов второго этапа исследования показал, что у животных подгруппы А и 2-й группы сразу после субконъюнктивального введения ЭТ-1 отмечалось побледнение конъюнктивы, обусловленное спазмом сосудов. В течение 1 мин офтальмоскопически выявлялось побледнение центрального отдела глазного дна. При ультразвуковом доплеровском исследовании регистрировали отсутствие кровотока в ретробульбарных сосудах в течение пер-

Таблица 1. Параметры кровотока в ретробульбарных сосудах у крыс до моделирования ишемии-реперфузии сетчатки ($M \pm m$)

Сосуды	Группа		
	1-я (20 глаз)	2-я (10 глаз)	контроль (10 глаз)
ЦАС			
V_{syst} , см/с	9,52±1,01*	7,22±1,09	7,02±1,11
V_{diast} , см/с	4,2±1,1**	3,38±0,61	3,35±0,57
RI	0,45±0,1*	0,53±0,07	0,52±0,09
ЗДЦА			
V_{syst} , см/с	8,8±1,3*	6,98±1,53	6,74±1,46
V_{diast} , см/с	4,2±1,5**	3,48±0,65	3,43±0,74
RI	0,41±0,11*	0,50±0,09	0,49±0,07
НГА			
V_{syst} , см/с	15,1±1,1*	11,87±0,98	11,91±1,09
V_{diast} , см/с	8,52±1,45**	6,38±1,54	6,08±1,74
RI	0,40±0,15*	0,48±0,16	0,49±0,12
ВГА			
V_{syst} , см/с	16,51±1,53*	12,55±0,67	12,51±0,77
V_{diast} , см/с	5,9±0,98*	4,89±1,32	4,96±1,26
RI	0,52±0,14*	0,56±0,08	0,60±0,09

Примечание. Различия достоверны относительно показателей в группе контроля. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 2. Параметры кровотока в ретробульбарных сосудах у крыс через 3 дня после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки с помощью эндотелина-1 ($M \pm m$)

Сосуды	Группа		
	подгруппа А (10 глаз)	2-я (10 глаз)	контроль (10 глаз)
ЦАС			
V_{syst} , см/с	11,02±1,12**	4,42±0,98°	7,02±1,11
V_{diast} , см/с	5,79±1,2**	0,12±0,35°	3,35±0,57
RI	0,57±0,11**	0,9±0,1°	0,52±0,09
ЗДЦА			
V_{syst} , см/с	10,16±1,7**	4,93±1,11°	6,74±1,46
V_{diast} , см/с	5,12±1,45*	2,67±0,84°	3,43±0,74
RI	0,52±0,09**	0,74±0,08°	0,49±0,07
НГА			
V_{syst} , см/с	16,20±1,37*	10,18±1,25°	11,91±1,09
V_{diast} , см/с	7,79±1,35**	5,43±1,13°	6,08±1,74
RI	0,46±0,12**	0,57±0,08°	0,49±0,12
ВГА			
V_{syst} , см/с	16,76±1,53*	13,21±0,77	12,51±0,77
V_{diast} , см/с	9,79±0,11*	6,01±1,15	4,96±1,26
RI	0,53±0,14**	0,60±0,07	0,60±0,09

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: звездочки — различия достоверны относительно показателей во 2-й группе; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$. Кружочки — различия достоверны относительно показателей в группе контроля; ° — $p < 0,05$, °° — $p < 0,001$.

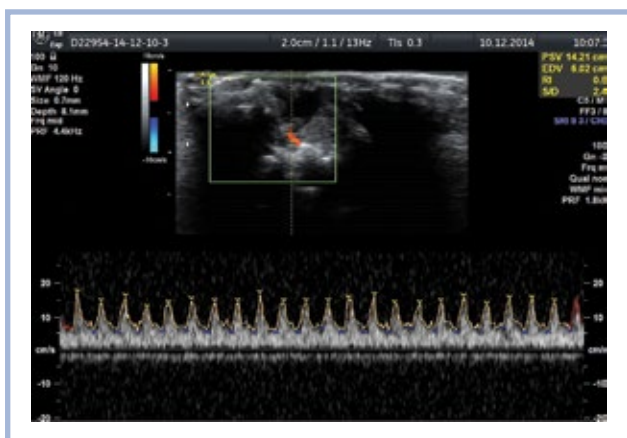


Рис. 1. СДСЧ кровотока в ЦАС у животного подгруппы А через 3 дня после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки ($V_{syst} = 14,21$ см/с; $V_{diast} = 6,02$ см/с).

