

Возможность метаболической коррекции патохимических нарушений роговицы при индуцированном кератите у животных с синдромом сухого глаза

Рафалюк С. Я.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,
г. Львов, Украина

Резюме. В работе представлены данные по изучению возможности метаболической коррекции биохимических нарушений в роговице при эндотоксин-индуцированном кератите у животных с синдромом сухого глаза (ССГ). Исследования проводили на кроликах породы Шиншилла. Они включали офтальмологическое наблюдение и определение содержания окисленного и восстановленного глутатиона, активности митохондриальных и лизосомальных ферментов в образцах слезы, роговицы и конъюнктивы с контролем восстановления потенциала глутатионовой системы.

Установлено, что местное применение кверцетина в условиях развития экспериментального кератита (ЭК) на фоне ССГ оказывает выраженное положительное воздействие на степень воспалительной реакции преимущественно в первый период заболевания, способствуя повышению активности малатдегидрогеназы в роговице и конъюнктиве при пониженной активности неседиментируемой формы кислой фосфатазы и восстановлении потенциала глутатионовой системы. Получены данные о возможности коррекции как патохимических нарушений, так и воспалительных проявлений в роговице при ЭК и ССГ.

Ключевые слова: кератит, синдром сухого глаза, глутатион, роговица, конъюнктура, слеза.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день кератиты представляют собой серьезную проблему офтальмологии из-за их широкой распространенности, склонности к хронизации процесса, трудностей в лечении и нередко тяжелых последствий, таких как перфорация роговицы, осложненная катаракта, вторичная глаукома, неврит зрительного нерва, эндофтальмит и др. [1, 5, 12, 14].

Повышение эффективности лечения кератитов и восстановления прозрачности роговицы после перенесенных кератитов является актуальной задачей, так как имеющиеся в арсенале офтальмологов средства консервативной и оперативной терапии часто не позволяют добиться быстрого и прозрачного заживления роговицы [9, 10, 15, 16].

Особой инертностью к терапии отличается заболевание на фоне синдрома сухого глаза (ССГ) [18, 19, 21]. Согласно современным воззрениям патогенез ССГ

является сложным и многофакторным, включающим хроническую воспалительную инфильтрацию слезных желез, а также других поверхностных тканей глаза, нарушение функции нейронов, регулирующих слезную секрецию, а также дисфункции мейбомиевых желез и т. д. К сожалению, четкие механизмы развития ССГ до конца еще не изучены [6, 7]. Экспериментальное исследование данной проблемы на многочисленных моделях показало неоднозначность подходов к их реализации. В частности бензалконий хлорид (БАХ) глазных капель рассматривают как один из реальных факторов риска развития ССГ [7, 11]. Ранее нами было показано, что консервант глазных капель БАХ в концентрации 0,1 % вызывает выраженные повреждения окислительных функций митохондрий, а также приводит к значительной лабильности лизосомальных мембран поверхностных тканей переднего отдела глаза – роговицы конъюнктивы [2]. Было установлено, что в роговице при развитии воспалительного процесса в ней в условиях ССГ отмечается резкое снижение детоксикационного и восстановительного потенциала системы глутатиона [3].

В целом все вышесказанное обуславливает актуальность углубленного поиска эффективных методов коррекции метаболических и функциональных нарушений при кератитах и развитии ССГ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы – изучить возможность метаболической коррекции патохимических нарушений в роговице при эндотоксин-индуцированном кератите у животных с ССГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на кроликах породы Шиншилла весом 2,2–2,9 кг с учетом Международных руководящих принципов для биомедицинских исследований с участием животных, предложенных на Совете международных медицинских научных организаций (2012 г.).

