

УДК 617.7–007.681–085:615.457:617.711/.713–07+577.11

## Влияние гиалуроната натрия на патохимические процессы переднего отдела глаза при применении глазных капель с консервантом бензалконием хлоридом у пациентов с глаукомой

В. И. Сенишин, врач-ординатор

Львовская областная  
клиническая больница; Львов  
(Украина)

E-mail: oko\_science@mail.ru

**Ключевые слова:** антиглаукоматозные препараты, бензалконий хлорид, гиалуронат, передний отдел глаза

**Ключові слова:** антиглаукоматозні препарати, бензалконій хлорид, гіалуронат, передній відділ ока

**Введение.** В настоящее время в состав большинства офтальмологических препаратов входят различные консерванты. Они являются необходимыми для стабилизации препаратов, но могут отрицательно влиять на ткани глаза пациентов, использующих эти лекарственные средства в качестве терапии глазных болезней [3].

Было установлено, что токсическое действие бензалкония хлорида (БАХ) не ограничивается конъюнктивой. Консервант оказывает свое влияние и на эпителий роговицы, задерживаясь в основном, в ее поверхностных слоях [8, 9].

В силу известного токсического действия этого распространенного компонента современных лекарственных препаратов на ткани глаза вызывает интерес изучение механизмов его действия, поскольку терапию препаратами, включающими в свой состав БАХ, применяют значительное количество пациентов с хроническими заболеваниями глаз, в том числе — с глаукомой [4, 7].

В экспериментальных исследованиях нами было показано, что в условиях применения ин-

**Вступ.** Актуальність роботи визначається з'ясуванням дії бензалконію хлориду на мембранні структури тканин переднього відділу ока пацієнтів.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив гіалуроната натрію на патохімічні процеси переднього відділу ока при застосуванні очних крапель з консервантом бензалконію хлориду у пацієнтів з глаукомою.

**Методи дослідження.** Пацієнти були розділені на дві групи. Група порівняння — 25 пацієнтів, яким інстилювали Латанопрост з БАХ, в основній групі — 36 пацієнтів, яким додатково інстилювали 0,1 % розчин гіалуронату натрію. У слюзній рідині хворих визначали активність цитозольних, мітохондріальних і лізосомальних ферментів, а також рівень тіолових і дисульфідних груп.

**Результати.** Аналіз отриманих нами результатів при дослідженні активності ферментів в слюзній рідині пацієнтів, які отримували додатково до крапельних препаратів, що містять БАХ інстиляції гіалуроната, чітко свідчать про його мембраностабілізуючу дію. У той же час гіалуронат не чинив вираженого впливу на рівень відновленого глутатіону в слюзі, помітно знижуючи вміст окисленої форми коферменту.

**Висновки.** Застосування гіалуроната у хворих, які отримували антиглаукоматозні препарати, що містять консервант БАХ, значною мірою запобігає дестабілізації мембранних структур тканин переднього відділу ока. Про це свідчить виразне зниження рівня активності відповідних маркерних ферментів в слюзній рідині в цих умовах. Рівень тіолових сполук в слюзній рідині при застосуванні гіалуроната у хворих, які отримували краплі, що містили БАХ, значуще не змінюється, що підтверджує прямий мембранотропний захисний вплив гіалуроната від детергуючого впливу консерванта.

стиляцій 0,02 % раствора БАХ в тканях роговицы, слизистой оболочки и в слезной жидкости отмечается значимое снижение уровня восстановленной формы глутатиона и существенное падение восстановительного потенциала тиоловой системы. Также было выявлено, что консервант глазных капель БАХ в концентрации 0,02 % вызывает выраженное повреждение окислительных функций митохондрий и значительную лабильзацию лизосомальных мембран тканей роговицы и конъюнктивы, степень которых зависит от концентрации консерванта в инстиляционном растворе [1, 2].

**Целью** настоящей работы было изучить влияние гиалуроната натрия на патохимические процессы переднего отдела глаза при применении глазных капель с консервантом бензалконием хлоридом у пациентов с глаукомой.

## Материал и методы

Клинические исследования были проведены на 61 пациенте и 24 здоровых лицах.

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, были разделены на две группы. Группа сравнения — 25 пациентов с глаукомой, которым инстиллировали Латанопрост с БАХ, основная группа — 36 пациентов, которым дополнительно инстиллировали 0,1 % раствор гиалуроната натрия в течение 6 месяцев.

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), малатдегидрогеназы (МДГ) и кислой фосфатазы (КФ), а также уровень тиоловых и дисульфидных групп определяли с помощью методов спектрофотометрии [6].

Статистическую достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента с помощью пакета SPSS 11.0 [5].

## Результаты и их обсуждение

Данные об активности ферментов — ЛДГ, Г-6-ФДГ, МДГ и КФ в слезной жидкости у больных обеих групп после лечения представлены в таблице 1.

