

## ПРИМЕНЕНИЕ РИБОФЛАВИНА В КАЧЕСТВЕ ФОТОПРОТЕКТОРА В ЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ РОГОВИЦЫ

*Айтен Ихтиар кызы Султанова\**

*Национальный центр офтальмологии им. Зарифы Алиевой, г. Баку, Азербайджан*

*Поступила 29.03.2016; принята в печать 12.04.2016.*

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-410

Проанализированы работы различных авторов о роли рибофлавина в подавлении оксидативного стресса в органах и тканях. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>) обладает антиоксидантными свойствами и выступает в качестве кофермента для окислительно-восстановительных ферментов, влияя на восстановление глутатиона. В исследованиях российских учёных было установлено, что существует значимая отрицательная линейная корреляция между уровнем малонового диальдегида в сыворотке крови и потреблением рибофлавина. В ряде исследований было показано, что дефицит рибофлавина влияет на активность антиоксидантных ферментов, включая глюкозопероксидазу, супероксиддисмутазу и каталазу, что приводит к снижению антиоксидантного потенциала в клетках тканей. Целесообразность применения рибофлавина в лазерной рефракционной хирургии обусловлена развитием оксидативного стресса в роговице в ответ на вмешательство и необходимостью его коррекции. В фоторефракционной хирургии роговицы это усугубляется индуцированным абляцией вторичным ультрафиолетовым излучением. В работах последних лет показано, что оксидативное действие данного излучения ослабляется при проведении эксимерлазерной рефракционной абляции после предварительного насыщения стромы раствором рибофлавина. Экспериментальные исследования показали, что как капельное, так и аэрозольное насыщение роговицы 0,25% изотоническим раствором рибофлавина не влияет на точность эксимерлазерной абляции стромы роговицы. В клинике проведение транспицелярной фоторефракционной кератэктомии с фотопротекцией рибофлавином при миопии с астигматизмом различной степени и без астигматизма минимизировало роговичный синдром, ответную асептическую воспалительную реакцию. Это ускорило эпителизацию и сопровождалось ранней стабилизацией оптометрических показателей, что подтвердило целесообразность применения рибофлавина в качестве фотопротектора в лазерной рефракционной хирургии роговицы.

**Ключевые слова:** рибофлавин, оксидативный стресс, фоторефракционная хирургия роговицы.

### RIBOFLAVIN USE AS PHOTOPROTECTOR IN LASER CORNEAL REFRACTIVE SURGERY

*A.I. Sultanova*

*National Ophthalmology Center named after Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan*

The works of different authors on the role of riboflavin in the oxidative stress suppression in tissues and organs were analyzed. Experimental and clinical studies showed that the riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) has antioxidant properties and acts as a coenzyme for redox enzymes affecting the glutathione reduction. Russian scientists studies established a significant negative linear correlation between the level of malondialdehyde in blood serum and riboflavin consumption. Several studies showed that riboflavin deficiency affects the activity of antioxidant enzymes, including glucose peroxidase, superoxide dismutase and catalase, which leads to a reduction in tissue cells antioxidant potential. The riboflavin feasibility in laser refractive surgery is due to the development of oxidative stress in the cornea in response to the intervention and the need for its correction. In photorefractive corneal surgery, it is worsened by secondary ablation induced by ultraviolet radiation. Works of the last few years show that the oxidative effect of the radiation is attenuated when performing the excimer laser refractive ablation after presaturation of the stroma with riboflavin solution. Experimental studies showed that both drip and aerosol corneal saturation with 0.25% isotonic riboflavin solution does not affect the accuracy of excimer laser ablation of the corneal stroma. In the clinic, performing transepithelial photorefractive keratectomy with riboflavin photoprotection for myopia with astigmatism of varying degrees and without astigmatism minimized corneal syndrome, sterile inflammatory response. It accelerated epithelialization and was accompanied by early optometric indicators stabilization, which confirmed the feasibility of riboflavin use as photoprotector in laser corneal refractive surgery.