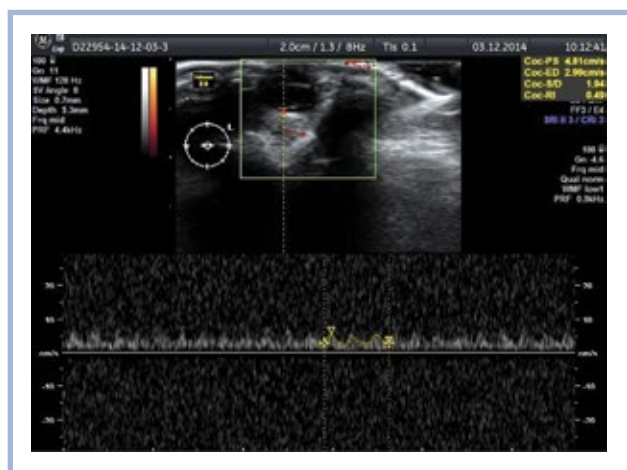


Рис. 2. СДСЧ кровотока в ЦАС у животного 2-й группы через 3 дня после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки ($V_{syst} = 4,81$ см/с; $V_{diast} = 2,99$ см/с).

вых 5 мин после введения ЭТ-1. Частичное восстановление ретробульбарного кровотока наблюдалось в интервале от 5 до 60 мин после инъекции. Восстановление нормальной окраски конъюнктивы отмечалось через 1—1,5 ч.

Через 3 дня клиническая картина ишемического повреждения характеризовалась светобоязнью, блефароспазмом и кератопатией из-за ишемического повреждения роговицы, которые были более выражены у животных 2-й группы по сравнению с животными подгруппы А. По данным ультразвукового исследования в В-режиме серой шкалы на эхограмме визуализировали гемофтальм разной степени выраженности в объеме не более $\frac{1}{3}$ стекловидного тела. В 1-й группе у животных, получавших ресвератрол, в стекловидном теле определялось кровоизлияние менее $\frac{1}{5}$ объема стекловидного тела или в виде тонкой полоски на глазном дне.

Через 7 дней в подгруппе А наблюдали исчезновение светобоязни, блефароспазма и кератопатии, во 2-й группе проявления кератопатии сохранялись. Кровоизлияние в стекловидном теле в обеих группах подвергалось частичной резорбции.

Через 30 дней в подгруппе А признаки повреждения переднего отрезка глаза и кровоизлияние в стекловидное тело не определялись, у животных 2-й группы имели место рубцовые изменения на глазном дне (шварты).

Анализ исследованных параметров кровотока в ретробульбарных сосудах показал, что через 3 дня после моделирования ишемии-реперфузии у животных подгруппы А отмечалось статистически достоверное повышение V_{syst} в ЦАС, ЗДЦА, НГА и ВГА в среднем на 59,9, 51,4, 37,1 и 21,1% соответственно (табл. 2, рис. 1, 2) и снижение RI в этих сосудах по

Таблица 3. Параметры кровотока в ретробульбарных сосудах у крыс через 7 дней после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки с помощью эндотелина-1 ($M \pm m$)

Сосуды	Группа		
	подгруппа А (10 глаз)	2-я (10 глаз)	контроль (10 глаз)
ЦАС			
V_{syst} , см/с	8,58±0,13*	15,3±1,35°	7,02±1,11
V_{diast} , см/с	4,79±0,55	5,2±1,45°	3,35±0,57
RI	0,44±0,13*	0,66±0,05°	0,52±0,09
ЗДЦА			
V_{syst} , см/с	7,72±1,54*	14,36±1,5°	6,74±1,46
V_{diast} , см/с	4,76±0,87*	5,63±1,48°	3,43±0,74
RI	0,47±0,09*	0,6±0,07°	0,49±0,07
НГА			
V_{syst} , см/с	13,25±1,35*	18,75±1,47°	11,91±1,09
V_{diast} , см/с	7,33±1,2	7,03±1,22	6,08±1,74
RI	0,47±0,078*	0,59±0,09°	0,49±0,12
ВГА			
V_{syst} , см/с	12,35±0,87*	19,18±1,53°	12,51±0,77
V_{diast} , см/с	5,96±1,12	5,14±0,11	4,96±1,26
RI	0,6±0,08*	0,74±0,09°	0,60±0,09



Рис. 3. СДСЧ кровотока в ЗДЦА у животного подгруппы А через 7 дней после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки ($V_{syst} = 10,77$ см/с; $V_{diast} = 4,13$ см/с).

