

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ИЗУЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ДИСТРОФИЙ СЕТЧАТКИ (обзор литературы)

*Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** пигментный ретинит, фоторецепторы, кровоток, ишемия

Дистрофические поражения сетчатки являются одними из тяжелых поражений органа зрения, приводят к стойкой необратимой утрате зрительных функций и инвалидизации. Эта проблема имеет большую медицинскую и социальную значимость. Особый интерес представляют наследственные дистрофические заболевания сетчатки, характеризующиеся нарушением зрительных функций [1 – 6]. В развитых и развивающихся странах они являются ведущей причиной детской слепоты. Среди дистрофий сетчатки наибольшее распространение получил пигментный ретинит (тапеторетинальная дегенерация сетчатки), являющийся наследственной генерализованной дистрофией сетчатки. Пигментный ретинит представляет собой гетерогенную группу наследственных дистрофических заболеваний, который можно представить как прогрессирующее наследственное заболевание с первичным диффузным поражением фоторецепторов и пигментного эпителия. В настоящее время известно очень много исследований по изучению этой тяжелой патологии, приводящей к инвалидизации лиц взрослого и детского населения [7 – 12].

Известны работы, в которых на протяжении многих лет изучались генетические аспекты заболевания. Учеными идентифицированы основные локусы генов, мутации которых приводят к развитию пигментного ретинита при различных типах наследования. На сегодняшний день известно 45 генов. Но это не является решением проблемы, а только лишь основой для понимания патогенеза заболевания, прогнозирования течения процесса и поиска путей рациональной терапии [8, 13 – 16].

Несмотря на разностороннее изучение целого ряда научных исследований наследственных генерализованных дистрофий сетчатки, в том числе и пигментного ретинита, эта проблема сохраняет свою актуальность и на сегодняшний день. Диагностика пигментного ретинита на ранних стадиях заболевания и в раннем детском возрасте до сих пор затруднена, не существует классификации, отражающей закономерности механизма структурно-функциональных изменений зрительной системы в динамике развития патологического процесса. Практически нет данных о латентной стадии заболевания. Не существует патогенетически обоснованного метода лечения пигментного ретинита. В различных работах обсуждается важность разностороннего подхода при диагностировании, прогнозировании и лечении больных с пигментным ретинитом [17 – 20]. Авторы Schmidt-Erfurth и Augustin отмечают, что имеющееся на сегодня современное техническое оснащение офтальмологических клиник, накопленные за многие годы знания позволяют всесторонне обследовать больных с различными наследственными заболеваниями [21]. Поэтому долгом офтальмологов является тщательное обследование этих пациентов, постановка точного диагноза, определение стадии болезни, тяжести процесса, а также прогнозирование клинического течения, что позволит, благодаря достижениям генной инженерии, вплотную приблизиться к реализации возможностей в лечении пигментного ретинита у человека. В работе итальянских ученых также отмечается необходимость всестороннего обследования пациентов с пигментными ретинитами для выбора тактики лечения. Как пишут авторы [13, 22, 23] современная терапевтическая стратегия может определяться в зависимости от стадии болезни и подразделяется на 3 этапа. В ранней стадии, при наличии функциональных фоторецепторов для стабилизации дегенеративного процесса, применяется генная или медикаментозная терапия коррекции биохимических сдвигов, лежащих в основе зрительных нарушений. Второй этап направлен на препятствование гибели фоторецепторных клеток, для чего целесообразно применение нейротрофических или антиапоптотических препаратов (факторов), уменьшающих продукцию ретинотоксических молекул и ограничивающих оксидативное поражение. В прогрессирующей стадии, когда функционирующие фоторецепторы отсутствуют, или они единичные, терапевтическая стратегия может заключаться в трансплантации сетчатки, применении электронных ретинальных имплантов и, описанной совсем недавно, оптогенетической техники для защиты оставшейся части колбочек.

В статье Мосина и соавт. [24] приведены результаты обследования пациентов-детей с колбочковыми и колбочково-палочковыми дистрофиями сетчатки с применением флюоресцентной ангиографии (ФАГ), периметрии, оптической когерентной томографии (ОКТ) и электроретинографии (ЭРГ). По мнению авторов ОКТ может применяться в качестве дополнительного диагностического метода для идентификации наследственных дистрофических заболеваний у детей. Известен также ряд работ других исследователей, в которых обсуждаются возможности ЭФИ, ОКТ для оценки функционального состояния сетчатки, колбочкового и палочкового аппарата в диагностике наследственных дистрофий сетчатки [25, 26, 27].