**Keywords:** riboflavin, oxidative stress, photorefractive corneal surgery.

Один из основных факторов, способствующих развитию оксидативного стресса в органах и тканях организма, — снижение их антиоксидантной защиты. Вот почему в настоящее время большое внимание уделяют повышению антиоксидантного потенциала тканей в профилактике и лечении оксидативного стресса, который сопутствует различным заболеваниям, травмам и может развиваться локально в тканевых структурах при хирургических и лазерных вмешательствах.

Целью настоящего обзора был анализ работ различных авторов о роли рибофлавина в подавлении оксидативного стресса в тканях и обоснование его применения в лазерной рефракционной хирургии роговицы.

В многочисленных исследованиях были доказаны антиоксидантные свойства ряда витаминов, таких как витамины E [42], C [32] и каротиноиды [45].

Рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>), выступает в качестве кофермента для окислительно-восстановительных ферментов. До настоящего времени продолжают исследования по изучению антиоксидантных свойств рибофлавина и его влияния на окислительный стресс. При этом особый акцент делают на механизм его антиоксидантной защиты. Дефицит рибофлавина может влиять на антиоксидантные свойства глутатиона и приводить к нарушениям антиоксидантного потенциала в клетках тканей [13, 33].

Одно из наиболее важных антиоксидантных свойств глутатиона — деактивация пероксидов,

таких как гидроперекись. Эта активность глутатиона опосредуется действием фермента глюкозопероксидазы. Данный фермент передаёт ионы водорода из восстановленного глутатиона в липидные перекиси и переводит его в окисленную форму [18, 31]. Из данного механизма становится понятным, почему дефицит рибофлавина может усиливать процессы перекисного окисления липидов в тканях.

Исследованиям состояния рибофлавинового статуса в органах и тканях организма посвящено небольшое количество работ. Так, М. Taniguchi и Т. Naga [38] сообщили, что уровень восстановленного глутатиона в печени крысы уменьшается при дефиците рибофлавина. Было, в частности, отмечено снижение уровня восстановленного глутатиона, если крыс вскармливали в течение 6 нед продуктами, не содержащими рибофлавин [29]. Аналогичные результаты были получены и рядом других исследователей [18, 21].

Следует отметить, что при исследованиях на животных также не было выявлено каких-либо изменений содержания глутатиона в различных тканях при рибофлавин-дефицитной диете [9, 21, 33]. Это обусловлено тем, что срабатывает компенсаторный механизм повышения биосинтеза глутатиона из аминокислот [24]. Кроме того, даже при низком уровне рибофлавина возможен и другой механизм способствующий поддержанию нормальной концентрации восстановленного глутатиона в тканях.

При изучении концентрации глутатиона в эритроцитах человека не было выявлено различия между группами с нормальной и рибофлавин-дефицитной диетой [33]. В исследованиях у больных малярией индийских детей было показано, что в группе с дефицитом рибофлавина концентрация малонового диальдегида в плазме была значительно выше, чем у детей с нормальным рибофлавиновым статусом. Однако у здоровых детей без малярии различия в уровне малонового диальдегида между рибофлавин-дефицитными и рибофлавин-достаточными детьми выявлено не было. Возможный механизм такого эффекта исследователи объяснили увеличением окислительного стресса у пациентов с малярией [17].

В исследованиях Российских учёных было установлено, что существует значимая отрицательная линейная корреляция между уровнем малонового диальдегида в сыворотке крови и потреблением рибофлавина [26]. Как и ожидалось, в ряде исследований было показано, что рибофлавиновый статус может повлиять на активность антиоксидантных ферментов, включая глюкозопероксидазу, супероксиддисмутазу и каталазу.

Так, в исследовании по изучению влияния лечения рибофлавином при диабетической кардиомиопатии было показано, что рибофлавин может увеличить активность супероксиддисмутазы в ткани сердечной мышцы [43].