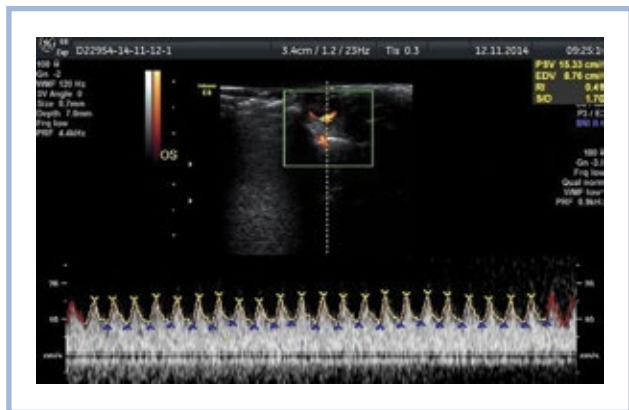


Рис. 4. СДСЧ кровотока в ЗДЦА у животного 2-й группы через 7 дней после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки ($V_{syst} = 15,33$ см/с; $V_{diast} = 8,76$ см/с).

сравнению с результатами 2-й группы ($p < 0,001$). В последней наблюдалось достоверное снижение V_{syst} в ЦАС, ЗДЦА и НГА по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Отмечали статистически достоверное увеличение RI в ЦАС, ЗДЦА и НГА в среднем на 42, 33,7 и 14% соответственно (см. табл. 2).

Через 7 дней на фоне ишемии-реперфузии в подгруппе А имело место снижение V_{syst} в ЦАС в среднем на 43,9%, в ЗДЦА — на 46,2%, в НГА — на 29,3% и в ВГА — на 37,6% соответственно, а RI по сравнению с таковым во 2-й группе был достоверно ниже ($p < 0,05$) (табл. 3, рис. 3, 4). Во 2-й группе регистрировали статистически достоверное повышение V_{syst} и RI во всех артериях ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Через 30 дней в подгруппе А средние показатели V_{syst} в ЦАС, ЗДЦА, НГА и ВГА превышали таковые во 2-й группе на 63,3, 47,3, 51,7 и 34,2% соответственно. У животных 2-й группы имело место достоверное снижение V_{syst} в ЦАС в среднем на 57,1%, в ЗДЦА — на 30,11%, в НГА — на 42,9% и в ВГА — на 21,7% по сравнению с данными контроля (табл. 4). Наиболее высокие значения индекса периферического сопротивления в артериях глаза к концу периода наблюдения регистрировали у животных 2-й группы. Полученные данные указывают на нормализацию глазного кровотока в отдаленном периоде после ишемии у животных, получавших ресвератрол в до- и постшемическом периоде в течение 2 мес.

Следует отметить, что показатели скорости кровотока в ретробульбарных сосудах интактного парного глаза в группах, где проводилось моделирование ишемии-реперфузии сетчатки (подгруппа А и 2-я группа), не отличались от таковых в группе контроля ($p > 0,05$). В венозных ретробульбарных сосудах

Таблица 4. Параметры кровотока в ретробульбарных сосудах у крыс через 30 дней после моделирования ишемии-реперфузии сетчатки с помощью эндотелина-1 ($M \pm m$)

Сосуды	Группа		
	подгруппа А (10 глаз)	2-я (10 глаз)	контроль (10 глаз)
ЦАС			
V_{syst} , см/с	8,15±1,26*	2,99±0,15°	7,02±1,11
V_{diast} , см/с	3,18±1,55**	0,75±0,65°	3,35±0,57
RI	0,55±0,07*	0,77±0,08°	0,52±0,09
ЗДЦА			
V_{syst} , см/с	8,94±1,35*	4,71±0,12°	6,74±1,46
V_{diast} , см/с	3,97±1,51**	1,54±0,9°	3,43±0,74
RI	0,52±0,07*	0,61±0,09°	0,49±0,07
НГА			
V_{syst} , см/с	14,07±0,14**	6,79±0,14°	11,91±1,09
V_{diast} , см/с	6,62±0,14*	2,05±0,55°	6,08±1,74
RI	0,52±0,13*	0,6±0,07°	0,49±0,12
ВГА			
V_{syst} , см/с	14,9±0,12*	9,79±0,15°	12,51±0,77
V_{diast} , см/с	5,67±0,15**	3,15±0,75°	4,96±1,26
RI	0,61±0,08*	0,67±0,1°	0,60±0,09

дах (ЗЦВ, ЦВС, ГВ) статистически достоверных изменений показателей гемодинамики не наблюдалось ($p > 0,05$).