В лечении пигментного ретинита в настоящее время существуют широко обсуждающиеся в мировой литературе различные подходы с применением медикаментозных и немедикаментозных методов. С целью разработки патогенетически обоснованной терапии продолжают исследования, по оценке различных методов и препаратов, применяемых в терапии наследственных дистрофий, в том числе и пигментного ретинита. В настоящее время в эксперименте предпринимаются попытки трансплантации клеток пигментного эпителия и нейрональных клеток сетчатки от недельного зародыша [28, 29, 30, 31]. Новый многообещающий подход к лечению пигментного ретинита связан с генной терапией, основанной на субретинальном введении аденовируса, с содержанием внутри капсулы здоровых мини-хромосом. Ученые предполагают, что вирусы, проникая в клетки пигментного эпителия, способствуют замещению мутированных генов [32, 33]. Несмотря на множество публикаций о генной терапии, появившиеся в последний год статьи о применении оптогенетической терапии с целью сохранения и восстановления зрительных функций при наследственных дистрофических заболеваниях глаза, применение последних в широких клинических целях еще не доступно [34]. Поэтому на сегодняшний день актуален вопрос об эффективности существующих методов лечения пигментного ретинита [35-40]. В последние годы отдается предпочтение методике так называемой адресной доставки лекарственных средств в терапии витреоретинальных патологий, в том числе и наследственных дистрофических заболеваний сетчатки. Преимущество этой методики заключается в том, что при этом обеспечивается длительный фармакологический эффект и сокращается частота курсов лечения [41-44]. По данным Kuro и Fujii (2010) в клинической практике с целью нейротрофического воздействия возможно применение импланта NT-501, являющегося полимером, содержащим человеческие генетически модифицированные эпителиальные клетки сетчатки. В этой области ведутся исследования для разработки новых имплантов различной формы: диско- и ногтевидные, палочкообразные, микро- и наночастицы, но на сегодня их применение не доступно для лечения витреоретинальных патологий [45]. Имеются данные о разработке высокочувствительных ионных каналцев, вводимых в ганглиозные клетки сетчатки для восстановления зрительных функций.

Прогресс ретинальных и генетических технологий позволит в будущем разработать восстановительную терапию при дегенеративных процессах сетчатки, таких, как возрастная макулярная дегенерация, пигментный ретинит, составляющих одну из главных причин потери зрительных функций [46]. Доказана эффективность применения биогенных пептидов при патологии сетчатки различной этиологии, в том числе при пигментном ретините. Эти препараты оказывают тканеспецифическое воздействие на сетчатку глаза. Ретиналамин – представитель этой группы показал высокую клиническую эффективность в качестве ретинопротектора. Как подтверждают работы многих авторов, ретиналамин эффективен при пигментной дегенерации сетчатки за счет улучшения функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов сетчатки, регуляции процессов метаболизма, стимуляции функций клеточных элементов сетчатой оболочки, активации антиоксидантной защиты [47, 48, 49].

Известна статья Clemson С. М. с соавт., вызвавшая широкую дискуссию [50]. Авторы сообщают о возможности применения вальпроевой кислоты в терапии пигментных ретинитов. По этому поводу существуют противоречивые мнения, т.к. эффективность данного препарата еще не подтверждена достаточным клиническим материалом, длительным динамическим наблюдением, не проведено экспериментального апробирования препарата на животных. Как известно, пигментная дегенерация сетчатки – это медленно прогрессирующий процесс. Авторы отмечают, что при применении вальпроевой кислоты не наблюдалось побочных эффектов за период лечения (2-6 месяцев). Но это очень короткий срок для того, чтобы судить о стабилизации процесса и рекомендовать препарат пациентам с такой патологией, как пигментный ретинит.

За последние годы очень важное, и в то же время дискуссионное значение имеет вопрос гемодинамики в сосудах глазного яблока и орбиты при дистрофических поражениях сетчатки. Значительно возросло понимание ключевых молекулярных механизмов, лежащих в основе патофизиологии ассоциированных с ишемией заболеваний сетчатки, дальнейшее изучение которых будет способствовать формированию необходимого базиса для поиска патогенетически обоснованных методов терапии [51 – 54]. Ишемия определяет патофизиологию многих заболеваний сетчатки. Ишемия – это состояние, сопровождающееся снижением



или прекращением кровоснабжения, приводящим к уменьшению обеспечения кислородом тканей и снижению их функции и гибели. Последствием гипоксии являются ухудшение тканевого дыхания и дефицит в клетках молекулярного аденозинтрифосфата, который служит источником энергии для всех биологических процессов в организме. К гипоксии особенно чувствительны ткани с высоким уровнем энергетического метаболизма. В глазу к таким тканям относятся сетчатка и зрительный нерв. Заболевания, первично поражающие нейральную сетчатку (например, дегенерация фоторецепторов), сопровождаются аномалиями ретинальных сосудов. [55 – 59].

Для создания новых направлений в лечении различных форм дистрофии сетчатки необходима разработка диагностических и прогностических критериев этих патологий с помощью современных неинвазивных методов исследования состояния гемодинамики глаза и орбиты. Из мировой офтальмологической литературы известно, что в последние годы с помощью разных лучевых диагностических, особенно дуплексных и триплексных ультразвуковых методов, изучалось состояние гемодинамики глазного яблока и орбиты в норме и при многих заболеваниях переднего и заднего отрезка глаза у взрослых [60-69]. Все эти работы подтверждают диагностическую ценность и информативность доплерографических исследований при изучении различной общей и регионарной сосудистой патологии, а также для оценки состояния ауторегуляторных механизмов. Но в доступной литературе очень мало работ, в которых обсуждаются возможности комплексных ультразвуковых исследований в диагностике дистрофических поражений сетчатки, не в полной мере определены возможности и значение триплексных исследований, в том числе цветового комплексного картирования (ЦДК) в определении роли сосудистого фактора при пигментных ретинитах.