Об уменьшении в печени и мышцах количества фермента глюкозопероксидазы при рибофлавин-дефицитной диете у свиней сообщили

P.S. Brady и соавт. [13]. Ещё в одном исследовании по изучению влияния рибофлавина на антиоксидантные защитные механизмы рыб было отмечено значительное снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы при рибофлавин-дефицитной диете в течение 12 нед [22]. В целом ряде других исследований на животных было выявлено аналогичное влияние дефицита рибофлавина на активность супероксиддисмутазы [20, 28, 29, 41, 44].

При усилении перекисного окисления липидов в органах и тканях происходит повышение активности глюкозопероксидазы. В связи с этим было высказано предположение, что повышенная активность глюкозопероксидазы может быть ответом на повышение перекисного окисления липидов в результате дефицита рибофлавина [34]. Есть исследования, в которых было показано, что применение рибофлавина может сократить образование липидных перекисей, таких как малоновый диальдегид [10, 44]. Это было подтверждено в исследованиях, проведённых В.О. George и О. Ojebemi [24].

Анализ литературы показывает, что механизм, посредством которого рибофлавин оказывает своё антиоксидантное действие, не может быть ограничен только циклом восстановления окисленной формы глутатиона. В большинстве рассмотренных исследований по рибофлавинову было убедительно доказано, что чем меньше его уровень в организме, тем более интенсивно протекают процессы перекисного окисления липидов в органах и тканях.

Не исключено также, что рибофлавин оказывает свой антиоксидантный эффект за счёт усиления влияния других веществ с антиоксидантным действием, таких как витамин С [32]. Так, в частности, в исследованиях, проведённых P.V. Rao и K.S. Bhat, было показано, что у рибофлавин-дефицитных крыс снижена концентрация витамина С в хрусталике [34].

Рибофлавин оказывает антиоксидантное действие при развитии оксидативного стресса в тканях, обусловленного их ишемизацией и нарушениями кровотока [14]. В развитии такого оксидативного стресса принимают участие свободные радикалы [8, 12] и воспалительные цитокины [27].

В ряде работ было показано, что рибофлавин может смягчить повреждение тканей при развитии оксидативного стресса через его способность «собирать» свободные радикалы [11, 16, 23, 30, 36]. Так, С.Р. Mack и соавт. сообщили, что рибофлавин уменьшает реоксигенацию в ране сердца кролика [30]. Кроме того, было показано, что рибофлавин может снизить отёк и ушиб мозга после церебральной ишемии [11]. Аналогичный эффект был отмечен при использовании рибофлавина в экспериментах на животных при травмах других органов, например лёгких, и после аллотрансплантации сердца [23, 30].

Таким образом, в исследованиях на животных и людях было показано, что рибофлавин, обладая

антиоксидантными свойствами, играет важную роль в подавлении процессов перекисного окисления липидов в органах и тканях организма, как в норме, так и при развитии в них оксидативного стресса.

Оксидативный стресс развивается в ответ на любые лазерные кераторефракционные операции. Среди данных операций в настоящее время лидирующие позиции прочно удерживает фоторефракционная хирургия роговицы с применением излучения эксимерного лазера с длиной волны 193 нм.

Анализ работ по абляционному спектру стромы роговицы указывает на тот факт, что в него входит невидимый ультрафиолетовый диапазон с пиками 310–330 нм и видимый сине-зелёный спектр, индуцируемый коллагеновыми белками стромы и создающий эффект видимой флюоресценции [2–6, 15, 40].

Наиболее опасен для кератоцитов и коллагеновых структур стромы средний спектр ультрафиолетового излучения, который проникает гораздо глубже, чем испаряемый слой стромы роговицы. При этом создаются условия для развития излишней ультрафиолетовой нагрузки на роговицу, которая тем больше, чем продолжительнее время и больше объём удаляемой ткани. Негативный побочный эффект индуцированного абляцией вторичного излучения проявляется избыточной асептической воспалительной и регенераторной реакциями с формированием различной степени выраженности фиброплазии и возвратной миопизацией [2–7, 39].