Экспериментальный кератит (ЭК) вызывали интрастромальной инъекцией 50 мкл 0,2%-го раствора эндотоксина – липополисахарида из *Escherichia coli* – K235 на фосфатном буфере [18]. Для моделирования ССГ использовали 0,1%-й раствор БАХ, приготовленный на изотоническом фосфатном буфере (рН 7,3–7,4). Инстилляцию проводили ежедневно (2 раза в день) на протяжении двух недель [14, 21]. Вывод животных из эксперимента осуществляли летальной дозой пентобарбитола натрия (100 мг на кг веса), введенной в маргинальную ушную вену.

Все лабораторные животные были разделены на 3 группы: I группа – контрольная (7 кроликов), II группа – опытная (5 кроликов), животные с кератитом и моделью ССГ, III группа – опытная (8 кроликов), животные с кератитом и моделью ССГ и применением Липофлавона (кверцетин). Все группы были подразделены на три подгруппы по срокам наблюдения: первый срок – 3 суток, второй срок – 7 суток, третий срок – 14 суток. Липофлавон закапывали по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок больного глаза 6–8 раз в сутки. После стихания острого воспалительного процесса закапывали 3–4 раза в сутки до полного излечения.

Оценку состояния роговичной оболочки проводили с помощью Draize-критерия (степень помутнения роговицы, степень отека роговицы, степень инфильтрации роговицы, площадь окрашивания поверхности роговицы флуоресцеином – флуоресцеиновый тест) в баллах по условной шкале:

– отек роговицы (0 – отек роговицы отсутствует, роговица прозрачная на всем протяжении; 1 – локальный отек эпителия роговицы в зоне воспаления; 2 – локальный отек эпителия с переходом на поверхностные слои стромы; 3 – локальный отек в поверхностных средних слоях стромы);

– воспалительная инфильтрация (0 – инфильтрация отсутствует; 1 – точечные единичные (не более трех) субэпителиальные инфильтраты; 2 – точечные множественные (более трех) субэпителиальные инфильтраты; 3 – множественные субэпителиальные инфильтраты размером более 1 мм; 4 – локальная инфильтрация в поверхностных и средних слоях стромы);

– флуоресцеиновый тест (0 – локальное окрашивание отсутствует; 1 – точечное окрашивание роговицы; 2 – площадь окрашивания $< 3 \text{ мм}^2$; 3 – площадь окрашивания $> 3 \text{ мм}^2$);

– помутнение роговицы (0 – отсутствует; 1 – есть);

– локализация воспалительного очага в роговице (1 – центральная; 2 – парацентральная).

В тканях роговицы, конъюнктивы, а также в слезе определяли содержание окисленного, восстановленного глутатиона, а также активность митохондриальных и лизосомальных ферментов с помощью ранее описанных спектрофотометрических микрометодов [5, 9]. Содержание глутатиона выражалось в мкмоль/г ткани или мкмоль/мл жидкости, активность ферментов – в нкат/г ткани или нкат/мл жидкости. Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета SPSS 11.0 [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первый срок наблюдения выраженность отека роговицы у животных с кератитом, ССГ и применением кверцетина была понижена до 78 %, во второй срок снижалась до 67 %, и в третий срок – до 75 % по отношению к группе животных с кератитом и ССГ без препарата ($p < 0,05$).

При изучении полученных данных о степени выраженности воспалительной инфильтрации роговой оболочки у животных с моделированием кератита и сухого глаза и воздействием кверцетина можно отметить, что в первый срок эксперимента изучаемый показатель был понижен до 83 %, во второй срок уменьшился до 68 %, в третий срок – до 80 % сравнительно с группой без воздействия препарата ($p < 0,05$).

Выраженность окрашивания роговицы флуоресцеином в группе животных с экспериментальным кератитом, ССГ и кверцетином в первый срок наблюдения составила 95 % ($p > 0,05$), во второй срок – 73 %, в третий срок – 82 % по отношению к группе животных без воздействия кверцетина ($p < 0,05$).

