

УДК 617.721.6-02:617.741-004.1-085.27

СОСТОЯНИЕ ЭНЗИМАТИЧЕСКОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ХРУСТАЛИКА И ВЛАГИ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАТАРАКТЕ НА ФОНЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО УВЕИТА И ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА

В. В. Савко (младший), врач, **Е. И. Байдан**, ст. лаборант

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

При моделюванні катаракти на тлі алергічного увеїту встановлено, що розвиток потьмарень кришталіка супроводжується статистично достовірним зниженням показників активності су-пероксиддисмутази (СОД) та глутатіонпероксидази (ГПО) у кришталіку і волозі передньої камери в порівнянні з контролем: активність СОД у кришталіку була знижена на 67,9%, у волозі передньої камери — на 53,3%, активність ГПО — на 68,7% та 51,8%. Виявлена здатність мексидола спричиняти коригуючий вплив на активність СОД і ГПО, що можливо трактувати як значущу ланку механізму антикатарактальної дії цього препарату.

Ключевые слова: увеальная катаракта, моделирование, активность антиоксидантных ферментов, мексидол.

Ключові слова: увеальна катаракта, моделювання, активність антиоксидантних ферментів, мексидол

Введение. По современным представлениям, наиболее важным звеном патогенеза возрастной катаракты является повреждающее действие, которое оказывают образуемые фотохимическими и метаболическими путями свободнорадикальные соединения на мембранные и белковые структуры хрусталика при снижении уровня антирадикальной защиты тканей глаза [1, 2, 4].

Антирадикальная защита осуществляется антиоксидантной системой неферментативной (витамины А, С, Е, В2, биофлавоноиды, коэнзим Q и т. п.) и энзиматической природы, в которую входят система глутатиона (трипептид глутатион, глутатионсвязывающие ферменты — глутатионпероксидаза /ГПО/, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза), а также ферменты супероксиддисмутаза /СОД/ и каталаза. Наиболее важным компонентом антирадикальной защиты хрусталика является именно система глутатиона, осуществляющая защиту тиоловых групп его белков от окислительного повреждения свободнорадикальными соединениями кислорода [4, 5, 10].

В то же время при катаракте, осложняющей течение увеита в 10-40% случаев [3, 11, 16], состояние антиоксидантной системы остается недостаточно изученным. В сыворотке крови у таких больных было выявлено снижение содержания экзогенных антиоксидантов и активация ферментов энзиматической антиоксидантной системы — СОД и ГПО [12]. Экспериментальными исследованиями, проведенными в Институте им. В. П. Филатова, на модели увеальной катаракты [7] было установлено снижение активности ключевых ферментов энзиматической антиоксидантной системы — СОД и ГПО в передней камере и хрусталике [8, 14].

Дальнейшими экспериментальными исследованиями была показана возможность стабилизации оптических свойств хрусталика при увеальном процессе применением антиоксиданта нового поколения — мексидола [13]. Полученные результаты обосновали проведение последующих экспериментальных исследований по выяснению метаболических механизмов антикатарактогенного действия мексидола.

Цель исследования: Определить возможность повышения устойчивости хрусталика к действию катарактогенных факторов при моделировании его помутнений на фоне аллергического увеита за счет коррекции нарушений активности антиоксидантных ферментов — СОД и ГПО в хрусталике и влаге передней камеры препаратом мексидол.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Экспериментальные исследования проводили на 47 кроликах-самцах породы шиншилла, массой 2,1 — 2,6 кг, содержащихся на стандартном рационе вивария. Животные были разделены на 4 группы. I группа — интактная — 5 кроликов (10 глаз); у кроликов II, III и IV групп моделировалась катаракта на фоне аллергического увеита по методике Н. Ф. Леуса, В. В. Савко (младшего) [7]. Вторая группа кроликов была контрольной — 22 кролика (22 глаза) без лечения; III группа — сравнительная — 10 кроликов (20 глаз), которым в качестве антиоксиданта вводилась аскорбиновая кислота; IV группа — опытная — 10 кроликов (20 глаз), которым вводился мексидол. Оба препарата вводили ежедневно в ушную вену в виде 5% раствора по 0,05 мл на 1 кг веса, начиная с периода формирования первых признаков помутнения хрусталика, выявлявшихся на шестой неделе после возникновения аллергического увеита, и одновременного начала облучения кроликов светом высокой интенсивности. Доза обоих препаратов соответствовала суточной терапевтической дозе

© В. В. Савко (мл.), Е. И. Байдан, 2010

человека с учетом коэффициентов видовой выносливости человека и кролика. Курс лечения составлял 4 недели.

