

ВЛИЯНИЕ ВИТРЕКТОМИИ НА СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ТКАНЯХ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

*ГБУЗ Краснодарская краевая клиническая больница № 1
им. проф. С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края,
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167; тел. 8 (861) 252-73-23*

Статья посвящена оценке влияния витректомии на состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в тканях глазного яблока. Акцентируется внимание на изучении роли реакций свободнорадикального окисления при проведении витректомии. Несмотря на большой прогресс, достигнутый за последние десятилетия в понимании молекулярных механизмов развития витреоретинальной патологии, выработка профилактических мер по предупреждению дегенеративных изменений стекловидного тела находится в самом начале своей разработки. Поэтому выполнение разнообразных, в том числе экспериментальных, исследований будет способствовать расширению наших знаний о происходящих биохимических изменениях и поможет разработать оптимальные профилактические мероприятия.

Ключевые слова: витреоретинальная патология, стекловидное тело, витректомия, антиоксиданты.

**A. V. MALYSHEV, V. A. PORCHANOV, V. N. TRUBILIN,
S. M. MAKKAIEVA, L. Sh. RAMAZANOVA, Z. Zh. ALRASHID**

**EFFECT OF VITRECTOMY ON THE STATE OF FREE RADICAL OXIDATION
AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN TISSUES OF THE EYE**

*GBUZ Krasnodar regional clinical hospital № 1 prof. Ochapovsky ministry of health
of the Krasnodar territory,
Russia, 350086, Krasnodar, May 1st str., 167; tel. 8 (861) 252-73-23*

Article evaluates the influence of vitrectomy on the state of free radical oxidation and antioxidant protection in tissues of the eye. Attention is paid to the study of the role of free radical reactions during vitrectomy. Despite the great progress that has been made over the past decade in understanding the molecular mechanisms of the development of vitreoretinal pathologic development of preventive measures to prevent the degenerative changes of the vitreous is in the very beginning of the development. Therefore the diverse, including pilot studies will help to expand our knowledge of the biochemical changes occurring and help to develop optimal preventive measures.

Key words: vitreoretinal pathology, vitreous body, vitrectomy, antioxidants.

Витреоретинальные операции начали использоваться в офтальмологической хирургической практике с конца шестидесятих годов XX века. На сегодняшний день они относятся к одной из самых динамично развивающихся областей глазной хирургии с постоянным расширением показаний к применению. Большое количество ранее не излечимых витреоретинальных заболеваний в настоящее время с успехом поддается практически полной зрительной реабилитации. Однако, в то время как частота анатомического восстановления может достигать 95% и более, конечный функциональный результат далеко не всегда удовлетворяет врача и пациента.

Стекловидное тело (СТ) – это прозрачное вещество, заполняющее полость позади хрустали-

ка глаза и окруженное сетчаткой, с которой тесно соединяется в нескольких местах. СТ является максимальной по размеру структурой глаза и составляет до 80% от его объема. СТ играет важную роль в структуре и функциях глазного яблока, поскольку его биореологические свойства во многом определяют механическую прочность и оптическую прозрачность глазных тканей. Состав и структура СТ претерпевают закономерные изменения в процессе старения, которые значительно ускоряются при сопутствующем сахарном диабете. В далеко зашедших случаях такие изменения могут приводить к развитию функциональных и структурных нарушений, например, к отслойке сетчатки [14].

Механические и оптические свойства СТ являются результатом особенностей его макромолекулярной архитектуры, которая включает гиа-луриновой кислоты, поддерживаемый тончайшими нитями коллагена (преимущественно II и IX типов), а также молекулами протеогликанов и фибронектина. Все перечисленные макромолекулы подвержены повреждению свободными радикалами (СР), которые образуются под воздействием УФ-лучей видимого света, в результате метаболических процессов или реакций гликирования. Механизмы, с помощью которых СР и конечные продукты гликирования играют важную роль в процессах физиологического и ускоренного старения СТ, остаются предметом дискуссий [14].