С увеличением объёма абляции происходит суммирование воздействия, несмотря на то обстоятельство, что это излучение среднего спектра ультрафиолетовых лучей имеет небольшую интенсивность и низкую субабляционную плотность энергии. Всё это может вызывать эффект деполимеризации (свеллинга) в лежащих глубже слоях стромы с гибелью кератоцитов.

В свою очередь флюоресцирующее излучение видимого диапазона оказывает стимулирующий эффект на кератоциты, расположенные в более глубоких слоях. Всё это приводит к более выраженной и продолжительной ответной асептической воспалительной реакции на фоторефракционную абляцию.

Данная реакция влияет и на конечный регенераторный ответ. Это получило подтверждение в клинических наблюдениях различных авторов за результатами фоторефракционной кератэктомии, когда была выявлена прямая корреляционная зависимость между объёмом удаляемой ткани и степенью выраженности субэпителиальной фиброплазии. Не случайно конечный эффект при эксимерлазерных кераторефракционных операциях во многом зависит от правильности применения стероидных и нестероидных противовоспалительных средств [7, 37, 39].

Фотопротективный эффект рибофлавина на кератоциты и эндотелий роговицы был убедительно доказан на этапе обработки методики

кросслинкинга [37]. Что же касается применения рибофлавина для гашения вторичного излучения при фоторефракционной абляции, то впервые этот новый подход был обоснован и рассмотрен в работах профессора И.М. Корниловского и соавт. [2–5]. При таком подходе снижается побочное действие вторичного излучения за счёт блокирования его распространения в лежащих глубже слоях стромы.

Целесообразность использования рибофлавина в качестве фотопротектора при проведении лазерных кераторефракционных операций определяется рядом факторов. Прежде всего, это связано с антиоксидантными свойствами рибофлавина и его способностью подавлять развитие оксидативного стресса в органах и тканях [9].

Кроме того, при насыщении стромы рибофлавином степень абсорбции ультрафиолета роговицей повышается с 32 до 90% [1]. Причём максимальные пики абсорбции рибофлавином наблюдают при длине волны 221–227 и 265–270 нм. Данные спектральные диапазоны ультрафиолетового излучения наиболее опасны по биофототоксичности, влияющей на клетки и ткани организма [2–6]. Не случайно рибофлавин нашёл широкое применение в офтальмологии при проведении кросслинкинга роговицы при кератоконусе и индуцированных кератоконусах различной этиологии [1, 37].

В исследованиях, проведённых в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва) и «Национальном центре офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой» Минздрава Азербайджана (Баку), было показано, что в лазерной рефракционной хирургии роговицы с фотопротективной целью целесообразно применение 0,25% раствора рибофлавина [2–6].

При использовании рибофлавина повреждение кератоцитов и коллагеновых волокон индуцированным абляцией ультрафиолетовым излучением сводится к минимуму. Более того, сам факт, что процесс фоторефракционной абляции сопровождается трансформированием части излучения и вторичной наводящей флюоресценцией, указывает на необходимость защиты кератоцитов и коллагеновых структур стромы от повреждающего действия данного излучения. При этом следует особый акцент сделать на возникновение эффекта свеллинга (деполимеризации) коллагеновых структур под воздействием слабых субабляционных доз трансформированного эксимерлазерного излучения [2, 3].

В экспериментальных исследованиях было показано, что после дээпителизации роговицы такой раствор обеспечивал быстрое насыщение стромы рибофлавином и при аэрозольном введении посредством ультразвукового небулайзера, рибофлавин уже через 5 мин определялся во влаге передней камеры. Быстрое насыщение дээпителизированной стромы роговицы рибофлавином стало одним из положительных факторов при последующей разработке технологии транспи-

телиальной фоторефракционной кератэктомии с фотопротекцией рибофлавином [2–6].