В процессе эксперимента состояние хрусталиков оценивали биомикроскопически на щелевой лампе фирмы «Карл Цейсс». Из эксперимента животных выводили воздушной эмболией в состоянии глубокого наркоза (1 мл 10% раствора тиопентала натрия на 1 кг массы). После забоя животных глаза, предназначенные для исследования, энуклеировали для проведения биомикроскопических и биохимических исследований.

В основу оценки степени помутнений хрусталиков была положена балльная система, предусматривающая пять стадий их развития [6]. Ввиду того, что данная схема не предусматривает оценку полностью помутневшего хрусталика, развивающегося при моделировании увеальной катаракты, мы дополнили ее шестой стадией развития помутнений хрусталика, соответствующей его полному помутнению.

Способность мексидола и аскорбиновой кислоты влиять на развитие помутнений в хрусталике оценивали также по их воздействию на показатели активности ключевых ферментов антиоксидантной системы — СОД и ГПО в хрусталике и влаге передней камеры кроликов, которые отбирали по завершению эксперимента. Активность СОД и ГПО определяли с помощью методов СФ анализа. Для измерений использовались спектрофотометр СФ-26 и спектроколориметр «Specal — 210» фирмы «Карл Цейсс».

Количественные данные биохимических исследований были подвергнуты математической обработке с использованием t — критерия Стьюдента при помощи статистической программы SPSS 11,0. Результаты биомикроскопической оценки развития помутнений в хрусталике обрабатывали с применением непараметрического рангового критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. К окончанию эксперимента у животных второй, третьей и четвертой групп изменения оптических свойств хрусталиков имели неоднозначный характер и привели к полному помутнению всех хрусталиков II группы (шестая степень помутнений). Клиническая картина состояния хрусталиков III группы значительно отличалась от таковой четвертой группы. Так, если в IV группе патологические изменения хрусталиков соответствовали третьей и четвертой степеням и не было ни одного хрусталика с пятой степенью помутнений, то в III группе встречались и хрусталики, характеризовавшиеся пятой степенью помутнений. Между этими группами имелись существенные различия в количественном распределении хрусталиков с третьей (1,0; 8,0) и четвертой степенью помутнений (3,5; 1,0).

Различия между показателями степени помутнений хрусталиков во второй, третьей и четвертой группах оказались статистически достоверными ($p=0,000$).

Результаты биохимических исследований (табл. 1; рис. 1) показали, что наиболее низкие значения активности ферментов наблюдались в группе «увеальная катаракта — без лечения»: относительно контрольной группы активность СОД в хрусталике оказалась пониженной на 67,9%, во влаге передней камеры — на 53,3%, активность ГПО — соответственно на 68,7% и 51,8% ($p=0,000$).

Таблица 1

Влияние мексидола и аскорбиновой кислоты на показатели активности супероксиддисмутаазы (СОД) в хрусталике и влаге передней камеры при моделированной увеальной катаракте (ед. акт/мг белка)

Исследуемый материал	Статистические показатели	Экспериментальные группы				Уровни значимости (p)
		1. Контрольная интактная n=10	2. Увеальная катаракта — без лечения n=22	3. Увеальная катаракта + аскорбиновая кислота n=20	4. Увеальная катаракта + мексидол n=20	
Хрусталик	M±m	1,612±0,153	0,518±0,039	0,723±0,052	0,906±0,064	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{2-3}=0,004$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,023$
	% ₁	100,0	32,1	44,8	56,2	
	% ₂	-	100,0	139,5	174,9	
Влага передней камеры	M±m	17,31±0,74	8,09±0,41	10,12±0,46	12,33±0,52	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,002$
	% ₁	100,0	46,7	58,4	71,2	
	% ₂	-	100,0	125,1	152,4	

Примечание. n — количество глаз животных; %₁ — изменения, выраженные в % по отношению к контрольной группе; %₂ — изменения, выраженные в % по отношению к группе «увеальная катаракта — без лечения».

В группе «увеальная катаракта + аскорбиновая кислота» по сравнению с контрольной группой показатели активности СОД в хрусталике и влаге передней камеры были понижены, соответственно, на 55,2% и 41,6%, ГПО — на 60,1% и 41,2% ($p=0,000$).

