

УДК 615.713–003.821–056.7

Гайдамака Т. Б.¹, Рафалюк С. Я.²

¹ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова Национальной академии медицинских наук Украины», г. Одесса, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Влияние Липофлавона на активность окислительно-восстановительных ферментов в слезной жидкости при кератите у больных с синдромом сухого глаза

Резюме. Исследования были проведены на пациентах с синдромом сухого глаза и кератитом, у которых изучали влияние Липофлавона на активность окислительно-восстановительных ферментов в слезной жидкости. Полученные результаты показали, что природный антиоксидант – биофлавоноид кверцетин, который содержится в препарате Липофлавон, в значительной степени снижает дестабилизирующее влияние синдрома сухого глаза на эпителий роговицы, что было особенно выражено при герпетическом кератите.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, герпетический кератит, лактатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, слеза.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире проблема синдрома сухого глаза (ССГ) является достаточно актуальной и значимой в офтальмологии. Отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости ССГ. В 1980 г. заболеваемость составляла 30 % от числа больных, впервые обратившихся к офтальмологу. В последние же годы этим заболеванием страдает уже каждый второй пациент. При этом в возрасте до 40 лет ССГ выявлен у 12 % больных офтальмологического профиля, у пациентов старше 50 лет – более чем у 67 % [1–4, 8, 15].

Синдром сухого глаза – это полиэтиологическое заболевание слезного аппарата и поверхности глаза. Оно характеризуется ощущением дискомфорта, нарушением остроты зрения, расстройствами стабильности слезной пленки, повышением осмолярности слезной пленки и воспалительными изменениями глазной поверхности и может проявляться в различных формах в зависимости от этиологии и патогенеза возникновения [6, 10, 11, 14, 16, 17].

Особое внимание офтальмологов к проблеме ССГ вызвано не только ее распространенностью, но и повышенной частотой тяжелых инфекционных воспалительных процессов роговицы (кератит, язвы и другие) в группе пациентов с данной патологией [9, 13].

Роговица, являясь передним прозрачным отделом наружной капсулы глазного яблока, подвержена воздействию всех неблагоприятных факторов внешней среды. Особенности строения и метаболизма роговицы объясняют ее быстрое вовлечение в патологический процесс и специфику его течения [18].

Необходимо отметить, что патогенетические аспекты ССГ и его взаимосвязи с поверхностными тканями органа зрения в значительной мере изучены и продолжают интенсивно исследоваться. Однако патогенное влияние ССГ на ткани роговицы менее изучено.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящей работы – изучение влияния биофлавоноида кверцетина (Липофлавона) на активность окислительно-восстановительных ферментов в слезной жидкости при кератите у больных с ССГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-биохимические исследования были проведены на 84 пациентах с ССГ и кератитом. Пациенты, принимающие участие в исследовании, были разделены на 4 группы: первая – пациенты с ССГ (30 больных), вторая – пациенты с герпетическим кератитом (17 больных), третья – пациенты с герпетическим кератитом и ССГ (23 больных), четвертая – пациенты с герпетическим кератитом и ССГ с применением Липофлавона (14 больных).

Все пациенты с герпетическим кератитом получали в качестве противовирусной терапии препарат Вирган. Из антибактериальных препаратов применяли на выбор препараты Офтаквикс, Цилоксан, Флоксал или Тобрекс. Для улучшения регенерации роговицы пациенты получали препарат Корнерегель. В лечении также применяли нестероидные противовоспалительные препараты, а именно Индоколлир и антиоксидантный препарат Тиотриазолин. Для уменьшения симптомов ССГ все пациенты применяли на выбор инстилляцию капель искусственной слезы – Систейн, Оксиал либо Гипромелоза. Пациенты четвертой группы дополнительно к традиционной терапии применяли антиоксидантный препарат Липофлавон.

