

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Ульянова Надежда Анатольевна

УДК: 617.741-004.1-092-07-08

СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ ХРУСТАЛИКА,
КАМЕРНОЙ ВЛАГИ И СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ КАТАРАКТОГЕНЕЗЕ
(клинико-экспериментальное исследование)

14.01.18 – офтальмология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
заслуженный деятель науки и техники
Украины,
доктор медицинских наук,
профессор
Венгер Галина Ефимовна

Одесса – 2006

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Патогенетические механизмы развития возрастной катаракты....	16
1.2. Белки хрусталика и роль тиол-дисульфидной системы в поддержании их нативного состояния	20
1.3. Современные способы прогнозирования, консервативного лечения и профилактики возрастной катаракты	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	42
2.1. Лабораторные животные и моделирование эксперимента.....	42
2.2. Методы экспериментальных исследований.....	44
2.3. Методы клинических исследований.....	45
2.4. Клиническая характеристика групп больных.....	47
2.5. Обоснование выбора препаратов для консервативного лечения возрастной катаракты.....	53
2.6. Методы статистических исследований.....	54
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ ХРУСТАЛИКА И СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАТАРАКТЕ.....	55
3.1. Возрастные изменения тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови у интактных крыс.....	55
3.2. Особенности состояния тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови у крыс при действии экзогенных факторов разной природы.....	58

3.2.1. Влияние фракционированного γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр на состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови.....	58
3.2.2. Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови при моделировании аминотриазоловой катаракты ...	62
3.2.3. Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения.....	67
3.3. Профилактика нарушений состояния тиол-дисульфидной системы при экспериментальном моделировании катаракты у крыс.....	74
3.3.1. Эффективность применения глазных капель «Квинакс» при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения.....	74
3.3.2. Эффективность комбинации "Квинакса" и "Карсила" для профилактики помутнений хрусталика при моделировании катаракты	78
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ ПРИ РАЗЛИЧНОМ ИСХОДНОМ СОСТОЯНИИ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ.....	87
4.1. Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика, камерной влаги и сыворотки крови у больных с возрастной катарактой.....	87
4.2. Оптическая плотность хрусталика у больных возрастной катарактой и здоровых людей с разной остротой зрения.....	91
4.3. Динамика прогрессирования возрастной катаракты при разном состоянии тиол-дисульфидной системы организма на фоне применения "Квинакса".....	97

4.4. Динамика прогрессирования возрастной катаракты при разном состоянии тиол-дисульфидной системы сыворотки крови на фоне применения "Квинакса" и "Карсила".....	110
4.5. Зависимость скорости прогрессирования возрастной катаракты от наличия в сыворотке крови свободных небелковых сульфгидрильных групп и метода консервативного лечения.....	125
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	128
ВЫВОДЫ.....	143
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Аминотриазол – 3-амино-1,2,4-триазол ($C_2H_4N_4$);

АОС – антиоксидантная система;

АФК – активные формы кислорода;

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный;

Небелковые SH-группы – Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы;

Редокс-потенциал – соотношение сульфгидрильных групп и дисульфидных (SH/SS-соотношение);

СК – сыворотка крови;

SH-группы – сульфгидрильные группы;

SS-группы – дисульфидные группы.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время во всем мире, в том числе и в Украине, регистрируется рост заболеваемости катарактой [67, 72, 84]. По данным разных авторов, в мире насчитывается около 17 миллионов слепых вследствие катаракты, причем ежегодно их число увеличивается на 2 миллиона [6, 219, 250]. Подавляющее большинство случаев помутнения хрусталика приходится на долю возрастных катаракт. В основе этого могут лежать демографические сдвиги в сторону постарения населения, такие как общий рост численности населения и увеличение средней продолжительности жизни [84, 86, 219].

Характерными особенностями течения возрастной катаракты является развитие помутнений хрусталика в более молодом возрасте и увеличение скорости прогрессирования заболевания [19, 44].

Решение вопроса обратимой слепоты вследствие катаракты достигается использованием современных методов катарактальной хирургии с применением туннельных разрезов, факоемульсификации и имплантации высококачественных интраокулярных линз [18, 53, 54, 167, 215, 229, 255, 263]. Снижение остроты зрения при быстром прогрессировании катаракты значительно ухудшает качество жизни, приводя к депрессиям и социальной изоляции больного, из-за отсутствия времени для адаптации к изменяющимся условиям жизнедеятельности и потери трудоспособности у молодых людей [168, 241, 279].

Избежать перечисленных негативных последствий быстрого прогрессирования помутнений хрусталика могло бы использование эффективных методов прогнозирования течения возрастной катаракты и повышение эффективности консервативного лечения [296]. Существующие методы прогнозирования течения возрастной катаракты не дают возможности оценить степень повреждения белковых молекул хрусталика на разных стадиях заболевания, отсутствуют методы интегральной оценки

[128], которые позволяли бы по показателям крови судить о состоянии белковых молекул хрусталика. Общепринятые методы консервативного лечения не всегда эффективно замедляют прогрессирование катаракты.

Согласно наиболее распространенной свободнорадикальной концепции патогенеза возрастной катаракты окисление сульфгидрильных групп β - и γ -кристаллинов приводит к нарушению их нативной структуры и помутнению хрусталика. Способствовать этому могут нарушения регионарной гемодинамики [41]. Защита белков хрусталика от свободнорадикального повреждения обеспечивается функционированием антиоксидантной системы организма, в хрусталике это дополняется шапероноподобной активностью α -кристаллинов [295]. Поскольку в обоих случаях в основе защиты лежат тиолзависимые механизмы - оптимальное функционирование всех компонентов тиол-дисульфидной системы будет обеспечивать поддержание гомеостаза организма в целом и прозрачности хрусталика в частности. Однако, оценка неспецифической резистентности организма по тиол-дисульфидному соотношению сыворотки крови в процессе катарактогенеза не проводились, в то время как подобные исследования использовались для прогнозирования исхода различных соматических заболеваний [59, 143].

Исходя из вышеизложенного изучение состояния тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, камерной влаги и хрусталика при катаракте, а также в сыворотке крови в процессе катарактогенеза позволит расширить представление о тиолзависимых патогенетических механизмах возрастной катаракты. Это даст возможность теоретически обосновать и практически разработать методы прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты и повысить эффективность ее консервативного лечения.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Одесского государственного медицинского университета и является фрагментом темы кафедры глазных болезней "Разработка новых методов диагностики и лечения воспалительных и

дегенеративных заболеваний глаз, послеоперационных воспалительных реакций" (№ госрегистрации 0100U006464). Соискатель является соисполнителем данной темы.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных возрастной катарактой путем разработки нового метода консервативной терапии, а также нового метода прогнозирования скорости прогрессирования катаракты на основе закономерностей взаимодействия тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови при катарактогенезе.

Задачи исследования:

- 1) Изучить состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови у интактных животных в разные возрастные периоды.
- 2) Изучить состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови у животных на разных моделях катаракты.
- 3) Изучить влияние комплексного применения препаратов "Квинакса" и "Карсила" на состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови в эксперименте.
- 4) Изучить взаимосвязь тиол-дисульфидной системы хрусталика, камерной влаги и сыворотки крови у больных возрастной катарактой.
- 5) Разработать способ определения оптической плотности хрусталика для объективной оценки степени его помутнения.
- 6) Изучить зависимость скорости прогрессирования катаракты от состояния тиол-дисульфидной системы сыворотки крови.
- 7) Изучить эффективность комплексного применения препаратов "Квинакса" и "Карсила" для консервативного лечения больных возрастной катарактой.

Объект исследования – больные возрастной катарактой, экспериментальные животные с различными моделями катаракты.

Предмет исследования – тиол-дисульфидная система хрусталика, камерной влаги и сыворотки крови при катарактогенезе в экспериментальных и клинических условиях.

Методы исследования:

Методом обратного амперометрического титрования определяли содержание белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп, а также Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови и гомогенатах хрусталиков экспериментальных животных, а также в сыворотке крови, камерной влаге и гомогенатах хрусталиков больных возрастной катарактой и в сыворотке крови доноров.

Степень помутнения хрусталиков у экспериментальных животных оценивали по данным биомикроскопии глаз.

Больным проводили стандартное офтальмологическое обследование (определение остроты зрения по таблицам Шевалева, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, определение порога электрической чувствительности по фосфену, ультразвуковое исследование).

Оптическую плотность хрусталика определяли путем анализа фотонегатива, полученного при фотосъемке хрусталика в проходящем свете, с использованием программного обеспечения "ВидеоТест-Мастер".

Все полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием пакета программ "Statistica v. 5,5". Для анализа использовали t-критерий для независимых выборок, коэффициент корреляции, дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса.

Научная новизна полученных результатов.

В результате проведенных исследований получены новые данные о роли состояния тиол-дисульфидной системы организма в развитии возрастной катаракты. Разработан новый способ моделирования экспериментальной катаракты, основанный на сочетанном воздействии γ - облучения в суммарной дозе 0,5 Гр и перорального применения 0,2% раствора 3-амино-1,2,4-триазола (Деклараци́нный патент на корисну модель № 7932 от 2006 г.). Предложенная модель катаракты позволит совершенствовать способы консервативного лечения возрастной катаракты, развивающейся в современных экологических условиях.

Впервые установлено, что вызванные действием γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр изменения в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталика ускоряют развитие экспериментальной аминотриазоловой катаракты.

Впервые установлено у больных возрастной катарактой существование прямой зависимости между наличием в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп и динамикой катарактогенеза (скоростью снижения остроты зрения и увеличения оптической плотности хрусталика). Полученные данные послужили основой разработки метода прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты.

Впервые установлено, что консервативное лечение возрастной катаракты комбинацией препаратов "Квинакс" и "Карсил" более эффективно замедляет прогрессирование возрастной катаракты, чем монотерапия "Квинаксом" в эксперименте и в клинике.

Практическое значение полученных результатов

Разработан метод комплексного лечения возрастной катаракты, заключающийся в назначении глазных капель "Квинакс", местно по 2 капли 3 раза в сутки ежедневно, постоянно, в комбинации с препаратом "Карсил" по 1 драже 3 раза в сутки, ежедневно, в течение 1 месяца, каждые шесть месяцев (Декларационный патент на корисну модель № 6765 от 16.05.2005г.). Метод позволяет уменьшить скорость прогрессирования возрастной катаракты.

Предложен прогностический тест, который позволяет выявить предрасположенность к быстрому прогрессированию возрастной катаракты на основании выявления наличия свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Диагностический тест прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты дает возможность предупреждать быстрое развитие катаракты путем патогенетически направленной коррекции медикаментозного лечения.

Усовершенствован способ определения оптической плотности хрусталика путем анализа его фотонегативов, полученных при фотосъемке в проходящем свете, с использованием программного обеспечения "ВидеоТест-Мастер". Это дало возможность объективно оценить динамику катарактогенеза, что очень важно не только для коррекции медикаментозного лечения, но и для определения сроков хирургического лечения больных возрастной катарактой.

Результаты работы используются в лечебно-диагностической работе ГКБ № 4 г. Одессы, учебном процессе кафедр глазных болезней и гистологии, эмбриологии и цитологии Одесского государственного медицинского университета.

Личный вклад соискателя

Автором проведен патентно-информационный поиск, анализ научной литературы по теме работы, обоснована необходимость данного исследования. Совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук, профессором Г.Е. Венгер (зав. кафедрой глазных болезней Одесского государственного медицинского университета) сформулирована цель работы и необходимые для ее достижения задачи. Экспериментальная часть работы: планирование эксперимента, формирование групп животных, моделирование катаракты, биомикроскопия, забор биологического материала - в полном объеме выполнены автором работы.

Клиническая часть работы выполнена на базе Одесского городского лечебно-диагностического центра микрохирургии глаза. Автор самостоятельно формировал клинические группы, обследовал больных, проводил консервативное лечение.

Определение оптической плотности хрусталиков проводилось совместно с сотрудниками кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Одесского государственного медицинского университета (зав. кафедрой д.б.н., профессор В.К. Напханюк).

Определение показателей тиол-дисульфидной системы проводилось на базе лабораторного отделения 411 Военного клинического госпиталя южного оперативного командования (начальник лабораторного отделения к.мед.н. В.В. Костюшов).

Автором самостоятельно проанализированы полученные экспериментальные и клинические результаты, проведена их статистическая обработка; самостоятельно написаны все разделы диссертационной работы, сформулированы выводы.

Участие автора в подготовке материалов, изложенных в статьях, тезисах и патентах, написанных в соавторстве, является определяющей и состоит в проведении информационного поиска и обобщении его результатов, выполнении экспериментальных исследований, наблюдении и лечении больных, статистической обработке полученных результатов, участии в обсуждении полученных результатов и формировании выводов; написании текста статей, тезисов, патентов.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты диссертационного исследования докладывались на III симпозиуме по катарактальной и рефракционной хирургии (Киев, 2003), Международной научно-практической конференции молодых ученых "Вчені майбутнього" (Одесса, 2004), Международной научно-практической конференции "Актуальні питання геріатричної хірургії" (Тернопіль, 2004), III Международной научно-практической конференции "Динаміка наукових досліджень 2004" (Днепропетровск, 2004), Международной научно-практической конференции молодых ученых "Вчені майбутнього" (Одеса, 2005), Международной научно-практической конференции "Біофізичні стандарти і інформаційні технології в медицині" (Одесса, 2005). Основные результаты диссертационной работы докладывались на заседании Одесского научного общества офтальмологов (Одесса, 2005).

Публикации по материалам диссертации. Опубликовано 15 научных работ, из них 6 статей в специализированных и общемедицинских журналах,

6 в материалах научно-практических конференций и съездов; получено 3 патента Украины на полезную модель.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 178 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, выводов, списка литературы, который содержит 300 источника, в том числе 142 иностранных. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 29 рисунками.

ГЛАВА 1

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Возрастная катаракта является полиэтиологическим, многофакторным заболеванием. Частота этого заболевания у людей старше 60 лет достигает 64-68% [96], а после 80 лет она имеется практически в 100% случаев [273]. Инволюционные процессы, происходящие в организме, способствуют образованию помутнений в хрусталике, однако, начало катарактогенеза и дальнейшие его темпы зависят от множества предрасполагающих факторов, к которым относятся следующие: наследственность, расовая принадлежность, биогеографические особенности среды обитания (высота над уровнем моря, интенсивность инсоляции, химический состав воды и почвы) [55, 187, 240, 253].

Имеются данные о влиянии характера питания на скорость развития возрастной катаракты [190, 197, 198, 242, 243], а также отмечена роль повышенного индекса массы тела [175], повышенной восприимчивости кожи к солнечному свету [201]; курения [192, 218], злоупотребления алкоголем [189, 283] и кофеином [211]. Повышать риск развития катаракты может длительное нахождение перед дисплеем монитора [196].

Наличие общесоматической патологии также влияет на темпы катарактогенеза. Возрастная катаракта развивается интенсивней у больных с гипертонической болезнью II-III стадии, патологией печени и желудочно-кишечного тракта [63, 121, 124]. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, сенильные помутнения хрусталика также выявляются чаще и в более раннем возрасте [162, 222]. Существуют данные о том, что синдром приобретенного иммунодефицита человека является фактором, повышающим риск развития кортикальной катаракты [217].

Существенное значение на развитие катаракты оказывает световое воздействие [21, 37, 183, 238, 286, 287]. Особое значение в эпидемиологии катаракты отводится фактору ионизирующего излучения [86, 203, 230]. Наибольшую актуальность этот вопрос приобрел после аварии на ЧАЭС, поскольку имеются данные об увеличении заболеваемости катарактой и увеличении темпов ее прогрессирования [12, 112, 147], причем факторами риска при этом являются: возраст, доза внешнего облучения и наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта [133]. Однако в случае возрастной катаракты целесообразно рассматривать влияние «малых» доз, поскольку ионизирующее излучение в больших дозах ведет к формированию лучевой катаракты, имеющей определенные морфологические и биохимические отличия, не позволяющие отождествлять ее с возрастной катарактой [86]. В то же время, как именно малые дозы способны индуцировать инволюционные механизмы [9], в том числе и развитие возрастной катаракты [13, 76, 153].

Несмотря на многообразие этиологических и предрасполагающих факторов развития возрастной катаракты, в патогенезе этого заболевания прослеживаются общие механизмы. При этом необходимо правильно оценивать значение каждого из них, поскольку существует концепция о прямом (синкатарактогенном) и непрямом (кокатарактогенном) действии различных этиологических факторов [223]. Раскрытие сущности этих механизмов даст возможность прогнозировать сроки возникновения и темпы прогрессирования возрастной катаракты, а также даст ценную информацию, необходимую для разработки методов консервативного лечения и профилактики возрастной катаракты, поскольку имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что развитие возрастной катаракты не является неизбежным [6, 66, 74, 124, 125].

Таким образом, необходимым является более детальное рассмотрение основных патогенетических механизмов возникновения и течения возрастной катаракты.

1.1. Патогенетические механизмы развития возрастной катаракты

На современном этапе изучения патогенеза возрастной катаракты рассматривается несколько теорий ее возникновения и дальнейшего прогрессирования. Одна из них, аутоиммунная, согласно которой развитие возрастных помутнений хрусталика связывают с феноменом сенсibilизации макроорганизма белками собственного хрусталика [131, 149]. Предопределяющим моментом в раскрытии этого механизма явилось установление факта высокой органоспецифичности антигенов хрусталика и наличие определенной иммунологической толерантности к этим антигенам.

Позже было показано, что в процессе онтогенеза нарушается иммунологическая реактивность и постепенно снижается толерантность иммунной системы к хрусталиковым аутоантигенам [46, 98, 111, 127, 142]. Пусковым моментом в этом механизме является повреждение биомембран, в результате чего белки хрусталика могут попадать в водянистую влагу, а затем и кровеносное русло, вызывая иммунизацию организма. В результате этого появляются антитела и сенсibilизированные лейкоциты [224]. Антитела могут реагировать с кристаллинами и осаждаться на задней капсуле хрусталика – самой проницаемой для макромолекул.