Имеются данные о проведении ЦДК у больных с пигментным ретинитом. В работе Giovagnorio F. и соавт. (1994) изучены гемодинамические параметры в сосудах орбиты у 15 пациентов с пигментным ретинитом, 8 пациентов с нормотензивной глаукомой и 15 пациентов с открытоугольной глаукомой, контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Результаты исследования показали выраженное снижение скоростных параметров кровотока у всех обследованных пациентов, а также подтвердили, что ЦДК может играть важную роль в изучении глазного кровотока [70]. В статьях Akyol N., Cellini M. с соавт. также отмечают значительное снижение кровотока в глазной и цилиарных артериях, исследуемых методом ЦДК. По мнению исследователей, нарушение кровотока в сосудах сетчатки является одним из важных признаков при пигментных ретинитах и может рассматриваться как критерий в разработке новых подходов к изучению и лечению этой патологии [71, 72].

Поздеева О.Г. в своей диссертационной работе на большом клиническом материале методом ЦДК исследовала регионарную гемодинамику и ее роль в патогенезе различных клинических форм и типов течения периферических витреохориоретинальных дистрофий, а также оценила наличие ишемии сетчатки [73].

Польскими учеными проводились исследования кровотока в ЦАС методом дуплексного сканирования у пациентов с пигментным ретинитом и синдромом Ушера, являющимся одной из форм пигментного ретинита. Авторы выявили снижение кровотока также у пациентов с нормальными показателями периметрии, и пришли к заключению, что изучение кровотока у этих больных может быть использовано для оценки прогрессирования болезни и эффективности лечения [74, 75].

В работе Maguire A.M. представлены результаты исследования кровотока 8 пациентов с пигментным ретинитом методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Было выявлено значительное снижение кровообращения, что является результатом ремоделирования васкуляризации сетчатки в ответ на сниженную метаболическую потребность. Авторы подтвердили, что на основании измерения показателей гемодинамики возможно определить тяжесть болезни, а также судить о воздействии лечебных мер [76].

Как известно, за счет хориоидеи осуществляется питание и выведение токсических продуктов наружных слоев сетчатки, области макулы и диска зрительного нерва. Karl-Georg Schmidta с соавт. предположили, что хориоидальное кровообращение может быть понижено у пациентов с пигментным ретинитом, что может способствовать дегенеративным процессам в пигментном эпителии. Авторами была поставлена цель определить уровень хориоидального кровообращения при пигментном ретините, а также выявить корреляцию ее со стадией болезни. Доказано, что уже при начальных стадиях пигментного ретинита методом определения глазной пульсовой амплитуды выявляется нарушение хориоидальной гемоциркуляции, что может использоваться для раннего выявления и динамического наблюдения за течением болезни [77].

Группой итальянских ученых [78] проводились исследования у пациентов с пигментным ретинитом, и определялись скоростные и объемные параметры субфовеолярного хориоидального кровотока посредством ЛДФ. Результаты исследования выявили значительные изменения субфовеолярной хориоидальной гемодинамики и указали на связь этих изменений и центральной колбочковой дисфункции, определяемой с помощью фокальной макулярной ЭРГ.

В статье Takahashi A. и соавт. [79] приведены результаты наблюдения и лечения больного 17 лет с диагнозом пигментный ретинит с двусторонним кистозным макулярным отеком. Для определения хориоидального кровотока в фовеолярной области больному проводили ЛДФ. Период обследования пациента составил 6 лет. На основании результатов проведенных всесторонних исследований авторы теоретически предположили, что у обследованного пациента ухудшение остроты зрения и снижение хориоидального кровотока прогрессировало одновременно и постепенно.

По многочисленным данным литературы, в развитии дистрофических заболеваний сетчатки имеет значение также срыв иммунологического равновесия [1, 73, 80, 81]. В условиях недостаточного кровоснабжения и гипоксии тканей усиливаются процессы перекисного окисления липидов [82-84]. В результате реакций окисления запускаются механизмы оксидативного стресса, вызывающего повреждение клеточных структур. Наличие гипоксии и ослабление механизмов антиоксидантной защиты ретинальных клеточных структур может способствовать развитию или усугубить течение дистрофической патологии сетчатой оболочки [85, 86]. Современная литература располагает сведениями, подтверждающими участие процессов свободнорадикального окисления в развитии хронической сосудистой патологии сетчатки [87, 88]. Так, Семесько С.Г. установил, что при хронических сосудистых ретинальных поражениях происходит нарушение процессов свободнорадикального окисления на местном и системном уровне, «сопровождающееся снижением антиоксидантного потенциала слезной жидкости, плазмы крови и накоплением в этих средах пероксидов» [88]. В свою очередь, повышение уровня свободных радикалов и ослабление факторов антиоксидантной защиты может иметь патогенетическое значение в нарушении функциональной активности эндотелия [89, 90].

Необходимо отметить, что в последние годы уделяется большое внимание роли эндотелия в развитии сосудистых поражений. Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в регуляции процессов воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [91]. В современных научных работах и в клинической практике широко используется представление об «эндотелиальной дисфункции» [92].