Характерным признаком веществ, относящихся к классу свободных СР, является наличие на их внешней орбите атома или молекулы свободного неспаренного электрона, который обуславливает выраженную тенденцию вступать в химическую реакцию с целью достижения стабильности. В условиях живого организма большое значение имеет способность СР взаимодействовать с молекулами клеточных мембран и разрушать их путем развития реакций свободнорадикального окисления (СРО) [1, 6, 29].

СР участвуют в ключевых моментах передачи сигналов внутри и вне клетки, а также влияют на важнейшие внутриклеточные процессы, включая фосфорилирование белков, обмен генетической информацией, активацию факторов транскрипции ДНК и клеточной пролиферации. Доказана неоднозначная роль СР в регуляции сосудистого тонуса, направленном действии фагоцитов против чужеродных агентов [4, 9]. При повышенном накоплении СР активируется синтез некоторых факторов роста, металлопротеинов и простагландинов [10, 13]. В настоящее время подробно изучены образование и биологические свойства основных СР: супероксидного радикала (супероксид анион-радикал, диоксид), гидроксильного радикала, синглетного кислорода и перекиси водорода. Установлено, что в норме до 5% от всего потребляемого организмом кислорода превращается в супероксидные радикалы [23].

В естественных условиях синтез СР происходит в результате пяти основных химических реакций: окисления, распада молекул со слабой ковалентной связью, радиолиза, фотолиза и термоллиза [16].

Для описания дисбаланса в системе СР и антиоксидантной защиты в современной научной литературе получил распространение термин «окислительный стресс», который описывает резкую активацию процессов СРО и возникновение связанной с ними патологии [26]. Окислительный стресс может развиваться на уровне клеток, тканей или организма в целом.

Окислительные процессы с участием СР являются неотъемлемым звеном существования высших форм живых организмов. Однако многие вопросы регуляторной функции СР, их взаимодействия с антиоксидантами, физиологической и патологической роли все еще остаются спорными [2].

Большой интерес представляют исследования, посвященные изучению СРО в офтальмологической хирургической практике. Выдвинута гипотеза о роли процессов СРО в тканях донорской роговицы как фактора, влияющего на иммунологическую систему глаза реципиента при кератопластике. Доказано, что начальные повреждения клеточной мембраны при консервации роговицы обусловлены процессами СРО, которые затем активируются в трансплантате, тканях роговицы и организме реципиента. Добавление антиоксидантов при консервации роговицы донора снижает уровень хемилюминесценции сыворотки крови и улучшает приживляемость трансплантата. Применение антиоксидантов в послеоперационном периоде благодаря их стабилизирующему действию на мембраны приводит к уменьшению отека и ускорению процессов эпителизации, оказывает иммуностимулирующее влияние на роговицу реципиента, повышает число благоприятных исходов [5]. Установлено уменьшение активности СРО в СТ и сетчатке после операции по удалению катаракты, причем эти изменения не зависели от процесса имплантации ИОЛ [27].

В процессе естественного старения организма гель СТ подвергается разжижению, на фоне этого в 25–30% случаев остаточные витреальные структуры сжимаются в размере и отделяются от прилежащей сетчатки с образованием т. н. задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ). Несмотря на то что изолированно ЗОСТ не оказывает влияния на остроту зрения, доказано, что она может играть роль пускового/осложняющего фактора в развитии различных витреоретинальных заболеваний, в частности, регматогенной отслойки сетчатки [25], пролиферативной диабетической ретинопатии и макулярного отверстия [15].

Коллагеновые волокна СТ представлены фибриллами II, V/XI и IX типов. Из них основным является коллаген II типов, из которого состоят около 75% фибрилл [11, 12]. В результате исследования образцов СТ у человека определено, что средняя концентрация проколлагена II типа ($4,7 \pm 0,3$ нг/мл) соответствует таковой в синовиальной жидкости суставов. В исследовании Н. Itakura с соавт. установлено, что после проведения витрэктомии уровень проколлагена II типа оставался на прежнем уровне, при этом содержание гиалуроновой кислоты достоверно снижалось. Авторами делается вывод о том, что витрэктомия не оказыва-

ет заметного влияния на уровень проколлагена II типа [17].

