

поширеності хвороб ока серед опромінених in utero в результаті Чорнобильської катастрофи.

**Ключові слова:** орган зору, діти, опромінені in utero, Чорнобильська катастрофа.

#### Резюме

**Федирко П.А., Бабенко Т.Ф., Доричевская Р.Е.** *Облученные in utero в результате чернобыльской катастрофы: распространенность и относительные риски болезней глаза.*

В результате обследования 1088 детей - 465 облученных in utero детей и 623 детей контрольной группы - обнаружено достоверное увеличение распространенности болезней глаза облученных антенатально в результате Чернобыльской катастрофы.

**Ключевые слова:** орган зрения, дети, облученные in utero, Чернобыльская катастрофа.

#### Summary

**Fedirko P., Babenko T., Dorichevskaya R.** *Radiation-exposed in utero as result of chornobyl catastrophe: prevalence and relative risks of eye illnesses.*

As a result of inspection 1088 children - 465 children, radiation-exposed in utero, and 623 children of control group - reliable increase of eye illnesses prevalence in in utero radiation-exposed is discovered.

**Key words:** eye, radiation-exposed in utero, Chornobyl catastrophe.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. А.М. Сергієнко

УДК 617.7-007.681-036:617.721.6-002-056.3:612-085.1

## ВЛИЯНИЕ ЛИПОФЛАВОНА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ УВЕИТОМ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Хелифи Аmani**

*ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины" (Одесса)*

### Вступление

В структуре глазных заболеваний, ведущих к слепоте, инвалидизации, нарушающей качество жизни, главенствующая роль принадлежит первичной глаукоме. За последние 20 лет инвалидность по глаукоме увеличилась с 6,2 до 40,2 %, что обуславливает не только медицинскую, но и социальную актуальность проблемы [1].

В последние годы появились доказательства роли свободно-радикальных процессов и, в частности, активных форм кислорода в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. По всей вероятности, роль свободно-радикальных соединений кислорода особо значима при глаукоматозном поражении тканей глаза. Однако до последнего времени основное внимание при изучении патогенеза первичной открытоугольной глаукомы уделялось продуктам перекисного окисления липидов в камерной влаге и дренажной системе. Так, в ряде экспериментальных и клинических исследований показано изменение содержания продуктов липопероксидации и антиокислительных ферментов в трабекулярном аппарате и крови больных первичной открытоугольной глаукомой [5,6,11,13,15].

В то же время основными пусковыми факторами развития реакций пероксидации являются активные формы кислорода, которые способны вызывать повреждения не только липидов, но и всех компонентов клетки (белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, мембран), что может играть важную роль в патогенезе этого заболевания [2,12,14].

Особый интерес при этом представляют воспалительные заболевания органа зрения, в частности, увеиты, сопровождающиеся проявлениями оксидативного стресса, вследствие повышения генерации свободных радикалов [3,9]. Трудности в лечении глаукомы состоят в том, что, с одной стороны, современная офтальмология имеет в своем арсенале большой выбор лекарственных препаратов, методик консервативного и хирургического лечения, а с другой - не всегда данные мероприятия оказываются в достаточной степени эффективными [6].

Значительный интерес в лечении заболеваний глаз представляют липофлавоны и ацетилцистеин.

Липофлавоны обладают противовоспалительным, ранозаживляющим, ангиопротекторным действием. В литературе имеются данные о том, что липофлавоны применяются в офтальмологии при такой патологии, как ранения роговицы, кератиты, в послеоперационном периоде после экстракции катаракты, при непролиферативной диабетической ретинопатии [4].

Ацетилцистеин - производное аминокислоты цистеина. Ацетилцистеин препятствует окислительному повреждению тканей и оказывает антиоксидантное действие. В литературе ацетилцистеин рассматривается как одно из самых распространенных и универсальных антиоксидантных средств [8].

Цель данной работы заключалась в изучении влияния липофлавонов и ацетилцистеина на процессы перекисного окисления липидов у больных увеитом с гипертензией.

#### Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на 89 пациентах. Из них - 26 больных (26 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой II В, у которых внутриглазное давление колебалось в пределах 25-30 мм рт. ст. под инстилляциями антиглаукоматозных препаратов; у 24 больных (24 глаза) - с хроническим увеитом, внутриглазное давление было в пределах нормы. У 39 больных (39 глаз) - с увеитом и гипертензией, внутриглазное давление было в пределах 29-33 мм рт. ст., из них 18 больных получали стандартную противовоспалительную терапию, у 21 больного на фоне аналогичной терапии дополнительно применялись инстилляции липофлавонов и ацетилцистеина.