В дозированной рефракционной абляции с использованием излучения эксимерного лазера с длиной волны 193 нм важная роль принадлежит исходной гидратации роговицы, которая влияет на скорость абляции и объём удаляемого слоя. Вот почему при переходе на фоторефракционную абляцию стромы роговицы, насыщенной рибофлавином, последний не должен оказывать существенного влияния на степень гидратации стромы и точность абляции.

В свете этого для исключения влияния раствора рибофлавина на степень гидратации стромы роговицы было предложено применение изотонического раствора рибофлавина в концентрации 0,25% [2–6]. Проведённые экспериментальные исследования показали отсутствие разницы по остаточной толщине роговицы после проведения эксимерлазерной абляции без рибофлавина и после насыщения 0,25% изотоническим раствором рибофлавина [5, 6].

В клинике проведение трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии с фотопротекцией рибофлавином при миопии с астигматизмом различной степени и без астигматизма минимизировало роговичный синдром, ответную асептическую воспалительную реакцию, сокращало время наступления полной эпителизации и сопровождалось стабилизацией оптометрических показателей к первому месяцу после операции [4–6].

Экспериментальные и клинические исследования различных авторов убедительно доказали антиоксидантные свойства рибофлавина в подавлении оксидативного стресса в тканях, что обосновывает целесообразность его применения в качестве фотопротектора в лазерной рефракционной хирургии роговицы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. *Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение)*. М.: Офтальмология. 2011; 162 с. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. *Ektazii rogovitsy (patogenez, patomorfologiya, klinika, diagnostika, lechenie)*. (Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinical presentation, diagnosis, treatment).) Moscow: Oftal'mologiya. 2011; 162 p. (In Russ.)]

2. Корниловский И.М., Султанова А.И. Новые этапы развития технологии трансэпителиальной ФРК и её оптимизации на основе фотопротекции. *Катарактальн. и рефракцион. хир.* 2013; 13 (3): 15–19. [Kornilovskiy I.M., Sultanova A.I. New stages of technology development of transepithelial PRK and its optimization on the basis of photoprotection. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2013; 13 (3): 15–19. (In Russ.)]

3. Корниловский И.М., Султанова А.И., Миришова М.Ф., Бурцев А.А. Эффекты фотопротекции и кроссликинга при новой технологии фоторефракционной абляции. *Соврем. технол. в офтальмол.* 2014; 14 (3): 161–163. [Kornilovskiy I.M., Sultanova A.I., Mirishova M.F., Burtsev A.A. Effects of photoprotection and crosslinking in new photorefractive ablation technology. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2014; 14 (3): 161–163. (In Russ.)]

4. Корниловский И.М., Султанова А.И., Миришова М.Ф., Сафарова А.Н. Первые клинические результаты лазерной рефракционной хирургии роговицы с фотопротекцией. *Катарактальн. и рефракцион. хир.* 2014; 14 (1): 21–25. [Kornilovskiy I.M., Sultanova A.I., Mirishova M.F., Safarova A.N. First clinical results of laser corneal refractive surgery with photoprotection. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2014; 14 (1): 21–25. (In Russ.)]

5. Корниловский И.М., Бурцев А.А., Султанова А.И. и др. Трансэпителиальная ФРК с фотопротекцией и эффектом кроссликинга. *Катарактальн. и рефракцион. хир.* 2015; 15 (3): 27–33. [Kornilovskiy I.M., Burtsev A.A., Sultanova A.I. et al. Transepithelial PRK with photoprotection and crosslinking effect. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2015; 15 (3): 27–33. (In Russ.)]

6. Султанова А.И., Миришова М.Ф. Эффект фотопротекции при рефракционной эксимерлазерной абляции роговицы, насыщенной рибофлавином. *Oftalmologiya, elmi-praktik jurnal, Baki*. 2014; 14 (3): 84–87. [Sultanova A.I., Mirishova M.F. The effect of photoprotection during eksimerlazer refractiv surgery on the impregnated with riboflavin cornea. *Oftalmologiya, elmi-praktik jurnal, Baki*. 2014; 14 (3): 84–87. (In Russ.)]

