**Варакута Елена Юрьевна. Закономерности дегенерации и адаптации сетчатки глаз при экспериментальных ретинопатиях, коррекция биофлавоноидами : диссертация ... доктора медицинских наук : 03.00.25 / Варакута Елена Юрьевна; [Место защиты: ГОУВПО "Сибирский государственный медицинский университет"].- Томск, 2008.- 286 с.: ил.**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет” федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

На правах рукописи

**v**

05.2.0 9 8 01254 "

Варакута Елена Юрьевна

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДЕГЕНЕРАЦИИ И АДАПТАЦИИ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РЕТИНОПАТИЯХ, КОРРЕКЦИЯ

БИОФЛАВОНОИДАМИ

ТЕ

03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор С.В. Логвинов

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ 2

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 14

1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ 14 ФОТОПОВРЕЖДЕНИЯ СЕТЧАТКИ
2. [МОРФОЛОГИЯ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ ПРИ 16](#bookmark8)

у

ФОТОПОВРЕЖДЕНИИ

1. [МЕХАНИЗМЫ ФОТОПОВРЕЖДЕНИЯ СЕТЧАТКИ 25](#bookmark9)
2. [ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ 34](#bookmark10)
3. [МЕХАНИЗМ ДИАБЕТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЛОКСАНА 36](#bookmark11)

1.6 ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ 38

СЕТЧАТКИ ГЛАЗА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ЕЕ РАЗВИТИЯ

1. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ 50 КОРРЕКЦИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

*-у*

1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 58 ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА
2. [РЕЗЮМЕ 61](#bookmark16)

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 63

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 73

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ ПРИ (1) ВЫСОКОИНТЕНСИВНОМ (6000 Ж) И (2) ДЛИТЕЛЬНОМ НИЗКОИНТЕНСИВНОМ (200 Ж) СВЕТОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ, ОСВЕЩЕНИИ НА ФОНЕ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА И ИХ КОРРЕКЦИИ АСКОВЕРТИНОМ И КАРОВЕРТИНОМ

1. ПИГМЕНТНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С 73

ОСВЕЩЕНИЕМ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ 6000 Ж

3.1.2. ПИГМЕНТНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ОСВЕЩЕНИЕМ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ 200 Ж

94

120

138

156

165

188

**201**

214

224

240

251

265

273

316

318

1. ДЕГЕНЕРАЦИЯ И РЕПАРАЦИЯ НЕЙРОСЕНСОРНЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ОСВЕЩЕНИЕМ 6000 ЛК
2. ФОТОДЕГЕНЕРАЦИЯ НЕЙРОСЕНСОРНЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ 200 Ж
3. МОРФОЛОГИЯ АССОЦИАТИВНЫХ НЕЙРОНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ОСВЕЩЕНИЕМ 6000 Ж
4. МОРФОЛОГИЯ АССОЦИАТИВНЫХ НЕЙРОНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ 200 Ж
5. МОРФОЛОГИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ОСВЕЩЕНИЕМ 6000 Ж
6. МОРФОЛОГИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ 200 Ж
7. УЛЬТРАСТРУКТУРА МЕЖНЕЙРОННЫХ СИНАПСОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ОСВЕЩЕНИЕМ 6000 Ж
8. УЛЬТРАСТРУКТУРА МЕЖНЕЙРОННЫХ СИНАПСОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ 200 Ж
9. ГЛИАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ОСВЕЩЕНИЕМ 6000 Ж
10. ГЛИАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ 200 Ж
11. СОСУДЫ И ГЕМАТОРЕТИНАЛЬНЫЙ БАРЬЕР В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ОСВЕЩЕНИЕМ 6000 Ж
12. СОСУДЫ И ГЕМАТОРЕТИНАЛЬНЫЙ БАРЬЕР В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ 200 Ж

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫВОДЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

з

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЗК - активная зона контакта

ВЯС - внутренний ядерный слой

ГНИ - глионейрональный индекс

гр. ЭПС - гранулярная эндоплазматическая сеть

ДР - диабетическая ретинопатия

КГ - комплекс Гольджи

лк - люкс

НСК - нейросенсорная клетка

НЯС - наружный ядерный слой

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СД - сахарный диабет

СРО - свободнорадикальное окисление

1111 - плотные проекции

ПЭ - пигментный эпителий

сут - сутки

ФВК - фосфорно-вольфрамовая кислота

**ВВЕДЕНИЕ**

**АКТУАЛЬНОСТЬ.**

Проблема комбинированного действия факторов среды на организм человека является одной из ключевых в биологии, медицине и экологии.