Наиболее высокие показатели активности ферментов, хотя статистически достоверно и отличавшиеся от показателей контроля, были в группе «увеальная катаракта + мексидол»: активность СОД оказалась пониженной на 43,8% в хрусталике, во влаге передней камеры — на 28,8% ($p=0,000$), активность ГПО была пониженной в хрусталике на 49,9% ($p=0,000$) и во влаге передней камеры на 27,1% ($p=0,001$). — (табл. 2; рис. 2)

Таблица 2

Влияние мексидола и аскорбиновой кислоты на показатели активности глутатионпероксидазы (ГПО) в хрусталике и влаге передней камеры при моделированной увеальной катаракте (н кат/мг белка)

Исследуемый материал	Статистические показатели	Экспериментальные группы				Уровни значимости (p)
		1. Контрольная интактная n=10	2. Увеальная катаракта — без лечения n=22	3. Увеальная катаракта + аскорбиновая кислота n=20	4. Увеальная катаракта + мексидол n=20	
Хрусталик	M±m	0,756±0,078	0,237±0,021	0,302±0,026	0,386±0,032	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₁₋₄ = 0,000
	% ₁	100,0	31,3	39,9	51,1	p ₂₋₃ = 0,031 p ₂₋₄ = 0,000
	% ₂	-	100,0	126,2	162,8	p ₃₋₄ = 0,036
Влага передней камеры	M±m	8,43±0,58	4,07±0,28	4,96±0,34	6,15±0,42	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₁₋₄ = 0,001
	% ₁	100,0	48,2	58,8	72,9	p ₂₋₃ = 0,039 p ₂₋₄ = 0,000
	% ₂	-	100,0	121,8	151,1	p ₃₋₄ = 0,027

Примечание. n — количество глаз животных; %₁ — изменения, выраженные в % по отношению к контрольной группе; %₂ — изменения, выраженные в % по отношению к группе «увеальная катаракта — без лечения».

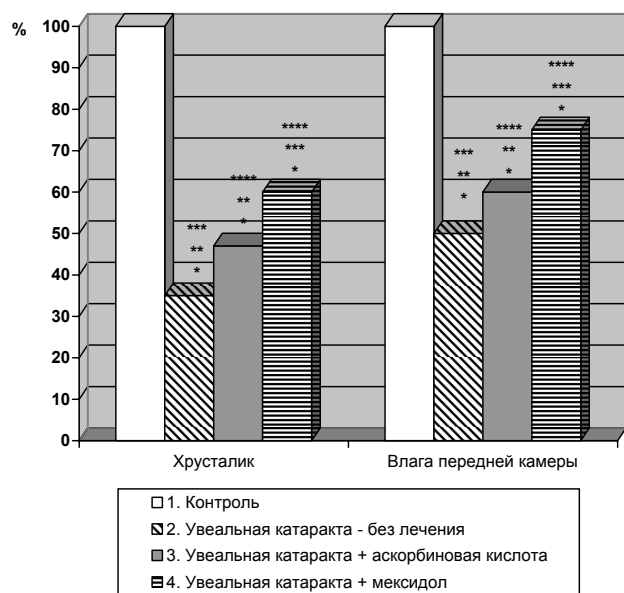


Рис. 1. Относительные изменения показателей активности супероксиддисмутазы во влаге передней камеры и хрусталике под воздействием мексидола и аскорбиновой кислоты при моделировании увеальной катаракты

Примечания. * — достоверность различий по отношению к контролю;

** — достоверность различий между группами 2-3;

*** — достоверность различий между группами 2-4;

**** — достоверность различий между группами 3-4

По сравнению с группой «увеальная катаракта — без лечения» в группе «увеальная катаракта + аскорбиновая кислота», показатели активности СОД в хрусталике повысились на 39,5% (p=0,004), во влаге передней камеры — на 25,1% (p=0,001) показатели активности ГПО также повысились: в хрусталике — на 26,2% (p=0,031), во влаге передней камеры — на 21,8% (p=0,039).

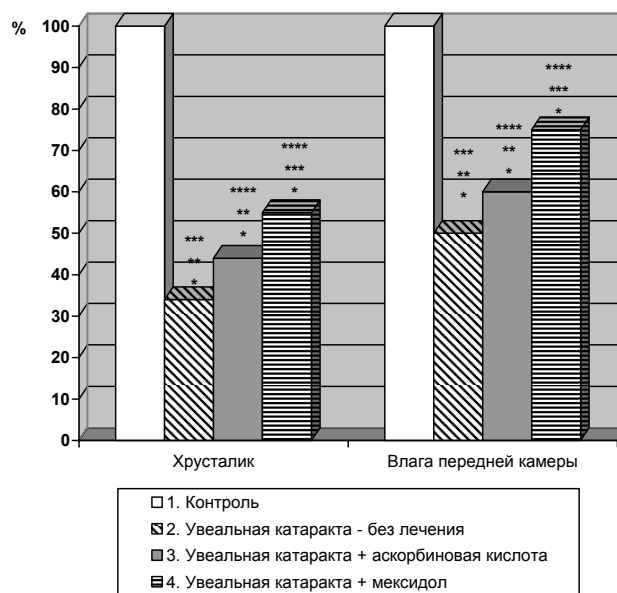


Рис. 2. Относительные изменения показателей активности глутатионпероксидазы во влаге передней камеры и хрусталике под воздействием мексидола и аскорбиновой кислоты при моделировании увеальной катаракты