В слезной жидкости больных активность лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы определяли с помощью ранее описанных спектрофотометрических методов [12]. Активность ферментов выражалась в $\text{мкмоль/мин} \times \text{л}^{-1}$. Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета SPSS 11.0 [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные об активности лактатдегидрогеназы в слезной жидкости у больных с кератитом и ССГ до и после лечения приведены в таблице 1.

Изучая активность лактатдегидрогеназы в слезной жидкости больных ССГ, следует указать, что после лечения исследуемый показатель снизился на 50,7 %, что составило $25,34 \pm 1,70 \text{ мкмоль/мин} \times \text{л}^{-1}$ по сравнению с данными до лечения – $51,40 \pm 3,18 \text{ мкмоль/мин} \times \text{л}^{-1}$. У больных с кератитом активность лактатдегидрогеназы после лечения снизилась на 41,7 %, что составило $37,45 \pm 2,06 \text{ мкмоль/мин} \times \text{л}^{-1}$

сравнительно с данными до лечения – $64,23 \pm 4,35$ мкмоль/мин \times л⁻¹. Наличие кератита и ССГ снижало активность лактатдегидрогеназы в слезной жидкости больных после лечения на 34,8 %, то есть $55,72 \pm 3,68$ мкмоль/мин \times л⁻¹ по отношению к данным до лечения – $85,46 \pm 26,30$ мкмоль/мин \times л⁻¹.

Таблица 1

Активность лактатдегидрогеназы в слезной жидкости у больных с кератитом и ССГ до и после лечения (мкмоль/мин \times л⁻¹)

Группа пациентов	Статистические показатели	До лечения	После лечения
ССГ	n	30	30
	M	51,40	25,34
	m	3,18	1,70
	p	–	< 0,001
	%	100,0	49,3
Кератит	n	17	17
	M	64,23	37,45
	m	4,35	2,06
	p	–	< 0,001
	%	100,0	58,3
Кератит + ССГ	n	23	23
	M	85,46	55,72
	m	6,30	3,68
	p	–	< 0,001
	%	100,0	65,2
Липофлавон	n	14	14
	M	90,54	38,73
	m	5,76	2,13
	p	–	< 0,001
	%	100,0	42,8

Примечание. p – уровень значимости различий данных до и после лечения, рассчитанный с помощью парного t-критерия.

При применении Липофлавона у больных с кератитом и ССГ наблюдалось понижение активности лактатдегидрогеназы в слезной жидкости на 57,2 %, что соответствовало $38,73 \pm 2,13$ мкмоль/мин \times л⁻¹ по отношению к данным до лечения – $90,54 \pm 5,76$ мкмоль/мин \times л⁻¹. Данные об активности малатдегидрогеназы в слезной жидкости у больных с кератитом и ССГ до и после лечения поданы в таблице 2.

Таблица 2

Активность малатдегидрогеназы в слезной жидкости у больных с кератитом и ССГ до и после лечения (мкмоль/мин \times л⁻¹)

Группа пациентов	Статистические показатели	До лечения	После лечения
ССГ	n	30	30
	M	62,25	36,23
	m	4,10	1,94
	p	–	< 0,001
	%	100,0	58,2
Кератит	n	17	17
	M	79,54	53,92
	m	4,87	3,67
	p	–	< 0,001
	%	100,0	67,8
Кератит + ССГ	n	23	23
	M	109,23	80,39
	m	7,26	6,07
	p	–	< 0,01
	%	100,0	73,6
Липофлавон	n	14	14
	M	102,40	60,45
	m	6,52	5,12
	p	–	< 0,001
	%	100,0	59,0