В свою очередь, нейтрофильные гранулоциты после сенсibilизации, могут непосредственно «атаковать» хрусталик, выделяя при этом катионные белки, которые способны повреждать мембраны. Определенная роль в аутоиммунном механизме катарактогенеза отводится циркулирующим иммунным комплексам [78, 98, 127, 132, 157]. Таким образом, замыкаются своеобразные «порочные круги» патогенеза катаракты, которые в процессе дальнейшего развития будут усугублять повреждение хрусталика, и приводящее к его помутнению.

Однако, существуют сведения о том, что данная теория не нашла подтверждения в ходе экспериментальных наблюдений [86], хотя в

сыворотке крови больных возрастной катарактой и обнаружены циркулирующие иммунные комплексы [152].

Помимо аутоиммунной теории изучается гипотеза фотохимического происхождения возрастной катаракты [40, 149]. Известно, что фотохимические механизмы повреждающего действия ультрафиолетового излучения реализуются на молекулярном уровне. Фотоокисление ароматических аминокислот приводит к изменению структуры и функций белковых молекул хрусталика, а также вызывает не прямое фотодинамическое повреждение клеток за счет абсорбции света фотосенсибилизирующими веществами [88, 248, 288].

Одним из проявлений указанных процессов является фотоокисление триптофана и тирозина, приводящее к их фотохимической деградации и разрыву индольного кольца [256]. Вследствие этого аминокислотные остатки переходят в электронновозбужденное состояние и выступают в роли фотосенсибилизаторов [245], вызывая окисление белков хрусталика, особенно их сульфгидрильных групп с образованием дисульфидных связей. Этот процесс, в свою очередь, приводит к агрегации белковых молекул и повышению их светорассеивающих свойств [23, 115, 227].

В литературе имеются данные о возможности непосредственного фотоокисления сульфгидрильных групп растворимых протеинов хрусталика, в частности γ -кристаллинов, с образованием дисульфидных сшивок между полипептидами [58, 148, 158]. Наряду с этим, ультрафиолетовое излучение может инициировать агрегацию белков вследствие появления недисульфидных ковалентных связей [227].

Описано повреждающее действие ультрафиолетового излучения на главный белок мембран хрусталика MP26 [199]. Известно, что после воздействия ультрафиолетового излучения на белки хрусталика они приобретают желтоватый цвет [249] и начинают флюоресцировать [174, 266]. Описан ряд химических соединений, являющихся фотоактиваторами реакций

окисления и обладающих фотосенсибилизирующим действием. К ним относятся некоторые препараты фенотиазинового ряда [216].

Таким образом, очевидно, что под влиянием ультрафиолетового излучения в хрусталике уменьшается количество водорастворимых белков и вследствие этого значительно нарушаются его оптические свойства. Из приведенных литературных данных видно, что согласно фотохимической гипотезе в развитии возрастной катаракты существенная роль отводится свободнорадикальным соединениям, образующимся в результате фотоионизации различных субстратов, что в последующем приводит к дезорганизации и агрегации белковых молекул.

Учитывая, что возрастная катаракта является проявлением инволюционных процессов, происходящих в организме, механизмы ее патогенеза необходимо рассматривать с позиций геронтологии. Так, согласно наиболее распространенной свободнорадикальной гипотезе старения Хармана, в организме в процессе жизнедеятельности непрерывно образуются свободные радикалы - вещества, обладающие высокой реакционной способностью, которые содержат делокализованные электроны [24]. Непрерывное образование свободных радикалов поддерживается постоянным воздействием на организм природного радиационного фона и ультрафиолетового излучения. Согласно данной гипотезе эти вещества являются побочными продуктами реакций тканевого дыхания, однако наличие четкой интеграции метаболических процессов в клетках предотвращает нежелательные реакции радикалов с биоструктурами [232].

В норме процессы свободнорадикального окисления строго сбалансированы и зависят от состояния систем, генерирующих свободные радикалы и утилизирующих их на различных стадиях цепных реакций [129, 135]. Со временем, адаптивные возможности организма истощаются и повреждения, наносимые свободными радикалами, накапливаются в такой степени, что становятся несовместимыми с жизнью клетки [236].

Особое внимание следует обратить на роль активных форм кислорода АФК (супероксидный анион радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал) в нормальной жизнедеятельности организма и возникновении патологии. Еще до недавнего времени АФК рассматривались только как агенты, индуцирующие окислительные повреждения в биомолекулах, вызывая деградацию структурных белков и липидов клеточных мембран, модификацию нуклеиновых кислот, ингибирование ферментов, изменение структуры и свойств гормонов и их рецепторов [42, 90, 91, 137].

Следует отметить, что среди ферментов, наиболее чувствительными к свободнорадикальному окислению являются тиоловые ферменты. В настоящее время установлено, что АФК являются важным звеном в механизмах поддержания гомеостаза, путем окислительно-восстановительной регуляции ряда биологических процессов [14, 24, 146]. При этом субстратами реагирования могут быть каталаза, окислительно-восстановительный цикл глутатиона, циклоксигеназы [90, 212].

При повышении концентрации, АФК могут вступать в прямые химические взаимодействия с компонентами регуляторных путей, непосредственно или через промежуточные продукты, вызывая в них повреждения. Например, при увеличении содержания перекиси водорода происходит смещение в окислительно-восстановительном цикле глутатиона в направлении увеличения концентрации его окисленной формы, снижения количества восстановленного НАДФН. Это приводит к еще большему накоплению перекиси водорода, снижению антиоксидантной защиты клеточных структур, модификации структурных белков, в частности, путем образования дисульфидов [90].

Ключевым является и участие АФК в процессах старения, которые рассматриваются как хронический оксидативный стресс [3, 83, 165, 231, 290].

Что касается катарактогенеза, то имеются экспериментальные подтверждения свободнорадикального механизма развития возрастной

катаракты, вследствие повреждения белков хрусталика [34, 178], в частности, окисления их сульфгидрильных групп [100, 259].

Существуют данные о том, что свободные радикалы воздействуют и на липиды хрусталика, инициируя в них процессы перекисного окисления [5, 93, 226]. Накопление первичных (диеновые и триеновые конъюгаты) и конечных (малоновый диальдегид) продуктов окисления в мембранах угнетает работу ферментов и нарушает белок-липидные взаимодействия [232]. Однако, в последнее время все больше склоняются к мнению, что наиболее значимым при старении оказывается усиленное перекисное окисление белков, а не липидов [26], в том числе в хрусталике [149, 272].

Таким образом, очевидным становится тот факт, что в основе патогенеза возрастной катаракты лежит резкое снижение уровня антирадикальной защиты тканей глаза. В этих условиях постоянно образующиеся метаболическим и фотохимическим путем свободные радикалы, вызывают структурно-функциональные повреждения мембран и белковых комплексов хрусталика [97, 204].

Проанализировав имеющиеся литературные данные, можно сделать вывод о том, что в каждой из вышеописанных концепций патогенеза катаракты ключевая роль отводится структурно-функциональным изменениям белковых молекул, приводящим к помутнению хрусталика. Таким образом, целесообразно более детально рассмотреть белки хрусталика и изменения, происходящие в них в процессе катарактогенеза, а также механизмы, обеспечивающие защиту белков от продуктов свободнорадикального окисления.

1.2. Белки хрусталика и роль тиол-дисульфидной системы в поддержании их нативного состояния

Хрусталик является самой богатой белками структурой не только в глазу, но и в организме в целом. Белки, общая масса которых достигает 35%

от массы хрусталика, за счет специфических физико-химических свойств, обеспечивают его прозрачность [74]. Главными структурными белками хрусталика являются α -, β -, γ -кристаллины, образующие упорядоченный гель с низким содержанием свободной воды [225, 233, 271, 280].

Молекула α -кристаллина состоит из нескольких десятков субъединиц [171, 202], каждая из которых содержит сульфгидрильную группу. α -кристаллины способны к агрегации с образованием высокомолекулярных комплексов [298]. В нормальных условиях это происходит не посредством дисульфидных связей, а с помощью ионов кальция [268]. Образуемые ассоциаты состоят из 20-40 полипептидных цепей, причем их композиция не является фиксированной – между ассоциатами в растворе в физиологических условиях происходит обмен субъединицами [163]. Структура ассоциата и количество полипептидных цепей в нем подвержены изменениям под влиянием физико-химических факторов разной природы [169, 180, 220].

В стрессовых условиях в α -кристаллинах происходят конформационные перестройки [205, 209, 294], что приводит к значительному повышению их шапероноподобной активности [27, 169, 274, 285]. При этом в физиологических условиях шапероноподобная активность α -кристаллинов сравнительно низкая, что предотвращает связывание их с другими белками [194]. Шапероновая активность α -кристаллинов реализуется благодаря имеющимся в их составе сульфгидрильным группам. α -кристаллины предотвращают окисление сульфгидрильных групп в других белках хрусталика [295], предупреждая их денатурацию и таким образом участвуя в поддержании прозрачности хрусталика [171, 281].

В последнее время изучена способность α -кристаллина связывать молекулы воды. Установлено, что в процессе гидратации α -кристаллина происходит гомогенное распределение воды по поверхности белка. При этом адсорбированные молекулы воды прочно связаны с полярными группами α -кристаллина [29]. Гидратационные свойства α -кристаллина важны для его

физиологической роли как молекулярного шаперона и для предотвращения агрегации и денатурации других белков [254, 271].

Наибольшая по количеству фракция кристаллинов - β -кристаллины, включает в себя две субфракции различной молекулярной массы. Доказано, что в онтогенезе концентрация β -кристаллинов постепенно увеличивается, согласно этой гипотезе образование β -кристаллина связано с превращением эпителиальных клеток в волокна хрусталика.

Окисление сульфгидрильных групп в β -кристаллинах приводит к потере их растворимости в воде [251, 262]. По мере старения β -кристаллины постепенно заменяются α -кристаллинами, которые, в свою очередь, превращаются во всех слоях хрусталика в альбуминоид – водонерастворимый белок. Образование альбуминоида происходит за счет образования дополнительных водородных и дисульфидных связей между его субъединицами [200].

Наконец, γ -кристаллин, представлен одиночными цепями средней молекулярной массы, трех различных субфракций [185]. Содержание сульфгидрильных групп в нем наивысшее среди кристаллинов, а их окисление, как и в β -кристаллине, ведет к изменению физико-химических свойств [284, 291], потере растворимости [193, 251].

Кроме вышеперечисленных основных структурных белков, в хрусталике имеется множество других сложных белков [182, 186, 228, 247]; гликопротеиды, располагающиеся в мембранах волокон и между ними [56], конексин [195], а также специфический белок мембран волокон хрусталика MP 26, который является одним из факторов, регулирующих межклеточные взаимодействия [252].

В течение всей жизни, постоянно происходят процессы синтеза и расщепления белковых молекул хрусталика, хотя интенсивность этих процессов достаточно низкая [299]. В расщеплении белков принимают участие специальные ферменты протеиназы и пептидазы [165]. В настоящее

время описано еще одна функция протеолитических ферментов – расщепление частично поврежденных белковых молекул и предотвращение их накопления. В физиологических условиях синтез белков количественно преобладает над их распадом, однако при катаракте начинают доминировать катаболические процессы [75].

В постнатальном онтогенезе происходит увеличение общего количества белка при снижении доли растворимых и нарастании количества нерастворимых фракций [75].

Наиболее распространенной модификацией белков хрусталика при катаракте является уменьшение в них количества сульфгидрильных групп и увеличение количества дисульфидных связей [164, 244]. Известно, что увеличение количества дисульфидных связей в белковой молекуле приводит к изменению ее конформации, увеличению жесткости и снижению специфической функциональной активности [2, 10, 144]. В результате окислительных модификаций, образования дисульфидных связей, изменяется конформация белков, они становятся нерастворимыми, образуются агрегаты [58, 251], увеличивается доля нерастворимых белков [164], а также происходит минерализация продуктов органического происхождения в водянистой влаге при развитии возрастной катаракты [92].

Установлено, что значительная часть водонерастворимых кристаллинов хрусталика человека имеет интрамолекулярные дисульфидные связи [200]. Кроме образования внутримолекулярных дисульфидных связей, образуются и межмолекулярные, например, между γ -кристаллином и белками мембран [166, 188].

Кроме вышеперечисленных процессов, определенную роль в изменениях белков при катаракте играет деградация липопротеидов мембран волокон коры и ядра, изменение гликопротеидного состава мембран, гликозилирование белков хрусталика, в результате чего образуются межмолекулярные поперечные связи, приводящие к агрегации кристаллинов [170, 237]. Фосфорилирование α -кристаллинов может снижать их

шапероноподобную активность и приводить к развитию катаракты [179, 264, 265].

Однако, на наш взгляд, ключевыми в изменениях белков хрусталика при катарактогенезе являются модификации серосодержащих функциональных групп. Как выше отмечалось, все кристаллины содержат достаточно большое количество сульфгидрильных групп, обладающих высокой реакционной способностью. Повреждение белковых молекул свободными радикалами, окисление сульфгидрильных групп может приводить к конформационным модификациям белков, изменению пространственного расположения и реакционной способности функциональных групп, маскированию одних, повышению реакционной способности других и инициации новых реакций тиол-дисульфидного обмена. Таким образом, патологический круг замыкается. Образование дисульфидных связей, увеличивающих жесткость молекул, могло бы прервать эту цепь, однако, это приводит к потере свойств белков и, самое главное, к исчезновению их прозрачности.

В этих условиях неоспорима шапероноподобная роль α -кристаллинов, сульфгидрильные группы которых необходимы для поддержания тиоловых групп β - и γ -кристаллинов в восстановленном состоянии. Однако, здесь необходимо акцентировать внимание на двух факторах.

Во-первых, при катарактогенезе повреждаются не только β - и γ -кристаллины хрусталика, но и сами α -кристаллины [161, 261]. При этом поврежденные α -кристаллины способствуют образованию высокомолекулярных комплексов [184, 214]. К тому же, ослабевает защита белков хрусталика от действия свободных радикалов, происходит усиление их агрегации, что в совокупности приводит к прогрессированию катаракты. Следовательно, предотвращение окисления сульфгидрильных групп в хрусталике может препятствовать не только агрегации его белков, но и поддерживать эффективность функционирования собственных тиолзависимых защитных систем хрусталика.

Во-вторых, согласно существующим данным [149], из общего кровотока через камерную влагу в хрусталик могут попадать токсические вещества, в частности, продукты перекисного окисления липидов, усиливая процессы свободнорадикального повреждения белков в хрусталике. Следовательно, для поддержания гомеостаза в хрусталике необходимо минимизировать не только свободнорадикальную альтерацию непосредственно в нем, но и снизить активность процессов перекисидации в крови [270]. Это достигается надлежащим функционированием АОС [267]. В свою очередь, одним из ключевых звеньев АОС являются тиолзависимые механизмы [129].

Основная часть функциональных компонентов АОС представлена веществами тиоловой природы. Белковые сульфгидрильные группы принимают участие в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза [8, 138, 257, 277, 282]. По некоторым данным, тиолсодержащие белки неферментативного звена АОС более реактивны по отношению к свободным радикалам, чем низкомолекулярные биоантиоксиданты [31, 136].

Тем не менее, это не умаляет роли низкомолекулярных тиолов, в частности глутатиона, в биохимических механизмах антиоксидантной защиты. Так, глутатионовую АОС образуют восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза и НАДФН [43, 181]. Наиболее важна эта система в условиях оксидативного стресса, при котором независимой перекисидации подвергаются не только липиды, возрастные изменения которых в хрусталике могут быть маркером оксидативного стресса [176, 232], но и нуклеотиды, ДНК [71], белковые молекулы [7, 89, 145]. Кроме того, глутатион участвует в восстановительной регенерации других высокомолекулярных антиоксидантов: токоферола и аскорбиновой кислоты, что обеспечивает поддержание буферной емкости АОС на относительно стабильном уровне.

Ферменты, принимающие участие в противоокислительной защите, либо относятся к числу собственно тиоловых энзимов, либо нуждаются в

присутствии тиолов для проявления каталитической активности (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и др.) [1]. Частным случаем описанной функции является участие глутатиона в защите или восстановлении сульфгидрильных групп ферментов при их окислении или связывании – тиоловом редокс контроле активности ферментов [10].

Заслуживает внимания обратимость реакции окисления сульфгидрильных групп в дисульфидные, обеспечивающая возможность энергетически выгодного поддержания гомеостаза тиоловых антиоксидантов в клетке без активации их биосинтеза. Способность тиолов проявлять как антиоксидантное, так и антиперекисное действие, обусловлена преимущественно гидрофильными либо гидрофобными их свойствами. С этим связана возможность создания достаточно высоких концентраций того или иного тиола в водной или липидной фазе клетки и, соответственно, возможность защиты от окислительного повреждения как молекул ферментов и других белков, так и нуклеиновых кислот, липидов.

Однако, биологическая роль тиоловых соединений не ограничивается их участием в антиокислительной защите. Основные биологические функции, обеспечиваемые белковыми сульфгидрильными и дисульфидными группами, можно с определенной степенью условности разделить на три группы: структурные функции, поддержание окислительно-восстановительного баланса клеток, о чем сказано выше, включение и выключение определенных типов биологической активности [15, 144]. Оптимальное функционирование всех вышеперечисленных компонентов тиол-дисульфидной системы будет обеспечивать поддержание гомеостаза организма в целом и отдельных его систем в частности.

Таким образом, окисление сульфгидрильных групп β - и γ -кристаллинов приводит к денатурации этих белков и помутнению хрусталика. Основным же механизмом защиты сульфгидрильных групп этих белков является восстановление их за счет сульфгидрильных групп α -кристаллинов.

Однако, в настоящее время недостаточно изучены механизмы взаимодействия тиол-дисульфидной системы хрусталика и организма в целом. Если тиол-дисульфидную систему хрусталика рассматривать, как составную часть таковой организма, то по изменениям одной можно судить о состоянии другой. И если влияние тиол-дисульфидной системы хрусталика, учитывая незначительную его массу, на тиол-дисульфидную систему всего организма может быть незначительным, то влияние последней на хрусталик может быть определяющим. В этом случае показатели тиол-дисульфидной системы всего организма будут характеризовать состояние ее в хрусталике.