Как утверждает Семесько С.Г. в своем диссертационном исследовании, «расстройства системной микроциркуляции и внутриглазного кровотока при первичной хронической ретинальной сосудистой недостаточности связаны с развитием вазомоторной дисфункции эндотелия микрососудов» [88]. Таким образом, возникает порочный круг: нарушение микроциркуляции - гипоксия-оксидативный стресс - эндотелиальная дисфункция – нарушение микроциркуляции.

В настоящее время не вызывает сомнения, что аутоиммунные реакции, направленные против основного тканеспецифического ретинального белка - S-антигена (S-АГ), имеют существенную значимость в патогенезе самых разных офтальмологических заболеваний [93]. С. Е. Стукалов и В. А. Клубниккин проводили прямые иммунологические исследования сыворотки крови больных пигментной дегенерацией сетчатки с антигеном из тканей сетчатой оболочки человека [80]. Авторы обнаружили положительные реакции клеточного и гуморального иммунитета и показали, что при пигментной дегенерации сетчатки развиваются явления аутоенсибилизации, на основании чего авторы предположили, что и клеточные, и гуморальные антитела обладают повреждающим действием. Следовательно, при определенных условиях на собственные ткани клеток сетчатки в крови больного начинают вырабатываться антитела с развитием в последующем повреждающей реакции антиген — антитело. В свою очередь, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), формирующиеся при встрече антигена с антителом, в случае персистенции аутоиммунного компонента заболевания, также могут участвовать в повреждении эндотелия и способствовать развитию «эндотелиальной дисфункции» [94 – 96]. Таким образом, системы иммунитета, гемоциркуляции и перекисного окисления липидов тесно взаимосвязаны друг с другом [97 – 100].

Несмотря на значительную распространенность и инвалидизирующую тяжесть процесса, проблема пигментного ретинита актуальна и на сегодняшний день, так как ряд аспектов этой патологии остаются неразрешенными. Низкая эффективность существующих методов терапии требует новых подходов в решении этой проблемы, которые могут способствовать выявлению риска развития некоторых патофизиологических и патогенетических факторов наследственных генерализованных дистрофий сетчатки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кулиев Р.А. Медико-социальные, клинико-офтальмологические и иммуно-генетические аспекты слепоты и инвалидности вследствие врожденной патологии органа зрения в Азерб.Республике: Автореф. дисс. ...канд.мед.наук, Баку, 2001, с.28.

2. Кулиева И.А. Эндоназальный электрофорез некоторых лекарственных препаратов в лечении заболеваний заднего отдела глаза: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук, Москва, 2001, с.22.
3. Фарзалиева З.А. Изучение некоторых сторон патогенеза макулодистрофии и лечебный эффект акупунктуры при этих заболеваниях: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук, Баку, 2004, с.20.
4. Chizzolini M., Galan A., Milan E., Sebastiani A. et al. Good Epidemiologic Practice in Retinitis Pigmentosa: From Phenotyping to Biobanking // *Curr. Genomics.*, 2011, №12(4), p.260–266.
5. Hahm B.J., Shin Y.W., Shim E.J., Jeon H.J., Seo J.M., Chung H., Yu H.G. Depression and the vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa // *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, №92, p.650-654.
6. Hamblion E.L., Moore A.T., Jugnoo S. Incidence and patterns of detection and management of childhood-onset hereditary retinal disorders in the UK // *Br. J. Ophthalmol.*, 2010, №20, p.1178.
7. Гапимова Н.Ф., Насруллаева М.М., Мамедова Т.М., Бабаева Л.А., Мирзоева Ф.Х. Вопросы патогенеза, классификации и лечения тапеторетинальных абиотрофий (обзор литературы) // *Офтальмология*, Баку, 2010, №4, с.87-91.
8. Гринберг Э.Р. Молекулярно-генетический анализ тапеторетинальной абиотрофии в Республике Башкортостан: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук, Москва, 2007, с.23.
9. Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки зрительного нерва. Москва, 2001, 528 с.
10. Шуко А.Г., Малышев В.В., Жукова С.И. Пигментная абиотрофия сетчатки. Москва, 2010, 112 с.
11. Ferrari S., Di Iorio E., Barbaro V., Ponzin D. et al. Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms // *Curr. Genomics.*, 2011, №12(4), p.238–249.
12. Sahel J., Bonnel S., Mrejen S., Paques M. Retinitis pigmentosa and other dystrophies // *Dev. Ophthalmol.*, 2010, №47, p.160-167.
13. Parmeggiani Francesco. Clinics, Epidemiology and Genetics of Retinitis Pigmentosa // *Curr. Genomics.*, 2011, №12(4), p.236–237.
14. Robson A.G., Michaelides M., Luong V.A., Holder G.E. et al. Functional correlates of fundus autofluorescence abnormalities in patients with RPGR or RIMS1 mutations causing cone or cone-rod dystrophy // *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, №92, p.95-102.
15. Henderson R.H., Mackay Donna S., Zheng Li, Moradi Ph. et al. Phenotypic variability in patients with retinal dystrophies due to mutations in CRB1 // *Br. J. Ophthalmol.*, 2011, №95, p.811-817.
16. Гальбинур Т.П. Разработка и оптимизация терапии наследственных дистрофий сетчатки (пигментной дистрофии сетчатки и возрастной макулярной дегенерации) // *Офтальмология*, Баку, 2012, №2, с.18-28.
17. Жукова С.И. Патогенетическое обоснование классификационных признаков развития пигментного ретинита: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук, Иркутск, 2005, с.23
18. Bonnet C., El-Amraoui A. Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches // *Curr. Opin. Neurol.*, 2012, №25(1), p.42-49.
19. Chang S, Vaccarella L., Olatunji S., Cebulla C., Christoforidis J. Diagnostic challenges in retinitis pigmentosa: genotypic multiplicity and phenotypic variability // *Curr. Genomics.* 2011, №12(4), p.267-75.
20. Cunningham S.L., Weiland J.D., Bao P., Tjan B.S. Visual cortex activation induced by tactile stimulation in late-blind individuals with retinitis pigmentosa // *Eng. Med. Biol. Soc.*, 2011, №2, p.841-844.
21. Schmidt-Erfurth U. Augustin A (ed): *Nutrition and the Eye.* Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2005, vol 38, p.120-147.
22. Parmeggiani F., Sato G., De Nadai K., Romano M.R. et al. Clinical and Rehabilitative Management of Retinitis Pigmentosa: Up-to-Date // *Curr. Genomics.*, 2011, №12(4), p.250-259.
23. Sahni J.N., Angi M., Irigoyen C., Semeraro F. et al. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy // *Curr. Genomics.*, 2011, №12(4), p.276-284.
24. Мосин И.М., Неудахина Е.А., Корх Н.Л. и др. Дополнительные диагностические критерии для идентификации прогрессирующих колбочковых и колбочко-палочковых дистрофий у детей // *РОЖ*, 2011, №1, с.27.
25. Жукова С.И., Малышев В.В. Оптическая когерентная томография сетчатки в диагностике латентной стадии пигментного ретинита // *РМЖ*, Москва, 2004, №4, с.17.
26. Hajali M., Fishman G.A., Anderson R.J. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography // *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, №92, p.1065-1068.
27. Toshihiko M., Morimoto N. Visual acuity and perimacular retinal layers detected by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa // *Br. J. Ophthalmol.*, 2007, №91, p.888-890.