Инстилляции липофлавонов производили 5 раз в сутки, а ацетилцистеин - по 600 мг 2 раза в день.

Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов определяли в слезе больных.

Принцип метода определения содержания малонового диальдегида состоит в том, что при температуре 100°C в кислой среде малоновый диальдегид реагирует с 2-тиобарбитуровой кислотой, образуя окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при длине волны 532 нм.

К исследуемой жидкости объемом 0,1 мл приливали 3 мл 1 % ортофосфорной кислоты (рН 2,0), 1 мл 0,6 % раствора тиобарбитуровой кислоты и 0,1 мл 0,28 % раствора сернокислого железа. Пробирки помещали в кипящую водяную баню на 60 мин. Затем пробирки охлаждали в холодной воде при 0°C - 2°C и добавляли 4 мл бутанола, тщательно перемешивали и центрифугировали 10 мин при 3 тыс. об/мин. Измеряли оптическую плотность верхней фазы на спектроколориметре "Specol - 210" при длине волны 535 нм против бутанола.

Расчет содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции малонового диальдегида -  $1,56 \cdot 10^5$  моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup> и выражали в мкмоль/мл исследуемой жидкости или мкмоль/г ткани. Коэффициент вариации - 5,2 %.

Принцип метода определения диеновых конъюгатов состоит в том, что при перекисном окислении на стадии образования свободных радикалов в молекулах полиненасыщенных высших жирных кислот возникает система сопряженных двойных связей, что сопровождается появлением нового максимума в спектре поглощения 233 нм. К 0,5 мл исследуемой жидкости добавляли 4,5 мл экстрагирующей смеси гептана с изопропиловым спиртом в соотношении 1:1 (V:V). После экстракции к смеси добавляли 0,5 мл дистиллированной воды и отбирали из верхней (гептановой) фазы расслоившейся пробы 0,5 мл и смешивали с 2,5 мл этилового спирта.

Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-26 при 233 нм против этилового спирта.

Содержание диеновых конъюгатов рассчитывали с учетом молярного коэффициента экстинкции  $2,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$  и выражали в мкмоль/мл исследуемой жидкости или мкмоль/г ткани [10]. Данные обрабатывались с помощью соответствующих методов статистического анализа [7].

#### Полученные результаты и их обсуждение

Данные, относительно изменения уровня продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости больных увеитом с гипертензией с применением и без применения липофлавона (ЛФ) и ацетилцистеина (АЦЦ) представлены на рисунке 1.

Уровень малонового диальдегида у больных с глаукомой повысился до 140%, с увеитом - до 180%, с увеитом и гипертензией - до 220% по сравнению с нормой. С применением липофлавона и ацетилцистеина уровень малонового диальдегида у больных с увеитом и гипертензией составил 150% по отношению к норме. Уровень диеновых конъюгатов у больных с глаукомой повысился до 125%, с увеитом - до 160%, с увеитом и гипертензией - до 190% по сравнению с нормой. Применение липофлавона и ацетилцистеина у больных с увеитом и гипертензией повышает уровень диеновых конъюгатов до 130% по сравнению с нормой.

Представленные нами материалы об усилении процессов перекисного окисления липидов при воспалительных заболеваниях увеального тракта в значительной мере согласуются с результатами других исследователей, отмечающих влияние оксидативного стресса при увеитах.

Следует отметить, что у тех больных увеитом с гипертензией, которые получали дополнительную терапию в виде инстилляций липофлавона и ацетилцистеина, воспалительный процесс купировался на  $10,4 \pm 1,8$  день. Внутриглазное давление нормализовалось в течение  $5,2 \pm 0,8$  дней и составило 20-24 мм рт. ст. У больных увеитом с гипертензией воспалительный процесс проходил в течение  $15,3 \pm 2,7$  дней, внутриглазное давление полностью не нормализовалось и к окончанию срока наблюдения составило 25-27 мм рт. ст.