Группой ученых из Испании была исследована активность показателей СРО в эксперименте на кроликах при проведении витрэктомии. Установлена активация процессов СРО, которая происходит на фоне оперативного лечения СТ в тканях сетчатки и хрусталика и проявляется в повышении уровня малонового диальдегида (МДА), а также достоверной разницы в концентрации МДА по сравнению с группой, получавшей перорально антиоксидантные препараты группы флавоноидов. Кроме того, уменьшение концентрации МДА в сетчатке наблюдалось при интраоперационном применении сбалансированного солевого раствора (ССР) с антиоксидантом (окисленным глутатионом) и было максимально выраженным в отдаленные (через 48 часов) сроки после оперативного вмешательства [21, 22].

С. Verdejo с соавт. изучили образцы витреальной ткани, полученные у пациентов после проведения витрэктомии при различных заболеваниях. Установлено, что у пациентов с пролиферативной витреоретинопатией, в том числе и на фоне СД, был значительно повышен уровень МДА и снижена активность факторов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы относительно группы сравнения, в которую вошли пациенты с регматогенной отслойкой сетчатки, макулярным отверстием и эпиретинальной мембраной.

Установлено, что развитие процесса патологического разжижения СТ сопровождается уменьшением потребления кислорода и снижением концентрации аскорбата. В экспериментальных условиях концентрация аскорбиновой кислоты на фоне витрэктомии заметно снижалась со 2-го по 10-й день, достигая минимальных величин (ниже на 49,5%) на 7-й день ($p < 0,005$). При введении триамцинолона ацетонида различными способами (в субтеноновое пространство, интравитреально) и в различные сроки наблюдалась разная степень активности аскорбиновой кислоты, что доказывает положительное влияние стероидных гормонов на уровень аскорбата при витрэктомии. В качестве причины такого действия предполагается предупреждение разрушения гематоофтальмического барьера благодаря противовоспалительному действию глюкокортикостероидов [18].

На основании того факта, что уровень аскорбиновой кислоты в СТ в несколько раз превышает плазменные, было высказано предположение, что она является одним из основных антиоксидантов, защищающих глазные ткани от воздействия СР. При сравнении концентрации аскорбиновой кислоты в СТ у пациентов с различной витреоретинальной патологией, перенесших витрэктомию,

установлено достоверное ($p < 0,01$) понижение ее значений при развитии различных пролиферативных изменений СТ, в т. ч. и диабетической природы.

Относительно высокая частота развития помутнений хрусталика после проведения витрэктомии является общеизвестным клиническим фактом. Исследование молекулярной природы таких изменений проводилось во многих экспериментальных и клинических работах. В настоящее время присутствие активных форм кислорода рассматривается как один из главных факторов развития нуклеарной катаракты при проведении витрэктомии. В норме при измерении напряжения кислорода в различных структурах глаза его значения были минимальными в ядре хрусталика ($10,4 \pm 3,0$ мм рт. ст.), в области задней капсулы хрусталика напряжение кислорода практически совпадало с таковым в витреальной полости ($12,4 \pm 3,1$ мм рт. ст.), а максимальное значение показателей определялось в области сетчатки ($40-60$ мм рт. ст.). Непосредственно после проведения витрэктомии напряжение кислорода, измеренное в витреальной полости с замещенным ССР, варьировало в пределах $90-140$ мм рт. ст., при этом в течение всего 30 минут его уровень резко снижался и достигал значений в 2–3 раза ниже нормы. Через 2 недели после витрэктомии напряжение кислорода в хрусталике превышало нормальные показатели в 2–3 раза ($p < 0,05$) и восстанавливалось практически до нормального уровня спустя 8 недель ($13,83 \pm 0,02$ мм рт. ст.). При этом содержание кислорода в витреальной полости после витрэктомии измерить не удалось, поскольку он оставался практически на нулевом уровне. Следовательно, проведение витрэктомии приводит к резкому увеличению напряжения кислорода в хрусталике глаза [9].