7. Alio J.L., Javaloy J. Corneal inflammation following corneal photoablative refractive surgery with excimer laser. *Surv. Ophthalmol.* 2013; 58: 11–25.

8. Ambrosio G., Flaherty J.T., Duilio C. et al. Oxygen radicals generated at reflow induce peroxidation of membrane lipids in reperfused hearts. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 2056–2206.

9. Ashoori M., Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) and oxidative stress: a review. *Brit. J. Nutr.* 2014; III: 1985–1991.

10. Bates J. Glutathione and related indices in rat lenses, liver and red cells during riboflavin deficiency and its correction. *Exp. Eye Res.* 1991; 53: 123–130.

11. Betz A.L., Ren X.D., Ennis S.R. et al. Riboflavin reduces edema in focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*. 1994; 60: 314–317.

12. Bolli R., Zughuib M., Li X.Y. et al. Recurrent ischemia in the canine heart causes recurrent bursts of free radical production that have a cumulative effect on contractile function. A pathophysiological basis for chronic myocardial «stunning». *J. Clin. Invest.* 1995; 96:1066–1084.

13. Brady P.S., Brady L.J., Parsons M.J., et al. Effects of riboflavin deficiency on growth and glutathione peroxidase system enzymes in the baby pig. *J. Nutr.* 1979; 109: 1615–1622.

14. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathol.* 2000; 190: 255–266.

15. Cohen D., Chuk R., Berman G. Et al. Ablation spectra of human cornea. *J. Biomed. Opt.* 2001; 6 (3): 339–343.

16. Christensen H.N. Riboflavin can protect tissue from oxidative injury. *Nutr. Rev.* 1993; 51: 149–150.

17. Das B.S., Thurnham D.I., Patnaik J.K. et al. Increased plasma lipid peroxidation in riboflavin-deficient, malaria infected children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51: 859–863.

18. Dutta P., Rivlin R.S., Pinto J. Enhanced depletion of lens reduced glutathione Adriamycin in riboflavin-deficient rats. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 40: 1111–1115.

19. Hayes J.D., McLellan L.I. Glutathione and glutathionedependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic. Res.* 1999; 31: 273–300.

20. Hirano H., Hamajima S., Horiuchi S. et al. Effects of B<sub>2</sub>-deficiency on lipoperoxide and its scavenging system in the rat lens. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1983; 53: 377–382.

