ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Актуальной проблемой офтальмологии является избыточная фибропластическая реакция в ответ на повреждение тканей глаза. Перспективным является дальнейшее изучение и применение сГАГ с целью уменьшения воспалительного ответа и модулирования процессов заживления без грубого рубцевания.

Ключевые слова: сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ), хондроитинсульфат, кератансульфат, регуляция процесса заживления, профилактика избыточного рубцевания.

Актуальность

Значительный прогресс в области гликобиологии, в частности, в изучении гликозаминогликанов, позволил определить их важную роль как одного из ключевых регуляторов многих клеточных событий и физиологических процессов, особенно таких, как пролиферация и дифференциация клеток.

Сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ) – это неразветвленные полисахаридные цепи, состоящие из повторяющихся дисахаридных единиц, одна из которых является аminosахаром, который в большинстве случаев сульфатирован, другая является уроновой кислотой. За счет степени сульфатированности различаются их физико-химические свойства. К сГАГ относятся хондроитин-4,6-сульфаты (ХС), кератансульфаты (КС), дерматансульфаты, гепарин, гепарансульфат.

Каждая ткань или орган имеют свой характерный набор гликозаминогликанов (ГАГ). В свободном виде сГАГ практически не встречаются. Ковалентно связываясь с белком, они образуют протеогликианы и определяют их функции. Сульфатированные ГАГ входят в состав межклеточного вещества вместе с волокнами коллагена, эластина и гликопротеинами, а также являются структурными компонентами клетки (секреторных гранул), клеточных мембран и гликокаликса.

Анализ результатов различных исследований по физиологии и патофизиологии сГАГ позволяет выделить следующие их функции [7,8,13]:

Трофическая – регулируют транспорт воды, солей, аминокислот, липидов, метаболитов в бессосудистых брандитрофных тканях.

Структурная – обеспечивают правильную укладку тропоколлагена в фибриллах и фиб-

рилл в волокнах коллагена, способствуя специфической структурной организации ткани. Образуя связь между поверхностью клетки и межклеточным веществом.

Регуляторная – участвуют в физиологических и патологических процессах; за счет полианионной структуры сГАГ могут менять конформацию различных молекул, регулируя продукцию и активность цитокинов, созревание лейкоцитов и других клеток воспалительного ряда. Одним из наиболее важных регуляторных свойств является их способность подавлять действие клеточных ферментов, связываясь с их активными центрами и изменяя их конформацию, а также способствуют пространственному распределению цитокинов и клеточных ферментов в тканях.

Свободные сГАГ синтезируются при повреждении ткани и оказывают влияние на самые ранние этапы воспалительного процесса. Связывая частично продукты распада, образующиеся свободные кислородные радикалы и, возможно, часть медиаторов, они также способны блокировать антигенные детерминанты, препятствуя развитию иммунных и аутоиммунных процессов. Все это тормозит интенсивность последующего каскада медиаторов воспаления и количество макрофагов в очаге, тем самым уменьшая воспалительную реакцию ткани на повреждение [7,13].

Таким образом, сГАГ являются естественным компонентом любой ткани, и в зависимости от качественного и количественного их состава могут регулировать различные физиологические или патологические процессы.

В офтальмологии широкое применение нашли различные препараты содержащие сГАГ.

Цель

Представить спектр применения сульфатированных гликозаминогликанов в офтальмологии.

Хондроитинсульфаты входят в состав специальных лекарственных форм для протекции роговицы – вискоэластиков. Они образуют на поверхности клеток тонкий защитный слой, что позволяет выполнить основную функцию вископротекторов в хирургии катаракты – защиту эндотелия. Наиболее известные вискоэластики с ХС выпускает фирма Alcon, США.

Широко используемым препаратом такого плана на основе 3% гиалуроната натрия и 4% хондроитинсульфата является Viscoat. За счет ХС он обладает высокой способностью защищать эндотелий роговицы от травматического воздействия пузырьков, хрусталиковых масс, ультразвука. В хирургии катаракты при технике «soft-shell» описано использование комбинированного препарата DuoVisc, содержащего одну часть Viscoat и одну часть Provisc (1% гиалуронат натрия) [12]. Потребовалось время для изучения различных комбинаций. Благодаря достижению оптимального соотношения гиалуроната натрия – 1,7% и хондроитинсульфатов – 4% был получен препарат DisCoVisc обладающий и когезивными, и адгезивными свойствами. Это дало возможность успешного применения одного вискоэластика на всех этапах операции по удалению катаракты с имплантацией ИОЛ [6].

Одной из наиболее актуальных проблем в офтальмологии, где востребованы свойства сГАГ, является сохранение трупной донорской роговицы. В данном случае необходимо максимально сберечь высококодифференцированные эндотелиальные клетки, которые относятся к нейроглии. Они не способны к митотической регенерации и при их потере происходит необратимое помутнение трансплантата. Потеря эндотелиальных клеток начинается уже на этапе консервации материала, а затем при выкраивании и фиксации роговичного трансплантата. В этой связи крайне важно повышение жизнеспособности и стабилизации плотности эндотелиальных клеток при различных методах консервации [9].