Организм всегда находится под прессом действия комплекса факторов и

зачастую трудно оценить приоритетность того или иного фактора в

возникновении патологии [163 а]. Однако в настоящее время практически отсутствуют адекватные модели взаимодействия факторов, которые помимо теоретического, имели бы практическое значение для человека, что и

послужило поводом для создания модели комбинированного влияния света и экспериментального сахарного диабета на сетчатку глаз.

Поражение органа зрения при сахарном диабете является актуальной проблемой в связи с ростом частоты диабетической ретинопатии, которая в настоящее время стала ведущей причиной необратимой слепоты [13, 34, 443]. Морфофункциональные изменения при стойкой гипергликемии касаются практически всех звеньев зрительного анализатора, однако, поражение сетчатки является основной причиной потери зрения [57, 110, 115].' Начальные проявления диабетической ретинопатии возникают уже на ранних стадиях сахарного диабета, что подтверждается электронно-микроскопическими исследованиями базальной мембраны капилляров сетчатки [191, 207, 283].v Экспериментально показано, что изменения касаются в большей степени сосудов микроциркуляторного русла сетчатки и характеризуются нарушениями гемодинамики, а также повреждением сосудистой оболочки глаз [183, 443, 588]. Также в некоторой степени страдают радиальные глиоциты, ассоциативные и ганглионарные нейроны сетчатки [217, 268, 283].

В литературе накоплено большое количество сообщений о повреждающем действии света на сетчатку глаза человека и животных, что свидетельствует о возросшем интересе к так называемым фотодегенерациям сетчатки. Изучение условий, в которых видимый свет способен вызывать сложные дегенеративные изменения в глазу человека и животных является важным в связи с тем, что в клинике и на производстве нередки ситуации с потенциальной возможностью возникновения и развития фотодегенерации [200, 422, 493]. Имеются данные о появлении дегенеративных изменений на глазном дне у пациентов, слишком часто подвергавшихся офтальмоскопированию, нарушении сетчатки после глазных операций, при которых использовалась волоконная оптика, обеспечивающая интенсивное освещение операционного поля [267, 371, 421, 428, 493]. В эксперименте на

*'К* **..**

белых крысах воздействие света высокой интенсивности вызывает деструктивные изменения всех элементов сетчатки глаза - пигментоэпителиоцитов и нейросенсорных клеток, приводит к дегенерации части ассоциативных нейронов внутреннего ядерного слоя и мультиполярных нейронов ганглионарного слоя, изменению синаптоархитектоники сетчатки. Наблюдаются .гемодинамические расстройства, ультраструктурные нарушения эндотелиоцитов, базальной мембраны капилляров, что приводит к нарушению целостности гематоретинального барьера [47, 128]. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при световом воздействии на измененную сетчатку. Поэтому вызывает интерес изучение повреждающего действия света на глаза с изначальными нарушениями, такими как при диабетической ретинопатии.

Однако сообщения о влиянии света на глаза при диабете единичны [359]. Слабо изучены изменения гематоретинального барьера и наружного ядерного слоя сетчатки при световом воздействии на фоне сахарного диабета. В доступной литературе отсутствуют данные о реакции нейронов и глии внутреннего ядерного и ганглионарного слоев, а также синаптического аппарата сетчатки на вышеперечисленные воздействия.

Общим в патогенезе диабетической ретинопатии и фотодегенерации сетчатки является нарушение микроциркуляции, а также индукция свободнорадикальных окислительных процессов [123, 210, 361, 595].

