УДК: 541.459+574.441:65.831

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

К.И. НАРЗИКУЛОВА

Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

КЎЗ ЮЗА ҚИСМЛАРИ ЯЛЛИГЛАНИШИ КАСАЛЛИКЛАРИДА ФОТОДИНАМИК ТЕРАПИЯ ҚЎЛЛАБ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА ЁГЛАРНИНГ ПЕРОКСИД ОКСИДЛАНИШИ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ЎЗГАРИШИ

К.И. НАРЗИКУЛОВА

Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

CHANGES IN THE INDICES OF LIPID PEROXIDATION IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE EYE SURFACE WITH PHOTODYNAMIC THERAPY

K.I. NARZIKULOVA

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Кўз юза қисмлари яллигланишида фотодинамик терапия қўллаб комплекс даволаш олиб борилишини кўз ёш суюқлигида ёгларнинг пероксид оксидланишига бўлган таъсири ўрганилди. Кўз юза қисмлари яллигланган беморларда кўз ёш суюқлигида каталаза активлиги пасайиши ва ЛПО/АОХ системасида номутаносиблик бўлиши фонида МДА даражаси ошади. Кўз юза қисмлари яллигланган беморларда комплекс даволашга фотодинамик терапия қўшилганда каталаза активлашади ва МДА даражаси камаяди. Айниқса кератитларда эндоген интоксикация даражаси камаяди ва шох парда ва конъюктива қайта тикланиши жараёни тезлашади.

Калит сўзлар: кўз юзасининг яллигланиши касалликлари, фотодинамик терапия, кўз ёш суюқлиги, липидларнинг пероксид оксидланиши, МДА, каталаза.

The effect of photodynamic therapy on lipid peroxidation in lacrimal fluid as a part of comprehensive treatment of inflammatory diseases of the eye surface was investigated in this study. MDA level increases in the lacrimal fluid of patients with inflammatory diseases of the eye surface as the activity of catalase decreases and imbalances in the lipid peroxidation/ antioxidant defense system occur, especially in patients with keratitis. The use of photodynamic therapy in the comprehensive treatment of patients with inflammatory diseases of the eye surface activates catalase, reduces the high amount of endogenous intoxication and stimulates reparative processes of the cornea and conjunctiva.

Key words: inflammatory diseases of eye surface, photodynamic therapy, tear liquid, lipids peroxide oxidation, MDA, catalase.

Актуальность. Гнойно-воспалительные заболевания придатков глаза и роговицы до настоящего времени остаются тяжелой патологией. Особенности кровоснабжения придатков глаза, в частности век и верхней части лица, создают возможность перехода гнойного процесса в орбиту и пещеристую пазуху с развитием гнойного менингита [7].

В последние десятилетия помимо традиционных получили распространение так называемые энергетические методы, основанные на применении новых технологий [3]. Среди современных методов лечения, основанных на достижениях квантовой физики, фотобиологии и фотохимии, наиболее перспективной признана фотодинамическая терапия (ФДТ) с применением фотосенсибилизаторов (ФС) [2, 3].

Однако применение ФДТ в офтальмологической практике Узбекистана сдерживалось недостаточной изученностью влияния этого вида излучения на оптические среды и оболочки глазного яблока и возможным повреждающим действи-

ем на глубже лежащие высококодифференцированные структуры глаза.

Современные подходы к лечению многих заболеваний связаны с привлечением большого количества инструментальных и лабораторных исследований для получения целостной картины болезни и поиска эффективных способов борьбы, с ней. Большое внимание уделяется разработке новых не инвазивных методов исследования [5].

Наиболее доступным биологическим объектом для биохимических исследований, характеризующих локальные изменения, метаболизма глаза, является слезная жидкость (СЖ) [9].

Материал и методы исследования. Нами на базе 2 клиники Ташкентской Медицинской Академии и в глазном отделении Клинической Больницы Скорой Медицинской Помощи было обследовано 70 больных (110 глаз) с диагнозом: конъюнктивиты и кератиты. Диагноз конъюнктивит и кератит был поставлен на основании жалоб, данных анамнеза, офтальмологического обследования, а также специальных диагностических ме-

тодов исследования. В зависимости от вида поражения пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 40 пациентов (80 глаз) с конъюнктивитами и вторая группа – 30 пациентов (30 глаз) – с диагнозом кератит. Продолжительность заболевания составила от 7 до 10 дней.