Исходя же из данных о патогенетической роли оксидативных процессов в развитии глаукомы, представленные данные в комп-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

лексе с результатами наших экспериментальных исследований обосновывают целесообразность использования антиоксидантных ферментов, особенно у больных увеитом с гипертензией. Так, снижение уровня оксидативного стресса при этом будет препятствовать ускорению развития глаукоматозного процесса.

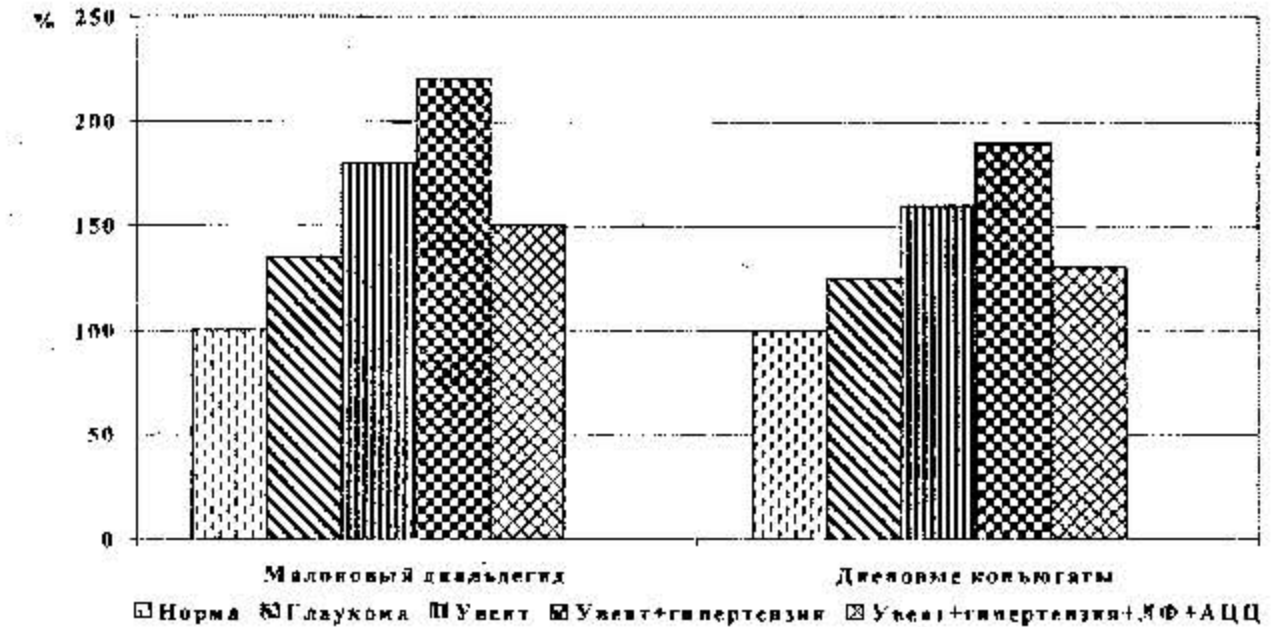


Рис. 1. Относительное изменение уровня продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости больных увеитом с гипертензией с применением и без применения липофлавона (ЛФ) и ацетилцистеина (АЦЦ).

#### Выводы

1. Концентрация промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости больных увеитом и гипертензией резко повышается, уровень малонового диальдегида достигает 220%, содержание диеновых конъюгатов - 190% по сравнению с нормой.

2. Применение антиоксидантных препаратов (липофлавона и ацетилцистеина) в значительной мере снижают концентрацию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в слезе, их уровень составил при этом 150% и 130% по отношению к норме.

#### Литература

1. Алексеев В.Н. Исследование качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой / В.Н.Алексеев, О.А.Малеванная // Глаукома: проблемы и решения: сб. науч. ст. Всерос. науч.-практ. конф. - М., 2004. - С. 389-393.

2. Алексеев В. Н. Роль перекисного окисления в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / В. Н. Алексеев, Е. Б. Мартынова, В. И. Садков // Офтальмол. журн. - 2000. - № 1. - С. 12-17.

3. Быковская Г. Н. Особенности иммунопатологических проявлений при односторонних и двусторонних увеитах / Г.Н.Быковская // Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. - Ч.2. - Москва, 2000. - С. 138-139.

4. Горшкова Р. А. К обоснованию применения препарата "Липофлавон" у больных возрастной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации ИОЛ / Р.А. Горшкова // Офтальмол. журн. - 2006. - № 3 (1). - С. 110-113.