С точки зрения коррекции возможных нарушений сетчатки при указанных воздействиях вызывают интерес флавоноиды растительного происхождения. Это^. связано в первую очередь с выраженными антиоксидантными свойствами биофлавоноидов [70, 78, 161, 168]. В Томском НИИ фармакологии СО РАМН предложены препараты: асковертин - смесь диквертина с аскорбиновой кислотой (патент РФ № 2150282, приоритет от 06.11.1998 г.) и каровертин - смесь диквертина, аскорбиновой кислоты и бета- каротина. Диквертин (дигидрокверцетин, таксифолин, 3,3,3,4,5,7- пентагидроксифлавон) относится к флавоноидам растительного происхождения [27, 126]. В литературе имеются сведения о выраженных церебропротекторных свойствах асковертина. Он обладает антиоксидантным и атигипоксическим действием, влияет на л:онус сосудов, нормализует мозговую гемодинамику, улучшает реологические свойства крови [126]. Имеются сведения, что флавоноиды диквертин и танакан повышают активность ферментов антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы и каталазы, тем самым, способствуя замедлению прогрессирования пролиферативной диабетической ретинопатии и улучшению электрофизиологических показателей сетчатки [130]. Известно также, что витамин С способен усиливать антиоксидантные свойства флавоноидов, в частности, диквертина [17, 126, 429]. Указанные свойства препаратов дают основание предполагать о возможности их использования для патогенетической коррекции фотоповреждения сетчатки на фоне аллоксанового диабета. Вместе с тем в доступной литературе отсутствуют сведения о модифицирующем влиянии данных биофлавоноидов на структурные изменения сетчатки глаза при экспериментальных ретинопатиях.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Изучить' закономерности дегенерации и адаптации клеточно-тканевых элементов сетчатки глаз при экспериментальных ретинопатиях, индуцированных воздействием света различной интенсивности и продолжительности, а также в комбинации с аллоксановым диабетом. Установить характер влияния асковертина и каровертина на морфофункциональное состояние компонентов сетчатки белых крыс при указанных воздействиях, а также сравнить возможные ретинопротекторные свойства данных препаратов.

**ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

1. Создать модели ретинопатий посредством светового воздействия различной интенсивности и продолжительности, а также освещения в комбинации с аллоксановым диабетом на сетчатку глаз. Изучить вклад каждого фактора и их взаимодействие с целью выявления общих закономерностей повреждения и репарации тканевых компонентов сетчатки глаз.
2. Установить характер и динамику изменений нейрональной популяции и глиальных элементов сетчатки, а также глионейрональные взаимоотношения при фотоповреждении на фоне аллоксанового диабета с использованием методов математического моделирования.
3. Изучить в динамике ультраструктурные изменения синаптоархитектоники сетчатки при воздействии указанных факторов.
4. Исследовать сосудистые реакции сетчатки и ультраструктуру гематоретинального барьера при фотоповреждении на фоне аллоксанового диабета.
5. Определить последовательность и взаимосвязь клеточных реакций для выяснения их роли в тканевых механизмах дегенерации и адаптации при воздействии высоко- и низкоинтенсивного света на фоне аллоксанового диабета.
6. Выявить модифицирующее влияние биофлавоноидов: асковертина и каровертина на сетчатку при воздействии указанных факторов и сравнить ретинопротекторные эффекты препаратов.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА.**