Примечания. * — достоверность различий по отношению к контролю;

** — достоверность различий между группами 2-3;

*** — достоверность различий между группами 2-4;

**** — достоверность различий между группами 3-4

Наиболее существенное повышение показателей активности обоих ферментов относительно группы «увеальная катаракта — без лечения» наблюдалось в группе «увеальная катаракта + мексидол». Так, показатели активности СОД повысились на 74,9% в хрусталике, во влаге передней камеры — на 52,4%, а показатели активности ГПО — соответственно на 62,8% (хрусталик) и на 51,1% (влага передней камеры). Различия между всеми рассмат-

риваемыми группами оказались статистически достоверными ($p=0,000$)

Анализ показателей активности ферментов в двух группах животных, получавших лечение, показал, что под влиянием мексидола, по сравнению с аскорбиновой кислотой, активность СОД в хрусталике возрастала на 35,4% ($p=0,023$), во влаге передней камеры — на 27,3% ($p=0,002$), активность ГПО в хрусталике повысилась на 36,6% ($p=0,036$), во влаге передней камеры — на 29,3% ($p=0,027$).

Результаты проведенных исследований показали, что мексидол, как и давно известное антиоксидантное средство — аскорбиновая кислота [9], обладает способностью задерживать развитие помутнений хрусталика, моделированных на фоне аллергического увеита. Это свойство мексидола, по нашим данным, выражено в значительно большей степени, чем у аскорбиновой кислоты, что статистически достоверно проявилось к окончанию эксперимента.

Мы полагаем, что повышение устойчивости хрусталика к действию катарактогенных факторов (увеит и свет высокой интенсивности) осуществляется путем способности мексидола оказывать корригирующее воздействие на повышение и нормализацию пониженных показателей активности антиоксидантных ферментов — СОД и ГПО в хрусталике и влаге передней камеры экспериментальных животных.

Из медицинской литературы известно, что мексидол повышает активность СОД, катализирующей дисмутацию супероксидного аниона в гидроперекись [15]. По нашим данным, мексидол повышает активность не только СОД, но и ГПО, которая катализирует разложение образовавшихся гидроперекисей на воду и кислород, т. е. детоксицирует гидроперекиси. Сведений о влиянии мексидола на активность ГПО в медицинской литературе мы не встретили.

Таким образом, на основании результатов данной работы, а также ранее проведенных исследований [13] можно заключить, что антикатарактальный эффект мексидола при моделировании помутнений хрусталика на фоне аллергического увеита последовательно осуществляется с участием двух метаболических механизмов, а именно: а) повышением активности СОД в хрусталике и влаге передней камеры, способствующей дисмутации супероксидного аниона свободных радикалов до гидроперекиси; б) усилением процессов разложения образовавшихся гидроперекисей за счет активации ГПО. Следовательно, можно констатировать синэргическое воздействие мексидола относительно СОД и ГПО при рассматриваемой патологии органа зрения.

Результаты проведенных нами исследований обосновывают целесообразность испытания эффективности мексидола для предотвращения раз-

вития помутнений хрусталика в клинике при увеитах, осложнившихся катарактой.

ВЫВОДЫ

1. Развитие помутнений хрусталика после светового воздействия на фоне аллергического увеита сопровождается статистически достоверным снижением показателей активности антиоксидантных ферментов — СОД и ГПО в хрусталике и влаге передней камеры по сравнению с интактными хрусталиками и камерной влагой. В этих условиях активность СОД в хрусталике оказалась пониженной на 67,9%, во влаге передней камеры — на 53,3%, активность ГПО — соответственно на 68,7% и 51,8% по сравнению с контролем.