Активность ЛДГ в слезной жидкости в группе сравнения была повышена до  $(7,58 \pm 0,48)$  мкмоль/мин·л<sup>-1</sup> по сравнению с нормой  $(5,92 \pm 0,46)$  мкмоль/мин·л<sup>-1</sup>, что составило 128,0 %. В основной группе больных активность ЛДГ была снижена на 17,5 % по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Активность лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы и кислой фосфатазы в слезной жидкости больных основной и сравниваемой групп

Исследуемые показатели	Стат. показатели	Норма	Группа сравнения	Основная группа
Лактат-дегидрогеназа, мкмоль/мин·л <sup>-1</sup>	M	5,92	7,58	6,25
	m	0,46	0,48	0,36
	p1	—	<0,05	>0,05
	%1	100,0	128,0	105,6
	p2	—	—	<0,05
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, мкмоль/мин·л <sup>-1</sup>	M	10,02	12,15	10,19
	m	0,68	0,72	0,53
	p1	—	<0,05	>0,05
	%1	100,0	121,3	101,7
	p2	—	—	<0,05
Малат-дегидрогеназа, мкмоль/мин·л <sup>-1</sup>	M	45,38	53,64	47,46
	m	2,34	3,08	2,80
	p1	—	<0,05	>0,05
	%1	100,0	118,2	104,6
	p2	—	—	>0,05
Кислая фосфатаза, мккат/л	M	13,86	16,52	14,15
	m	0,62	0,85	0,73
	p1	—	<0,05	>0,05
	%1	100,0	119,2	102,1
	p2	—	—	<0,05
	%2	—	100,0	85,7

Примечание: p<sub>1</sub> — уровень значимости различий по отношению к норме; p<sub>2</sub> — по отношению к группе сравнения.

Активность Г-6-ФДГ у больных основной группы уменьшилась на 16,1 % по отношению к больной группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Активность МДГ в основной группе снизилась на 11,5 % по отношению к группе сравнения.

Активность КФ в слезной жидкости больных основной группы была понижена на 14,3 % по отношению к больной группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Содержание тиоловых групп белков в слезной жидкости больных группы сравнения понизилось до 82,0 %, составляя  $(80,78 \pm 5,02)$  мкмоль/л сравнительно с нормой  $(98,54 \pm 6,20)$  мкмоль/л. В основной группе больных содержание тиоловых групп белков понизилось до 92,2 %, что составило  $(90,87 \pm 5,16)$  мкмоль/л по сравнению с нормой. Таким образом, при применении гиалуроната содержание тиоловых групп белков существенно не изменилось по отношению к группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

В слезной жидкости больных содержание дисульфидных групп белков в группе сравнения повысилось до 128,9 %, что составило  $(34,46 \pm 2,40)$  мкмоль/л по сравнению с нормой  $(26,73 \pm 1,57)$  мкмоль/л. В основной группе больных содержание дисульфидных групп повысилось незначительно, составив  $(27,86 \pm 1,87)$  мкмоль/л. Следовательно, при применении гиалуроната содержание дисульфидных групп снизилось на 19,2 % по отношению к больной группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

В целом, анализ полученных нами результатов при исследовании активности ферментов в слезной жидкости пациентов, получавших дополнительно к капельным препаратам, содержащим БАХ, инстиллиции гиалуроната, отчетливо свидетельствует о его мембраностабилизирующем действии. Так, показатели активности цитозольных, митохондриальных и лизосомальных ферментов в слезной жидкости у пациентов основной группы, получавших гиалуронат, были значимо ниже таковых у пациентов группы сравнения, которые получали глазные капли с БАХ, но без гиалуроната.

В то же время гиалуронат не оказывал выраженного влияния на уровень восстановленного глутатиона в слезе, заметно понижая содержание окисленной формы кофермента. Таким образом, можно полагать, что в механизме благоприятного действия гиалуроната на ткани переднего отдела глаза в условиях применения капель, содержащих консервант БАХ, главную роль играет его прямое антиоксидантное действие на мембраны клеточных и субклеточных структур тканей переднего отдела глаза.

## Выводы

1. Показано, что применение гиалуроната у больных, получавших антиглаукоматозные препараты, содержащие консервант БАХ, в значительной мере предотвращает дестабилизацию мембранных структур тканей переднего отдела глаза. Об этом свидетельству-

ет отчетливое снижение уровня активности соответствующих маркерных ферментов в слезной жидкости.

2. Уровень тиоловых соединений в слезной жидкости при применении гиалуроната у больных, по-

лучавших капли, содержавшие БАХ, значимо не изменяется, что подтверждает прямое мембранотропное защитное влияние гиалуроната от детергирующего влияния консерванта.

### *Литература*

1. **Гайдамака Т. Б.** Влияние бензалкония хлорида на активность окислительно-восстановительных ферментов в тканях переднего отдела глаза / Т. Б. Гайдамака, В. И. Сенишин // Офтальмол. журн. — 2013. — № 5. — С. 62–67.
2. **Гайдамака Т. Б.** Влияние консервантов глазных капель на восстановительный потенциал глутатиона в тканях переднего отдела глаза / Т. Б. Гайдамака, В. И. Сенишин // Офтальмол. журн. — 2012. — № 6. — С. 96–100.
3. **Иванова Н. В.** Консерванты в топической терапии глазных заболеваний: преимущества и недостатки / Н. В. Иванова // Офтальмология. Вост. Европа — 2013. — Т.1. — № 16. — С. 2–7.
4. **Лебедев О. И.** Механизм и результаты действия бензалкония хлорида на ткани глаза / О. И. Лебедев, Е. А. Калижникова, А. Е. Яворский // Русский мед. журн. — 2011. — № 4. — С. 32–37.
5. **Наследов А.** SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. — СПб.: Питер, 2005. — 416 с.
6. Новые методы биохимического анализа. — Изд. Ленинградского универ. — 1991. — 395 с.
7. **Ammar D. A.** Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells / D. A. Ammar, R. J. Noecker, M. Y. Kahook // Adv. Ther. — 2010. — Vol. 27. — P. 1–9.
8. **Ayaki M.** Cytotoxicity of ophthalmic solution with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells / M. Ayaki, S. Yaguchi, A. Iwasawa // Clin. Exp. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 36. — P. 553–559.
9. **Barki W. H.** Effects of topical benzalkonium chloride on corneal epithelium / W. H. Barki, M. Tahir // Biomedica. — 2007. — Vol. 23. — P. 65–70.

*Поступила 23.04.2016*