При определении активности неседиментируемой формы кислой фосфатазы в роговой оболочке у животных с кератитом и ССГ было установлено, что ее показатели

повысились на 25,6 %, что составило $85,97 \pm 6,40$ нкат/г. При применении кверцетина в этих же условиях активность изучаемого фермента составила $72,56 \pm 5,23$ нкат/г, то есть 106,0 % по сравнению с контрольной группой – $68,45 \pm 4,86$ нкат/г.

Таким образом, активность неседиментируемой формы кислой фосфатазы в роговой оболочке в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 15,5 % ниже, чем в группе без действия кверцетина.

При изучении активности седиментируемой формы кислой фосфатазы в роговице экспериментальных животных необходимо указать, что она была понижена после развития кератита и сухого глаза на 26,9 % – $30,97 \pm 2,72$ нкат/г, а в группе с кератитом, ССГ и применением кверцетина активность фермента составила 87,8 % – $37,18 \pm 1,80$ нкат/г по отношению к контролю – $42,35 \pm 3,24$ нкат/г.

Следует отметить, что активность седиментируемой формы кислой фосфатазы в роговой оболочке в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 20,1 % выше, чем в группе, где кверцетин не использовали.

Активность неседиментируемой формы кислой фосфатазы в тканях конъюнктивы в условиях развития ССГ повысилась на 30,7 % ($110,26 \pm 9,60$ нкат/г), а при влиянии кверцетина – на 4,6 % ($88,21 \pm 5,30$ нкат/г) относительно контрольных данных ($84,36 \pm 6,45$ нкат/г). Активность неседиментируемой формы кислой фосфатазы в тканях конъюнктивы в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 20,0 % ниже, чем в группе без применения кверцетина. Активность седиментируемой формы кислой фосфатазы в тканях конъюнктивы экспериментальных животных с кератитом и ССГ снизилась на 31,3 % ($36,90 \pm 2,84$ нкат/г), а в группе «кератит + сухой глаз + кверцетин» на 16,2 % ($45,02 \pm 2,60$ нкат/г) по сравнению с контролем ($53,72 \pm 4,35$ нкат/г). В то же время активность седиментируемой формы кислой фосфатазы в тканях конъюнктивы в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 22,0 % выше, чем в группе, где кверцетин не применяли ($p < 0,05$).

В слезной жидкости активность седиментируемой формы кислой фосфатазы в условиях развития с ЭК и ССГ повысилась на 25,9 % ($9,63 \pm 0,58$ нкат/мл), а в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» – на 2,0 % ($7,80 \pm 0,45$ нкат/мл) по отношению к контрольной группе ($7,65 \pm 0,42$ нкат/мл).

Следовательно, активность седиментируемой формы кислой фосфатазы в слезной жидкости в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 19,0 % ниже, чем в группе без воздействия кверцетина ($p < 0,05$). Активность малатдегидрогеназы в роговой оболочке при моделировании кератита и синдрома сухого глаза понизилась на 28,7 % ($32,34 \pm 2,20$ нкат/г), а при использовании кверцетина в тех же условиях интенсивность фермента уменьшалась на 18,0 % ($37,19 \pm 2,18$ нкат/г) по сравнению с контрольной группой – $45,36 \pm 2,84$ нкат/г ($p < 0,05$).

Из этого следует, что активность малатдегидрогеназы в роговой оболочке в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 15,0 % выше, чем в группе, где кверцетин не применяли. Активность малатдегидрогеназы в тканях конъюнктивы экспериментальных животных после развития кератита и сухого глаза снизилась на 32,8 % ($36,71 \pm 3,42$ нкат/г), а под влиянием кверцетина в аналогичных условиях – на

18,2 % ($44,70 \pm 3,20$ нкат/г) по сравнению с контролем – $54,63 \pm 3,25$ нкат/г ($p < 0,05$). То есть активность малатдегидрогеназы в тканях конъюнктивы в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 21,8 % выше, чем в группе без применения кверцетина.