Предполагают, что именно присутствие аскорбата в СТ защищает хрусталик от повреждения СР. Природа этой реакции до сих пор окончательно не изучена, предполагается участие в процессе ионов железа. Нормальное состояние геля СТ обеспечивает адекватную концентрацию в нем аскорбата и, следовательно, поддерживает воздействие активных форм кислорода на хрусталик на стационарном уровне. Витрэктомия, как и выраженный процесс дегенерации СТ, приводит к усилению кислородного воздействия на хрусталик и тем самым способствует развитию нуклеарной катаракты.

В работе Х. С. Liu с соавт. [20] в эксперименте на кроликах оценивались изменения хрусталика при проведении витрэктомии. Было выявлено долговременное снижение активности антиоксидантных ферментов хрусталика (каталазы, глутатион-редуктазы) и обоснован положительный эффект дополнительного введения антиоксидантов

(N-ацетилцистеина) – именно в группе с дополнительной инъекцией N-ацетилцистеина хрусталик сохранял свою прозрачность, при этом снижение активности ферментов было не столь значительным по сравнению с группой контроля.

В эксперименте на кроликах показано эффективное подавление развития заднекапсулярной катаракты после витрэктомии при интраоперационном применении ССР с антиоксидантами – хелаторами СР. При долгосрочном (6 месяцев) наблюдении установлено отсутствие патологических изменений размеров и структуры хрусталика в основной группе, что делает перспективным возможность такого превентивного воздействия в клинической практике [19].

Помимо предложенных вариантов модификации состава ССР делаются попытки определения максимально безопасных веществ для использования во время тампонады витреальной полости. Группа отечественных авторов в эксперименте на кроликах установила, что концентрация антиоксидантов в сетчатке после проведения витрэктомии зависит от вида введенного тампонирующего вещества (силиконовое масло, фторированное силиконовое масло или перфторорганические соединения) [8].

Также в отечественной и зарубежной литературе имеется ряд работ, посвященных изучению эффективности применения пероральных антиоксидантов при проведении витрэктомии. В экспериментальной работе на мышах была показана способность витаминов С и Е, а также витаминно-минеральных комплексов уменьшать окислительный стресс и связанные с ним ультраструктурные изменения сетчатки [28]. Однако прием различных витаминно-минеральных комплексов, за исключением только витаминов С и Е в адекватных дозах, недостаточен для достоверного уменьшения активности окислительных процессов в организме человека [24].

В исследовании М. И. Каражаевой с соавт. [3] изучалось состояние общей и местной антиоксидантной защиты у пациентов с различной витреоретинальной патологией. У пациентов с периферической витреохориоретинальной дистрофией и оперированной отслойкой сетчатки установлено выраженное снижение общей антиокислительной активности слезы – в среднем на 35%, в то время как показатели СРО и антиоксидантной защиты в сыворотке крови достоверно не изменялись, что, по мнению авторов, указывает на локальный характер происходящих нарушений. При дополнительном приеме флавоноидных антиоксидантов наблюдалось улучшение не только биохимических показателей (снижение уровней продуктов СРО увеличение общей антиокислительной активности в слезе и сыворотке крови), но и зрительных функций, в том числе у пациентов с витрэктомией по поводу отслойки сетчатки.