В 90-х годах группой ученых во главе с С.А. Борзенком и З.И. Мороз в России был разработан раствор для хранения трупных до-

норских роговиц, за счет входящих в него хондроитинсульфатов 2,7%, он обладает онкотическим действием, что обеспечивает нормальную гидратацию и прозрачность роговицы до 6 суток. В настоящее время данная среда используется во всех Глазных банках и лабораториях консервации роговиц Российской Федерации [4].

Большой интерес представляют также исследования, демонстрирующие эффективность хондроитинсульфатов в процессах стимулирования репарации тканей глаза без грубого рубцевания. Сульфатированные ГАГ, связываясь с поврежденными коллагеновыми структурами роговицы, уменьшают хемоаттракцию цитокинов и других медиаторов воспаления в очаг повреждения, тем самым, снижая активность воспалительного процесса.

Экзогенно введенные в очаг повреждения сГАГ образуют временный матрикс, что переклюкает фибробласт от синтеза кислых гликозаминогликанов к тропоколлагену. Молекулы тропоколлагена, замыкая друг с другом водородные и ковалентные связи, объединяются в протофибриллы. Сульфатированные ГАГ связывают протофибриллы в фибриллы, определяя их длину, диаметр, ориентацию, и организуют фибриллы в волокна коллагена [8]. Таким образом, введенные экзогенно сГАГ в зону повреждения тканей глаза модулируют репаративные процессы, снижая воспаление и ускоряя заживление без избыточного рубцевания.

После рефракционных операций, пересадок роговицы, перенесенных кератитов, эрозий или других повреждений роговой оболочки важно достичь ее максимальной прозрачности при заживлении.

В настоящее время разработан и внедрен в практику препарат с репаративными, противовоспалительными свойствами на основе сульфатированных гликозаминогликанов, из смеси хондроитин-4,6-сульфата и кератансульфата, – Баларпан. Входящие в его состав сГАГ выделены из прозрачной стромы роговиц свиней, ткани которых наиболее близки по генетическим характеристикам к тканям человека. Соотношение ХС и КС в экстрагированной смеси соответствует таковому в интактной строме роговицы. Такая смесь сГАГ обладает максимальной способностью к образованию комплекса с белковыми макромолекулами в местах их

синтеза за счет неизменной структуры и распределения активных групп. Таким образом, она наиболее эффективно воздействует на поврежденную роговицу.

На основе гидроксиэтилцеллюлозы с добавлением хондроитин-4-сульфата (из хрящей трахеи быка) разработан еще один модулятор репарации соединительной ткани глаза роговицы и конъюнктивы (Оквис 0,3%).

Анисимовым С.И. (2007г.) в экспериментально-морфологических исследованиях при нанесении радиальных несквозных надрезов на роговицу кроликов с последующей инстилляцией Оквиса 0,3% в течение 7 дней был доказан положительный эффект. К концу эксперимента при гистологических исследованиях выявлено, что базальная мембрана в зоне надреза роговицы имела вид тонкой очерченной линии, в отличие от контрольной группы, где базальная мембрана была неровная, фрагментарная, строма роговицы – местами с разрывами [1].

У пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ, после рефракционных и антиглаукомных операции применение данного протектора тканей глаза способствовало раннему заживлению. После Ласик, Эпиласик было отмечено увеличение прочности и стабильности стромы роговицы, прозрачное приживление роговичного лоскута без видимых границ и быстрое купирование отека интрастромального пространства. У пациентов, находящихся на консервативном лечении глаукомы, улучшалась переносимость местных гипотензивных препаратов, уменьшались клинические проявления синдрома «сухого глаза» [2].

Однако остается не доказанным исключительное действие в данном случае ХС, так как заживлению тканей при использовании этого протектора могла способствовать гидроксиэтилцеллюлоза за счет своего обволакивающего действия и потенцирующая противовоспалительный эффект ХС.

Сульфатированные ГАГ применяют и в хирургии глаукомы для профилактики избыточного рубцевания созданных путей оттока внутриглазной жидкости. Часто для этих целей используют различные импланты и дренажи, которые подвергаются инкапсуляции или биодеградации. Анисимовым С.И. с соавт. (2006г.) был разработан дренаж из костного коллагена

насыщенный сГАГ (Ксенопласт). Гликозаминогликаны, взаимодействуя с коллагеном, защищают его от действия ферментов, к тому же такой комплекс формирует временный матрикс межклеточного вещества. По данным экспериментально-морфологических исследований костного дренажа с сГАГ, имплантированного в глубокие слои склеры глаз кроликов, имплантат не подвергся лизису, вокруг него создалось пространство для эффективного оттока жидкости, образовалась нормальная склеральная ткань без признаков фиброза, имелись множественные новообразованные сосуды. Формирование грубых послеоперационных рубцов не отмечали. В результате клинических исследований комплекс коллагена с сГАГ повысил длительность гипотензивного эффекта. Сульфатированные ГАГ уменьшают воспалительный ответ на операционную травму и модулируют процессы заживления без развития фиброза [3].