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что активность малатдегидрогеназы в слезной жидкости больных ССГ после лечения снизилась на 41,8 %, что составило $36,23 \pm 1,94$ мкмоль/мин \times л⁻¹ по сравнению с данными до лечения – $62,25 \pm 4,10$ мкмоль/мин \times л⁻¹. У больных с кератитом активность малатдегидрогеназы после лечения снизилась на 32,2 %, что составило $53,92 \pm 3,67$ мкмоль/мин \times л⁻¹ сравнительно с данными до лечения – $79,54 \pm 4,87$ мкмоль/мин \times л⁻¹. При развитии кератита и ССГ активность малатдегидрогеназы в слезной жидкости больных после лечения снижалась на 26,4 %, то есть $80,39 \pm 6,07$ мкмоль/мин \times л⁻¹ по отношению к данным до лечения – $109,23 \pm 7,26$ мкмоль/мин \times л⁻¹. В условиях применения Липофлавона у больных с кератитом и ССГ активность малатдегидрогеназы в слезной жидкости понижалась на 41,0 %, что составляло $60,45 \pm 5,12$ мкмоль/мин \times л⁻¹ по отношению к данным до лечения – $102,40 \pm 6,52$ мкмоль/мин \times л⁻¹.

Общий анализ представленных данных свидетельствует о том, что развитие кератита у больных с ССГ приводит к более резким патохимическим изменениям в слезной жидкости, выражающимся в достоверно более высоком понижении активности лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы по сравнению с пациентами с керати-

том, у которых не было ССГ. Результаты клинико-биохимических исследований, представленных в работе, в определенной степени подтверждают данные наших экспериментальных исследований о влиянии ССГ на состояние клеточных и внутриклеточных мембранных структур роговичного эпителия [7]. В целом экспериментальные и клинико-биохимические исследования раскрывают важное звено патогенного действия ССГ на гомеостаз роговой оболочки, что особенно отчетливо проявляется при развитии в ней воспалительного процесса.

Препарат Липофлавон оказывает благоприятное воздействие: уменьшает степень нарушений биохимических показателей в слезной жидкости у больных с кератитом при наличии ССГ. Таким образом, наши исследования доказали, что природный антиоксидант – биофлавоноид кверцетин, который содержится в препарате Липофлавон, значительно снижает дестабилизирующее влияние ССГ на эпителий роговицы, что было особенно выражено при герпетическом кератите. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости обязательного включения препарата Липофлавон в комплекс лечения больных герпетическим кератитом в сочетании с ССГ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ССГ выявлено отчетливое повреждение клеточных и субклеточных структур роговичного эпителия, что подтверждается понижением активности цитозольного фермента (лактатдегидрогеназы) на 50,7 % и митохондриального (малатдегидрогеназы) – на 41,8 % в слезной жидкости пациентов.

2. Развитие кератита у больных с ССГ вызывает более выраженное деструктивное действие на клеточные и субклеточные мембраны роговичного эпителия. Активность маркерных ферментов лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в слезной жидкости в этих условиях значимо понижалась у больных с кератитом и ССГ по сравнению с пациентами, у которых кератит развивался без ССГ.

3. Установлено, что Липофлавон в заметной степени снижает негативное мембранотропное влияние ССГ на роговичный эпителий, что отчетливо выражено при сочетании этого синдрома с герпетическим кератитом.

Гайдамака Т. Б.¹, Рафалюк С. Я.²

¹ГУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова Національної академії медичних наук України», м. Одеса, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Вплив Ліпофлауону на активність окисно-відновних ферментів у слізній рідині за кератиту у хворих із синдромом сухого ока

Резюме. Дослідження були проведені на пацієнтах із синдромом сухого ока та кератитом, у яких вивчали вплив Ліпофлауону на активність окисно-відновних ферментів у слізній рідині. Отримані результати показали, що природний анти-

оксидант – біофлавоноїд кверцетин, що міститься в препараті Ліпофлавіон, значною мірою знижує вплив дестабілізації синдрому сухого ока на епітелій рогівки, що було особливо актуальним за герпетичного кератиту.

Ключові слова: синдром сухого ока, герпетичний кератит, лактатдегідрогеназа, малатдегідрогеназа, сльоза.