Действительно, тиол-дисульфидная система сыворотки крови, кроме характеристики ее самой, свидетельствует о состоянии неспецифической резистентности всего организма. Как указывалось выше, существует корреляция между общим состоянием организма, общесоматической патологией и возникновением, особенностями течения катаракты. Из этого следует, что оценка состояния неспецифической резистентности организма по показателям тиол-дисульфидной системы сыворотки крови может не только характеризовать состояние всего организма, но и косвенно указывать на возможность помутнения хрусталика и возможные пути его профилактики.

1.3. Современные способы прогнозирования, консервативного лечения и профилактики возрастной катаракты.

Скорость старения как организма в целом, так и хрусталика в частности, зависит от целого ряда факторов внешней и внутренней среды. Изучение механизмов действия этих факторов необходимо для разработки научно обоснованных методов прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты и способов предупреждения или замедления темпов ее развития [6].

В литературе имеются данные о том, что наиболее короткий срок развития возрастной катаракты, от начальных проявлений до клинического созревания, чаще всего составляет около трех лет (в среднем у 8% больных), в то время как наиболее длительный период достигает 10-15 лет и более (у 33,3%) [124, 234]. В то же время, описаны случаи и более стремительного развития возрастной катаракты, в течение одного года, в среднем у 3,3% больных [124]. Особое значение этот вопрос приобретает в современных условиях увеличения темпов инволюционных процессов, в том числе и появления катаракты у лиц молодого, трудоспособного возраста [125]. В пользу этого факта свидетельствуют и результаты статистического анализа возрастного состава больных, прооперированных по поводу катаракты в нашей клинике [19].

В литературе приведены результаты длительного диспансерного наблюдения за больными возрастной катарактой, свидетельствующие о том, что примерно у 12% больных имеет место быстрое прогрессирование катаракты (от нескольких месяцев до двух лет) и у 8% очень медленное на протяжении 10 лет и более [125]. При этом в случае быстрого прогрессирования отмечались субкапсулярные катаракты, а в случае медленного прогрессирования корковые помутнения. Этими же авторами отмечено, что помутнение хрусталика по корковому типу являются проявлением возрастных изменений (старение организма). В свою очередь развитие помутнений по субкапсулярному, ядерному и смешанному типу может свидетельствовать в пользу ускоренного процесса старения хрусталика [125]. Таким образом, локализация начальных помутнений хрусталика может определять дальнейшие темпы их прогрессирования, однако, такая информация может носить только ориентировочный характер.

Для прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты недостаточно только установить тип помутнений, необходимо изучить выраженность патологических сдвигов в организме в целом. На основании этого разработан метод прогнозирования индивидуального темпа

развития сенильной катаракты [25, 64, 65, 124]. Экспериментальным путем доказано, что изменение содержания глутатиона в хрусталике является одним из основных патогенетических механизмов катарактогенеза [73, 74].

Описана взаимосвязь между состоянием метаболического обеспечения организма рибофлавином и сроками возникновения и развития катаракты. Установлено, что у 83% больных с начальной формой возрастной катаракты имеется дефицит метаболического обеспечения рибофлавином, который сопровождается снижением активности глутатионредуктазы [38]. Анализ показателей активности глутатионзависимых ферментов и скорости прогрессирования катаракты доказывает, что в группе больных с медленным темпом развития катаракты активность глутатионредуктазы меньше на 19%, а глутатион-S-трансферазы меньше на 27%, по сравнению со здоровыми донорами [124]. В группе больных с быстрым темпом развития катаракты снижение активности этих ферментов выявлено в большей степени. Так, активность глутатионредуктазы снижена на 27%, а глутатион-S-трансферазы на 58%. На основании этих материалов разработан метод прогнозирования индивидуального темпа развития возрастной катаракты [20, 38].

Вместе с тем, показана роль нарушения функции некоторых глутатионзависимых ферментов в развитии катаракты на фоне интоксикации организма. Полученные данные были подтверждены клиническими наблюдениями об увеличении частоты катаракты у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени [39, 63], при которых нарушаются процессы детоксикации [80].

В дальнейшем исследования функции глутатионзависимых ферментов в крови, хрусталике и в печени были продолжены [35, 181]. Ведутся разработки методов прогнозирования и численной оценки факторов риска возникновения пре- и сенильной катаракты с использованием различных математических моделей [122]. На основании полученных данных отмечено,

что в случае прогнозирования высокой вероятности появления катаракты необходимо проводить комплекс общетерапевтических мероприятий.

Метод прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты на основании изучения активности глутатиона и глутатионзависимых ферментов основан на том, что одной из причин развития катаракты является нарушение антирадикальной защиты, как в тканях глаза, так и в организме в целом. Однако следует отметить, что эти ферменты являются частью тиол-дисульфидной системы, значение которой в катарактогенезе было описано выше. Поэтому, на наш взгляд, при рассмотрении темпов развития возрастной катаракты необходима комплексная оценка функционирования всех звеньев тиол-дисульфидной системы. Подтверждением этого служат данные исследований содержания тиоловых соединений в крови пациентов с различными клиническими формами возрастной катаракты [103]. Авторы определяли концентрацию сульфгидрильных и дисульфидных групп, а также содержание глутатиона в крови больных. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что в комплекс медикаментозного лечения возрастной катаракты необходимо включать коррекцию тиолового статуса организма. В свою очередь отсутствуют данные о состоянии тиол-дисульфидной системы в хрусталике в процессе катарактогенеза и сведения о том, как соотносятся ее изменения в тканях глаза и в сыворотке крови на различных стадиях возрастной катаракты.

При изучении метаболического статуса витамина В₁ при катаракте также была установлена определенная зависимость темпов развития возрастной катаракты от некоторых биохимических показателей [104, 105]. Авторы изучали активность транскетолазы в крови и хрусталике при различных формах и стадиях возрастной катаракты. На основании полученных данных было высказано предположение о том, что в механизмах быстрого прогрессирования возрастной катаракты определенную роль играет нарушение функции тиамино-пирофосфат-зависимых ферментов, резкое

снижение активности транскетолазы в хрусталике и нарушение пентозофосфатного цикла, что приводит к уменьшению образования пентоз и нарушению восстановительного потенциала хрусталика.

Среди способов прогнозирования риска возникновения возрастной катаракты заслуживают внимание данные изучения содержания жирных кислот при катарактогенезе [159]. Диагностика производилась на основании исследования жирнокислотного состава липидов в хрусталике, методом газохроматографического анализа элиминатов из глаз больных с различной стадией возрастной катаракты. Помимо этого, исследовали содержание свободного холестерина в хрусталике. Было установлено, что при начальной катаракте почти в два раза снижается содержание арахидоновой кислоты, что свидетельствует об интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Это послужило основанием для предположения о замедлении прогрессирования помутнений хрусталика использованием биорегуляторов на этой стадии заболевания [160].

На стадии незрелой катаракты происходит дальнейшее снижение содержания полиненасыщенных жирных кислот, что в свою очередь может свидетельствовать об активации перекисного окисления липидов, усугублении помутнений и ускорении прогрессирования катаракты [176, 226]. На данной стадии автор считает перспективным использование антиоксидантных препаратов с целью задержки скорости прогрессирования помутнений хрусталика [160]. К преимуществам данного метода прогнозирования относится малая инвазивность и возможность изучения патохимических изменений в глазу при наличии помутнений хрусталика от начальных до различной степени выраженности, в то время как большинство работ по биохимическим изменениям при катаракте отражают эти изменения уже в катарактально измененном хрусталике [6].

Но наряду с этими преимуществами следует также отметить, что данный метод основан на изучении процессов свободнорадикального окисления липидов, и не оценивает состояние свободнорадикального

окисления белков, которому отводится в настоящее время одна из ключевых ролей в патогенезе возрастной катаракты. Поэтому актуальным является поиск интегрального способа оценки антирадикальной защиты хрусталика в процессе катарактогенеза.

Изучена протеолитическая активность в сыворотке крови больных возрастной катарактой при различных темпах ее прогрессирования [141]. Автором установлено, что снижение протеолитической активности в сыворотке крови более выражено при быстром прогрессировании помутнений хрусталика, чем при медленном развитии патологического процесса.

При рассмотрении существующих способов прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты привлекает внимание работа, посвященная сравнению темпов старения хрусталика и эпидермиса кожи [32, 208, 289]. Авторы исследовали синхронность старения этих структур, имеющих общее эктодермальное происхождение, подверженность воздействию ультрафиолетового света и сходные черты организации безъядерных клеток с большим содержанием белка. Установлена корреляция между накоплением пигментов старения в коже и снижением прозрачности хрусталика, что может свидетельствовать о действии единого фактора в возрастной инволюции этих органов, а именно, усиление свободнорадикальных реакций в процессе онтогенеза.

Из литературы известно, что исходно сниженный уровень половых стероидных гормонов у больных репродуктивного возраста имеет определенное значение в развитии и прогрессировании катаракты, однако раскрытие непосредственных механизмов такого влияния в настоящее время находится в процессе изучения [43, 45, 269, 276, 278].

При разработке методов прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты важно оценивать состояние общего и локального гомеостаза. При этом необходимо учитывать, что хрусталик является бессосудистым образованием, и обмен веществ в нем происходит с участием

водянистой влаги. Следовательно, оценка локального гомеостаза должна производиться с учетом изменений, имеющих в водянистой влаге [140], что может способствовать раскрытию взаимосвязи местных механизмов катарактогенеза с процессами, происходящими на уровне организма в целом.

Таким образом, все вышеперечисленные методы прогнозирования скорости развития катаракты основаны на изучении одного или нескольких параметров, характеризующих отдельные метаболические процессы. В основном они базируются на изучении систем, обеспечивающих защиту клеток организма, в том числе и хрусталика, от воздействия повреждающих агентов различной природы. Все вышеперечисленные методы не дают возможности оценить степень повреждения белковых молекул хрусталика на разных стадиях развития катаракты. Отсутствуют методы интегральной оценки, которые позволяли бы по показателям крови судить о состоянии белковых молекул хрусталика и о преобладании того или иного механизма их повреждения.

Раскрытие механизмов патогенеза возрастной катаракты необходимо не только для разработки методов прогнозирования скорости ее прогрессирования, но и для разработки методов ее профилактики и лечения. Известно, что наиболее эффективным способом лечения катаракты является оперативное удаление мутного хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы [17, 124, 130]. В настоящее время катарактальная хирургия интенсивно развивается, совершенствуются методы и способы хирургического лечения, позволяющие оперировать катаракту на более ранних стадиях ее развития [50]. Согласно литературным данным, в Украине удельный вес экстракции катаракты среди глазных операций с 1982 по 1998 годы вырос с 35,2 до 39,2%, достигая в некоторых областях 55,2% [72].

Однако, нельзя оставлять без внимания вопросы консервативного лечения катаракты, имеющие особое значение на начальных стадиях заболевания и тормозящие темпы ее дальнейшего прогрессирования. Имеются клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что в

отдельных случаях при назначении антикатарактальных средств отмечается регресс и даже полное рассасывание помутнений в хрусталике [120]. Таким образом, можно предположить, что образование помутнений не является необратимым процессом. Следовательно, медикаментозное лечение катаракты является достаточно актуальным, тем более что задержка развития катаракты на 10 лет с помощью консервативных методов способна уменьшить количество экстракций на 50% [293].

Результаты экспериментальных исследований обосновывают перспективность повышения устойчивости тканей глаза к действию катарактогенных факторов и замедления темпов старения, путем стимуляции антирадикальной и дезинтоксикационной систем тканей глаза и организма в целом [47, 246, 297].

С этой целью в офтальмологической практике достаточно широко применяются витаминные и коферментсодержащие препараты. Существуют данные о целесообразности перорального применения пиридоксальфосфата на начальных стадиях заболевания, поскольку установлена роль дефицита витамина В6 в патогенезе возрастной катаракты [79, 123]. Описаны результаты применения витаминов А, С, Е [258, 292], РР [106]. Однако наряду с этим имеются работы, отрицающие эффективность витаминотерапии при возрастной катаракте [275].

Витамины использовались не только в качестве монотерапии, но и в составе комплексных капель, в которые входили и другие активные компоненты. В частности, известные капли Смирнова [86], вита-йодурол. В состав этих капель входит цистеин – аминокислота со свободной сульфгидрильной группой, благодаря которой он способен восстанавливать окисленные продукты метаболизма тканей и связывать тяжелые металлы [247]. Описана эффективность цистеина при начальной возрастной катаракте [86]. На ранних стадиях катаракты использовали также глутатион (трипептид, в состав которого входит цистеин) в виде глазных капель и внутримышечных инъекций; таурин (тауфон) – серусодержащую

аминокислоту, образующуюся в процессе обмена цистеина [22]. Наряду с имеющимися данными об эффективности цистеинотерапии при кортикальной катаракте, имеются сведения о том, что при заднекапсулярной чашеобразной катаракте, относящейся к быстро прогрессирующим формам, цистеин противопоказан [86].

Для создания дополнительных резервов синтеза нуклеиновых кислот хрусталика предложено применение метилурацила внутрь и в виде глазных капель в комплексе с рибофлавином, инсулином и АТФ (капли Ларионова) [70]. Метилурацил является производным пиримидина, структурного элемента нуклеиновых кислот. Он обладает анаболическими свойствами, вводился в составе капель Ларионова в комплексе с сульфатом цинка.

Несмотря на многообразие средств, используемых для консервативного лечения возрастной катаракты, одним из главных направлений терапии является усиление антиоксидантной защиты организма, глаза и хрусталика [128, 178, 300].

К наиболее изученным в настоящее время антиоксидантам относится витамин Е – единственный природный липидорастворимый антиоксидант, обрывающий цепи окисления в плазме крови и мембранах эритроцитов [177, 235]. Существуют данные об использовании витамина Е, как самостоятельно [172], так и в комплексе с витамином С, который является синергистом, усиливающим свойства антиоксидантов [258] и другими лекарственными веществами [221]. Витамин С используется также в виде монотерапии [49, 213]. Существуют экспериментальные подтверждения способности антиоксидантов стобадина и тролокса предотвращать свободнорадикальное окисление белков хрусталика *in vitro*, разрывая цепь этих реакций [206, 259].

При терапии начальных возрастных катаракт использовали тиосульфат натрия, в частности, в комплексе с флакумином (также антиоксидант прямого действия) и глютаминовой кислотой (антиоксидант непрямого действия) его рекомендовали для терапевтического лечения катаракт у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [81].

Помимо антиоксидантов прямого и непрямого действия, в организме существует еще одна система защиты, ослабляющая и частично предотвращающая патогенное действие свободных радикалов. Эта система представлена протеолитическими ферментами, обладающими способностью расщеплять и элиминировать частично поврежденные белковые молекулы, тем самым препятствуя их накоплению в клетках [191]. Это положено в основу применения препаратов вобэнзима и флогэнзима для лечения и профилактики развития световой катаракты в эксперименте [75]. Однако, остается неизвестной степень повреждения белков, при которой они элиминируются данными энзимами. Не исключено, что элиминироваться будут и те измененные белки, ренатурация и полное восстановление функциональных свойств которых вполне возможно.

Существуют экспериментальные данные о влиянии на катарактогенез у крыс *in vitro* регуляторных белков, выделенных из хрусталика глаза быка. Биологическая активность этих белков проявляется в сверхмалых дозах (APRULD-белки) и заключается в регуляции таких биологических процессов, как адгезия, миграция, клеточная пролиферация и дифференцировка. Белки данной группы увеличивают жизнеспособность клеток, способствуют сохранению их морфогенетических реакций в условиях культивирования *in vitro* и, что немаловажно, не обладают видовой специфичностью. На основании описанных свойств этих белков разработан новый препарат "Адгелон – глазные капли", полученный из сыворотки крови крупного рогатого скота, который применяется в офтальмологии для лечения кератопатий, однако изучается возможность его использования при катаракте [48].

В эксперименте, на модели рентгениндуцированного катарактогенеза, показана эффективность аминокислотно-витаминной смеси "Факовит", в состав которой входит глицин, L-цистеин, глютаминовая кислота, витамин С и пиридоксин. При введении этого препарата внутрь отмечена нормализация

тиолового статуса, благодаря его антиоксидантным и антирадикальным свойствам [154].

В качестве антиоксидантного препарата для лечения катаракты был предложен "Катомас", в состав которого входят β -каротин и α -токоферол на основе смеси растительных масел [77].

Исходя из того, что патология печени играет определенную роль в развитии катаракты, проведены исследования эффективности терапии начальной катаракты на фоне заболеваний печени комплексом препаратов антиоксидантного (кверцитин, антраль), иммунокорректирующего (тимогексин) и ангиопротекторного (пармидин) действия [121].

Показано, что в результате проведенного лечения нормализовались биохимические показатели функционального состояния печени и, параллельно с этим, происходило торможение прогрессирования дистрофических заболеваний органа зрения. Следовательно, в комплексную терапию катаракты должны входить препараты, стимулирующие функциональную активность печени как органа, являющегося "метаболическим мозгом организма" [116] и принимающего участие в синтезе эндогенных антиоксидантов [117].

Имеются данные о применении для консервативного лечения возрастной катаракты N-ацетилкарнозина [173, 239]. Заслуживает внимания работа о применении препарата гинко-билоба для профилактики и лечения катаракты у больных, перенесших лучевую терапию по поводу новообразований интракраниальной локализации, при этом описаны антиоксидантные свойства данного препарата и его выбор обосновывается необходимостью лечения последствий перенесенного в результате облучения оксидативного стресса [207].

Исходя из принципов комплексного лечения возрастной катаракты, использовались схемы лечения возрастной катаракты. В состав некоторых из них входили: антиоксиданты (флакумин, глютаминовая кислота, ксантинола никотинат - внутрь); тауфон или эмоксипин под конъюнктиву; антагонисты

кальция (коринфар или верапамил), а также средства, влияющие на тканевой обмен (эссенциале, никошпан, алоэ, ФиБС) [113, 114]. При таком лечении отмечена стабилизация зрительных функций в течение двух-трех лет почти у 80% больных.