Еще одним антиглаукомным имплантом является Ologen или Igen (Aeon Astron, Тайвань) из биоразлагаемого коллагена с гликозаминогликанами, а именно с хондроитинсульфатом. В эксперименте *in vivo* было показано снижение клеточной воспалительной реакции и подавление пролиферации фибробластов по сравнению с контролем без добавления хондроитинсульфата, что по данным исследования привело к постепенному замещению данного комплекса (коллаген с сГАГ) на пористую соединительную ткань [11].

В МНТК МГ в результате комплекса экспериментально – морфологических исследований заживления склеральной раны при введении смеси сГАГ (хондроитин-4,6-сульфат и кератансульфат) в хирургически сформированное склеральное ложе глаз кроликов выявлен антипролиферативный эффект. При сравнении формирования интрасклеральной полости с использованием сГАГ на протяжении длительного времени (до 3 недель) оставалась пористой, пронизанной тонкостенными капиллярами, окруженными рыхлой волокнистой соединительной тканью, в отличие от группы, где не были применены сГАГ, и где сформировался грубый соединительнотканый рубец с истончением в зоне операции. Таким образом, представляется перспективной возможность использовать эту смесь для профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы [5].

В настоящее время ведутся исследования возможного противовоспалительного и противоотечного действия сГАГ на сетчатку при хирургическом лечении таких патологий, как отслойка, пролиферативная витреоретинопатия, макулярный разрыв и эпиретинальный фиброз [10].

Большим преимуществом сГАГ можно считать то, что это естественные регуляторы различных процессов в ткани. К тому же у этих мо-

лекул отсутствует побочное действие на систему крови и гомеостаз в связи с тем, что они обладают достаточно большой молекулярной массой и не проходят через гематологический барьер при местном применении.

В связи с вышеперечисленными свойствами сГАГ, регулирующими воспалительно – пролиферативные реакции, представляется актуальным дальнейшее исследование их для использования в офтальмологической практике.

12.10.2012

Список литературы:

1. Анисимов С.И. Основные механизмы протекции тканей глаза с применением сульфатированных гликозаминогликанов. Экспериментальные исследования // Глаукома. – 2007. - №2. – С. 23-27.
2. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Пожарицкий М.Д., Ларионов Е.В., Озорнина О.С. Клинический опыт применения препаратов на основе сульфатированных гликозаминогликанов // Глаукома. – 2008. – №3. - С. 25-28.
3. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Ларионов Е.В., Автандилов Г.Г., Душин Н.В., Рогачева И.В. Экспериментальные и клинические исследования дренажа коллагенового для антиглаукоматозных операций // Клиническая офтальмология. – Москва. – 2006. – Т. 7. – №2. – С. 73-76.
4. Борзенко С.А., Ролик О.И., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. Методы консервации донорских роговиц и применение гомологичных клеточных пептидов (обзор литературы) // Офтальмохирургия. – 2011. – №. 4. – С. 75-78.
5. Горбунова К.С., Новиков С.В., Шацких А.В., Тахчиди Е.Х. Антипролиферативное действие комплекса сульфатированных гликозаминогликанов при ранозаживлении склеры // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии». Сборник научных трудов. – Москва. – 2011. – С.79-81.
6. Гусев Ю.А. Дисковиск и новые возможности применения вискоэластиков в хирургии катаракты // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии» – Москва. – 2007 – С.114-117.
7. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани // Научно-практическая ревматология. – №2. – 2000. – С.46-55.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. – Москва. – 1981. – 321с.
9. Стадников А.А., Каноков В.Н., Трубина О.М., Подопригора Р.Н., Казеннов А.Н. К вопросу о консервации донорской роговицы: современные направления, экспериментально-морфологические обоснования // Вестник ОГУ. – №14 (133) -2011. – №14. – С. 249-151.
10. Щеглова Н.С., Кислицына Н.М., Новиков С.В., Шацких А.В., Огородникова С.Н., Педанова Е.К. Экспериментальное исследование воздействия сульфатированных гликозаминогликанов на поврежденную сетчатую оболочку глаза (предварительное сообщение) // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии». Сборник научных трудов. -2012. – 231 с.
11. Aptel F., Dumas S., Denis P. Ultrasound biomicroscopy and optical coherence tomography imaging of filtering blebs after deep sclerectomy with new collagen implant // Eur J Ophthalmol. 2009 Mar-Apr;19(2):223-30.
12. Arshinoff S. Advances, changes in viscoelastics // Ocular Surgery News. – 1995.-Vol. 13.-No. 17.– P. 28.
13. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., et al. Essentials of Glycobiology. 2nd edition // New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. – 420 p.

UDC 615.216.84:547.455«23

Takhchidi E.Kh., Gorbunova K.S.

APPLYING SULFATED GLYCOSAMINOGLYCANS IN OPHTHALMOLOGY

Excessive cicatrization after tissue damage is an actual problem of ophthalmology. Sulfated glycosaminoglycans is a promising substance for studying and applying in clinic to reduce inflammation, control reparative processes and prevent scarring.

Key words: sulfated glycosaminoglycans (sGAG), chondroitin sulfate, keratan sulfate, control reparative processes, prevent scarring.