В слезной жидкости исследуемых животных активность малатдегидрогеназы при ЭК и ССГ повысилась на 28,0 % ($49,35 \pm 3,32$ нкат/мл), а в тех же условиях и при применении кверцетина – на 8,8 % ($41,95 \pm 2,84$ нкат/мл) по отношению к контрольной группе ($38,56 \pm 2,78$ нкат/мл). Отсюда следует, что активность малатдегидрогеназы в слезной жидкости в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 15,0 % ниже, чем в группе, где кверцетин не использовался.

При изучении активности глутаматдегидрогеназы в роговице экспериментальных животных необходимо указать, что она была понижена после моделирования кератита и сухого глаза на 27,5 % ($9,32 \pm 0,78$ нкат/г), а после применения кверцетина в этих же условиях – на 14,7 % ($10,96 \pm 0,70$ нкат/г) по отношению к контролю ($12,85 \pm 0,75$ нкат/г). Следовательно, активность глутаматдегидрогеназы в роговой оболочке в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 17,6 % выше, чем в группе, где кверцетин не применяли.

В тканях конъюнктивы активность глутаматдегидрогеназы при развитии ЭК и ССГ понизилась на 32,2 % ($16,51 \pm 1,40$ нкат/г), а при воздействии кверцетина в тех же условиях – на 18,6 % ($19,83 \pm 1,42$ нкат/г) относительно контрольных данных ($24,36 \pm 1,85$ нкат/г).

Таким образом, активность глутаматдегидрогеназы в тканях конъюнктивы в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 20,1 % выше, чем в группе, где воздействия кверцетина не было.

В слезной жидкости исследуемых животных после моделирования кератита и сухого глаза наблюдалось повышение активности глутаматдегидрогеназы на 26,2 % ($10,78 \pm 0,70$ нкат/мл), а при применении кверцетина в аналогичных условиях – на 5,6 % ($9,02 \pm 0,65$ нкат/мл) по отношению к контрольной группе ($8,54 \pm 0,52$ нкат/мл). Значит, можно заключить, что активность глутаматдегидрогеназы в слезной жидкости в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 16,3 % ниже, чем в группе, где кверцетин не использовался.

В роговой оболочке активность сукцинатдегидрогеназы после развития ЭК и ССГ понизилась на 25,8 % ($17,65 \pm 1,20$ нкат/г), а при использовании кверцетина в тех же условиях – на 12,4 %, составляя $20,84 \pm 1,22$ нкат/г, по сравнению с контрольной группой ($23,78 \pm 1,42$ нкат/г). В то же время активность сукцинатдегидрогеназы в роговой оболочке в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 18,1 % выше, чем в группе, где кверцетин не применяли.

В конъюнктиве наблюдалось понижение активности сукцинатдегидрогеназы в условиях ЭК и ССГ на 30 % ($21,17 \pm 1,53$ нкат/г), а при введении кверцетина – на 16,6 % ($25,23 \pm 1,60$ нкат/г) относительно контрольных данных ($30,24 \pm 1,95$ нкат/г). Из этого следует, что активность сукцинатдегидрогеназы в тканях конъюнктивы в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 19,2 % выше, чем в группе без воздействия кверцетина.

В слезной жидкости исследуемых животных с ЭЖ и ССГ активность сукцинатдегидрогеназы повысилась на 25,8 % ($23,42 \pm 1,34$ нкат/мл), а при кератите, сухом глазе и использовании кверцетина – на 3,0 % ($23,42 \pm 1,34$ нкат/мл) по отношению к контрольной группе ($18,62 \pm 1,24$ нкат/мл). Необходимо указать, что активность сукцинатдегидрогеназы в слезной жидкости в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» была на 18,1 % ниже, чем в группе без применения кверцетина.