В зависимости от проводимого лечения определили две группы больных: контрольная (35 пациентов) и основная (35 пациентов). Формирование групп в зависимости от нозологии, формы заболевания, степени тяжести и клинико-функциональным проявлениям было однородным. В контрольной группе пациентам с конъюнктивитами (20 пациентов - 40 глаз) проводилось традиционное лечение включающее: инстилляцию 0,3%-ного флоксимеда (по 2 капли 6 раз в сутки). Больным основной группы – 20 пациентов (20 глаз), дополнительно к вышеуказанному лечению проводилась фотодинамическая терапия: закапывали 1 % водный раствор метиленового синего, затем проводилось фотодинамическое облучение в дозе 300 мДж (630 нм), экспозиция 3 минуты, в течение 5 дней.

Было обследовано 30 пациентов (30 глаз) с поверхностными кератитами. Во всех случаях процесс был односторонним. Пациенты также, как и группа с конъюнктивитами были разделены на 2 однородные группы в зависимости от проводимого лечения – контрольная 15 пациентов (15 глаз) и основная 15 пациентов (15 глаз) с аналогичной по тяжести, локализации, этиологии и длительности процесса. Контрольные больные кератитом 15 пациентов (15 глаз) получали традиционную терапию: закладывание 0,3% мази флоксимеда в конъюнктивальный мешок (4 раза в сутки), закапывание легких мидриатиков (по 2 капли 2 раза в день) и 20% геля солкосерила (по 1 капле 3 раза в день).

Больным основной группы 15 пациентов (15 глаз): вместе со стандартным лечением назначалось фотодинамическое облучение в дозе 300 мДж (630 нм) с фотосенсибилизатором – метиленовым синим экспозиция 3 минуты, в течение 5 дней. Всем больным назначали общую терапию: антигистаминные препараты (супрастин по 1 таблетке 1 раз в день), витамины группы В (витамин В комплекс по 2,0 в/м). Лечение проводилось в течение в течение 7-10 дней в зависимости от степени тяжести поражения. Биохимические исследования крови и слезной жидкости выполнены у 68 пациентов в Центральной научно-исследовательской лаборатории ТМА. Определение содержания МДА в супернатанте слезной жидкости пациентов определяли по методу Л.И. Андреева и соавт. [1], активность каталазы определяли по методу М.А. Коралюк и соавт. [6], содержание белка в образцах определяли унифицированным биуретовым методом.

Результаты исследования: Проведенные исследования показали, что в слезной жидкости больных с воспалительными заболеваниями глаз имеется тенденция к нарушению баланса показателей АОЗ, ПОЛ и белка. Так, содержание общего белка в слезной жидкости больных конъюнктивитами статистически значимо возросло в 1,24 раза ($P<0,05$), а у больных с кератитами – в 1,52 ($P<0,01$) раза относительно значений практически здоровых лиц. Видимо, это было обусловлено повышенным синтезом острофазных белков, наличием гноя, характерных для воспаления.

Наряду с этим в слезной жидкости обследованных больных было выявлено повышение уровня МДА: при конъюнктивитах в 1,48 ($P<0,05$), при поверхностных кератитах – в 2,67 ($P<0,001$) раза относительно значений практически здоровых лиц. Анализ уровня МДА в слезной жидкости больных воспалительными заболеваниями глаза на ранних стадиях показал неоднозначность этого показателя, который варьировал в зависимости от тяжести воспалительного процесса. На наш взгляд, выявленные изменения в уровне МДА в слезной жидкости больных были обусловлены активизацией фагоцитоза, механизм которого связан с «окислительным взрывом» в фагоцитирующих клетках. Нами также была определена активность каталазы, значения которой колебались от глубины патологического процесса в роговице. Так, у больных острым и хроническим конъюнктивитом в стадии обострения активность каталазы в слезной жидкости снизилась в 1,27 ($P<0,05$) раза, то у пациентов с поверхностными бактериальными кератитами – в 2,13 ($P<0,001$) раза относительно значений практически здоровых лиц. Подобные изменения активности каталазы связаны как с особенностями течения воспалительного процесса в глазу, так и с общей резистентностью организма. Видимо, это связано со срывом адаптивных возможностей антиоксидантной системы, особенно при кератитах, и развитием дисбаланса в системе ПОЛ/АОЗ. Для выяснения этого вопроса мы рассчитали соотношение активности каталазы к уровню МДА. Расчеты показали, что данный показатель у больных с конъюнктивитами составил $0,056\pm 0,002$, при кератитах – $0,019\pm 0,001$, при значении этого показателя у практически здоровых лиц – $0,106\pm 0,009$. Как видно из расчетов, компенсаторные возможности фермента каталазы в слезной жидкости снижаются в 1,89 ($P<0,001$) и 5,58 ($P<0,001$) раза относительно нормативных величин, соответственно в группах больных с конъюнктивитами и кератитами, т.е. активность фермента явно недостаточна для поддержания равновесия свободных радикалов в тканях органа зрения, что проявляется высокими значениями уровня МДА в слезной жидкости.