Существуют сообщения о возможности применения препаратов никотинамида и коэнзимкомполитума, способных к субстратному стимулированию синтеза никотинамидных коферментов, стимуляции цикла Кребса и повышению тем самым восстановительного потенциала тканей, в том числе и хрусталика [57, 134]. Получены положительные результаты применения препарата "Милдронат", который оказывает влияние на энергетический метаболизм клеток, опосредовано действуя на соотношение процессов гликолиза и бетта-окисления жирных кислот, путем ингибирования перекисного окисления липидов, что способствует снижению уровня свободнорадикального окисления в тканях глаза [85].

Имеются сведения о применении в офтальмологической практике препарата "Гистохром" [52, 99]. Его антиоксидантная активность связана со способностью перехвата кислородных радикалов, взаимодействием с радикалами липоперекисей и хелатированием металлов – катализаторов пероксидации [52]. Не исключена также возможность применения "Гистохрома" для лечения катаракты [120, 260].

Рассматривая антиоксиданты при лечении возрастной катаракты необходимо обратить внимание на препараты, предохраняющие сульфгидрильные группы белков хрусталика от окисления. Учитывая важность поддержания нативного состояния белков хрусталика для сохранения их прозрачности, применение данных препаратов является достаточно перспективным. К таким препаратам относятся азопентацин (квинакс) [11, 16, 33, 126], сен-каталина [6, 210]; бендазак-лизин [6].

Вместе с тем отсутствуют данные о сочетанном комплексном применении антиоксидантов, обезвреживающих свободные радикалы, и препаратов, защищающих сульфгидрильные группы белковых молекул

хрусталика. В то время как такая комбинация могла бы быть эффективной при лечении возрастной катаракты, исходя из позиций свободнорадикальной теории катарактогенеза.

Обобщив данные литературы по вопросу консервативного лечения возрастной катаракты можно сделать вывод о том, что данный вопрос требует дальнейшего изучения с целью выбора наиболее оптимальной комбинации препаратов патогенетического действия, способствующих нормализации антиоксидантного статуса как организма в целом, так и тканей глаза в частности.

Для оценки темпов прогрессирования возрастной катаракты, а также для оценки эффективности проведенного консервативного лечения, помимо различных биохимических тестов необходимо, исследование зрительных функций и оценка степени помутнения хрусталика. Определение остроты зрения в повседневной практике производится субъективным методом. Следовательно, визометрия должна подтверждаться данными объективного исследования глаза. Широко распространенный метод исследования оптических сред глазного яблока с помощью щелевой лампы (биомикроскопия) [156] также является достаточно субъективным, и не дает количественной характеристики выявленных изменений.

В литературе описан способ объективной оценки степени помутнений хрусталика методом биомикротиндалеметрии [28]. Он основан на количественном определении степени помутнения хрусталика, путем измерения в нем светорассеивания – тиндальфеномена. Для этих целей авторами разработан биомикротиндалеметр. Принцип метода заключается в следующем: на щелевой лампе получают оптический срез хрусталика, в окуляре микроскопа уравнивают степень яркости исследуемого и контрольного участков поля зрения. С помощью фотометрического клина изменяют яркость контрольного участка до тех пор, пока она будет равняться исследуемой. Величина изменения оптической плотности светофильтров

показывает соотношение измеряемой яркости участка оптического среза хрусталика к эталонной яркости контрольного поля.

Существует также метод оценки оптической плотности хрусталика при Шаймпflug-фотографировании [151]. В основу метода положен принцип Шаймпфлуга, который позволяет избежать искажений, возникающих при съемке оптических срезов. Это дает возможность фокусировки изображения помутнений вдоль оси хрусталика с последующим их анализом.

Несмотря на преимущества вышеописанных методов, они позволяют производить объективную оценку степени помутнения отдельных оптических срезов, что снижает их воспроизводимость, и, к тому же усложняет возможность интегральной оценки оптической плотности хрусталика.

Достаточно широко в литературе описан метод репродукционной биомикрофотографии хрусталика с последующей микроденситометрией фотонегативов [119]. Технически он заключается в производстве биомикрофотосъемки оптических срезов хрусталика на фотощелевой лампе с последующей денситометрией снимков на микроденситометре с определением суммарной площади помутнений хрусталика. В последующем авторы усовершенствовали данный метод определения оптической плотности хрусталика, путем использования компьютерно-анализаторной системы телевизионных изображений (КАСТИ) [118].

В литературе встречаются данные о перспективах использования когерентного волоконного оптического сенсора, основанного на принципах динамического светорассеяния, для оценки помутнений хрусталика [51].

Методы компьютерного анализа изображений хрусталика апробированы и применены в диагностике и определении прогноза возрастной катаракты [82]. При этом определяли оптическую плотность различных слоев хрусталика и вычисляли коэффициент светопоглощения ядра хрусталика, как отношение максимального значения оптической плотности передней половины ядра к максимальному значению этого

показателя в задней половине ядра. Автором приведена классификация катаракт по степени оптической плотности ядра хрусталика. Однако, отсутствуют данные о том, как соотносится различная оптическая плотность с показателями остроты зрения, что имеет существенное значение для офтальмологической практики. Так же, как и в вышеперечисленных методиках, приводятся данные оптической плотности отдельных зон хрусталика, в частности ядра, и отсутствуют интегральные показатели, по которым можно судить о светорассеивающей функции всех слоев. Особенно актуально это при заднекапсулярных и кортикальных катарактах, поскольку помутнения в соответствующих зонах вещества хрусталика приводят к снижению остроты зрения.

На основании вышеперечисленных данных очевидна необходимость поиска новых современных методов объективной оценки помутнений хрусталика, что позволит усовершенствовать мониторинг прогрессирования и консервативного лечения больных возрастной катарактой.

Обобщив данные литературы, следует отметить, что особенностями развития катаракты в настоящее время является появление первых признаков заболевания в более молодом возрасте и ускорение темпов ее прогрессирования. Несмотря на достижения современной офтальмохирургии, удаление хрусталика с имплантацией, даже самых совершенных и высококачественных, интраокулярных линз, в любом случае приводит к изменению анатомии и физиологии глазного яблока, повышает риск поражения сетчатки ультрафиолетовым светом, а у больных в возрасте до 60 лет к утрате естественной аккомодационной способности глаза.

Таким образом, актуальным является усовершенствование методов прогнозирования темпов развития возрастной катаракты и разработка патогенетически направленных методов консервативной терапии, путем дальнейшего изучения свободно-радикальных механизмов инициации помутнений хрусталика и роль тиол-дисульфидной системы в их предотвращении.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Лабораторные животные и моделирование эксперимента

Экспериментальные исследования проведены на 230 половозрелых самцах крыс линии Вистар в возрасте 4, 12 и 18 месяцев. Все животные содержались в стандартных условиях [68] экспериментально-биологической клиники Одесского государственного медицинского университета.

В соответствии с целью и задачами исследования все экспериментальные животные были разделены на следующие группы:

- 1) интактные животные в возрасте 4, 12 и 18 месяцев (30 крыс);
- 2) животные, облученные в суммарной дозе 0,5 Гр (40 крыс, возраст 4 месяца);
- 3) животные, у которых моделировали аминотриазоловую катаракту (40 крыс, возраст 4 месяца);
- 4) животные, у которых моделировали аминотриазоловую катаракту на фоне γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр (40 крыс, возраст 4 месяца);
- 5) животные, у которых моделировали аминотриазоловую катаракту на фоне γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр и проводили лечение "Квинаксом" (40 крыс, возраст 4 месяца);
- б) животные, у которых моделировали аминотриазоловую катаракту на фоне γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр и проводили лечение "Квинаксом" и "Карсилом" (40 крыс, возраст 4 месяца).

Экспериментальные животные второй группы подвергались общему γ -облучению на гаматерапевтической установке АГАТ-Р № 83 (изотоп ^{60}Co). Облучение проводили натошак, в девять часов утра, при следующих технических условиях: мощность дозы 142 рад/мин, расстояние от источника до поля 0,75 м; размеры поля 0,2 × 0,2 м; по 0,05 Гр за один сеанс (экспозиция две секунды) каждые 72 часа до достижения суммарной дозы 0,5

Гр. Во время облучения животные находились в специально изготовленных клетках-фиксаторах из органического стекла. Дозиметрический контроль проводился дозиметрической службой Областного онкологического диспансера (г. Одесса), на базе которого проводили облучение.

Аминотриазоловую катаракту у крыс третьей группы моделировали пероральным введением 0,2% раствора аминотриазола, из расчета 50 мл на 1 кг массы тела животного в сутки [155], в течение 28 дней. Аминотриазоловую катаракту на фоне γ -облучения моделировали введением 0,2% раствора аминотриазола, из расчета 50 мл на 1 кг массы тела животного в сутки, параллельно облучая животных в суммарной дозе 0,5 Гр в течение 28 дней [109].

Животным соответствующих экспериментальных групп закапывали "Квинакс" по одной капле три раза в день в течение 28 дней. "Карсил" вводили через полиэтиленовый зонд в желудок, из расчета 20 мг/ кг массы тела в сутки, ежедневно, в течение 28 дней. Расчет дозы "Карсила" для энтерального введения экспериментальным животным производили в соответствии с существующими рекомендациями [36].

Оценку состояния хрусталиков во всех группах проводили биомикроскопически с помощью насадки монокулярной щелевой лампы на электроофтальмоскоп на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки эксперимента. В те же сроки часть животных выводили из эксперимента, для изучения тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и хрусталиков.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с научно-практическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных, и работы с ними [95] и положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и научных целей».

2.2 Методы экспериментальных исследований

Крыс выводили из эксперимента быстрой декапитацией [4]. Выполняли энуклеацию, проводили извлечение хрусталика и готовили из него навеску на торзионных весах. Ткани хрусталика гомогенизировали в системе стекло – тефлон, с помощью микроразмельчителя тканей РТ-2, в течение одной минуты при 5000 оборотах в минуту. Среда выделения: ТРИС-буфер, pH 9,5 в соотношении 1 г тканей хрусталика - 10 мл буферного раствора. Полученный гомогенат центрифугировали 15 минут при 3000 оборотах в минуту для получения супернатанта.

Кровь у крыс забирали после декапитации. Получали сыворотку крови по стандартной методике [31]. В супернатанте и сыворотке крови определяли количество Ag^+ -чувствительных сульфгидрильных и дисульфидных групп белкового происхождения и сульфгидрильных групп небелкового происхождения, методом обратного амперометрического титрования [31, 107, 136], с помощью прибора для амперометрического титрования (производство "Химлаборприбор" ТУ 25-11-364-69, СССР).

Принцип метода заключается в следующем. В кювету для титрования добавляют трис-буфер (трис-гидроксиметил-аминометан) и раствор $AgNO_3$. Вследствие этого, в электрической схеме установки, которая состоит из погруженных в кювету для титрования индикаторного платинового электрода и каломельного электрода сравнения, возникает диффузный ток, как результат восстановления ионов серебра на платиновом индикаторном электроде. Величину тока контролируют с помощью микроамперметра. Прирост тока происходит пропорционально прибавленному раствору $AgNO_3$. Потом в кювету для титрования вносят биоматериал. Ионы серебра связываются сульфгидрильными группами с образованием стойкого меркаптида, в результате чего происходит пропорциональное снижение величины исходного диффузного тока. Количество Ag^+ -чувствительных

сульфгидрильных групп в биоматериале, эквивалентное количеству связанных ионов серебра, рассчитывали по формулам [31, 136].

Определение содержания дисульфидных групп проводили методом обратного амперометрического титрования [136, 139]. Принцип метода заключается в следующем. Титрование проводится аналогично вышеупомянутому способу, но в присутствии избытка ионов серебра. После определения количества Ag^+ -чувствительных сульфгидрильных групп в биоматериале, в кювету для титрования вносят сульфит натрия (Na_2SO_3), который восстанавливает дисульфидные связи, и вновь образованные сульфгидрильные группы реагируют с ионами серебра, в результате чего происходит пропорциональное снижение величины исходного диффузного тока. Количество дисульфидных групп в биоматериале эквивалентно количеству связанных ионов серебра после добавления к реакционной смеси сульфита натрия. Расчеты вели по формулам [31, 136]. Соотношение сульфгидрильных и дисульфидных групп белковых молекул тканей хрусталика и сыворотки крови вычисляли, как частное между содержанием в биоматериале белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп [31].

Для определения количества Ag^+ -чувствительных сульфгидрильных групп в небелковых фракциях сыворотки крови и супернатанта гомогената тканей хрусталика, в отдельные пробирки отбирали по 400 мкл биоматериала, добавляли к нему по 200 мкл 5% метафосфорной кислоты. Пробирки центрифугировали при 3000 оборотах в минуту в течение 30 минут и получали прозрачные супернатанты – небелковые фракции [31].

2.3 Методы клинических исследований

Больные с возрастной катарактой проходили стандартное офтальмологическое обследование. Визометрию производили по таблицам Шевалева, при отсутствии форменного зрения определяли проекцию светоощущения; периметрию - на проекционном периметре; тонометрию

индикатором глазного давления ИГД-19; биомикроскопию на щелевой лампе "ЩЛ-2" в условиях медикаментозного мидриаза методом диффузного и прямого фокального освещения, в проходящем свете и в зеркальном поле; прямую офтальмоскопию с помощью электрического офтальмоскопа "Carl Zeiss". Порог электрической чувствительности по фосфену определялся на аппарате "Фосфен". Ультразвуковое исследование производилось на аппарате "CompuScan" (Shtorz) А и В-методом.

Для объективной оценки степени помутнения хрусталика определяли его оптическую плотность по разработанной нами методике [110]. Для этого производили фотосъемку хрусталика в проходящем свете, в условиях мидриаза с помощью фотощелевой лампы "Carl Zeiss" на черно-белую пленку Kodak Professional Pro Foto 400BW. После машинной проявки пленки получали цифровое изображение негативов на микроскопе "Carl Zeiss Axiostar plus" с подключенной цифровой видеокамерой и анализировали их с помощью программного обеспечения "ВидеоТест-Мастер" производства фирмы "ВидеоТест", Россия. На негативе выделяли участок, который соответствует центральной оптической зоне диаметром 3 мм. Оптическую плотность хрусталиков определяют в условных единицах яркости (у. ед.).

У больных в сыворотке крови и гомогенате хрусталика определяли содержание белковых SH- и SS-групп, а также их соотношение; содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп. В камерной влаге определяли содержание общих SH- и SS-групп, а также их соотношение. Определение данных показателей выполняли по методикам, описанным в разделе 2.2. Забор венозной крови для определения показателей тиол-дисульфидной системы сыворотки крови производили при госпитализации больного в стационар. Забор камерной влаги в объеме 0,06 мл осуществляли во время операции, путем парацетеза передней камеры до введения вискоэластика. Забор ядра хрусталика осуществляли после его механического выведения, в ходе операции экстракапсулярной экстракции

катаракты с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы. Гомогенаты хрусталика готовили по методике, описанной в разделе 2.2.

2.4. Клиническая характеристика групп больных.

Работа основана на анализе результатов обследования и наблюдения в динамике лечения 130 больных возрастной катарактой (160 глаз) без сопутствующей тяжелой офтальмологической, острой или обострения хронической соматической патологии, находившихся на лечении в Одесском лечебно-диагностическом центре микрохирургии глаза в период с 2001 по 2005 гг. и 15 здоровых доноров (30 глаз). В основу диагностики были положены принципы комплексного офтальмологического обследования с использованием методов объективной оценки прозрачности хрусталика, а в основу лечения – методы консервативного лечения возрастной катаракты как местной, так и общей направленности.

С целью установления взаимосвязи тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, камерной влаги и хрусталика при возрастной катаракте, а также для изучения зависимости скорости прогрессирования возрастной катаракты от наличия в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп обследовано 30 больных (30 глаз), прооперированных в клинике по поводу катаракты. Мужчин было 14 (46,7%), женщин 16 (53,3%). Возраст больных в среднем составил $68,3 \pm 1,6$ и колебался в пределах от 45 до 80 лет. На 18 глазах (60%) диагностирована незрелая стадия возрастной катаракты, на 11 глазах (36,7%) – зрелая стадия возрастной катаракты и на 1 (3,3%) - перезрелая.

Основными жалобами больных при обследовании перед операцией были: снижение остроты зрения и туман перед глазами – 18 глаз (60%), отсутствие форменного зрения – на 12 глазах (40%). После проведенного стандартного офтальмологического обследования выявлено, что в среднем максимальная корригированная острота зрения перед операцией составляла

$0,04 \pm 0,01$ и колебалась от 0,2 до $1/\infty$ pr. certa. Внутриглазное давление было в пределах нормы.

Объективно на 18 глазах, где имелась незрелая катаракта, при биомикроскопическом исследовании определялись выраженные помутнения в слоях хрусталика преимущественно смешанного характера, в том числе ядерно-кортикальные на 9 глазах (50%), ядерно-капсулярные на 6 глазах (33,3%). Ядерная форма катаракты отмечена на 3 глазах (16,7%), при этом имелось характерное окрашивание ядра хрусталика и прилегающих кортикальных слоев в желто-бурый цвет. Наряду с этим определялись распространенные вакуоли на 16 глазах (88,9%). Во всех случаях был ослаблен рефлекс с глазного дна. При офтальмоскопии (в тех случаях, где это было возможно) грубой дистрофической очаговой патологии не выявлено.

На 12 глазах при биомикроскопии отмечались полиморфные помутнения всех слоев хрусталика, наличие плотных белых бляшек под передней капсулой хрусталика, в том числе на 1 глазу с перезрелой катарактой отмечалась частичная резорбция волокон хрусталика. Рефлекс глазного дна, при таких помутнениях, отсутствовал. Офтальмоскопия была невозможна.

Электрическая чувствительность зрительного нерва по фосфену, периферические границы полей зрения были в пределах нормы. При ультразвуковом исследовании глаз перед операцией толщина хрусталиков в среднем составляла $4,51 \pm 0,11$ мм. Клинически значимых изменений заднего отдела глаза выявлено не было. Перед оперативным вмешательством производили определение оптической плотности хрусталика.