Активность цитохромоксидазы в роговой оболочке после развития с ЭЖ и ССГ понизилась на 39,6 % ($58,79 \pm 3,80$ нкат/г), а при использовании кверцетина в тех же условиях – на 29,8 % ($68,31 \pm 4,02$ нкат/г) по сравнению с контрольной группой – $97,32 \pm 6,45$ нкат/г ($p < 0,01$). При этом у животных с ЭЖ и ССГ под воздействием кверцетина активность фермента была выше на 16,2 % по сравнению с группой экспериментальных животных, где кверцетин не применяли.

Активность цитохромоксидазы в тканях конъюнктивы экспериментальных животных с ЭЖ и ССГ снизилась на 46,5 %, составляя $72,60 \pm 5,42$ нкат/г, а после воздействия кверцетина в аналогичных условиях – на 36,8 % ($85,68 \pm 6,14$ нкат/г) по сравнению с контролем – $135,64 \pm 10,14$ нкат/г ($p < 0,01$). Таким образом, при использовании кверцетина у животных с ЭЖ и ССГ активность фермента была выше на 18,0 % сравнительно с животными, не получавшими кверцетин.

В слезной жидкости исследуемых животных активность цитохромоксидазы при развитии с ЭЖ и ССГ повысилась на 57,9 % ($22,68 \pm 1,68$ нкат/мл), а в таких же условиях, но с действием кверцетина – на 20,0 % ($17,23 \pm 1,12$ нкат/мл) по отношению к контрольной группе ($14,36 \pm 1,06$ нкат/мл). При применении кверцетина у животных с кератитом и моделью сухого глаза активность фермента была ниже на 24,0 %, чем в группе без использования кверцетина ($p < 0,05$). Как видно из приведенных данных, содержание восстановленного глутатиона в роговой оболочке после моделирования кератита и сухого глаза понизилась на 45,6 % ($8,60 \pm 0,36$ мкмоль/г), а при использовании кверцетина в аналогичных условиях – на 32,0 % ($10,74 \pm 0,72$ мкмоль/г) по сравнению с контрольной группой – $15,80 \pm 0,65$ мкмоль/г ($p < 0,001$). Из этого следует, что содержание восстановленного глутатиона в роговой оболочке в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» было на 24,8 % выше, чем в группе, где кверцетин не применяли ($p < 0,05$).

В слезной жидкости исследуемых животных с ЭЖ и ССГ уровень восстановленного глутатиона уменьшился на 41,2 % ($64,30 \pm 2,80$ мкмоль/мл), а при воздействии кверцетина у таких же животных – на 24,8 % ($82,19 \pm 4,69$ мкмоль/мл) по отношению к контрольной группе – $109,30 \pm 3,70$ мкмоль/мл ($p < 0,001$). Отсюда следует, что содержание восстановленного глутатиона в слезной жидкости в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» было на 27,8 % выше, чем в группе, где кверцетин не использовался ($p < 0,01$).

При изучении уровня окисленного глутатиона в роговице экспериментальных животных необходимо указать, что он возрастал в условиях ЭЖ и ССГ на 71,7 % ($2,18 \pm 0,10$ мкмоль/г), а после применения кверцетина в тех же условиях – на 52,0 % ($1,93 \pm 0,15$ мкмоль/г) по отношению к контролю – $1,27 \pm 0,09$ мкмоль/г ($p < 0,01$). Следовательно, содержание окисленного глутатиона в роговой оболочке в группе

животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» было на 11,5 % ниже, чем в группе без воздействия кверцетина.

В слезной жидкости исследуемых животных ЭЖ и ССГ наблюдалось повышение уровня окисленного глутатиона на 77,3 % ($57,80 \pm 2,82$ мкмоль/мл). При использовании кверцетина у животных с кератитом и синдромом сухого глаза уровень повысился на 49,6 % ($48,76 \pm 3,35$ мкмоль/мл) по отношению к контрольной группе – $32,60 \pm 1,28$ мкмоль/мл ($p < 0,001$). Значит, можно заключить, что содержание окисленного глутатиона в слезной жидкости в группе животных «кератит + сухой глаз + кверцетин» было на 15,6 % ниже, чем в группе без кверцетина.