5. Курышева Н. И. Роль свободнорадикальных реакций камерной влаги в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Н. И. Курышева, М. И. Винецкая, В. П. Еричев // Вестн. офтальмол. - 1996. - № 4. - С. 3-5.

6. Луценко Н.С. Гормонально-метаболические нарушения при первичной открыто-угольной глаукоме и патогенетическое обоснование их коррекции в комплексном лечении: автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.18 "Глазные болезни" / Н.С.Луценко. - Запорожье, 2007. - 18 с.

7. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / Наследов А. - Спб.: Питер, 2005. - 416 с.

8. Павлюченко К. П. Влияние тиотриазолина и ацетилцистеина на интенсивность воспалительного процесса при экспериментальном увеите / К.П. Павлюченко, Н.В. Кравцова // Офтальмологический журнал. - 2006. - № 6. - С. 46-49.

9. Савко В. В. Влияние аллергического увеита на показатели перекисного окисления липидов камерной влаги при экспериментальной глаукоме / В. В. Савко, Хелифи Аmani Бент Аяши // Офтальмол. журн. - 2010. - № 6. - С. 21-25.

10. Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse / H. U. Bergmeyer. - Berlin, 1986. - S. 2254-2265.

11. Bombeck C. A. Reactive oxygen species, nitric oxide and apoptosis / C. A. Bombeck, J. Li, T. R. Billiar // Free Rad. Inflamm. - 2000. - P. 207-219.

12. Izzotti A. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients / A. Izzotti, S. C. Sacca, C. Cartiglia // Am. J. Med. - 2003. - V. 114. - P. 638-646.

13. Moreno M. C. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure / M. C. Moreno, J. L. Campanelli, P. Sande // Free Radic. Biol. Med. - 2004. - V. 37. - P. 803-812.

14. Nathanson J.A. The changes of nitric oxide synthase in the man eye in glaucoma / J.A. Nathanson, M. McKee // Invest. ophthalmol. Vis. Sci. - 1995. - Vol. 36. - P. 1765-1773.

15. Tezel G. Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced ret model of glaucoma / G. Tezel, X. Yang, J. Cai // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2005. - Vol. 46. - P. 3177-3187.

#### Резюме

**Аmani Хелифи.** Влияние липофлавона и ацетилцистеина на процессы перекисного окисления липидов у больных увеитом с гипертензией.

Определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов в слезной жидкости пациентов с увеитом в группах с гипертензией и без таковой. Обнаружили у больных с воспалительным процессом в увеальном тракте и наличием гипертензии достоверное повышение малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в слезной жидкости. В группе больных, получавших липофлавон и ацетилцистеин, уровень продуктов перекисного окисления липидов был значительно снижен по сравнению с контрольной группой.

**Ключевые слова:** увеит, липофлавон, ацетилцистеин.

#### Резюме

**Амані Хеліфі.** Вплив ліпофлавоноу і ацетилцистеїну на процеси перекисного окислення ліпідів у хворих на увеїт з гіпертензією.

Визначали вміст продуктів перекисного окислення ліпідів в слізній рідині пацієнтів з увеїтом в групах з гіпертензією і без такої. Виявили у хворих із запальним процесом в увеальному тракті і наявністю гіпертензії достовірно підвищення малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в слізній рідині. У групі хворих, які отримували ліпофлавон і ацетилцистеїн, рівень продуктів перекисного окислення ліпідів був значно понижений в порівнянні з контрольною групою.

**Ключові слова:** увеїт, ліпофлавон, ацетилцистеїн.

#### Summary

**Amani Khelifi.** Influence of lipoflavon and acetylcysteinum on processes of peroxide oxidation of lipid for patients with uveitis and hypertension.

Determined maintenance products of peroxide oxidation of lipid in the tear liquid of patients with uveitis in groups with hypertension and without such. Found out for patients with an inflammatory process in an uveal highway and presence of hypertension the reliable increase of TBARS concentrations and diene conjugates in a tear liquid. In the group of patients, gettings lipoflavon and acetylcystein, the level of products of peroxide oxidation of lipid was considerably decreased as compared to a control group.

**Key words:** uveitis, lipoflavon, acetylcystein.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. М.М. Сергієнко