Определение средней скорости снижения остроты зрения в процессе прогрессирования катаракты, проводили на основании ретроспективного анализа данных амбулаторных обследований в предоперационном периоде, отражающих динамику снижения зрительных функций.

Всем больным произведено оперативное лечение методом экстракапсулярной экстракции катаракты с имплантацией заднекамерной

интраокулярной линзы по стандартной методике. Осложнений в ходе оперативного лечения не было. Послеоперационный период протекал гладко.

В соответствии с целями и задачами исследования обследованных больных разделили на две равные группы по признаку наличия в сыворотке крови свободных небелковых сульфгидрильных групп. По возрастнополовому составу, а также по наличию различных клинических форм возрастной катаракты группы были идентичны. Средняя максимальная скорректированная острота зрения к моменту операции не отличалась.

В первую группу вошли 15 больных (15 глаз), у которых в сыворотке крови отсутствовали свободные небелковые сульфгидрильные группы. Во вторую – больные, у которых обнаруживались свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови. Для определения нормативов исследуемых показателей тиол-дисульфидной системы сыворотки крови обследовано 15 практически здоровых лиц (30 глаз), в возрасте от 45 до 61 лет без признаков возрастной катаракты. Острота зрения в контрольной группе была не ниже 1,0, у этих же людей определяли оптическую плотность хрусталика.

У всех прооперированных больных на парном глазу проводили стандартное офтальмологическое обследование и определение оптической плотности хрусталика. Максимальная скорректированная острота зрения колебалась от 0,85 до 0,3 и в среднем составила $0,63 \pm 0,04$. У всех больных выявлены помутнения хрусталика различной степени выраженности. У десяти больных отмечался склероз ядра хрусталика, в том числе в трех случаях с начальными помутнениями по ходу швов. На двенадцати глазах выявлены начальные помутнения кортикальных слоев с симптомами оводнения коры и вакуолизацией. На восьми глазах выявлены помутнения задней капсулы в том числе на одном глазу в виде нашлепки в центральной зоне. Данные за сопутствующую офтальмологическую патологию отсутствовали. Электрическая чувствительность зрительного нерва по фосфену, периферические границы полей зрения, внутриглазное давление

были в пределах нормы. При ультразвуковой эхобиометрии глаз толщина хрусталиков в среднем составляла $4,2 \pm 0,09$ мм.

В ходе дальнейших наблюдений, после установления взаимосвязи некоторых показателей тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, камерной влаги и хрусталика клиническое исследование было продолжено. Изучали темпы прогрессирования возрастной катаракты на фоне различных методов консервативного лечения, при различном состоянии тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, а именно в зависимости от наличия небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови.

При этом под наблюдением находилось 100 больных (100 глаз) с начальной стадией возрастной катаракты. На парных глазах в 37 случаях была артификация, в 2 – афакия, в 31 – незрелая возрастная катаракта, в 1 – зрелая возрастная катаракта, в 29 случаях признаков помутнения хрусталика выявлено не было.

Мужчин было 30 (30%), женщин – 70 (70%). Возраст обследованных больных на момент начала наблюдения в среднем составлял $65,2 \pm 0,69$ года, и колебался от 46 до 77 лет. У всех больных при первичном обследовании выявлены признаки начальной возрастной катаракты. Жалобы больных заключались в снижении остроты зрения вдаль на 88 глазах (у 88% больных), на монокулярное двоение в 2 случаях (2%), в 10% случаев больные жалоб не предъявляли. При исследовании зрительных функций было установлено, что максимальная корригированная острота зрения в среднем составляла $0,72 \pm 0,005$ и колебалась от 0,7 до 0,85 во всех группах наблюдения, причем статистически достоверных отличий этого показателя в различных группах не выявлено.

Всем больным производили стандартное офтальмологическое обследование, в ходе которого признаков сопутствующей офтальмологической патологии выявлено не было. Внутриглазное давление, периферические границы полей зрения, электрическая чувствительность зрительного нерва по фосфену были в пределах нормы. С целью объективной

оценки степени помутнения хрусталика производили определение его оптической плотности по разработанной нами методике [110].

Консервативное лечение больных с возрастной катарактой проводилось двумя методами. В первом случае назначали глазные капли "Квинакс" производства фирмы "Alcon", действующее вещество натрия дигидроазапентацен сульфат, согласно имеющимся рекомендациям [33]. Во втором случае назначали комплексное консервативное лечение препаратами "Квинакс" и "Карсил" согласно разработанному нами методу [108]. "Квинакс" назначали по 2 капли 3 раза в день ежедневно, "Карсил" по 1 драже 3 раза в день, ежедневно, в течение 1 месяца, каждые 6 месяцев.

Срок наблюдения за больными составил 18 месяцев. Обследование больных производили каждые 6 месяцев. В соответствии с целями и задачами исследования больных распределили на 5 равных групп по 20 больных (20 глаз). По возрастно-половому составу исследуемые группы не отличались.

В первую группу вошли больные, которые в качестве консервативного лечения получали глазные капли "Квинакс" и у которых на протяжении всего периода наблюдения отсутствовали свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови.

Во вторую группу вошли больные, которые получали в качестве консервативного лечения "Квинакс" и у которых в процессе наблюдения постоянно обнаруживались свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови.

В третью – больные, которые получали в качестве консервативного лечения комплекс препаратов "Квинакс" и "Карсил", у которых в течение всего срока наблюдения отсутствовали свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови.

В четвертую – больные, которые получали в качестве консервативного лечения комплекс препаратов "Квинакс" и "Карсил", у которых исходно

обнаруживались свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови, однако в процессе проведенного лечения исчезали.

В пятую – больные, которые получали в качестве консервативного лечения комплекс препаратов "Квинакс" и "Карсил", у которых постоянно обнаруживались свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови.

При биомикроскопии выявлялись признаки склероза ядра хрусталика и различные по характеру и локализации начальные помутнения хрусталика. Наиболее часто определялись симптомы диссоциации коры хрусталика – на 72 глазах (72%), водяные щели или зияние швов коры – 36 глаз (36%), субкапсулярные вакуоли – на 13 глазах (13%), помутнения в области хрусталиковых швов – 27 глаз (27%), субкапсулярные точечные помутнения – 48 глаз (48%). В 9 случаях выявлены зернистые помутнения задней капсулы в области заднего полюса, в виде "нашлепки", при этом острота зрения у таких больных с оптимальной коррекцией была не ниже 0,7.

Согласно клинической классификации катаракты по локализации помутнений, основанной на данных биомикроскопии [156], больные распределились следующим образом (табл. 2.1.).

У наблюдаемых больных при первичном обследовании в 31% случаев определялась ядерно-капсулярная форма, в 25% - кортикальная, в 21% субкапсулярная, в 13% - ядерная и в 10% - ядерно-кортикальная.

У всех больных при офтальмоскопии дистрофических изменений на глазном дне, которые могли бы приводить к снижению остроты зрения, выявлено не было. На 48 глазах отмечалась картина спастической ангиопатии сетчатки, в том числе на 11 – с признаками легкой венозной дисфункции. Диски зрительных нервов во всех случаях были бледно-розового цвета, с четкими границами, без клинических признаков атрофии. Область макулы на 53 глазах была со сглаженностью рельефа, очаговых дистрофических изменений сетчатки в макуле и парамакулярно не выявлено.

Распределение больных по локализации помутнений хрусталика

Группа	Вид катаракты по локализации									
	Кортикаль ная		Ядерная		Субкапсу лярная		Смешанная			
							Ядерно- капсуляр ная		Ядерно- кортикаль ная	
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
1	7	28	4	30,7	3	14,3	5	16,1	1	10
2	6	24	3	23,1	4	19	5	16,1	2	20
3	6	24	3	23,1	3	14,3	6	19,4	2	20
4	3	12	1	7,7	5	23,8	8	25,8	3	30
5	3	12	2	15,4	6	28,6	7	22,6	2	20
Всего	25	100	13	100	21	100	31	100	10	100

При ультразвуковом исследовании глаз переднезадний размер глазного яблока составлял в среднем $22,9 \pm 0,15$ мм и колебался от 21,05 до 24,96 мм. Толщина хрусталика в среднем была равна $4,23 \pm 0,11$ мм. Глубина передней камеры $2,38 \pm 0,11$ мм. Статистически достоверных отличий по вышеперечисленным признакам в группах наблюдения не было.

2.5 Обоснование выбора препаратов для консервативного лечения возрастной катаракты

Выбор препаратов, использованных для консервативного лечения больных, основывался на их способностях влиять на основные звенья патогенеза возрастной катаракты. Использование "Квинакса" для лечения возрастной катаракты основано на том, что он, имея большое сродство к сульфгидрильным группам растворимых белков хрусталика, предохраняет их от окисления квиноидной субстанцией, а также способен активировать протеолитические ферменты влаги передней камеры. Таким образом,

"Квинакс" обладает не только профилактическим действием, но и способствует рассасыванию уже существующих помутнений [33].

Применение "Карсила", в котором содержится биоантиоксидант силимарин, может быть оправданным в данном случае, по двум причинам. Во-первых, реализация антиоксидантной активности силимарина осуществляется за счет прерывания цепи свободнорадикальных реакций [80]. Во-вторых, силимарин, которому присущи гепатопротекторные свойства, будет предотвращать или уменьшать, свободнорадикальное повреждение гепатоцитов, которое возникает при хроническом системном окислительном стрессе, и способствовать, таким образом, поддержанию печени антиоксидантного гомеостаза всего организма [150]. Следовательно, может оказывать одновременно влияние на местные (в хрусталике), патогенетические звенья развития катаракты и на системные факторы, в частности, состояние антиоксидантной системы организма, функциональное состояние печени, изменения которых способствуют прогрессированию возрастной катаракты.

2.6 Методы статистических исследований

Полученные данные обрабатывались статистически с использованием пакета программ STATISTICA v 5.5. Динамику изменений остроты зрения и оптической плотности хрусталика, показателей, характеризующих тиол-дисульфидную систему оценивали при помощи дисперсионного анализа. В случае, если нулевая гипотеза отвергалась, использовали для дальнейшего анализа критерий Ньюмена-Кейлса. Достоверность различий средних значений остроты зрения и оптической плотности, между группами больных с наличием и отсутствием небелковых сульфгидрильных групп проводили с использованием критерия Стьюдента [30]. Для оценки силы связи между остротой зрения и оптической плотностью хрусталика применяли коэффициент корреляции Пирсона.

ГЛАВА 3

СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ ХРУСТАЛИКА И СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАТАРАКТЕ

3.1. Возрастные изменения тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови у интактных крыс

Перед моделированием экспериментальной катаракты мы определили состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и хрусталика у интактных половозрелых крыс на разных этапах онтогенеза. В результате проведенных исследований, в сыворотке крови четырехмесячных животных выявлено преобладание содержания белковых сульфгидрильных групп над дисульфидными почти в 3,5 раза (табл. 3.1).

В последующем, в сыворотке крови и в хрусталике интактных крыс в возрасте двенадцать месяцев мы выявили тенденцию к уменьшению содержания белковых сульфгидрильных групп и увеличению дисульфидных. В совокупности это приводило к уменьшению редокс-потенциала в сыворотке крови на 9,2%, в хрусталике на 9,8%. В этот же возрастной период сыворотка крови содержала практически столько же Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, как и у молодых крыс, а в хрусталике они отсутствовали.

Появление Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в гомогенатах хрусталиков мы наблюдали у всех подопытных животных в полугодовалом возрасте. Причем, сыворотка крови таких крыс содержала на 15,5% больше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, чем у интактных четырехмесячных крыс. Наряду с этим, в сыворотке крови и в хрусталиках существенно уменьшалось SH/SS-соотношение соответственно на 21,5 и 25,3%, что указывает на одинаковую направленность изменений тиол-

дисульфидной системы организма в целом и хрусталика в частности и является отображением общебиологического процесса старения.

Таблица 3.1

Возрастные особенности тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и хрусталика у интактных крыс

($M \pm m$; $n = 10$; мкмоль/л сыворотки крови, мкмоль/г хрусталика)

Возраст животных	Биоматериал	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
4 месяца	СК	$499 \pm 16,3$	$140 \pm 5,5$	$3,58 \pm 0,08$	$17,4 \pm 0,81$
	Хрусталик	$49,5 \pm 1,88$	$14,3 \pm 0,52$	$3,48 \pm 0,11$	0
12 месяцев	СК	$454 \pm 17,4$	$141 \pm 7,4$	$3,25 \pm 0,11^*$	$18,3 \pm 0,8$
	Хрусталик	$46,3 \pm 1,67$	$14,9 \pm 0,8$	$3,14 \pm 0,1^*$	0
18 месяцев	СК	$451 \pm 14,3^*$	$161 \pm 6,2^*$	$2,81 \pm 0,06^*$	$20,1 \pm 0,9^*$
	Хрусталик	$34,1 \pm 1,61^*$	$13,1 \pm 0,48$	$2,6 \pm 0,09^*$	$0,41 \pm 0,04^*$

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с четырехмесячными крысами.

Обращает на себя внимание механизм уменьшения редокс-потенциала сыворотки крови и хрусталика. В сыворотке крови восемнадцатимесячных крыс уменьшалось содержание белковых сульфгидрильных групп на 9,6%. Параллельно с этим, росла концентрация дисульфидных групп на 15%. В хрусталиках восемнадцатимесячных крыс падение редокс-потенциала происходило преимущественно за счет значительного (на 31,1%) уменьшения содержания белковых сульфгидрильных групп. В отличие от

сыворотки крови, в хрусталике таких крыс выявлена тенденция к уменьшению содержания дисульфидных групп. У интактных животных в возрасте четыре, двенадцать и восемнадцать месяцев биомикроскопически патологических изменений хрусталиков не выявлено. In vitro хрусталики были прозрачные (рис. 3.1)

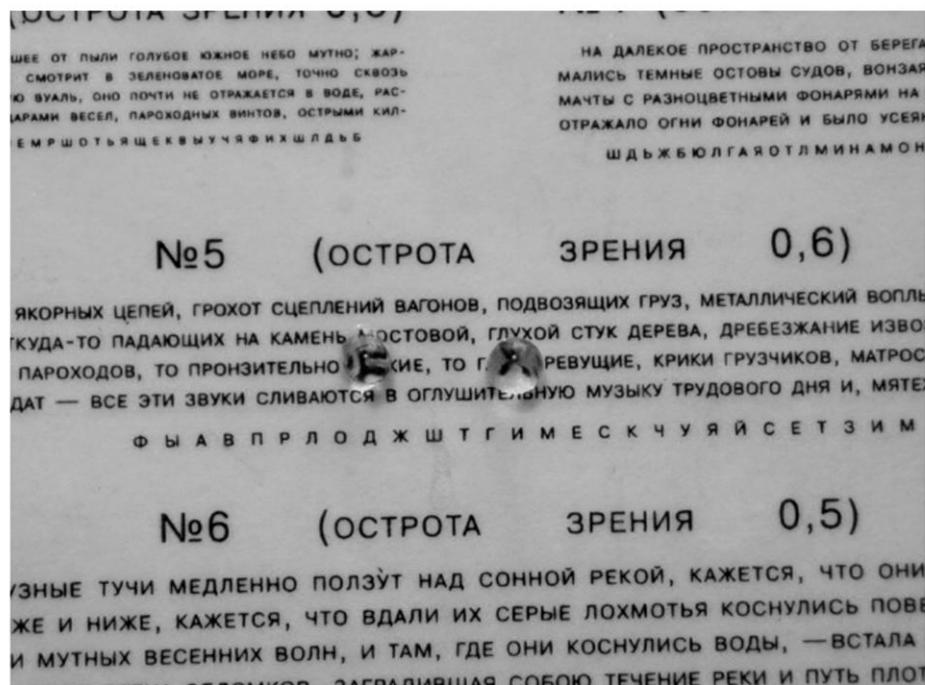


Рис. 3.1 Хрусталики интактных крыс разного возраста:

- 1 – хрусталик 4-х месячного животного;
- 2 – хрусталик 18-и месячного животного.

Таким образом, у интактных крыс в сыворотке крови и хрусталиках происходит уменьшение SH/SS-соотношения, увеличение количества или появление Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп. Относительно организма в целом, это свидетельствует об уменьшении неспецифической резистентности, преобладании окислительных процессов над восстановительными. Относительно хрусталика выявленные возрастные сдвиги свидетельствуют об уменьшении содержания в белках восстановленных серусодержащих функциональных групп, наличии денатурационных изменений белковых молекул. В совокупности сдвиги

тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и хрусталика могут создавать условия для развития помутнения его белков.

По данным литературы (см. раздел 1) разные по происхождению факторы могут вызывать, подобные выявленным нами возрастным, сдвиги в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови. В свою очередь, это будет способствовать возникновению помутнений хрусталика, в том числе и в более раннем возрасте. Поэтому мы исследовали в экспериментальных условиях изменения в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталика, вызванные действием агрессивных факторов в катарактогенных и подпороговых дозах, а также при их сочетании.

3.2. Особенности состояния тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови при действии экзогенных факторов разной природы

3.2.1. Влияние фракционированного γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр на состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови.

В результате проведенных исследований установлено, что длительное тотальное γ -облучение в малых дозах вызывало значительные нарушения в тиол-дисульфидной системе как сыворотки крови, так и хрусталика подопытных животных. Выраженность выявленных изменений в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталика качественно и количественно отличалась и зависела от длительности действия радиационного фактора. Так, в сыворотке крови крыс на седьмые сутки облучения статистически достоверных отличий всех исследуемых показателей тиол-дисульфидной системы не было (табл. 3.2).

Спустя 14 суток после начала облучения содержание в сыворотке крови белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп существенно не изменялось. Но за счет тенденции к снижению концентрации первых и увеличению вторых их соотношение было статистически достоверно ниже, чем у интактных животных.

Состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови облученных крыс

(M±m; n=10; мкмоль/л сыворотки крови)

Сутки облучения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	496 ± 16	145 ± 7	3,45 ± 0,11	17,2 ± 0,8
14	480 ± 17,5	147 ± 6,9	3,3 ± 0,11*	18,2 ± 0,9
21	467 ± 15	151 ± 5,2	3,1 ± 0,06*	19,8 ± 0,82*
28	465 ± 11,9	151 ± 5,2	3,04 ± 0,07*	22,1 ± 0,9*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с интактными четырехмесячными крысами.

На 21-е сутки облучения колебания содержания белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп вызывали еще большее уменьшение редокс-потенциала, который составлял 89,9% от показателей интактных крыс. Описанные изменения сопровождалось увеличением концентрации Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на 15,1% по отношению к интактным крысам.

Аналогичные по направлению изменения, а именно тенденция к уменьшению редокс-потенциала на 11,9% и увеличение содержания Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на 28,5%, наблюдались и на 28-е сутки эксперимента, когда суммарная доза облучения достигала 0,5 Гр.

В хрусталике, как и в сыворотке крови, на 7-е сутки облучения не выявлено отличий от показателей интактных крыс. Однако, на 14-е сутки

действия радиационного фактора, незначительная тенденция к уменьшению содержания общих сульфгидрильных групп, наряду с ростом на 6% концентрации дисульфидных групп, приводили к падению редокс-потенциала на 9,4%. Также через четырнадцать суток облучения в гомогенатах хрусталиков определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, в то время как у интактных крыс они отсутствовали (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика у облученных крыс
($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/г хрусталика)

Сутки облучения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	$50,1 \pm 2,37$	$15,1 \pm 0,38$	$3,31 \pm 0,1$	0
14	$47,9 \pm 1,48$	$16 \pm 0,32^{*1}$	$3 \pm 0,09^{*1}$	$0,1 \pm 0,01^{*1}$
21	$42,9 \pm 1,96^{*1,2}$	$15,3 \pm 0,55$	$2,81 \pm 0,11^{*1}$	$0,22 \pm 0,02^{*1,2}$
28	$38,1 \pm 1,12^{*1,3}$	$14,1 \pm 0,46$	$2,71 \pm 0,05^{*1}$	$0,3 \pm 0,02^{*1,3}$

Примечания:

1.*¹ – $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактных четырехмесячных крыс.

2. *² – $p < 0,05$ по сравнению с показателями животных на 14-е сутки облучения.

3. *³ – $p < 0,05$ по сравнению с показателями животных на 21-е сутки облучения.

Начиная с 21-го дня облучения направленность изменений части показателей тиол-дисульфидной системы хрусталика отличалась от таковых

в сыворотке крови. Так, в хрусталике на 14,4% уменьшалось содержание белковых сульфгидрильных групп по сравнению с интактными животными. Параллельно с этим, по сравнению с 14-ми сутками облучения, выявлена тенденция к уменьшению концентрации дисульфидных групп в хрусталике. В совокупности эти изменения обеспечивали смещение SH/SS-равновесия в сторону окисленных продуктов, что сопровождалось его уменьшением на 15,1% по сравнению с интактными крысами. За период с 14-х по 21-е сутки облучения количество Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в хрусталиках выросло в 2,2 раза.

Наконец через 28 дней, после завершения облучения, хрусталик характеризовался еще более низким редокс-потенциалом, который составлял 81,9% от такового у интактных крыс. Следует отметить, что уменьшение соотношения сульфгидрильных групп к дисульфидным группам обеспечивалось преимущественно уменьшением содержания в гомогенатах хрусталика белковых сульфгидрильных групп на 23%. В то время как сохранялась тенденция к уменьшению содержания в хрусталике дисульфидных групп.

Изменения белкового звена тиол-дисульфидной системы хрусталика сопровождалось не менее существенными изменениями небелкового. Так, на 28-е сутки эксперимента содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп выросло, по сравнению с 21-и, на 36,4%. При биомикроскопическом исследовании облученных крыс не выявлено признаков помутнения хрусталиков (рис. 3.2). Таким образом, влияние γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр хоть и вызывает выраженные изменения исследуемых показателей, однако этого недостаточно для развития катаракты.

Таким образом, длительное γ -облучение в суммарной дозе 0,5 Гр вызывает постепенное смещение тиол-дисульфидного соотношения в сыворотке крови и хрусталике в сторону окисленных продуктов. В сыворотке крови эти изменения сопровождаются увеличением содержания Ag^+ -

чувствительных свободных небелковых SH- групп, а в хрусталике – их появлением и последующим накоплением. При этом привлекают внимание, во-первых, разные механизмы падения редокс-потенциала в сыворотке крови и хрусталике. Во-вторых, изменения в сыворотке крови и хрусталике по направленности совпадают с возрастными изменениями тиол-дисульфидной системы у интактных животных.

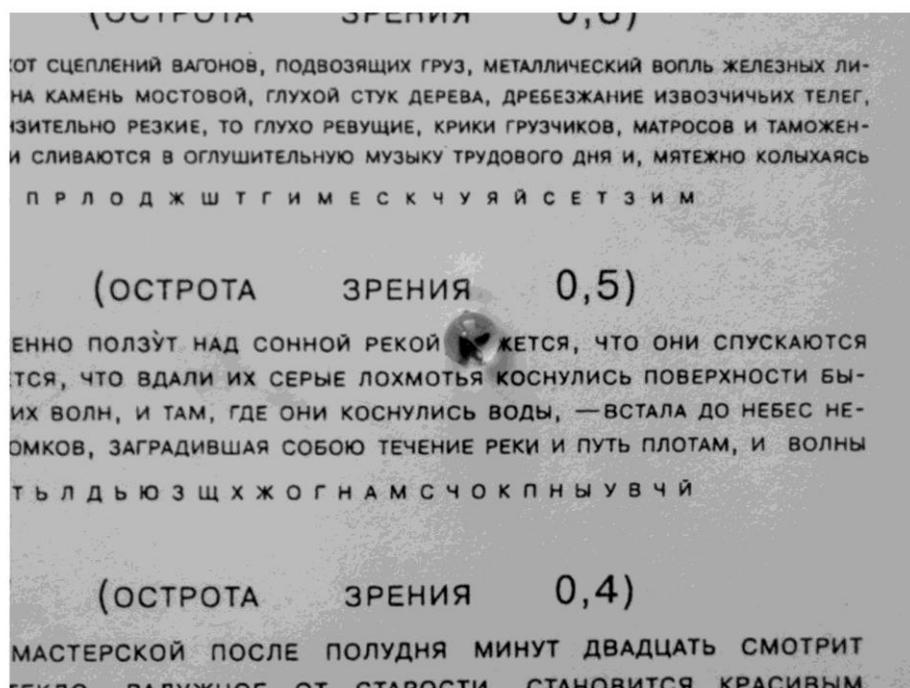


Рис. 3.2 Хрусталик 4-х месячного животного после общего γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр. Двадцать восьмые сутки эксперимента.

Выявленные сдвиги в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталика при воздействии γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр, необходимо сопоставить с динамикой изменений в отмеченной системе при моделировании катаракты. Поэтому в дальнейшем мы исследовали состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови при моделировании аминотриазоловой катаракты.

3.2.2. Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови при моделировании аминотриазоловой катаракты.

При моделировании аминотриазоловой катаракты в сыворотке крови подопытных животных уже на 7-е сутки эксперимента SH/SS-соотношение

уменьшалось на 9,5% по сравнению с интактными животными. В дальнейшем, на 14-е сутки, колебания содержания белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп приводили к уменьшению соотношения на 16,2% по сравнению с показателями интактных крыс, что сопровождалось увеличением количества Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на 20,1% (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови крыс в условиях моделирования аминотриазоловой катаракты
($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/л сыворотки крови)

Сутки эксперимента	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	$455 \pm 17,6$	$141 \pm 5,8$	$3,24 \pm 0,1^{*1}$	$17,1 \pm 1,12$
14	$448 \pm 19,2$	$151 \pm 8,7$	$3 \pm 0,07^{*1,2}$	$20,9 \pm 1,09^{*1}$
21	$439 \pm 16,7^{*1}$	$159 \pm 7,7^{*1}$	$2,78 \pm 0,07^{*1,2}$	$27,4 \pm 1,11^{*1,2}$
28	$434 \pm 17,3^{*1}$	$164 \pm 4,7^{*1}$	$2,65 \pm 0,08^{*1,2}$	$32,3 \pm 1,03^{*1,2}$

Примечания:

- $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с интактными четырехмесячными животными;
- $*^2$ – $p < 0,05$ по сравнению с γ -облученными животными, на соответствующие сутки эксперимента.

Следует отметить, что на 21-е сутки затравки крыс аминотриазолом все исследуемые компоненты тиол-дисульфидной системы сыворотки крови статистически достоверно отличались от показателей интактных животных. Так, белковых сульфгидрильных групп было на 12% меньше, дисульфидных

- на 13,6% больше, что вызывало уменьшение их соотношения на 22,3%. Наряду с этим, количество Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп увеличивалось на 57,5%. Наконец на 28-е сутки моделирования аминотриазоловой катаракты SH/SS- соотношение сыворотки крови составляло 74% от редокс-потенциала интактных крыс, что стало возможным за счет уменьшения количества белковых сульфгидрильных групп на 13% и увеличения содержания дисульфидных групп на 17,1%. Происходило также увеличение содержания Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на 85,6% от показателей интактных крыс.

Следует отметить, что уменьшение редокс-потенциала в сыворотке крови крыс при моделировании аминотриазоловой катаракты и при облучении в суммарной дозе 0,5 Гр происходило практически в равной мере, как за счет уменьшения содержания белковых сульфгидрильных групп, так и за счет увеличения концентрации дисульфидных; хотя в последнем случае менее интенсивно.

Угнетение активности каталазы использованием аминотриазола вызывало в хрусталике подопытных крыс уже на 7-е сутки эксперимента уменьшение содержания белковых сульфгидрильных групп на 21,6%, что при отсутствии существенных сдвигов в содержании дисульфидных групп приводило к падению редокс-потенциала на 20,1%. При этом в гомогенатах хрусталика Ag^+ -чувствительные свободные сульфгидрильные группы небелкового происхождения не определялись (табл. 3.5).

В дальнейшем, на 14-е и 21-е сутки затравки аминотриазолом, происходило постепенное уменьшение содержания в хрусталике сульфгидрильных групп белкового происхождения соответственно на 22,6% и 24,2% по отношению к интактным крысам. Преимущественно за счет этих изменений редокс-потенциал хрусталика уменьшался на 27% и 29,6% соответственно; также при этом наблюдалась лишь тенденция к увеличению содержания в хрусталике белковых дисульфидных групп. Наконец на 28-е сутки моделирования катаракты концентрация дисульфидных групп возросла

на 16,1%, что наряду с уменьшением количества сульфгидрильных групп на 25,6% приводило к снижению SH/SS-соотношения на 36,5%, по сравнению с интактными крысами.

Таблица 3.5

Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты у крыс
($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/г хрусталика)

Сутки эксперимента	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	$38,8 \pm 1,94^{*1,2}$	$13,9 \pm 0,44^{*2}$	$2,78 \pm 0,1^{*1,2}$	0
14	$38,3 \pm 1,81^{*1,2}$	$15,1 \pm 0,65$	$2,54 \pm 0,09^{*1,2}$	$0,2 \pm 0,02^{*1,2}$
21	$37,5 \pm 1,03^{*1,2}$	$15,5 \pm 0,77$	$2,45 \pm 0,09^{*1,2}$	$0,58 \pm 0,06^{*1,2}$
28	$36,8 \pm 2,37^{*1}$	$16,6 \pm 0,73^{*1,2}$	$2,21 \pm 0,1^{*1,2}$	$0,89 \pm 0,06^{*1,2}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями интактных четырехмесячных крыс;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями γ -облученных крыс.

Следует отметить, что изменения содержания компонентов тиол-дисульфидной системы хрусталика, за исключением дисульфидных групп, по направленности соответствовали возрастным, количественно же они были значительно более выраженными.

Наконец на 14-е сутки затравки аминотриазолом в хрусталике появились Ag^+ -чувствительные свободные небелковые SH-группы. Количество последних постоянно и интенсивно увеличивалось. Так, по сравнению с γ -облученными крысами, содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в хрусталике при

моделировании аминотриазоловой катаракты на 14-, 21- и 28-е сутки эксперимента было большим соответственно в 2; 2,6 и 3 раза.

При биомикроскопическом исследовании на 7- и 14-е сутки эксперимента мы не выявили признаков помутнения хрусталиков. На 21-е сутки моделирования катаракты у всех подопытных крыс выявлена начальная офускация хрусталиков во всех слоях, которая сопровождалась появлением единичных помутнений, преимущественно в кортикальной зоне. Помутнения хрусталиков постепенно прогрессировали и на 28-е сутки моделирования аминотриазоловой катаракты появлялись более выраженные помутнения в кортикальных слоях, уплотнялось ядро хрусталика. В отдельных случаях, как показано на рис. 3.3, определялась вакуолизация вещества хрусталика.

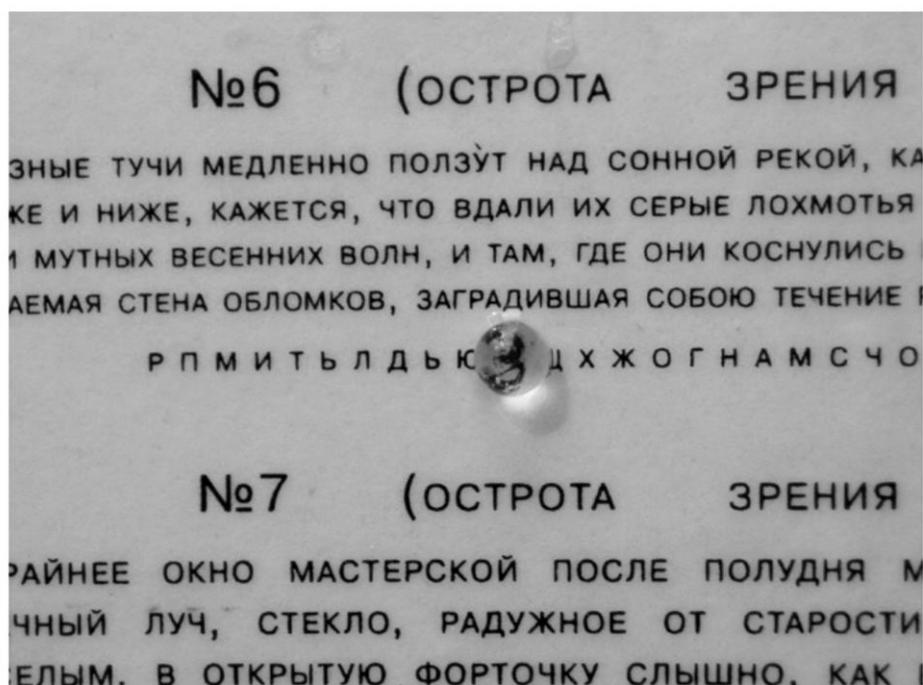


Рис. 3.3 Хрусталик 4-х месячного животного на 28-е сутки моделирования аминотриазоловой катаракты.

Таким образом, по направленности сдвиги в тиол-дисульфидной системе хрусталиков при моделировании катаракты с использованием аминотриазола близки к возрастным и выявленным при γ -облучении крыс в суммарной дозе 0,5 Гр, однако не являются идентичными. Последнее

утверждение может быть объяснено свойствами γ -облучения: способностью активировать свободнорадикальное окисление, инициируя цепные реакции, способностью непосредственно повреждать биомолекулы, влиять на регуляцию метаболических процессов на генетическом уровне.

В то же время, механизм действия аминотриазола заключается в блокировании активности каталазы, вследствие чего повреждение биомолекул, клеток и тканей происходит за счет избытка перекиси водорода, который возникает в результате отсутствия ее надлежащей утилизации. То есть, в случае действия γ -облучения реализующий эффект обеспечивается преимущественно экзогенным фактором, в то время как при использовании аминотриазола – эндогенным. Поэтому крайне важным является выяснение эффектов использования аминотриазола при моделировании катаракты на фоне длительного γ -облучения в малых дозах.

3.2.3. Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения.

Моделирование аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр сопровождалось более выраженным нарушением гомеостаза в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталика, чем в случае применения одного лишь аминотриазола. При этом начальные помутнения хрусталика появлялись уже на четырнадцатые сутки эксперимента.

У крыс данной группы в сыворотке крови уже на 7-е сутки моделирования катаракты содержалось на 11,4% меньше белковых сульфгидрильных групп, на 12,3% уменьшался редокс-потенциал; увеличивалось количество Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп по сравнению с интактными животными (табл. 3.6).

На 14-е сутки применения аминотриазола на фоне γ -облучения преобладание окислительных процессов над восстановительными в сыворотке крови усиливалось, о чем свидетельствовало уменьшение редокс-потенциала на 19,8%. Последнее, как и на седьмые сутки эксперимента

происходило преимущественно за счет уменьшения количества сульфгидрильных групп (на 17,4%), тогда как увеличение содержания дисульфидных групп было недостоверным. Параллельно с этими сдвигами усиливались и денатурационные изменения белковых молекул, на что указывало последующее нарастание в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на 37,4%, по сравнению с интактными крысами.

Таблица 3.6

Состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови крыс при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения
($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/л сыворотки крови)

Сутки эксперимента	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	$442 \pm 18,5^{*1}$	$141 \pm 5,8$	$3,14 \pm 0,09^{*1}$	$20,5 \pm 0,77^{*1,2}$
14	$412 \pm 10,9^{*1}$	$146 \pm 7,4$	$2,87 \pm 0,12^{*1}$	$23,9 \pm 0,96^{*1,2}$
21	$407 \pm 20,1^{*1}$	$162 \pm 5,3^{*1}$	$2,5 \pm 0,08^{*1,2}$	$31,0 \pm 1,13^{*1,2}$
28	$405 \pm 19,1^{*1}$	$178 \pm 4,7^{*1,2}$	$2,28 \pm 0,08^{*1,2}$	$37,1 \pm 1,54^{*1,2}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с четырехмесячными интактными животными;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с крысами, которые получали только аминотриазол.