В целом анализ полученных нами клинико-биохимических исследований выявил возможность коррекции патохимических нарушений в роговице при экспериментальном кератите у животных с ССГ, а также способ понизить степень воспалительного процесса при кератите в этих же условиях.

ВЫВОДЫ

1. Применение кверцетина в условиях развития кератита у животных с моделью сухого глаза оказывает выраженное положительное воздействие на степень воспалительных признаков в роговице, что наиболее выражено во второй период наблюдения (48 часов).

2. Инстилляцией кверцетина уменьшили степень патохимических нарушений в тканях переднего отдела глаза у животных с синдромом сухого глаза и эндотоксин-индуцируемым кератитом. Так, в роговой оболочке и конъюнктиве активность малатдегидрогеназы была выше на 15,1 и 21,8 %, а активность неседиментируемой формы кислой фосфатазы понижалась на 15,6 и 20,0 % соответственно по сравнению с группой, где кверцетин не применяли.

3. Восстановительный потенциал глутатионовой системы, нарушенный при развитии воспалительного процесса в роговице у животных с синдромом сухого глаза в значительной степени удастся корректировать с помощью биофлавоноида – кверцетина (уровень восстановленного глутатиона в роговице был выше на 24,8 %, а в слезе – на 27,8 % относительно группы животных без применения изучаемого препарата).

Можливість метаболічної корекції патологічних порушень рогівки за індукованого кератиту у тварин із синдромом сухого ока

Рафалюк С. Я.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Резюме. У роботі представлено дані з вивчення можливості метаболічної корекції біохімічних порушень у рогівці за ендотоксин-індукованого кератиту у тварин із синдромом сухого ока (ССО). Дослідження проводили на кролях породи Шин-

шила. Вони склалися з офтальмологічного спостереження та визначення вмісту окисленого та відновленого глутатіону, активності мітохондріальних і лізосомальних ферментів у зразках сльози, рогівки та кон'юнктиви з контролем відновлення потенціалу глутатіонової системи.

Визначено, що місцеве застосування кверцетину в умовах розвитку експериментального кератиту (ЕК) на тлі ССО позитивно впливає на ступінь запальної реакції переважно в перший період захворювання, сприяючи підвищенню активності малатдегідрогенази в рогівці та кон'юнктиві за зниженої активності неседиментувальної форми кислої фосфатази та відновлення потенціалу глутатіонової системи. Отримано дані щодо можливості корекції як патохімічних порушень, так і запальних проявів у рогівці за ЕК і ССО.

Ключові слова: кератит, синдром сухого ока, глутатіон, рогівка, кон'юнктива, сльоза.

The possibility of metabolic correction of pathological disorders in induced keratitis in animals with dry eye syndrome

Rafalyuk S. Y.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

SUMMARY

Introduction. Keratitis in patients with dry eye syndrome is well-known and not easy problem in ophthalmology.

Purpose. To explore the possibility of correction of metabolic disorders in the cornea during endotoxin-induced keratitis (EK) in animals with dry eye syndrome (DES).

Methods. Experiments were provided on Chinchilla rabbits, which were divided into 3 groups according to the tasks.

Results. The use of Lipoflavon (quercetin) under development of EK in animals with DES has a strong positive effect on the degree of inflammatory signs in the cornea, which were most pronounced during the second period of observation (48 hours). Instillation of quercetin reduced the degree of pathochemical violations in the anterior segment of the eye with tissue in animals with dry eye syndrome, and endotoxin-induced keratitis: the reduction of potential of the glutathione system, abnormal inflammatory process in the development of EK in animals with DES are largely unable to adjust without bioflavonoid – quercetin.

Conclusion. The clinical and experimental data revealed that the use of Lipoflavon (quercetin) result in correction of violations of pathochemical sings of EK with DES.