Нами впервые представлены данные о состоянии глазного кровотока в раннем и отдаленном постишемическом периоде на модели ишемии-реперфузии сетчатки, индуцированной субконъюнктивальным введением ЭТ-1 у крыс в эксперименте. Результаты нашего исследования показали, что в интервале от 5 до 60 мин после ишемии кровотоков в ретробульбарных сосудах не регистрируется. Однако показатели скорости кровотока в глазных, цилиарных и ретинальных артериях оказались сниженными в ранний постишемический период (через 3 дня) у животных, не получавших ресвератрол. Наши данные согласуются с результатами А.С. Шебельниковой и соавт. [23], которые регистрировали снижение уровня микроциркуляции сетчатки через 3 сут у крыс при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки путем повышения внутриглазного давления. В отдаленном постишемическом периоде состояние микроциркуляции глаза в эксперименте авторами не изучалось.

В нашем исследовании средние показатели скорости глазного кровотока оказались значительно сниженными через 3 дня, что может свидетельствовать о спазматическом действии ЭТ-1 на артерии, которое уменьшается к концу недели и проявляется гиперперфузией и повышенной вазорезистентностью сосудистого русла через 7 дней ишемии. Ранее в клиническом исследовании Т. Williamson и соавт. [24] с помощью метода цветовой доплеровской велосиметрии было установлено повышение скорости кровотока в перипапиллярных и ретинальных сосудах через 7 дней после окклюзии сосудов диска зри-

тельного нерва. Однако применение ресвератрола у животных при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки в доишемическом (30 дней) и постишемическом (30 дней) периоде позволило улучшить состояние регионарной гемодинамики глаза, проявляющееся к концу периода наблюдения нормализацией вазорезистентности и параметров скорости кровотока в ретробульбарных сосудах.

Выводы

1. В результате применения современных ультразвуковых доплеровских методов определены нормативы показателей кровотока в ретробульбарных сосудах у крыс, позволяющие оценить состояние глазного кровотока при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки в эксперименте.

2. Установлено, что пероральное применение антиоксиданта «Ресвератрола» сопровождается значительным увеличением показателей скорости кровотока и снижением показателей периферического сопротивления в ретробульбарных сосудах, свидетельствующих об улучшении гемоперфузии глаза.

3. На модели ишемии-реперфузии у крыс показано, что длительное применение антиоксиданта «Ресвератрола» снижает признаки ишемического повреждения переднего и заднего отрезка глаза, способствует резорбции внутриглазных кровоизлияний и позволяет добиться улучшения глазного кровотока и нормализации вазорезистентности в ретробульбарных сосудах.

4. При моделировании ишемии-реперфузии сетчатки с помощью субконъюнктивального введения ЭТ-1 представлены ранние изменения гемодинамики в ретробульбарных сосудах и в отдаленном

постишемическом периоде. Полученные данные свидетельствуют об увеличении скорости кровотока в ретробульбарных артериях в раннем постишемическом периоде (через 3 дня) и нормализации глазного кровотока в отдаленном постишемическом периоде (через 30 дней) на фоне длительного перорального применения ресвератрола.

5. Использование антиоксиданта «Ресвератрола» может быть рекомендовано в клинической практике для снижения выраженности симптомов ишемического повреждения глазных оболочек и предот-

ращения нарушений гемодинамики глаз в пост-ишемическом периоде.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Н.

Сбор и обработка материала: А.Ч., А.Щ.

Статистическая обработка: Т.К., А.Ч.

Написание текста: Т.К., А.Ч.