С помощью гистологических, электронномикроскопических и морфометрических методов впервые обнаружено, что при световом воздействии и освещении на фоне гипергликемии выраженность деструкции сетчатки в большей степени зависит от интенсивности освещения, а не от его продолжительности. При высокоинтенсивном световом воздействии и освещении на фоне гипергликемии в динамике на 7-е сут появляются очаговые изменения сетчатки. Выявлено, что наиболее поражаемыми структурами при указанных воздействиях являются нейросенсорнын клетки (НСК) и пигментный эпителий (ПЭ). Изменения нейрональной популяции сетчатки при высокоинтенсивном световом воздействии и освещении на фоне гипергликемии характеризуются деструкцией закономерно убывающей в следующей последовательности: нейросенсорные клетки - ассоциативные нейроны - ганглионарные нейроны. Относительная сохранность ганглионарных нейронов, возможно, связана с высокой активностью в них белка bcl-2, в несколько раз превышающая активность гена р-53, что было выявлено при иммуногистохимическом исследовании сетчаток. В популяции ассоциативных нейронов наиболее подвержены деструкции амакринные нейроны, минимальной чувствительностью к повреждающим факторам обладают горизонтальные нейроны. По результатам исследования удельной площади органелл в биполярных и ганглионарных нейронах показана наибольшая чувствительность гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС) и митохондрий, что лежит в основе хроматолитических изменений различной выраженности. Межнейрональные связи также высокочувствительны к световому воздействию. Обнаружено, что наибольшей деструкции подвержены синапсы наружного сетчатого слоя, а в очагах деструкции нейросенсорных клеток (при освещении 6000 лк) этот слой полностью отсутствует, и тела ассоциативных нейронов смеїцаются к наружной глиальной пограничной мембране. Во внутреннем сетчатом слое отмечается снижение общей численной плотности синапсов преимущественно за счет асимметричных контактов. Изменения синаптического пула сетчатки после длительного низкоинтенсивного светового воздействия на фоне гипергликемии и без нее имеет адаптивный характер, выражающийся сохранением общей численной плотности синапсов после 7 сут. светового воздействия. Однако имеет место и деструктивный эффект, характеризующийся снижением количества активно функционирующих

у

искривленных контактов, и сохранность более статичных плоских синапсов. После освещения в течение 30 сут. наблюдается срыв адаптации, характеризующийся снижением численной плотности синапсов по сравнению с данными после 7 суї. светового воздействия. В механизмах репарации синаптического пула сетчатки после указанных воздействий ведущую роль играют процессы неосинаптогенеза и созревание контактов ювенильного типа. Реакция глиальных элементов сетчатки на воздействие повреждающих факторов неодназначна и характеризуется как регрессивными, так и прогрессивно-пролиферативными изменениями. Установлена роль радиальных глиоцитов в изоляции деструктивных элементов от неизмененной ткани посредством образования многослойных глиальных пластин. Пустоты, появившиеся вследствие гибели нейронов, также заполнены пролиферирующими глиальными отростками. ■ Выраженность изменений компонентов гематоретинального барьера неодинакова и убывает в ряду: пигментоэпителиоциты - хориокапилляры - базальный комплекс.

Установлено, что курсовое введение биофлавоноидов асковертина и каровертина приводит к уменьшению очагов поражения, что связано с ростом удельной площади открытых сосудов, увеличением функциональной активности пигментного эпителия, большей сохранностью нейросенсорных клеток в обеих экспериментальных группах благодаря выраженным антиоксидантным и гемореологическим свойствам перпаратов. Выявлено, что

v **„**

данные антиоксиданты улучшают глионеиральные и межнеирональные взаимодействия, способствуя снижению деструкции и увеличению

регенераторного потенциала радиальной глии, повышая устойчивость нейронов внутренних слоев сетчатки и их синаптические контакты к повреждению. Показано, что наибольший ретинопротекторный эффект отмечен при однократном высокоинтенсивном воздействии, нежели при длительном непрерывном низкоинтенсивном освещении.

Впервые разработана математическая модель, позволяющая оценить изменения клеточных элементов сетчатки при воздействии высоко- и низкоинтенсивного света в комбинации с аллоксановым диабетом в любой момент времени на протяжении эксперимента, а также прогнозировать эти изменения по временному критерию.