Keywords: keratitis, dry eye syndrome, glutathione, cornea, conjunctiva, tears.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анина Е. И. Распространенность заболеваний роговой оболочки глаза у населения Украины / Е. И. Анина // Тези доповідей II Міжнародної наукової конференції офтальмологів Причорномор'я. – Одеса, 2004. – С. 14.

-
2. Гайдамака Т. Б. Влияние консерванта глазных капель бензалкония хлорида на состояние лизосомальных мембран тканей переднего отдела глаза / Т. Б. Гайдамака, В. И. Сенишин, С. Я. Рафалюк // *Офтальмология. Восточная Европа*. – 2014. – № 24. – С. 86–90.
 3. Гайдамака Т. Б. Влияние эндотоксининдуцируемого кератита на восстановительный потенциал глутатиона в роговице у животных с экспериментальным синдромом сухого глаза / Т. Б. Гайдамака, С. Я. Рафалюк // *Офтальмологический журнал*. – 2014. – № 6. – С. 54–57.
 4. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.
 5. Петруня А. М. Изучение обменных процессов в роговице при экспериментальном кератите и конъюнктивите / А. М. Петруня, М. А. Кутайни // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. – 2012. – № 3. – С. 45–48.
 6. Сенишин В. И. Влияние консерванта глазных капель бензалкония хлорида на состояние митохондриальных ферментов тканей переднего отдела глаза / В. И. Сенишин, С. Я. Рафалюк // *Офтальмологический журнал*. – 2014. – № 4. – С. 80–87.
 7. Barki W. H., Tahir M. Effects of topical benzalkonium chloride on corneal epithelium. *Biomedica*. 2007; (23): 65–70.
 8. Bergmeyer H. U. *Methoden der Enzymatischen Analyse*. Weinheim: Verlag Chemie, 1986, pp. 2198–2203.
 9. Bourcier T., Thomas F., Borderie V. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *British Journal of Ophthalmology*. 2003; (87): 834–838.
 10. Hazlett L. D. Role of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of keratitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2005; (13): 133–138.
 11. Kim J. R., Oh T. H., Kim H. S. Effect of benzalkonium chloride on the ocular surface of the rabbit. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2011; (55): 283–293.
 12. Limberg M. B. A review of bacterial keratitis and bacterial conjunctivitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1991; (112): 2–9.
 13. Lin Z., Liu X., Zhou T. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride. *Molecular Vision*. 2011; (17): 257–264.
 14. Norina T. J., Raihan S., Bakiah S. Microbial keratitis: aetiological diagnosis and clinical features in patients admitted to hospital universitissains Malaysia. *Singapore Medical Journal*. 2008; (49): 67–71.
 15. Schultz C. L., Morck D. W., McKay S. G. Lipopolysaccharide induced acute red eye and corneal ulcers. *Experimental Eye Research*. 1997; (64): 3–9.
 16. Schultz C. L., Buret A. G., Olson M. E. Lipopolysaccharide entry in the damaged cornea and specific uptake by polymorphonuclear neutrophils. *Infection and Immunity*. 2000; (68): 1731–1734.
 17. Trinkaus-Randall V., Leibowitz H. M., Ryan W. J. Quantification of stromal destruction in the inflamed cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1991; (32): 603–609.
 18. Trocme S., Hwang L. J., Bean G. W. The role of benzalkonium chloride in the occurrence of punctate keratitis: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010; (44): 1914–1921.
 19. Wilson S. E., Netto M., Ambrosio R. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2003; (136): 530–536.
 20. Xiong C., Chen D., Liu J. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008; (49): 1850–1856.
 21. Yuan X., Wilhelmus K. R., Matoba A. Y. Pathogenesis and outcome of paecilomyces keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2009; (147): 691–696.