28. Bull N.D., Martin K.R. Concise review: toward stem cell-based therapies for retinal neurodegenerative diseases // *Stem Cells*, 2011, №29, p.1150–1175.
29. Lu B., Malcuit C., Wang S et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration // *Stem Cells*, 2009, №27, p.2126–2135.
30. Okamura R.M., Lebkowski J., Au M. et al. Immunological properties of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cells. // *J. Neuroimmunol.*, 2007, №192, p.134–144.
31. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts // *Science*, 2008, №282, p.1145–1147.
32. Melissa M. Liu, Tuo Jingsheng, Chan Chi-Chao. Gene therapy for ocular diseases // *Br. J. Ophthalmol.*, 2011, №95, p.604–612.
33. Reichela M.B., Bainbridge J., Baker D., Thrasher A.J. et al. An immune response after intraocular administration of an adenoviral vector containing a  $\beta$  galactosidase reporter gene slows retinal degeneration in the rd mouse // *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, №85, p.341–344.
34. Busskamp V., Picaud S., Sahel J.A., Roska B. Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa // *Gene Ther.*, 2012, №19(2), p.169–175.
35. Моисеенко О.М. Экспериментально-клиническое обоснование применения препарата перфторан в лечении геморраг., восп. и дистрофической патологии глаза: Дисс. ... докт. мед. наук, Москва, 2007, с.263.
36. Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: Дисс. ... докт. мед. наук, Санкт-Петербург, 2005, с.225.
37. Шукюрова П.А., Бабаев Р.А., Газиева М.А. Влияние экстракта шафрана на электрическую активность сетчатки при экспериментальной дистрофии // *Офтальмология*, Баку, 2009, №1, с.73–76.
38. Jacobson S.G., Cideciyan A.V. Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. *N. Engl. J. Med.* 2010, №363, p.1669–1671.
39. Mendes H.F., Zaccarini R., Cheetham M.E. Pharmacological manipulation of rhodopsin retinitis pigmentosa // *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, №664, p.317–323.
40. Musarella M.A., Macdonald I.M. Current concepts in the treatment of retinitis pigmentosa // *J. Ophthalmol.*, 2011, №75, p.35–47.
41. Басинский С.Н. Способ адресной доставки лекарственных препаратов в лечении дистрофических состояний глаз // *КОФТ, Офтальмофармокология*, 2004, т.5, №1, с.5–8.
42. Касимов Э.М., Егоров А.Е., Егоров Е.А., Новодережкин В.В. Способ лечения заболеваний сетчатки и зрительного нерва дистрофического генеза: Патент на изобретение РФ № 2199989 от 10.03.2003.
43. Mendre C., Mouillac B. Pharmacological chaperones: a potential therapeutic treatment for conformational diseases // *Med. Sci. (Paris)*, 2010, №26 (6-7), p.627–635.
44. Thrimawithana T.R., Young S., Bunt C.R., Green C., Alany R.G. Drug delivery to the posterior segment of the eye // *Drug Discov. Today*, 2011, №16 (5-6), p.270–277.
45. Kuno N., Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: progress to date // *Drugs Aging*, 2010, №27(2), p.117–134.
46. Vugler A.A. Progress toward the maintenance and repair of degenerating retinal circuitry. *Retina*, 2010, №30(7), p.983–1001.
47. Хасанова Н.Х., Беляева А.В. Результаты применения ретиналамина при заболеваниях сетчатки // *КОФТ, Нейропротекция в офтальмологии*, 2008, т.9, №3, с.77–82.
48. Трофимова С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки (экспериментально-клиническое исследование): Дисс. ... докт. мед. наук, С-Пб, 2003, с.378.
49. Жукова О.В., Смирницкая Е.Ю., Максимова Н.А. и др. Применение ретиналамина в комплексном лечении заболеваний сетчатки у детей // *Матер. науч.-практ. конф.*, Москва, 2006, с. 63.
50. Clemson C. M., Tzekov R., Krebs M., Checchi J. M., Bigelow C., Kaushal S. Therapeutic potential of valproic acid for retinitis pigmentosa // *Br. J. Ophthalmol.*, 2011, №95, p.89–93.
51. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Функциональная диагностика ретинальной ишемии: 2 роль клеток Мюллера в развитии неоваскуляризации сетчатки при диабетической ретинопатии // *Вест. Офтальмол.*, 2005, т.121, №1, с. 22–24.
52. Jonas J., Raques M., Monés J., Glacet-Bernard A. Coscas G (ed): *Macular Edema. Dev. Ophthalmol.* Basel, Karger, 2010, vol. 47, p.111–135.