Gaydamaka T. B.¹, Rafalyuk S. Ya.²

¹GI “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Influence of Lipoflavon on redox enzymes in the tear fluid of patients with keratitis and dry eye syndrome

SUMMARY

Introduction. In today’s world the problem of the syndrome of dry eye is quite relevant and meaningful in ophthalmology.

Purpose. The aim is to study the influence of Lipoflavon redox enzymes in the tear fluid of patients with keratitis and dry eye syndrome.

Methods. Clinical and biochemical studies have been conducted on 84 patients with dry eye syndrome and keratitis. Patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with dry eye syndrome (30 patients), group 2 – patients with herpetic keratitis (17 patients), group 3 – patients with herpetic keratitis and dry eye syndrome (23 patients), group 4 – patients with herpetic keratitis and dry eye syndrome, which use of Lipoflavon (14 patients). In the tear fluid of patients was measured activity of lactate dehydrogenase and malate dehydrogenase.

Results. Overall analysis of the data suggests that the development of keratitis, patients with dry eye syndrome leads to sharper pathochemical changes in the tear fluid, expressed in significantly higher decrease in the activity of lactate dehydrogenase and malate dehydrogenase as compared with patients with keratitis, which did not have dry eye syndrome. Lipoflavon has a beneficial effect – it reduces the degree of impairment of biochemical parameters in the tear fluid of patients with keratitis in the presence of dry eye syndrome.

Conclusions. Patients with dry eye syndrome revealed a clear damage to cellular and subcellular structures of the corneal epithelium, as evidenced by a decrease in activity of the cytosolic enzyme (lactate dehydrogenase) – by 50.7 % and mitochondrial (malate dehydrogenase) – by 41.8 % in the tear fluid of patients. The activity of lactate dehydrogenase and malate dehydrogenase in the tear fluid in the development of keratitis, patients with dry eye syndrome was significantly decreased as compared to the patients who developed keratitis without dry eye syndrome. It was established that Lipoflavon appreciably reduces the negative membranotropic impact of dry eye syndrome in the corneal epithelium, which is clearly expressed when keratitis in patients with dry eye syndrome.

Keywords: dry eye syndrome, keratitis, cornea, lacrimal fluid, lactate dehydrogenase, malate dehydrogenase.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бржеский В. В. Синдром сухого глаза / В. В. Бржеский, Е. Е. Сомов. – СПб. : Аполлон, 1998. – 96 с.
2. Бржеский В. В. Тактика медикаментозной терапии больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза» / В. В. Бржеский // Клиническая офтальмология. – 2008. – № 1. – С. 4–6.
3. Гайдамака Т. Б. Влияние консерванта глазных капель бензалкония хлорида на патохимические показатели в слезной жидкости пациентов / Т. Б. Гайдамака, В. И. Сенишин // Офтальмологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 52–56.
4. Дрожжина Г. И. Современные методы лечения синдрома сухого глаза / Г. И. Дрожжина // Офтальмологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 89–95.
5. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.
6. Петрович Ю. А. Биохимия слезы и ее изменения при патологии / Ю. А. Петрович, Н. А. Терехина // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 36. – С. 13–18.
7. Рафалюк С. Я. Возможность метаболической коррекции патохимических нарушений роговицы при индуцированном кератите у животных с синдромом сухого глаза / С. Я. Рафалюк // Офтальмология. – 2015. – № 2. – С. 211–220.
8. Скрипник Р. Л. Новое в лечении синдрома сухого глаза / Р. Л. Скрипник, И. Д. Скрипниченко // Український медичний часопис. – 2011. – Т. 1. – № 81. – С. 79–80.
9. Терехина Н. А. Прогнозирование рецидивов кератита с помощью определения активности дегидрогеназ слезной жидкости / Н. А. Терехина, Ю. А. Петрович, Н. Г. Гольдфельд // Офтальмологический журнал. – 1988. – № 5. – С. 42–44.
10. Baudouin C. The pathology of dry eye / C. Baudouin // Survey of Ophthalmology. – 2001. – Vol. 45. – P. 211–220.
11. Begley C. G. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity / C. G. Begley, R. L. Chalmers, L. Abetz // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2003. – Vol. 44. – P. 4753–4761.
12. Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse / H. U. Bergmeyer. – Berlin, 1986. – P. 2198–2203.
13. Bourcier T. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases / T. Bourcier, F. Thomas, V. Borderie // British Journal of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 87. – P. 834–838.
14. Bourcier T. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye / T. Bourcier, V. Borderie // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2005. – Vol. 46. – P. 2341–2345.
15. Gayton J. L. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease / J. L. Gayton // Clinical Ophthalmology. – 2009. – Vol. 3. – P. 405–412.
16. Javadi M. A. Dry eye syndrome / M. A. Javadi, S. Feizi // Journal of Ophthalmic and Vision Research. – 2011. – Vol. 6. – P. 192–198.
17. Johnson M. E. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome / M. E. Johnson, P. J. Murphy // Progress in Retinal and Eye Research. – 2004. – Vol. 23. – P. 449–474.
18. Wilson S. E. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease / S. E. Wilson, M. Netto, R. Ambrosio // American Journal of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 136. – P. 530–536.