2. В эксперименте выявлена способность мексидола оказывать корригирующее влияние на активность СОД и ГПО в хрусталике и влаге передней камеры при моделировании увеальной катаракты, которое можно интерпретировать как существенное звено механизма антикатарактального действия этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабижаев М. А., Шведова В. А., Архипенко Ю. В. и др. Накопление продуктов перекисного окисления липидов в хрусталике при катаракте // Бюл. экспер. биол. — 1985. — С. 299 — 301.
2. Егоров Е. А., Алехина В. А., Волобуева Т. И. и др. Использование нового антиоксиданта «Гистахром» в лечении заболеваний глаз // Клінічна офтальмологія. — 1998. — Бр. 3. — С. 12 — 16.
3. Лазаренко Л. Ф., Глинчук Я. И., Чередеев А. Н. и др. Состояние иммунологической реактивности у больных рецидивирующим увеитом, леченных хирургическим методом // Офтальмол. журн. — 1985. — №7. — С. 417 — 420.
4. Леус Н. Ф. Изучение биохимических механизмов катарактогенеза. Уровень глутатиона при развитии экспериментальной катаракты // Офтальмол. журн. — 1980. — №7. — С. 423 — 426.
5. Леус Н. Ф. О пусковых механизмах катарактогенеза // Офтальмол. журн. — 1985. — №7. — С. 430 — 434.
6. Леус Н. Ф., Метелицына И. П., Дрожжина Г. И. и др. Способ моделирования лучевой катаракты // Л. С. №1684803, СССР, МКИ 5609 В 23//28. Открытия изобрет. — 1991. — 38 С.
7. Леус Н. Ф., Савко В. В. «Спосіб моделювання увеальної катаракти». Патент України № 16049, А 61F 9/00. Пром. власність. — 2006. — №7.
8. Леус Н. Ф., Савко В. В. (младший), Набиль Аслам. Экспериментальное обоснование применения метаболической коррекции антиоксидантной системы в реабилитации больных увеальной катарактой // Тез. 5 міжнар. конф. офтальмол. країн Причорномор'я. Одеса, 2007. — С. 61-63.
9. Мальцев Э. В., Багиров Н. А., Аль Шариф Ясер. Перспективы развития медикаментозного лечения катаракты // Офтальмол. журн. — 2002. — №2. — С. 46-50.

10. Метеліцина І. П.. Розвиток кришталікових помутнінь унаслідок хронічної дії на кролів ікс-випромінювання в низьких дозах та поліхромного світла//Укр. радіол. журн. — 2001. — Т. 9. — Вип. 3. — С. 306 — 310.
11. Панченко Н. В., Дурас І. Г., Оженко О. А. и др.. Осложнения увеитов как причины инвалидности//Матер. научно — практ. конф. «Хірургічне лікування та реабілітація хворих з офтальмологічною патологією». Київ. 2004. — С. 179 — 180.
12. Панченко М. В., Федорченко М. О., Мазур Р. Ф. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих з увеальною катарактою//Тез. докл. 5 міжнар. конф. офтальмол. країн Причорномор'я. Одеса, 2007. — С. 73 — 74.
13. Савко В. В. (младший). Изучение антикатарактального действия мексидола в эксперименте и клинике при увеите, осложненном катарактой //Філатовські читання. Науково-практ. конф. з міжнар. участю, Одеса 2009. — С. 129-130.
14. Савко В. В. (младший), Коломийчук С. Г. Активность антиоксидантных ферментов во влаге передней камеры и хрусталике при моделированных увеальной и световой катарактах и аллергическом увеите // Офтальмол. журн. — 2008. — №6. — С. 64 — 68.
15. Справочник Видаль. М.: АстраФармСервис. — 2003. — С. Б-569.
16. Федоров С. Н., Глинчук Я. И., Захаров В. Д. и др. Хирургическое лечение рецидивирующих увеитов//Офтальмол. журн. — 1983. — №2. — С. 98-101.

Поступила 1.10.2009

Рецензент канд. мед. наук Н. В. Коновалова

THE STATE OF THE ENZYMATIC ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE LENS AND ANTERIOR CHAMBER HUMOR IN CATARACT MODELING AGAINST THE BACKGROUND OF ALLERGIC UVEITIS AFTER USING MEXIDOL

Savko V. V., Jr., Bajdan E. I.

Odessa, Ukraine

The development of lens opacities is accompanied by statistically decreased activity of superoxide dismutase(SOD) and glutation peroxidase(GPO) in the lens and humor in modeling cataract against the background of allergic uveitis in comparison with the control: SOD activity was decreased by 67. 9% in the lens and by 53. 3% — in the humor, GPO activity- by 68. 7% and by 51. 8% correspondingly.

Mexidol exerted a correction influence on SOD and GPO activity, which is the significant link of its anticataractogenic effect.