REFERENCES

1. Anyna E. Prevalence of diseases of the cornea of the population of Ukraine. *Proceedings of the II Mizhnarodna naukova konferentsiia oftalmolohiv Prychornomoria*. Odessa, 2004, p. 14 (in Russian).
2. Gaydamak T. B., Senishin V. I., Rafalyuk S. Y. Influence eye drops preservative benzalkonium

- chloride on the state of the lysosomal membrane tissue anterior eye. *Oftalmologiya. Vostochnaya Yevropa* [Ophthalmology. Eastern Europe]. 2014; (24): 86–90 (in Russian).
3. Gaydamak T. B., Rafalyuk S. Y. Influence endotoksinindutsiruemogo keratitis in the glutathione redox potential in the cornea in animals with experimental dry eye syndrome. *Oftalmologicheskij zhurnal* [Journal of Ophthalmology]. 2014; (6): 54–57 (in Russian).
 4. Nasledov A. *SPSS computer data analysis in psychology and social sciences*. Saint Petersburg, Piter, 2005, 416 p. (in Russian).
 5. Petrunya A. M., Kutayni M. A. The study of metabolic processes in the cornea under experimental keratitis and conjunctivitis. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii* [Problems of Medical Genetics and Clinical Immunology]. 2012; (3): 45–48 (in Russian).
 6. Senishin V. I., Rafalyuk S. Y. Influence eye drops preservative benzalkonium chloride on the state of mitochondrial enzymes tissue anterior eye. *Oftalmologicheskij zhurnal* [Journal of Ophthalmology]. 2014; (4): 80–87 (in Russian).
 7. Barki W. H., Tahir M. Effects of topical benzalkonium chloride on corneal epithelium. *Biomedica*. 2007; (23): 65–70.
 8. Bergmeyer H. U. *Methoden der Enzymatischen Analyse*. Weinheim: Verlag Chemie, 1986, pp. 2198–2203.
 9. Bourcier T., Thomas F., Borderie V. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *British Journal of Ophthalmology*. 2003; (87): 834–838.
 10. Hazlett L. D. Role of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of keratitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2005; (13): 133–138.
 11. Kim J. R., Oh T. H., Kim H. S. Effect of benzalkonium chloride on the ocular surface of the rabbit. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2011; (55): 283–293.
 12. Limberg M. B. A review of bacterial keratitis and bacterial conjunctivitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1991; (112): 2–9.
 13. Lin Z., Liu X., Zhou T. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride. *Molecular Vision*. 2011; (17): 257–264.
 14. Norina T. J., Raihan S., Bakiah S. Microbial keratitis: aetiological diagnosis and clinical features in patients admitted to hospital universitissains Malaysia. *Singapore Medical Journal*. 2008; (49): 67–71.
 15. Schultz C. L., Morck D. W., McKay S. G. Lipopolysaccharide induced acute red eye and corneal ulcers. *Experimental Eye Research*. 1997; (64): 3–9.
 16. Schultz C. L., Buret A. G., Olson M. E. Lipopolysaccharide entry in the damaged cornea and specific uptake by polymorphonuclear neutrophils. *Infection and Immunity*. 2000; (68): 1731–1734.
 17. Trinkaus-Randall V., Leibowitz H. M., Ryan W. J. Quantification of stromal destruction in the inflamed cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1991; (32): 603–609.
 18. Trocme S., Hwang L. J., Bean G. W. The role of benzalkonium chloride in the occurrence of punctate keratitis: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010; (44): 1914–1921.
 19. Wilson S. E., Netto M., Ambrosio R. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2003; (136): 530–536.
 20. Xiong C., Chen D., Liu J. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008; (49): 1850–1856.
 21. Yuan X., Wilhelmus K. R., Matoba A. Y. Pathogenesis and outcome of paecilomyces keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2009; (147): 691–696.

Рецензент: Marchenko L., Dr. Med. Sc., Prof.
Стаття надійшла в редакцію 02.06.2015 р.