Редактирование: Т.К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жук Е.А., Донгак Ч.Г. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у больных гипертонической болезнью. *Дневник казанской медицинской школы*. 2014;1(1):94.
2. Школьников М.А., Абдулагипова И.В., Никитина С.Ю., Осокина Г.Г. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(4):4-14.
3. Шишкина Н.С., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Максимова В.П., Смирнов С.В., Делов И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа (по данным скрининга). *Сахарный диабет*. 2005;2:7-8.
4. Stanhewicz AE, Alexander LM, Kenney WL. Folic acid supplementation improves microvascular function in older adults through nitric oxide-dependent mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):159-167. doi:10.1042/CS2014082.
5. Bertuglia S. Effect of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on ischemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation. *Pharmacol Res*. 1995;31:183-187. doi:10.1016/1043-6618(95)80016-6.
6. Киселева Т.Н. Роль антоцианозидов в коррекции нарушений микроциркуляции и гемодинамики глаза при офтальмопатологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;1:8-10.
7. Colantuoni A, Bertuglia S, Magistretti MJ, Donato L. Effects of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on arterial vasomotion. *Arzneim-Forschl Drug Res*. 1991;41:905-909.
8. Дубровская Е.Н., Казарина Л.Н., Вдовина Л.В. Изменение микроциркуляции при использовании мексидола в комплексной терапии хронического генерализованного парадонтита у больных артериальной гипертензией. *Российский стоматологический журнал*. 2008;4:19-20.
9. Кравчук Е.А. Использование антиоксидантных препаратов в терапии травматического гемофтальма (экспериментальное исследование). *Медицинская визуализация*. 2008;3:58-63.
10. Saito M, Yoshida K, Saito W, Fujiya A, Ohgami K, Kitaichi N, Tsukahara H, Ishida S, Ohno S. Astaxanthin increases choroidal blood flow velocity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(2):239-245. doi:10.1007/s00417-011-1843-1.
11. Didier A, Droy-Lefaix MT, Aourousseau C, Cazals Y. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on cochlear vasculature in the guinea pig: morphometric measurements and laser Doppler flowmetry. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1996;253(1-2):25-30. doi:10.1007/BF00176698.
12. Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:22-33. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05843.x.
13. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HN, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive Activity of Resveratrol, A Natural Product Derived From Grapes. *Science* 1997;275(5297):218-220. doi:10.1126/science.275.5297.218.
14. Colin D, Gimazane A, Lizard G, Izard JC, Solary E, Latruffe N, Delmas D. Effects of resveratrol analogs on cell cycle progression, cell cycle associated proteins and 5fluoro-uracil sensitivity in human derived colon cancer cells. *International journal of cancer*. 2009;124(12):2780-2788. doi:10.1002/ijc.24264.
15. Gupta SC, Kannappan R, Reuter S, Kim JH, Aggarwal BB. Chemosensitization of tumors by resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:150-160. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05852.x.
16. Wang Y, Xu H, Fu Q, Ma R, Xiang J. Protective effect of resveratrol derived from Polygonum cuspidatum and its liposomal form on nigral cells in parkinsonian rats. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):29-34. doi:10.1016/j.jns.2011.02.025.
17. Tili E, Michaille JJ, Adair B, Alder H, Limagne E, Taccioli C, Ferracin M, Delmas D, Latruffe N, Croce CM. Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD. *Carcinogenesis*. 2010;31(9):1561-1566. doi:10.1093/carcin/bgq143.
18. Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, Satofuka S, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, Tsubota K. Prevention of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis with resveratrol by inhibiting oxidative damage and nuclear factor-kappaB activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3512-3519. doi:10.1167/iovs.08-2666.
19. Bråkenhielm E, Cao R, Cao Y. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. *FASEB J*. 2001;15(10):1798-1800. doi:10.1096/fj.01-0028fje.
20. Adrian M, Jeandet P, Breuil AC, Levite D, Deborg S, Bessis R. Assay of resveratrol and derivative stilbenes in wine by direct injection high performance liquid chromatography. *Am J Enol Vitic*. 2000;51(1):37-41.
21. Vin AP, Hu H, Zhai Y, Von Zee CL, Logeman A, Stubbs EB Jr, Perlman JJ, Bu P. Neuroprotective effect of resveratrol prophylaxis on experimental retinal ischemic injury. *Exp Eye Res*. 2013;108:72-5. PMID: 23287437. doi:10.1016/j.exer.2012.11.022.
22. Liu XQ, Wu BJ, Pan WH, Zhang XM, Liu JH, Chen MM, Chao FP, Chao HM. Resveratrol mitigates rat retinal ischemic injury: the roles of matrix metalloproteinase-9, inducible nitric oxide, and heme oxygenase-1. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(1):33-40. doi:10.1089/jop.2012.0141.
23. Шебельникова А.С., Кашуба А.С., Пересыпкина А.А., Покровский М.В., Должиков А.А., Буловская Л.К. Протективное действие эритропоетина при моделировании ишемии реперфузии. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2014;11(182):109-112.
24. Williamson TH, Baxter GM, Duttin GN. Color Doppler velocimetry of the optic nerve head in arterial occlusion. *Ophthalmology*. 1993;100(3) 312-317. doi:10.1016/S0161-6420(93)31649-0.

Поступила 22.09.2015