53. Leung C., Lindsey J.D., Chen L., Liu Q., Weinreb R.N. Longitudinal profile of retinal ganglion cell damage assessed with blue-light confocal scanning laser ophthalmoscopy after ischaemic reperfusion injury // *Br. J. Ophthalmol.*, 2009, №93, p.964-968.
54. Osborne N.N., Casson R.J., Wood J.P. et al. Retinal ischemia: Mechanisms of damage and potential therapeutic strategies // *Prog. Retin. Eye Res.*, 2004., v.23, p.91-147.
55. Зиангирова Г.Г., Антонова О.В. Нарушение хориоидального кровообращения при патологических изменениях бессосудистых слоев сетчатки // *Вест. Офтальмол.*, 2008, №5, с.40-44.
56. Пероев В.В., Зуева М.В., Каламкарров Г.Р. Молекулярные механизмы ретинальной ишемии // *Вест. Офтальмол.*, 2010, №3, с. 59-64.
57. Akiyama H., Nakazawa T., Shimura M. et al. Presence of mitogen-activated protein kinase in retinal Muller cells and its neuroprotective effect ischemia reperfusion injury // *Neuroreport.*, 2002, v.13, p.2103-2107.
58. Fulton A.B., Akula J.D., Mocko J.A. et al. Retinal degenerative and hypoxic ischemic disease // *Doc. Ophthalmol.*, 2009, v. 118, №1, p.55-61.
59. Zion I.B., Harris A., Siesky B., Shulman Sh., McCranor L., Garzosi H. J. Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid // *Br. J. Ophthalmol.*, 2007, №91, p.882-884.
60. Борисова С.А. Ультразвуковая доплерография в офтальмологии (обзор лит-ры) // *Российский офтальмологический журнал*, 2006; №1, с.42-49.
61. Гаджиева-Азизова С.А., Мамедзаде А.Н. Доплерографическое исследование глазного кровотока (обзор лит-ры) // *Катарактальная и рефракционная хирургия*, Москва, 2011, №3, т.11, с.9-11.
62. Касимов Э.М., Мамедзаде А.Н., Гаджиева-Азизова С.А., Ахмедова А. Дж., Аббасова У.А. Цветовое доплеровское картирование при различных глазных патологиях // *Офтальмология*, Баку, 2010, №2, с.122-124.
63. Лелюк В.Г., Головин Д.А., Лелюк С.Э. и др. Показатели кровотока в сосудах глаза и глазницы у практически здоровых взрослых людей // *Вест. Офтальмол.*, 2011, №1, с. 6-15.
64. Мамедзаде А.Н., Гаджиева-Азизова С.А., Гашимова Н.Ф., Мамедова П.М. Цветовое доплеровское картирование у детей с макулодистрофиями. // *Офтальмология*, Баку, 2010, №4, с. 58-61.
65. Dimitrova G., Kato S. Color Doppler imaging of retinal diseases // *Surv. Ophthalmol.*, 2010, №55(3), p.193-214.
66. Soltan S.M., Ghasemi K.F., Mehrabani M., Ghiasian L., Zamani B. Retrobulbar haemodynamics and carotid wall thickness in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy // *Br. J. Ophthalmol.*, 2009, №93, p.638-640.
67. Williamson T.H., Harris A. Ocular blood flow measurement // *Br. J. Ophthalmol.*, 1994, №78, p.939-945.
68. Williamson T.H., Lowe G.D., Baxter G.M. Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities // *Br. J. Ophthalmol.*, 1995, №79, p.17-22.
69. Zhang B., Safa R., Rusciano D., Osborne N.N. Epigallocatechin gallate, an active ingredient from green tea, attenuates damaging influences to the retina caused by ischemia/reperfusion // *Brain Res.*, 2007, v.1159, p. 40-53.
70. Giovagnorio F., Quaranta L., Fazio V. et al. Color Doppler echography of the orbit. Its normal aspects and pathological conditions with vascular involvement // *Radiol Med.*, 1994, №88(5), p.588-593.
71. Akyol N., Kükner S., Celiker U., Koyu H., Lüleci C. Decreased retinal blood flow in retinitis pigmentosa // *Can J. Ophthalmol.*, 1995, №30(1), p.28-32.
72. Cellini M., Lodi R., Possati G.L., Sbrocca M. et al. Color Doppler ultrasonography in retinitis pigmentosa. Preliminary study // *Fr. Ophtalmol.*, 1997, №20(9), p.659-663.
73. Поздеева О.Г. Периферические витреохориоретинальные дистрофии у лиц молодого возраста: особенности клиники, диагностика, патогенез, комплексное лечение: Дисс. ... докт. мед. наук, Москва, 2005, с.288.
74. Formińska-Kapuścik M., Kamińska-Olechnowicz B., Kinasz R. et al. The state of the visual system in the isolated form of retinitis pigmentosa or in Usher syndrome considering examination of retinal blood flow in the middle retinal artery with Doppler // *Klin. Oczna.*, 2004, №106(3 Suppl), p.495-497.
75. Steuer E., Formińska-Kapuścik M., Kamińska-Olechnowicz B. et al. Assessment of blood flow in retinal pigment degeneration // *Klin. Oczna.*, 2005, №107(1-3), p.57-59.
76. Maguire A.M., Grunwald J.E., Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa // *Am. J. Ophthalmol.*, 1996, №122(4), p.502-508.
77. Schmidta Karl-Georg, Pillunatb L.E., Konrad K., Flammerd J. Ocular pulse amplitude is reduced in patients with advanced retinitis pigmentosa // *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, №85, p.678-682.