Таким образом, несмотря на большой прогресс, достигнутый за последние десятилетия в понима-

нии молекулярных механизмов развития витреоретинальной патологии, выработка профилактических мер по предупреждению дегенеративных изменений СТ находится в самом начале своей разработки. Все большая востребованность витрэктомии, которая показывает обнадеживающие функциональные результаты при разнообразной витреоретинальной патологии, диктует необходимость определения оптимальных параметров оперативного вмешательства и проведения адекватной сопутствующей терапии, в том числе с назначением антиоксидантов. Поэтому выполнение разнообразных, в том числе экспериментальных, исследований будет способствовать расширению наших знаний о происходящих биохимических изменениях и поможет разработать оптимальные профилактические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов В. Г. Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний: Сб. научных трудов. – Ереван, 1988. – 142 с.
2. Алесенко А. В., Бугрова А. Е., Бобкова Н. В. и др. Индукция сфингомиелинового цикла и пероксидного окисления липидов в структурах мозга мышей после бульбэктомии – спорадической формы модели болезни Альцгеймера // Материалы конференции «Фундаментальные науки – медицине». – Москва, 2003. – С. 7–8.
3. Каражаева М. И., Саксонова Е. О., Клебанов Г. И., Любичкий О. Б., Гурьева Н. В. Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и отслойкой сетчатки // Вестник офтальмологии. – 2004. – № 120 (4). – С. 14–8.
4. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск, 1989. – С. 25–78.
5. Павлюченко К. П., Мареев Т. Е. Применение антиоксидантов для профилактики послеоперационных воспалительных осложнений при имплантации ИОЛ // Сб. научн. трудов Донецкого мед. института. – Донецк, 1989. – С. 7.
6. Храпова Н. Г. Перекисное окисление липидов и системы, регулирующие его интенсивность // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ: Сб. статей. – М., 1981. – С. 147–155.
7. Шведова А. А., Каган В. Е., Кулиев И. Я. и др. Перекисное окисление липидов и повреждение сетчатки при стрессе // Бюл. exper. биологии и медицины. – 1982. – № 4. – С. 24–26.
8. Шкуренко И. В., Шишкин М. М., Донцов А. Е., Сакина Н. Л. Влияние нового фторированного силиконового масла на антиоксидантный статус сетчатки глаза кролика // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 124 (4). – С. 41–44.
9. Barbazetto I. A., Liang J., Chang S., Zheng L., Spector A., Dillon J. P. Oxygen tension in the rabbit lens and vitreous before and after vitrectomy // Exp. eye. res. – 2004. – May. № 78 (5). – P. 917–924.
10. Barcellos-Hoff M. H., Dix T. A. Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1 // Molecular. endocrinol. – Vol. 10. – P. 1077–1083.
11. Bishop P. N. Structural macromolecules and supramolecular organization of the vitreous gel // Prog. retin. eye. res. – 2000. May. – № 19 (3). – P. 323–344.