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.**

1. Наиболее выраженную дегенерацию сетчатки вызывает кратковременное высокоинтенсивное световое воздействие на фоне экспериментального сахарного диабета. Данный эффект характеризуется очаговой гибелью НСК и ПЭ. В поздние сроки отмечаются процессы адаптации, характеризующиеся репарацией наружных отростков сохранившихся НСК и фагоцитозом деструктивно измененных фоторецепторов. Препараты асковертин и каровертин увеличивают сохранность НСК, приводя к снижению площади очагов поражения.
2. Нейроны внутренних слоев сетчатки менее чувствительны к указанным воздействиям по сравнению с НСК. При высокоинтенсивном освещении наиболее поражаемы амакринные нейроны, а наименее - горизонтальные. При длительном низкоинтенсивном световом воздействии изменения ассоциативных нейронов имеют обратимый характер и проявляются только на ультраструктурном уровне. Введение препаратов защищает мембранные структуры нейронов и улучшает межнейрональные взаимодействия.
3. Деструкция радиальной глии вносит значительный вклад в дегенерацию нейронной популяции сетчатки, а ее пролиферативная активность приводит к изоляции очагов деструкции от неизмененных тканей, что является отражением адаптации. Введение препаратов снижает деструкцию радиальной глии, препятствуя развитию вторичных альтеративных изменений.
4. Повреждение сосудов сетчатки и хориоидеи при воздействии указанных факторов, наряду с очаговой деструкцией ПЭ приводит к прорыву гематоретинального барьера, а при освещении (6000 лк) развитию неоваскулогенеза. Введение препаратов предупреждает деструкцию компонентов сосудистой стенки, улучшает состояние гемореологии и вносит вклад в уменьшение площади очагов поражения.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.**

Получены новые знания о закономерности морфофункциональных изменений структурных компонентов сетчатки при световом воздействии, освещении на фоне аллоксанового диабета и коррекции биофлавоноидами асковертин и каровертин. Данные об усилении альтерации при воздействии света на фоне диабета могут быть использованы для разработки гигиенических стандартов при проведении офтальмологического обследования больных с диабетической ретинопатией. Представленные в диссертации данные о протективном эффекте препаратов на сетчатку глаза при воздействии света на фоне аллоксанового диабета могут быть использованы для разработки новых подходов профилактики и патогенетического лечения одного из осложнений сахарного диабета - ретинопатии.

Материалы работы используются в учебном процессе при чтении лекций на кафедрах гистологии, эмбриологии и цитологии; морфологии с курсом общей патологии Сибирского государственного медицинского университета по разделу “Органы чувств”.

Работа выполнена в соответствии с планом проблемной комиссии Межведомственного научного совета при Президиуме РАМН “Структурно­функциональные основы организации мозга в норме и патологии”.

*у*

АПРОБАЦИЯ.

Материалы диссертации доложены на VII Международном конгрессе ассоциации морфологор (Казань, 2004); на научном совещании гистологов на тему “Актуальные проблемы учения о тканях” (Санкт-Петербург, 2006); V съезде по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) (Москва, 2006); VIII Международном конгрессе ассоциации морфологов (Орел, 2006); на конференции посвященной 100-летию со дня рождения проф. И.С. Кудрина (Тверь, 2006); на Всероссийской конференции с международным участием "Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга (Москва, 2006; 2007); VII международной научно-практической конференции "Здоровье и образование в XXI веке" (Москва, 2007).

ПУБЛИКАЦИИ.

По теме диссертации опубликовано 30 работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

**у**

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения и выводов. Работа изложена на 385 страницах, иллюстрирована 8 таблицами, 175 рисунками. Библиографический указатель включает 604 источников из них 177 на русском и 427 на иностранном языках.

выводы

1. Сочетанное действие света и аллоксанового диабета на сетчатку значительно отличается от эффектов, вызываемых каждым фактором в отдельности, и зависит от интенсивности освещения и продолжительности действия факторов. Максимальная выраженность деструкции при аллоксановом диабете характерна для глиально-сосудистого комплекса, а при световом воздействии - для нейросенсорных клеток и пигментного эпителия сетчатки. При высокоинтенсивном освещении на фоне аллоксанового диабета отмечен синергический эффект по критерию деструкции нейросенсорных клеток.
2. Изменения нейрональной популяции сетчатки при высокоинтенсивном

световом воздействии и освещении на фоне гипергликемии характеризуются

деструкцией закономерно убывающей в ряду НСК - ассоциативные нейроны -

ганглионарные нейроны. Очаги деструкции НСК при освещении (6000 лк)

\

замещаются быстро пролиферирующими отростками радиальной глии. При длительном низкоинтенсивном световом воздействии деструкция НСК не имеет массового характера, а компенсаторно-приспособительные процессы характеризуются репарацией наружных отростков фоторецепторов.