78. Falsini B., Anselmi G.M., Marangoni D., D'Esposito F., Fadda A. et al. Subfoveal Choroidal Blood Flow and Central Retinal Function in Retinitis Pigmentosa // *Riva Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (IOVS)*, 2011, v. 52, №2, p.1064-1069.
79. Takahashi A., Nagaoka T., Sato E., Kitaya N. et al. Long-term clinical course and changes in the choroidal circulation in the foveal region in a case of juvenile retinitis pigmentosa with bilateral cystoid macular edema // *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.*, 2009, №113(6), p.656-663.
80. Стукалов С.Е., Щепетнева М.А. Различные виды иммунокорректирующих воздействий при дистрофиях сетчатки // Тезисы межрегион. науч.–практ. конф. офтальмол. Центрального Черноземья и Среднего Поволжья, Тамбов, 1997, с.140–141.
81. Brutto I.A., McLeod D.S. et al. Pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration // *Exp Eye Res.*, 2006, v.82, №1, p.99 – 110.
82. Магомедов Н.М. Перекисное окисление липидов в структурно-функциональных нарушениях различных мембран при гипоксии и ишемии: Дисс. ... докт. биол. наук, Баку, 1993, с.326.
83. Нагорнев С.Н., Сытник С.И., Боровницкий И. П. и соавт. Фармакологическая коррекция процесса липопероксидации при гипоксии и возможность повышения высотной устойчивости человека с помощью препаратов метаболического типа действия // *Вестн. Рос. АМН*, 1996, № 7, с.53 - 60.
84. Ястребов А.П., Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В. и др. Влияние нормобарической гипоксии на биологический возраст и свободнорадикальное окисление липидов крови при старении организма // *Вопросы экспериментальной физиологии: Сб. статей*, Екатеринбург, 1997, с.151- 158.
85. Матвеева Н.Ю. Апоптоз и оксид азота в развитии ганглиозного слоя сетчатки глаза человека: Дисс. ... докт. мед. наук, Владивосток, 2006, с.143.
86. Шевчук Н.Е. Роль цитокинов и иммуно-эндокринные взаимодействия при воспалительных и дистрофических процессах в оболочках глаза: Дисс. ... докт. биол. наук, Уфа, 2009, с.223.
87. Голуб Л.А. Роль нарушений процессов липопероксидации и цитокинового статуса в патогенезе макулярной дегенерации и методы их коррекции: Дисс. ... канд.мед.наук, Чита, 2004, с.137.
88. Семесько С.Г. Функции эндотелия и свободнорадикальное окисление при хрон. ретин. недостаточности: Дисс. ... докт. мед. наук, С-П., 2006, с.389.
89. Flood V., Smith W., Wang J.J. et al. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study // *Ophthalmology*, 2002, vol. 109, № 12, p.2272-2278.
90. Klein R., Sharrett A.R., Klein B.E. et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 2000, v. 20, № 6, p.1644-1650.
91. Gale C.R., Ashurst H.E., Powers H.J., Martyn C.N. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, v.74, № 3, p.402-408.
92. Пьянков В.З. Закономерности и механизмы нарушений регионарной гемодинамики, микроциркуляции и функций глаза при артериальной гипертензии различного генеза (клиническое исследование): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, Иркутск, 1995, с.
93. Hendricks R.L., Gerald A. Fishman Lymphocyte Subpopulations and S-Antigen Reactivity in Retinitis Pigmentosa // *MD Arch. Ophthalmol.*, 1985, v.103, №1, p.61-65.
94. Heredia C.D., Vich J.M., J. Huguet, J. V. et al. Altered cellular immunity and suppressor cell activity in patients with primary retinitis pigmentosa // *Br. J. Ophthalmol.*, 1981, №65, p.850-854.
95. Heredia C.D., Huguet J., Cols N., Engel P., García-Calderón P.A. Immune complexes in retinitis pigmentosa // *Br. J. Ophthalmol.*, 1984, №68, p.811-814.
96. Spalton D.J., Rahi A.H., Bird A.C. Immunological studies in retinitis pigmentosa associated with retinal vascular leakage // *Br. J. Ophthalmol.*, 1978, №62, p.183-187.
97. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Антиоксиданты в коррекции гемокоагуляционных сдвигов: Мед. книга: Москва, 2004, с.79
98. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза // *Сибирский онкологический журнал*, 2005, № 1 (13), с.88-95.
99. Хышиктуев Б.С. Некоторые итоги изучения обмена и пероксидации липидов: фундаментальные и прикладные аспекты // *Забайкальский мед. вестник*, 2004, № 4, с.19-24.
100. Гундорова Р.А., Швецова Н.Е., Иванов А.Н., Цапенко И.В., Федоров А.А. и др. Модель ишемии сетчатки: клиничко-функциональное и гистологическое исследование // *Вестник офтальмологии*, Москва, 2008, №3, с.18-23.