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что воспалительные заболевания глаза проявляются интенсификацией ПОЛ и изменением активности каталазы СЖ. Направленность и выраженность их зависит от тяжести патологии. Исследование параметров СЖ в процессе лечения (табл. 1) показало статистически значимое снижение содержания белка при проведении базисной терапии в 1,24 раза у пациентов с конъюнктивитами и в 1,31 у больных с кератитами. Если у пациентов с конъюнктивитами мы наблюдали приближение к значениям практически здоровых лиц, то у больных с кератитами сохранялась тенденция к увеличению. При проведении ФДТ по предлагаемому методу снижение уровня белка относительно исходных параметров была более выраженной и составила 1,42 и 1,56 раза, соответственно группам больных с конъюнктивитами и кератитами, и в обеих группах она достигала нормативных величин.

Полученные нами данные свидетельствуют об уменьшении выработки острофазных воспалительных белков и эффективности проводимых лечебных мероприятий, особенно ФДТ. Проведение базисной терапии конъюнктивитов и кератитов приводит к адекватной активизации каталазы в СЖ в 1,15 и 1,92 раза, и приближение их к значениям практически здоровых лиц. Это приводило к снижению уровня МДА в слезной жидкости в 1,26 и 1,67 раза относительно значений до лечения. Несмотря на такие положительные сдвиги, интенсификация ПОЛ сохранялась, так как значения уровня МДА все еще статистически достоверно превышали значения практически здоровых лиц в 1,16 и 1,59 раза, соответственно группам больных с конъюнктивитами и кератитами, что свидетельствует о сохранении деструктивных процессов в роговице. Проведение ФДТ у больных с воспалительными заболеваниями глаза приводило к более выраженной активизации каталазы: увеличение в 1,43 и 1,21 раза у больных с конъюнктивитами, в 2,35 и 1,24 раза – при лечении поверхностных кератитов, соответственно

исходных параметров и относительно значений больных, получавших базисное лечение (табл. 1). В обеих группах активность фермента даже несколько (в 1,11 и 1,12 раза, соответственно группам пациентов с конъюнктивитами и кератитами) превосходила показатели практически здоровых лиц. Такая активизация каталазы в слезной жидкости способствовала более выраженному обезвреживанию перекисных радикалов, что проявлялось снижением уровня МДА после проведения ФДТ в 1,42 и 2,25 раза, соответственно в группах больных с конъюнктивитами и кератитами, соответственно исходных параметров. Следует сказать, что эти значения были в 1,11 и 1,34 раза ниже показателей групп больных, получавших базисное лечение, соответственно вышеперечисленным патологиям. Следует сказать, что если уровень МДА в СЖ приблизился к значениям практически здоровых лиц у пациентов с конъюнктивитами, то в группе больных с кератитами он сохранялся выше их в 1,18 раза. Выявленные нами различия в активности каталазы в СЖ больных воспалительными заболеваниями глаза, на наш взгляд, обусловлены различными компенсаторными возможностями фермента в ответ на проводимое лечение. Расчеты компенсаторных возможностей каталазы у больных воспалительными заболеваниями глаза после лечения показали, что контрольной группе больных его значения возросли с $0,057 \pm 0,002$ до $0,084 \pm 0,005$ (в 1,47 раза) у пациентов с конъюнктивитами, однако сохранялись ниже значений практически здоровых лиц в 1,26 раза ($0,106 \pm 0,009$). В основной группе больных, получавших ФДТ, данный показатель возрос с $0,055 \pm 0,003$ до $0,114 \pm 0,009$ (в 2,07 раза) и был достоверно выше 1,36 раза показателей контрольной группы больных и имел тенденцию к повышению относительно практически здоровых лиц. Базисная терапия больных с кератитами также активизировала каталазу СЖ. Так, данный показатель возрос с $0,019 \pm 0,001$ до $0,060 \pm 0,004$ (в 3,16 раза).

Таблица 1.