1. Изменения нейронов внутренних слоев сетчатки при световом воздействии (6000 лк) и освещении на фоне гипергликемии совпадают по срокам, локализации и динамике с дегенерацией НСК. Наибольшей деструкции подвержены амакринные нейроны, а наименьшей - горизонтальные. При длительном низкоинтенсивном освещении изменения ассоциативных нейронов имеют обратимый характер и проявляются только на ультраструктурном уровне.
2. Межнейрональные связи высокочувствительны к световому воздействию и освещению на фоне аллоксанового диабета, о чем свидетельствует их ранняя деструкция и снижение общей численной плотности преимущественно за счет асимметричных контактов. Реорганизация межнейронных связей характеризуется неосинаптогенезом и созреванием контактов ювенильного типа, что является отражением адаптации при сокращении нейрональной популяции.
3. Деструкция радиальной глии при высокоинтенсивном освещении совпадает по срокам с гибелью ассоциативных нейронов, а при длительном низкоинтенсивном световом воздействии значительно опережает дегенерацию нейронов. Усиление пролиферативной активности сохранившихся глиоцитов пропорционально росту глионейрональной деструкции и характеризуется разрастанием глиальных отростков с последующим замещением деструктивных клеточных элементов в очагах поражения, что является отражением адаптационных механизмов.
4. Световое воздействие и освещение на фоне аллоксанового диабета вызывает повреждение компонентов гематоретинального барьера и гемодинамические нарушения. Наиболее чувствителен к данным воздействиям наружный отдел ГРБ, где очаговая деструкция пигментного эпителия и эндотелия хориокапилляров приводит к тромбообразованию и прорыву гематоретинального барьера, что индуцирует сосудистое новообразование. Неоангиогенез с одной стороны является адаптивной реакцией, направленной на восстановление кровоснабжения сетчатки, а с другой стороны ставит нейроны сетчатки в непривычные условия функционирования и инициирует вторичные дегенеративные изменения.
5. Препараты асковертин и каровертин оказывают ретинопротекторное действие, более выраженное при высокоинтенсивном световом воздействии и реализующееся через защиту высокомембранных структур от окисления и улучшение микроциркуляции. По влиянию на синаптический аппарат сетчатки наибольшей эффективностью обладает каровертин.
6. Предложенная математическая модель является универсальной для изучения повреждения и репарации сетчатки при световом и сочетанном с диабетом освещении в любой момент времени на протяжении эксперимента, а

также дает возможность прогнозировать эти изменения по временному

показателю.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов, А.А. Влияние гамма радиации в сверх высокой дозе на кору большого мозга крысы (ультраструктурные аспекты) /А.А. Абдрахманов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1988 — Т. 94, № 6. — С. 25-29.
2. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов - М.: Медицина, 1990. - 384с.
3. Акерт, К. Ультраструктура синапсов / К. Акерт // Архив анатомии. - 1972. - Т. 62, вып. 5. - С. 5-8.
4. Анестиади, В.Х. Морфогенез атеросклероза / В.Х. Анестиади, В.А. Нагорнев. - Кишенев: «Штиинца», 1982. - 323 с.
5. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина / Ю.О. Теселкин, Б.А. Жамбалова, И.В. Бабенкова и др. // Биофизика. - 1996. - Т. 41, №. 3. - С. 620­623.
6. Антиоксидантное действие дигидрокверцетина при тетрахлорметановом гепатите у крыс / Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, В.К. Колхир, А.И. Багинская и др. // Вопр. биол., медицин, и фармацевт, химии. - 1999. - № 3. - С. 44-47.
7. Антиоксидан-тное действие дигидрокверцетина при общем гамма-облучении / Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, Г.И. Клебанов, А.В. Асейчев и др. // Вопросы биологической медицины и фармакологической химии. - 1999. - № 2. - С. 45-48.