12. Bishop P. N., Reardon A. J., McLeod D., Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous // *Biochem. j.* – 1994. – № 299. – P. 497–505.
13. Cejkova J., Lajda Z. The damaging effect of UV rays below 320 nm on the rabbit anterior eye segment. II. Enzyme histochemical changes and plasmin activity after prolonged irradiation // *Acta. histochem.* – 1995. – Apr. № 97 (2). – P. 183–188.
14. Deguine V., Labat-Robert J., Ferrari P., Pouliquen Y., Menasche M., Robert L. Aging of the vitreous body. Role of glycation and free radicals // *Pathol. biol. (Paris)*. – 1997. – Apr. № 45 (4). – P. 321–330.
15. Gaudric A., Haouchine B., Massin P., Paques M., Blain P., Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography // *Arch. ophthalmol.* – 1999. – № 117. – P. 744–751.
16. Hogg N. Free radicals in disease // *Semin. reprod. endocrinol.* – 1998. – № 16 (4). – P. 241–248.
17. Itakura H., Kishi S., Kotajima N., Murakami M. Vitreous collagen metabolism before and after vitrectomy // *Graefes. arch. clin. exp. ophthalmol.* – 2005. – Oct. № 243 (10). – P. 994–998.
18. Koide K., Zhang X. M., Ohishi K., Usami Y., Hotta Y., Hiramitsu T. Ascorbic acid concentration in rabbit vitreous measured by microdialysis with HPLC-electrochemical detection before and after vitreous surgery // *Exp. eye. res.* – 2006. – May. № 82 (5). – P. 868–873.
19. Kuszak J. R., Sivak J. G., Moran K. L., Scheib S. A., Garner W. H., Ke T. L., Hellberg M. R., Graff G. Suppression of post-vitrectomy lens changes in the rabbit by novel benzopyranil esters and amides // *Exp. eye. res.* – 2002. – Oct. № 75 (4). – P. 459–473.
20. Liu X. C., Wang P., Yan H. A. Rabbit model to study biochemical damage to the lens after vitrectomy: effects of N-acetylcysteine // *Exp. eye. res.* – 2009. Jun. – № 88 (6). – P. 1165–1170.
21. Manzanar L., Jesús del Nozal M., Marcos M. A., Cordero Y., Bernal J. L., Goldschmidt P., Pastor J. C. Oral flavonoids, chromocarb diethylamine salt and cyaninosides chloride, to eliminate lipoperoxidation postvitrectomy // *Exp. eye. res.* – 2002. – Jan. № 74 (1). – P. 23–28.
22. Marcos M. A., Cordero Y., Manzanar L., Gómez E., Del Nozal M. J., Pastor J. C. Inhibition of lipid peroxidation in retinal tissue during vitrectomy. Effect of intraocular irrigating solution BSS plus // *Arch. soc. esp. oftalmol.* – 2001. – Oct. № 76 (10). – P. 605–612.
23. Marklung S. Z. Oxygen toxicity and protective systems // *J. toxicol.* – 1985. – Vol. 23. № 4. – P. 289–298.
24. McCall M. R., Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? // *Free. radic. biol. med.* – 1999. – Apr. № 26 (7–8). – P. 1034–1053.
25. McLeod D., Leaver P. K. Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous // *Trans ophthalmol. soc. UK.* – 1977. – № 97. – P. 225–231.
26. Nielsen F., Mikkelsen B. B., Nielsen J. B. et al. Plasma malodialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors // *Clinical chemistry.* – 1997. – Vol. 43. – P. 1209–1214.
27. Ohira A., Ueda T., Ohishi K., Hiramitsu T., Akeo K., Obara Y. Oxidative stress in ocular disease // *Nihon. ganka. gakkai. zasshi.* – 2008. – Jan. № 112 (1). – P. 22–29.
28. Sádaba L. M., Fernández-Robredo P., Rodríguez J. A., García-Layana A. Antioxidant effects of vitamins C and E, multivitamin-mineral complex and flavonoids in a model of retinal oxidative stress: the ApoE-deficient mouse // *Exp. eye. res.* – 2008. – Mar. № 86 (3). – P. 470–479.
29. Sevanian A., Hochtein P. Mechanisms and consequences of lipid peroxidation in biological systems // *Annu. rev. nutr.* – 1985. – Vol. 5. – P. 365.

Поступила 05.05.2014

М. А. МИЩЕНКО, Н. Н. ЧЕСНОВА

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Кафедра управления и экономики фармации и фармацевтической технологии
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1;
тел.: (831) 465-09-27, 89065571881. E-mail: maxim_mishchenko@yahoo.com*

В работу в рамках фармакоэпидемиологического исследования включён обзор использования гиполипидемических препаратов с использованием основных индикаторов потребления: стандартной средней поддерживающей дозы (DDD) и назначенной средней поддерживающей дозы (PDD). Фармакоэпидемиологический анализ позволил установить, что при фармакотерапии ишемической болезни сердца у изученной выборки пациентов преимущественно назначались препараты тулип (аторвастатин) в суточных дозах 10 и 20 мг, а также аторис (аторвастатин) в суточной дозе 10 мг. Общая стоимость гиполипидемической терапии 660 пациентов с ишемической болезнью сердца за 2009–2010 гг. составила 440,1 тыс. рублей. Применённые индикаторы потребления показали, что наибольшее значение DDD – у тулипа, PDD – у симгала и симвакарда. Максимальная стоимость DDD – у тулипа, PDD – у зокора.