## TOR QIŞANIN İRSİ GENERALİZƏ OLUNMUŞ DİSTROFİYALARININ ÖYRƏNİLMƏSİNDƏ MÜASİR YANAŞMALAR

*Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı ş., Azərbaycan.*

**Açar sözlər:** pigmentli retinit, fotoreseptorlar, qan axını, işemiya

### XÜLASƏ

Tor qişanın distrofik xəstəlikləri əlilliyə gətirib çıxaran görmə orqanının ağır patologiyalarından biridir. Bu problem böyük tibbi və sosial əhəmiyyət kəsb edir.

Tor qişanın ən çox rast gəlinən distrofiyalarından biri irsi generalizə olunmuş distrofiya olan pigmentli retinitdir. Hal-hazırda bu ağır patologiyanın öyrənilməsinə dair bir çox tədqiqatlar məlumdur. Geniş yayılmasına və əlillik ağırlığına baxmayaraq pigmentli retinit problemi bu günkü gündə də aktualdır, bu patologiyanın bir sıra aspektləri hələ də həll olunmaqdadır. Xəstəliyin başlanğıc mərhələlərində və erkən uşaq yaşlarında diaqnostikası, proqnozlaşdırılması çətinlik yaradır, görmə sisteminin struktur-funksional dəyişikliklərinin patoloji prosesin inkişafında mexanizm və qanunlarını əks etdirən klassifikasiyası mövcud deyil. Aparılan terapevtik metodların effektivliyinin aşağı olması bu problemin həllində tor qişanın irsi generalizə olunmuş distrofiyalarının risk faktorlarının, bəzi patofizioloji və patogenetik faktorlarının aşkar olunmasına şərait yarada biləcək yeni yanaşmaların vacibliyini göstərir.

Mamedzadeh A.N.

## MODERN APPROACHES IN THE STUDY OF HEREDITARY GENERALIZED RETINAL DYSTROPHIES (literature review).

*National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan.*

**Key words:** retinitis pigmentosa, photoreceptors, blood flow, ischemia

### SUMMARY

Degenerative diseases of the retina are among the heavy pathologies of the vision, lead to permanent irreversible loss of visual function and disability. This problem is of great medical and social importance.

Retinitis pigmentosa, which is a hereditary retinal dystrophy - the most common disease of the retinal dystrophies. At present we know a lot of researches on this serious disease. Despite the significant prevalence and severity of the disabling process, the problem of retinitis pigmentosa is urgent nowadays, a number of aspects of this disease is still unresolved.

Diagnosis of retinitis pigmentosa in the early stages and early childhood is still difficult, there is no classification that reflects mechanisms of structural and functional changes in the visual system in the dynamics of the pathological process. Low efficiency of existing therapies requires new approaches in solving this problem, which can serve as a clarification of risk factors, some pathophysiological and pathogenetic factors of hereditary generalized retinal dystrophies

Для корреспонденции:

Мамедзаде Афет Насиб кызы, кандидат медицинских наук, врач-офтальмог отдела лучевой диагностики Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой

Адрес: AZ1000, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15.

Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37

Email: administrator@eye.az : www.eye.az