В последующем на 21- и 28-е сутки эксперимента в сыворотке крови происходило уменьшение редокс-потенциала соответственно на 30,2% и

36,3% по сравнению с интактными крысами. Однако, в эти сроки оно обеспечивалось преимущественно интенсивным образованием в сыворотке крови дисульфидных групп, количество которых превышало показатели интактных крыс на 21-е сутки на 15,7%, на 28-е – уже на 27,1%. При этом уменьшение количества белковых сульфгидрильных групп было несущественным в период с 14-х по 28-е сутки сочетанного действия аминотриазола и γ -облучения и превышало показатели интактных крыс на 18,4% и 18,8% соответственно на 21- и 28-е сутки эксперимента.

Следует отметить, что на 21-е сутки моделирования аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения редокс-потенциал был на 10,1% меньше, чем у крыс, которые в течение трех недель получали только аминотриазол. В дальнейшем разница увеличивалась и составляла 14% на 28-е сутки эксперимента (рис. 3.4).

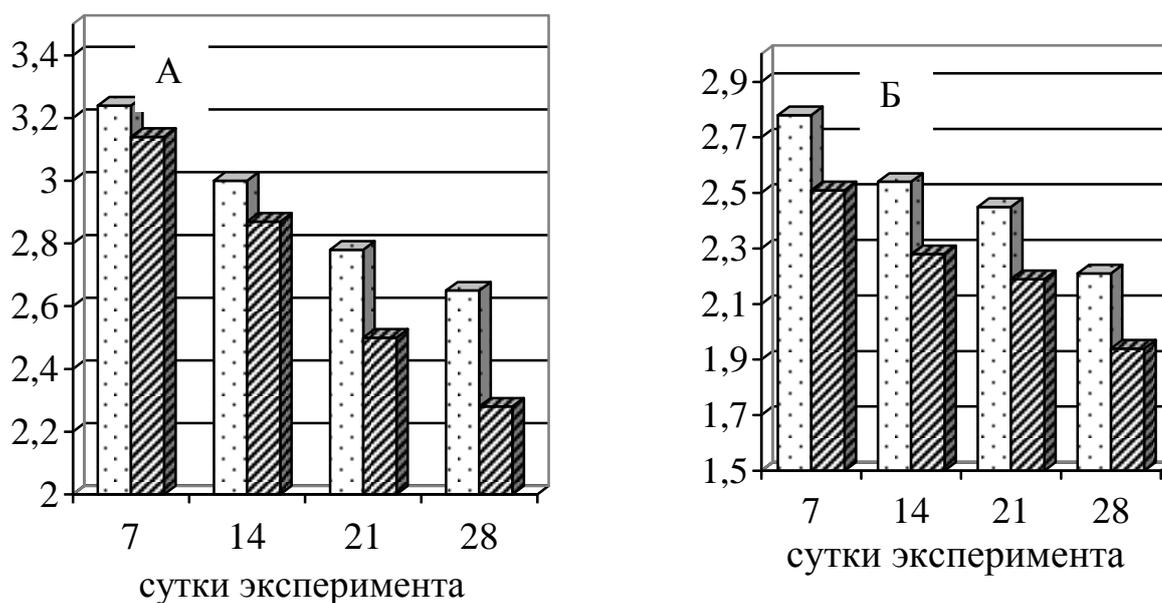


Рис. 3.4 Тиол-дисульфидное соотношение в сыворотке крови (А) и хрусталике (Б) крыс при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения:

1. □ – аминотриазоловая катаракта;
2. ▨ – аминотриазоловая катаракта на фоне γ -облучения.

Что касается небелкового звена тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, то содержание Ag^+ -чувствительных свободных сульфгидрильных групп небелкового происхождения на 7-е сутки эксперимента превышало показатели интактных крыс на 17,8%, на четырнадцатые - уже на 37,4%; 21-е – на 78,1%, а на 28-е сутки почти в 2,1 раза. Следует отметить, что в отличие от белкового звена тиол-дисульфидной системы, содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп при сочетанном действии аминотриазола и γ -облучения изменялось значительно больше, чем при действии только аминотриазола (рис. 3.5). Уже начиная с 7-х суток эксперимента содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови животных, получавших аминотриазол на фоне γ -облучения было больше на 19,9%.

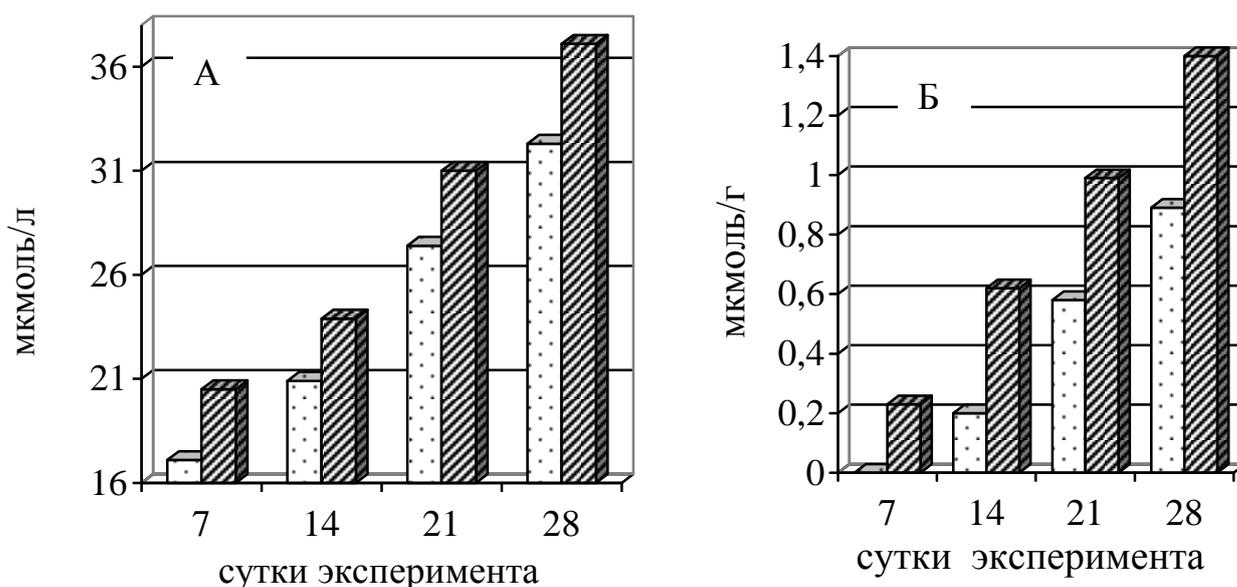


Рис. 3.5 Содержание Ag^+ - чувствительных свободных небелковых SH-групп в сыворотке крови (А) и хрусталике (Б) крыс при моделировании катаракты:

1. □ – аминотриазоловая катаракта;
2. ▨ – аминотриазоловая катаракта на фоне γ -облучения.

В свою очередь, в хрусталиках крыс, которые параллельно с затравкой аминотриазолом подвергались действию γ -облучения, на 7-е сутки

эксперимента редокс-потенциал был меньше на 10%, по сравнению с крысами, получавшими только аминотриазол. Данная разница сохранялась на 14- и 21-е сутки эксперимента, а на 28-е составляла 12,2%. При этом, на седьмые и 28-е сутки, разница в редокс-потенциале обеспечивалась колебаниями содержания белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп, в то время как на 14- и 21-е сутки она достигалась преимущественно за счет снижения содержания белковых сульфгидрильных групп на 17% и 19,2% соответственно (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения
($M \pm m$; мкмоль/г хрусталика, $n=10$)

Сутки эксперимента	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	$37,8 \pm 2$ * ¹	$15,2 \pm 0,85$	$2,51 \pm 0,09$ * ^{1,2}	$0,23 \pm 0,03$ * ¹
14	$31,8 \pm 0,59$ * ^{1,2}	$14,2 \pm 0,8$	$2,28 \pm 0,09$ * ^{1,2}	$0,62 \pm 0,05$ * ^{1,2}
21	$30,3 \pm 1,3$ * ^{1,2}	$13,9 \pm 0,57$	$2,19 \pm 0,08$ * ^{1,2}	$0,99 \pm 0,08$ * ^{1,2}
28	$31,6 \pm 1,86$ * ¹	$16,2 \pm 0,71$ * ¹	$1,94 \pm 0,06$ * ^{1,2}	$1,35 \pm 0,08$ * ^{1,2}

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с четырехмесячными интактными животными;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс с аминотриазоловой катарактой.

Привлекает внимание динамика изменений содержания белковых дисульфидных групп в хрусталике при сочетанном действии аминотриазола и γ -облучения: а именно, направленность отмеченных изменений была подобна таковой при γ -облучении, а не при моделировании аминотриазоловой катаракты.

Особенностью изменений тиол-дисульфидной системы хрусталика при сочетанном действии аминотриазола и γ -облучения стало появление Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп уже на 7-е сутки эксперимента. На 14-е сутки содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп превышало показатели крыс с аминотриазоловой катарактой в три раза, на 21-е сутки – на 70,7%, на 28-е – на 51,7%.

Если сравнивать сдвиги в белковом звене тиол-дисульфидной системы при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения с показателями интактных животных, то у подопытных крыс происходило уменьшение SH/SS-соотношения в хрусталике преимущественно за счет снижения содержания белковых сульфгидрильных групп. Так, количество последних, по сравнению с контролем, составляло 76,4% на седьмые сутки и 63,9% на 28-е сутки. С 7-х по 28-е сутки эксперимента по отношению к интактным животным редокс-потенциал уменьшился с 72,1% до 56,7%.

Биомикроскопически первые признаки помутнения хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения выявлены на четырнадцатые сутки эксперимента. А именно, развивались единичные помутнения в кортикальных слоях хрусталика. На 21-е сутки эксперимента к начальным кортикальным помутнениям присоединялись субкапсулярные, расположенные ближе к экватору, появлялись также единичные вакуоли в веществе хрусталика. На 28-е сутки мы отмечали более интенсивные помутнения светло-серого цвета во всех слоях хрусталика (рис. 3.6, 3.7).

При этом привлекает внимание возникновение субкапсулярных помутнений хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты на

фоне γ -облучения, в то время как при применении одного аминотриазола такие помутнения отсутствовали.

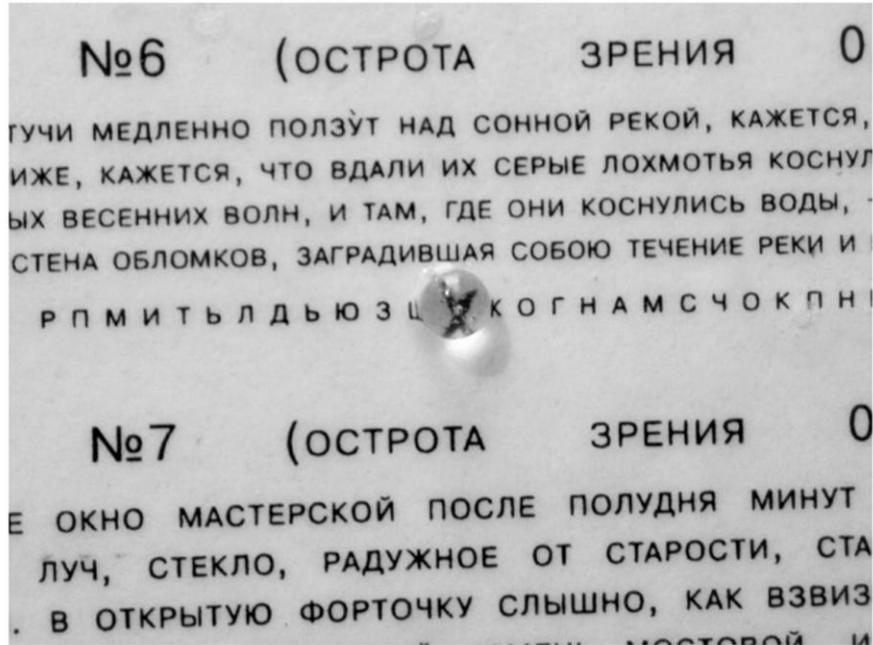


Рис. 3.6 Хрусталик 4-х месячного животного на 28-е сутки моделирования аминотриазоловой катаракты.

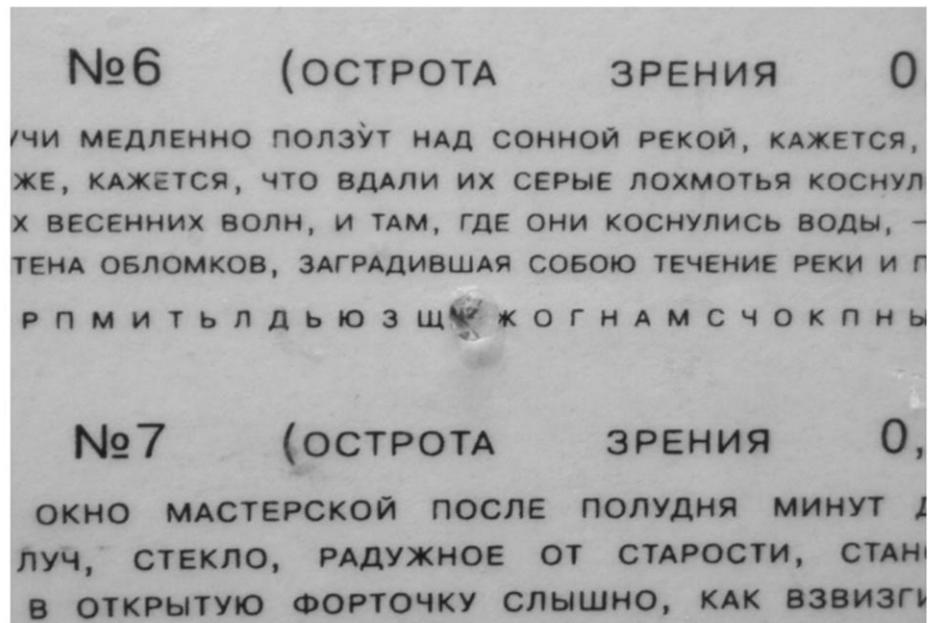


Рис. 3.7 Хрусталик 4-х месячного животного на 28-е сутки моделирования аминотриазоловой катаракты на фоне общего γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр.

Таким образом, моделирование аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения приводит к более глубоким нарушениям в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталике, что сопровождается более ранним появлением его помутнений, чем в случае воздействия одного только аминотриазола.

3.3. Профилактика нарушений состояния тиол-дисульфидной системы при экспериментальном моделировании катаракты у крыс

В результате проведенных исследований установлено, что при моделировании катаракты изменения в тиол-дисульфидной системе происходят, как в хрусталике, так и в сыворотке крови. К тому же, чем более глубокие сдвиги в тиол-дисульфидной системе возникают в сыворотке крови, тем более значительно они проявляются в хрусталике. Установлено так же, что чем более выраженные нарушения гомеостаза тиол-дисульфидной системы хрусталиков развиваются в ходе эксперимента, тем быстрее развиваются помутнения хрусталиков. Исходя из этого, по нашему мнению, является необходимым исследовать возможности предотвращения нарушений гомеостаза в тиол-дисульфидной системе хрусталика и сыворотки крови при моделировании катаракты, а также оценить эффективность применения средств местного назначения и их комбинации с препаратами, обладающим системным влиянием.

3.3.1. Эффективность применения глазных капель "Квинакс" при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения.

В результате проведенных исследований мы установили, что использование глазных капель "Квинакс" при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения предотвращает появление в хрусталике Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на 7-е сутки эксперимента (табл. 3.8). К тому же, по сравнению с

контрольной группой животных, у которых моделировали аминотриазоловую катаракту на фоне γ -облучения и которые не получали лечение, на 14% было выше содержание белковых сульфгидрильных групп и на 19,5% более высоким редокс-потенциал. По сравнению с интактными животными на 7-е сутки эксперимента содержание белковых сульфгидрильных групп уменьшалось на 12,9%, что при отсутствии изменений количества дисульфидных групп вызывало уменьшение редокс-потенциала на 13,8%. То есть, применение глазных капель "Квинакса" обеспечивало уменьшение негативного влияния аминотриазола и γ -облучения на тиол-дисульфидную систему хрусталика почти вдвое.

Таблица 3.8

Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика при применении глазных капель "Квинакс" при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения

($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/г хрусталика)

Сутки Эксперимента	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	$43,1 \pm 1,44^{*1,2}$	$14,6 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,12^{*1,2}$	0
14	$42,9 \pm 1,32^{*1,2}$	$14,8 \pm 0,7$	$2,94 \pm 0,11^{*1,2}$	$0,2 \pm 0,02^{*1,2}$
21	$37,5 \pm 1,29^{*1,2}$	$15,7 \pm 0,73$	$2,42 \pm 0,1^{*1}$	$0,77 \pm 0,06^{*1,2}$
28	$33,5 \pm 1,71^{*1}$	$16,1 \pm 0,78^{*1}$	$2,1 \pm 0,1^{*1}$	$1,0 \pm 0,09^{*1,2}$

Примечания:

- $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями интактных четырехмесячных крыс;
- $*^2$ – $p < 0,05$ по сравнению с показателями животных, у которых при моделировании катаракты не применяли глазные капли "Квинакс".

Применение "Квинакса" позволило предотвратить последующие сдвиги в белковом звене тиол-дисульфидной системы хрусталика на 14-е

сутки эксперимента. Однако, появление в хрусталике Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп свидетельствует о том, что денатурационные изменения в белковых молекулах все же происходят.

Если сравнить с животными, которые не получали при моделировании катаракты "Квинакс", то у них на 14-е сутки эксперимента содержалось на 34,9% меньше белковых сульфгидрильных групп, на 67,7% больше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп и на 28,9% был более низким редокс-потенциал.

Несмотря на это, в дальнейшем эффективно сдерживать негативное влияние на метаболизм хрусталика сочетанного действия аминотриазола и γ -облучения использованием "Квинакса" не удалось. На 21-е сутки эксперимента содержание белковых сульфгидрильных групп в хрусталике уменьшилось на 24,2%, что в совокупности с выраженной тенденцией к увеличению количества дисульфидных групп приводило к падению редокс-потенциала до 69,5% от его значения в физиологических условиях. Параллельно с этим в 3 раза увеличилось содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп по сравнению с 14-и сутками эксперимента.