REFERENCES

1. Brzhesky V. V., Somov E. E. *Dry eye syndrome*. Saint Petersburg: Apollo, 1998, 96 p. (in Russian).
2. Brzhesky V. V. Tactics of medical treatment of patients with different clinical forms of “dry eye” syndrome. *Klinicheskaya oftalmologiya* [Clinical ophthalmology]. 2008; (1): 4–6 (in Russian).

-
3. Gaydamaka T. B., Senishin V. I. Effect of eye drops preservative benzalkonium chloride on pathochemical indicators in the tear fluid of patients. *Oftalmologicheskii zhurnal* [Journal of ophthalmology]. 2014; (3): 52–56 (in Russian).
 4. Drozhzhina G. I. Modern methods of treatment of dry eye syndrome. *Oftalmologicheskii zhurnal* [Journal of ophthalmology]. 2013; (5): 89–95 (in Russian).
 5. Nasledov A. *SPSS computer data analysis in psychology and social sciences*. Saint Petersburg: Piter, 2005, 416 p. (in Russian).
 6. Petrovich Y. A., Terekhina N. A. Biochemistry tears and changes in pathology. *Voprosy meditsinskoy khimii* [Problems of medical chemistry]. 1990; (36): 13–18 (in Russian).
 7. Rafalyuk S. Y. Possibility of correction of metabolic disorders pathochemical corneal keratitis induced in animals with dry eye syndrome. *Oftalmologiya* [Ophthalmology]. 2015; (2): 211–220 (in Russian).
 8. Skrypnyk R. L., Skripnichenko I. D. New in the treatment of dry eye syndrome. *Ukrainskiy medichniy chasopis* [Ukrainian medical journal]. 2011; (81): 79–80 (in Russian).
 9. Terekhina N. A., Petrovich Y. A., Goldfeld N. G. Prediction keratitis recurrence by determining the dehydrogenase activity of tear fluid. *Oftalmologicheskii zhurnal* [Journal of ophthalmology]. 1988; (5): 42–44 (in Russian).
 10. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Survey of Ophthalmology*. 2001; (45): 211–220.
 11. Begley C. G., Chalmers R. L., Abetz L. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003; (44): 4753–4761.
 12. Bergmeyer H. U. (ed). *Methoden der enzymatischen Analyse*. Berlin, 1986, pp. 2198–2203.
 13. 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.
 14. Bourcier T., Borderie V. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005; (46): 2341–2345.
 15. Gayton J. L. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*. 2009; (3): 405–412.
 16. Javadi M. A., Feizi S. Dry eye syndrome. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2011; (6): 192–198.
 17. Johnson M. E., Murphy P. J. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2004; (23): 449–474.
 18. 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.

Стаття надійшла в редакцію 04.02.2016 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 22.02.2016 р.