Содержание МДА и активность каталазы в слезной жидкости больных с конъюнктивитами и кератита в процессе лечения ($M \pm m$)

Клинический критерий	Содержание МДА, нмоль/мл		Активность каталазы, мкмоль H_2O_2 /мин · мг белка	
	контрольная	основная	контрольная	основная
Практически здоровые	1,79±0,10		0,187±0,014	
Конъюнктивиты:				
до лечения	2,63±0,05***	2,66±0,08***	0,150±0,006*	0,145±0,007*
после	2,1±0,07*^^	1,87±0,06^^	0,172±0,008^	0,208±0,012^^
Кератиты:				
до лечения	4,74±0,16***	4,78±0,17***	0,088±0,006***	0,089±0,004***
после	2,8±0,06***^^	2,12±0,07*^^	0,169±0,013	0,209±0,012^^

Примечание: * - различия относительно данных группы здоровых значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы после лечения значимы (^^ - $P < 0,001$)

Однако компенсаторные возможности каталазы СЖ сохранялись низкими (снижение в 1,77 раза) по сравнению с показателями практически здоровых лиц. У пациентов основной группы, получавших сеансы ФДТ, компенсаторные возможности каталазы возросли с $0,019 \pm 0,001$ до $0,100 \pm 0,006$ (повышение в 5,26 раза) и достигли нормативных величин. Данный показатель был выше значений контрольной группы в 1,66 раза, что свидетельствует об эффективности фотодинамического облучения в коррекции антиоксидантных свойств слезной жидкости.

Стандартная терапия воспалительных заболеваний глаза в определенной степени приводит к активизации ферментов антиоксидантной защиты и снижению продуктов ПОЛ в слезной жидкости. Более выражено это проявляется у больных конъюнктивитом, тогда как при кератитах дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ сохраняется. Проведение сеансов фотодинамического облучения с метиленовым синим в качестве ФС, у больных с конъюнктивитами и кератитами приводит к большей стабилизации ПОЛ и активизации фермента каталазы.

Выводы: 1. В слезной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями глазной поверхности возрастает уровень МДА, на фоне снижения активности каталазы и дисбаланса в системе ПОЛ/АОЗ, особенно у больных с кератитами. 2. Использование фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глазной поверхности активизирует каталазу и снижает высокий уровень МДА, особенно при кератитах, снижает степень эндогенной интоксикации и способствует ускорению репаративных процессов конъюнктивы и роговицы.

Литература:

1. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кушкин А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. // Лабораторное дело. - 1989. - №1. - С. 41-43.
2. Белый Ю. А., Терещенко А. В., Шацких А. В., Плахотный М. А. Морфологическая оценка антимикробных фотодинамических эффектов на модели экспериментального эндофтальмита // Офтальмохирургия. - 2010. - №5. - С. 30-36.
3. Володин П. Л. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в офтальмологии (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - Обнинск, 2008. - С. 5-37.
4. Вохмяков А. Б., Околов Н. Н., Гурченко П. А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии // Клиническая офтальмология. - 2007. - Том 8, № 1. - С. 37-40.

5. Карякина Е. В. Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - №3. - С. 3-8.
6. Коралюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Определение активности каталазы // Лабор. дело. - 1988. - №1. - С. 16-19.
7. Майчук Ю. Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. Издание второе. - Москва, 2010. - 114 С.
8. Майчук Ю. Ф. Современные вопросы фармакотерапии инфекционных заболеваний глаз. // Актуальные вопросы офтальмологии. - М., 2000. - Часть 2. - С. 5-10.
9. Jumblatt M.M., Imbert Y., Young W.W., Foulks G.M. Glycoprotein 340 in normal human ocular surface tissues and tear film // Infect. Immun. 2006. - Vol. 74, N7. P. 4058-4063.
10. Landry M. P. et al. Characterization of photoactivated singlet oxygen damage in single-molecule optical trap experiments // Biophys. J. - 2009. - Vol. 97, №8. - P. 2128-2136.
11. Tatar O., Adam A-M., Shinoda K. et al. Influence of verteporfin photodynamic therapy on inflammation in human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration // Retina. - 2007. - Vol. 27, №6. - P. 713-723.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

К.И. НАРЗИКУЛОВА

Исследовали влияние комплексного лечения воспалительных заболеваний глазной поверхности с применением фотодинамической терапии на перекисное окисление липидов в слезной жидкости. В слезной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями глазной поверхности возрастает уровень МДА, на фоне снижения активности каталазы и дисбаланса в системе ПОЛ/АОЗ, особенно у больных с кератитами. Использование фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глазной поверхности активизирует каталазу и снижает высокий уровень МДА, особенно при кератитах, снижает степень эндогенной интоксикации и способствует ускорению репаративных процессов конъюнктивы и роговицы.

Ключевые слова: воспалительные заболевания глазной поверхности, фотодинамическая терапия, слезная жидкость, перекисное окисление липидов, МДА, каталаза.