21. Horiuchi S., Hirano H., Ono S. Reduced and oxidized glutathione concentrations in the lenses of riboflavin-deficient rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 1984; 30: 401–403.
22. Huang J., Tian L., Wu X. et al. Effects of dietary riboflavin levels on antioxidant defense of the juvenile grouper *Epinephelus coioides*. *Fish Physiol. Biochem.* 2010; 36: 55–62.
23. Iwanaga K., Hasegawa T., Hultquist D.E. et al. Riboflavin-mediated reduction of oxidant injury, rejection, and vasculopathy after cardiac allotransplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 747–753.
24. George B.O., Ojebemi O. Oxidative stress and the effect of riboflavin supplementation in individuals with uncomplicated malaria infection. *J. Biotechnol.* 2009; 8: 849–853.
25. Kaplowitz N., Aw T.Y., Ookhtens M. The regulation of hepatic glutathione. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985; 25: 715–744.
26. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaia O.A., Beketova N.A. et al. The connection between vitamin and antioxidant status of the children with decreased hemoglobin level. *Vopr. Pitan.* 2003; 72: 3–7.
27. Kukielka G.L., Smith C.W., Manning A.M. et al. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation*. 1995; 92: 1866–1875.
28. Lee S.S., Ye J.H., Jones D.P. et al. Correlation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and liver catalase during riboflavin deficiency and repletion in mammals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983; 117: 788–793.
29. Liang H., Liu Q., Xu J. The effect of riboflavin on lipid peroxidation in rats. *Wei. Sheng Yan Jiu.* 1999; 28: 370–371.
30. Mack C.P., Hultquist D.E., Schlafer M. Myocardial flavin reductase and riboflavin: a potential role in decreasing reoxygenation injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 212: 35–40.
31. Mulherin D.M., Thurnham D.I., Situnayake R.D. Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55: 837–840.
32. Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003; 22: 18–35.
33. Powers H.J., Thurnham D.I. Riboflavin deficiency in man: effects on haemoglobin and reduced glutathione in erythrocytes of different ages. *Br. J. Nutr.* 1981; 46: 257–266.
34. Rao P.V., Bhat K.S. Influence dietary riboflavin deficiency on lenticular glutathione redox cycle, lipid peroxidation, and free radical scavengers in the rat. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 1989; 6: 195–204.
35. Rogers K.M., Augusteyn R.C. Glutathione reductase in normal and cataractous human lenses. *Exp. Eye Res.* 1978; 27: 719–721.
36. Seekamp A., Hultquist D.E., Till G.O. Protection by vitamin B<sub>2</sub> against oxidant-mediated acute lung injury. *Inflammation*. 1999; 23: 449–460.
37. Sherif A.M. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin. Ophthalmol.* 2014; 8: 1435–1440.
38. Taniguchi M., Hara T. Effects of riboflavin and selenium deficiencies on glutathione and its relating enzyme activities with respect to lipid peroxide content of rat livers. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 1983; 29: 283–292.
39. Tomas-Juan J., Murueta-Goyena Larrañaga A., Hanneken L. Corneal regeneration after photorefractive keratectomy: a review. *J. Optom.* 2015; 8 (3): 149–169. doi: 10.1016/j.optom.2014.09.001.
40. Tuft S., Al-Dhahir R., Dyer P., Zahao Z. Characterization of fluorescence spectra produced by excimer laser irradiation of cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 31: 1512–1518.
41. Tumkiratiwong P., Tungtrongchitr R., Migasena P. et al. Antioxidant enzyme levels in the erythrocytes of riboflavin-deficient and *Trichinella spiralis*-infected rats. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2003; 34: 480–485.
42. Traber M.G., Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 4–15.
43. Wang G., Li W., Lu X. et al. Riboflavin alleviates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy. *Heart Int.* 2011; 6: 21.
44. Wang S., Mei J., Chen Q. et al. Effect of beta-carotene and riboflavin on lipid peroxidation in rats. *Acta Nutr. Sin.* 1999; 21: 22–27.
45. Young A.J., Lowe G.M. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001; 385: 20–27.

УДК 616.13: 615.225.2: 615.275: 577.152.27: 576.314.6

## РОЛЬ P2-РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Булат Айратович Зиганишин<sup>1</sup>, Александр Алексеевич Спасов<sup>2</sup>, Анна Петровна Зиганишина<sup>1</sup>,  
Роин Кондратьевич Джорджикья<sup>1</sup>, Айрат Усманович Зиганишин<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

Поступила 18.04.2016; принята в печать 25.04.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-414

P2-рецепторы, основным эндогенным агонистом которых является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), широко распространены в органах и тканях млекопитающих, в том числе в сердечно-сосудистой системе. В кровеносных сосудах человека существуют подтипы этих рецепторов как семейства P2Y (метаболические, G-протеин-опосредуемые рецепторы), так и семейства P2X (лиганд-оперирующие ионные каналы). Несколько подтипов P2X- и P2Y-рецепторов было выявлено как на поверхности эндотелиальных клеток, так и на гладкомышечных клетках сосудов. Активация различных подтипов P2-рецепторов кровеносных сосудов, расположенных на разных клетках, может иметь разнонаправленное действие на тонус сосудистой стенки, вызывая как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию. На сегодняшний день известно два основных физиологических механизма, которые вовлекают