Если сравнивать с показателями животных, которые не получали "Квинакс" во время моделирования катаракты, то у них на 21-е сутки эксперимента содержалось на 23,8% меньше белковых и 22,2% больше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, чем у животных, которые получали «Квинакс».

В конечном итоге, на 28-е сутки моделирования катаракты, в хрусталиках подопытных животных происходило уменьшение содержания белковых сульфгидрильных групп на 32,3%, увеличение дисульфидных на 12,6% и, как следствие этого, падение их соотношения на 39,7% по сравнению с интактными животными. Наряду с этим на 29,8% увеличивалось содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп по сравнению с 21-и сутками эксперимента.

На 28-е сутки эксперимента не выявлено статистически достоверных отличий между показателями, характеризующими белковое звено тиол-дисульфидной системы хрусталика у крыс, которые получали и не получали «Квинакс» при моделировании катаракты. У последних было лишь на 25,9% большим содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп.

В свою очередь в результате проведенных исследований не выявлено влияния местного применения "Квинакса" на состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови при сочетанном действии аминотриазола и γ -облучения (табл.3.9).

Таблица 3.9

Состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови крыс при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения и применения "Квинакса"

($M \pm m$; n=10; мкмоль/л сыворотки крови)

Сутки эксперимента	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	$443 \pm 17^{*1}$	142 ± 6	$3,13 \pm 0,08^{*1}$	$20,1 \pm 1,06^{*1}$
14	$411 \pm 13,7^{*1}$	$145 \pm 6,3$	$2,85 \pm 0,08^{*1}$	$23,3 \pm 1,1^{*1}$
21	$409 \pm 11,8^{*1}$	$160 \pm 5,8^{*1}$	$2,58 \pm 0,11^{*1}$	$29,2 \pm 1,22^{*1}$
28	$402 \pm 10,2^{*1}$	$174 \pm 5,3^{*1}$	$2,33 \pm 0,09^{*1}$	$36,8 \pm 1,08^{*1}$

Примечания:

1.* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактных четырехмесячных животных;

2. Статистически достоверных отличий между показателями у животных, которые получали и не получали "Квинакс" не выявлено.

Биомикроскопически установлено, что применение "Квинакса" предотвращало возникновение помутнений на седьмые и четырнадцатые

сутки моделирования аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения. Но на 21-е сутки появлялись одиночные помутнения. На 28-е сутки эксперимента помутнения хрусталика прогрессировали, причем в субкапсулярных слоях более интенсивно, чем в кортикальных и ядре хрусталика.

Таким образом, использование "Квинакса" при экспериментальном моделировании катаракты позволяет определенное время нивелировать негативные изменения в тиол-дисульфидной системе хрусталика и предотвращать развитие его помутнений. Но со временем его влияние становится недостаточно и в хрусталике возникают помутнения, хоть и позже, чем у животных, у которых во время моделирования катаракты не применяли "Квинакс". Отсутствие влияния "Квинакса" на окислительно-восстановительные процессы в сыворотке крови указывало на необходимость исследования совместного использования препаратов местного и общего действия. Поэтому, нами была исследована эффективность комбинированного применения при моделировании катаракты глазных капель "Квинакс" и препарата "Карсил".

3.3.2. Эффективность комбинации "Квинакса" и "Карсила" для профилактики помутнения хрусталика при моделировании катаракты.

В результате проведенных исследований установлено, что использование комбинации "Квинакса" и "Карсила" более эффективно сдерживает развитие помутнения хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения, чем использование только "Квинакса". Если на 7-е сутки моделирования катаракты использование только "Квинакса" обеспечивает почти такой же эффект, как и комбинация "Квинакса" и "Карсила", то на 14-е сутки у животных, получавших только "Квинакс" в хрусталике появлялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, в то время как у животных получавших "Квинакс" и "Карсил" они отсутствовали (табл. 3.10).

Профилактика изменений в тиол-дисульфидной системы хрусталика при моделировании катаракты

($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/г хрусталика)

Сутки эксперимента	Вид лечения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	"Квинакс" "Карсил"	$47,1 \pm 2,19$ * ²	$14,5 \pm 0,81$	$3,28 \pm 0,1$ * ²	0 * ²
	"Квинакс"	$43,1 \pm 1,44$	$14,6 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,12$	0
	Не лечили	$37,8 \pm 2$	$15,2 \pm 0,85$	$2,51 \pm 0,09$	$0,23 \pm 0,03$
14	"Квинакс" "Карсил"	$47 \pm 2,04$ * ²	$15,2 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,8$ * ^{1, 2}	0 * ^{2, 3}
	"Квинакс"	$42,9 \pm 1,32$	$14,8 \pm 0,7$	$2,94 \pm 0,11$	$0,2 \pm 0,02$
	Не лечили	$31,8 \pm 0,59$	$14,2 \pm 0,8$	$2,28 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,05$
21	"Квинакс" "Карсил"	$44 \pm$ $1,83$ * ^{1,2,3}	$16,1 \pm$ $0,91$ * ²	$2,77 \pm$ $0,11$ * ^{1,2,3}	$0,22 \pm$ $0,02$ * ^{1,2,3}
	"Квинакс"	$37,5 \pm 1,29$	$15,7 \pm 0,73$	$2,42 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,06$
	Не лечили	$30,3 \pm 1,3$	$13,9 \pm 0,57$	$2,19 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,08$
28	"Квинакс" "Карсил"	$42,5 \pm$ $1,52$ * ^{1,2,3}	$16,5 \pm$ $0,89$ * ¹	$2,61 \pm$ $0,1$ * ^{1,2,3}	$0,48 \pm$ $0,05$ * ^{1,2,3}
	"Квинакс"	$33,5 \pm 1,71$	$16,1 \pm 0,78$	$2,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,09$
	Не лечили	$31,6 \pm 1,86$	$16,2 \pm 0,71$	$1,94 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,08$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями интактных четырехмесячных крыс;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс, которые при моделировании катаракты не получали "Квинакс" и "Карсил";

3. *³ – $p < 0,05$ по сравнению с животными, которые при моделировании катаракты получали только "Квинакс".

В дальнейшем, на 21-е сутки у животных получавших "Квинакс" и "Карсил" в хрусталике содержалось на 17,3% больше белковых сульфгидрильных групп, на 14,5% был выше редокс-потенциал и в 3,5 раза выявлено меньше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, чем у животных получавших только "Квинакс". Наконец, по сравнению с последними, на 28-е сутки в хрусталике содержалось на 26,9% больше белковых и на 52% меньше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, выше 24,3% был редокс-потенциал.

В то же время, по сравнению с интактными животными, в хрусталиках крыс, которые получали "Квинакс" и "Карсил" во время моделирования катаракты, на 7-е сутки эксперимента не выявлено статистически достоверных отличий.

Лишь на 14-е сутки SH/SS-соотношение у подопытных животных уменьшалось на 10,9% по сравнению с интактными. На 21-е сутки хрусталик содержал на 11,1% меньше белковых сульфгидрильных групп, чем у интактных крыс; меньше на 20,4% был редокс-потенциал, появлялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы. Наконец, на 28-е сутки эксперимента хрусталик содержал на 14,1% меньше белковых сульфгидрильных групп, на 15,4% больше дисульфидных групп, что в совокупности приводило к уменьшению их соотношения на 25% по сравнению с интактными животными.

В свою очередь, у животных, которые получали "Квинакс" и "Карсил" при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения на 7-е сутки эксперимента хрусталики содержали на 24,6% больше белковых сульфгидрильных групп, выше на 30,7% был редокс-потенциал, по сравнению с животными, которые не получали лечение при моделировании катаракты (рис. 3.8). К тому же у не леченных животных уже на 7-е сутки

эксперимента в хрусталике определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы.

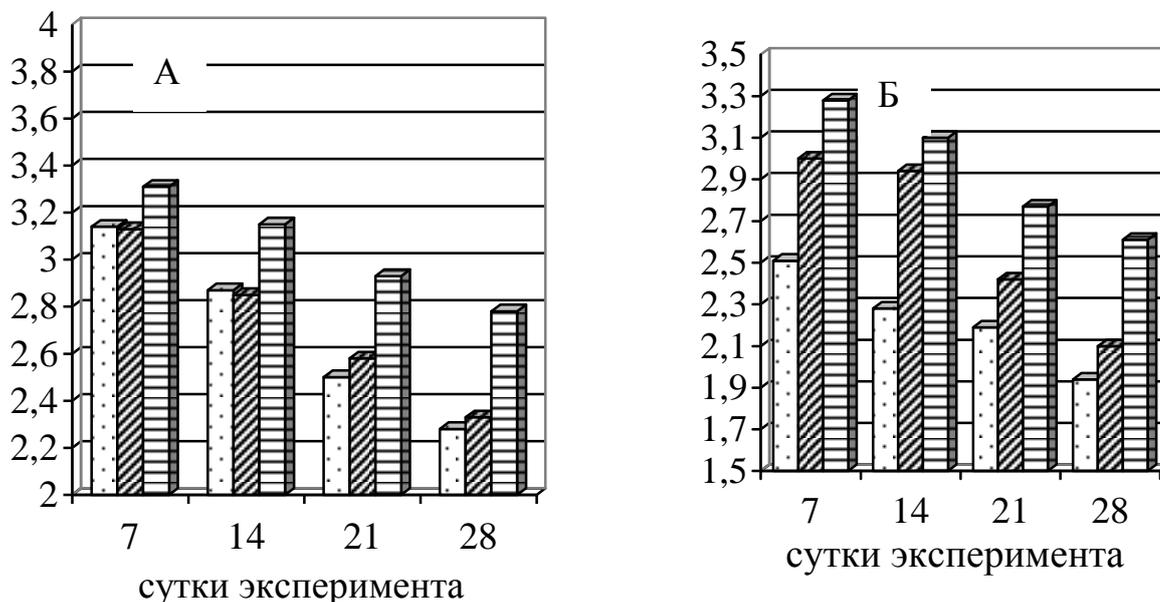


Рис. 3.8 Тиол-дисульфидное соотношение в сыворотке крови (А) и хрусталике (Б) крыс при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения:

1. – без лечения;
2. – лечение "Квинаксом";
3. – лечение "Квинаксом" и "Карсил".

У животных получавших "Квинакс" и "Карсил" на 14-е сутки редокс-потенциал белков хрусталика был выше на 36% преимущественно за счет большего на 47,8% количества белковых сульфгидрильных групп. На 21-е сутки эксперимента у леченных животных в хрусталике на 45,2% было больше белковых сульфгидрильных групп, на 21,6% меньше дисульфидных, на 26,5% был выше редокс-потенциал; в 4,5 раза меньше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп.

Наконец на 28-е сутки моделирования катаракты применение "Квинакса" и "Карсила" обеспечивало в хрусталике на 34,5% больше белковых сульфгидрильных групп, на 34,5% более высокий редокс-потенциал, и в 2,8 раза меньшее количество Ag^+ -чувствительных свободных

небелковых сульфгидрильных групп, чем у животных, которые не получали эти препараты при моделировании катаракты.

Параллельно с этим в сыворотке крови подопытных крыс на 7- и 14-е сутки эксперимента выявлено лишь уменьшение редокс-потенциала, соответственно на 7,5% и 12% по сравнению с интактными животными. На 21-е сутки выявлено последующее уменьшение редокс-потенциала белков сыворотки крови до 71,8% от его значения у интактных крыс, а также увеличение на 15,5% количества Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп.

Наконец, на 28-е сутки моделирования катаракты в сыворотке крови подопытных крыс, по сравнению с интактными, содержание белковых сульфгидрильных групп уменьшалось на 11,8%. Сдвиги содержания дисульфидных групп оставались недостоверными, выявлена лишь тенденция к увеличению их количества. В совокупности это вызывало падение SH/SS-соотношения на 22,3% от показателей интактных крыс. Параллельно с этим в сыворотке крови подопытных крыс увеличивалось на 53,4% содержание Ag^+ -чувствительных свободных сульфгидрильных групп небелкового происхождения (табл. 3.11).

Далее мы сравнили состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови у животных, которые во время моделирования катаракты получали "Квинакс" и "Карсил" и которые получали только "Квинакс".

Оказалось, что у животных получавших оба препарата в сыворотке крови на седьмые сутки эксперимента содержалось меньше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на 15,1% (рис. 3.9). Причем разница в содержании Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп постепенно увеличивалась и достигала 31,2% на 21-е сутки эксперимента. После чего она уменьшалась до 27,4% на 28-е сутки. Что касается белкового звена тиол-дисульфидной системы, то редокс-потенциал сыворотки крови крыс, которые получали только

"Квинакс" на 21- и 28-е сутки эксперимента был меньшим, чем у животных, которые получали "Квинакс" и "Карсил" соответственно на 13,6 и 19,3%.

Таблица 3.11.

Состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови при
моделировании катаракты
($M \pm m$; $n=10$; мкмоль/г хрусталика)

Сутки эксперимента	Вид лечения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
7	"Квинакс" "Карсил"	479 ± 25,2	146 ± 9,3	3,31 ± 0,09* ¹	17,4 ± 0,68* ^{2,3}
	"Квинакс"	443 ± 17	142 ± 6	3,13 ± 0,08	20,1 ± 1,06
	Не лечили	442 ± 18,5	141 ± 5,8	3,14 ± 0,09	20,5 ± 0,77
14	"Квинакс" "Карсил"	467 ± 20,2* ^{2,3}	150 ± 8,1	3,15 ± 0,13* ¹	19,4 ± 0,77* ^{2,3}
	"Квинакс"	411 ± 13,7	145 ± 6,3	2,85 ± 0,08	23,3 ± 1,1
	Не лечили	412 ± 10,9	146 ± 7,4	2,87 ± 0,12	23,9 ± 0,96
21	"Квинакс" "Карсил"	450 ± 22,8	154 ± 6,5	2,93 ± 0,12* ^{1,2,3}	20,1 ± 0,82* ^{1,2,3}
	"Квинакс"	409 ± 11,8	160 ± 5,8	2,58 ± 0,11	29,2 ± 1,22
	Не лечили	407 ± 20,1	162 ± 5,3	2,5 ± 0,08	31,0 ± 1,13
28	"Квинакс" "Карсил"	440 ± 22,4* ¹	160 ± 9	2,78 ± 0,12* ^{1,2,3}	26,7 ± 1,1* ^{1,2,3}
	"Квинакс"	402 ± 10,2	174 ± 5,3	2,33 ± 0,09	36,8 ± 1,08
	Не лечили	405 ± 19,1	178 ± 4,7	2,28 ± 0,08	37,1 ± 1,54

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями интактных четырехмесячных крыс;

2. *² – $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс, которые при моделировании катаракты не получали "Квинакс" и "Карсил";
3. *³ – $p < 0,05$ по сравнению с животными, которые при моделировании катаракты получали только "Квинакс".

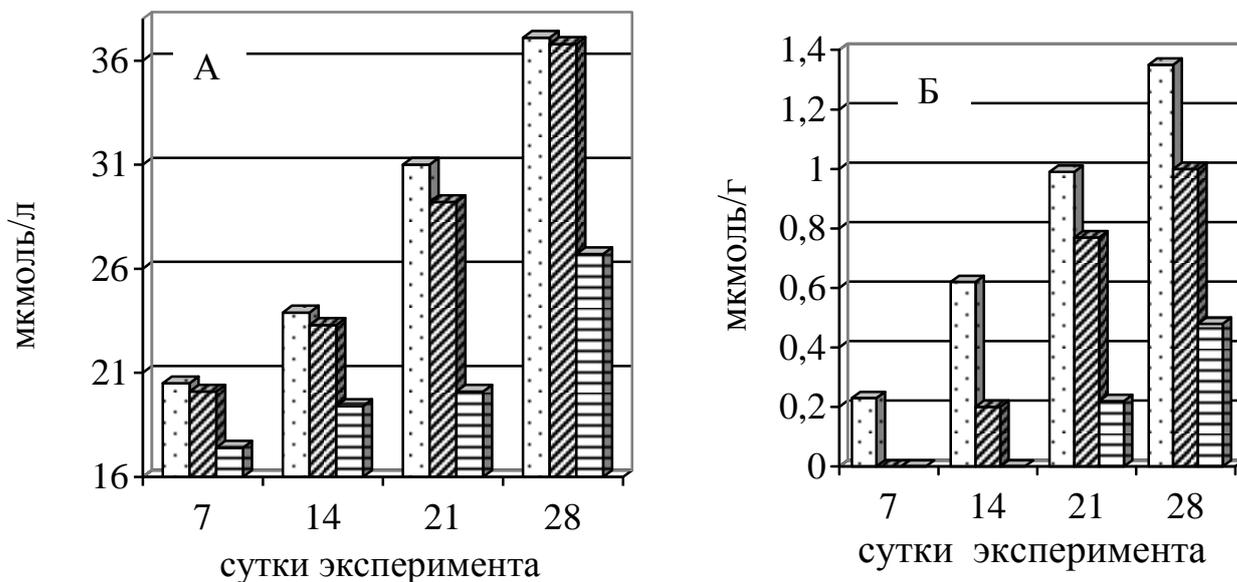


Рис. 3.9 Содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых SH-групп в сыворотке крови (А) и хрусталике (Б) крыс при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения:

1. □ – без лечения;
2. ▨ – лечение "Квинаксом";
3. ▤ – лечение "Квинаксом" и "Карсилом".

Следует отметить, что состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови животных, которые получали только "Квинакс" при моделировании катаракты и не получали ни один из выше указанных препаратов существенно не отличалось.

Биомикроскопически у животных получавших "Квинакс" и "Карсил" на 7-, 14- и 21-е сутки моделирования катаракты не выявлены признаки помутнения хрусталиков. Лишь на 28-е сутки эксперимента появлялась офускация во всех слоях хрусталиков, одиночные вакуоли в их веществе.

Следовательно, использование комбинации препаратов "Квинакс" и "Карсил" более эффективно, чем применение лишь "Квинакса" для профилактики помутнений хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения (рис. 3.10).

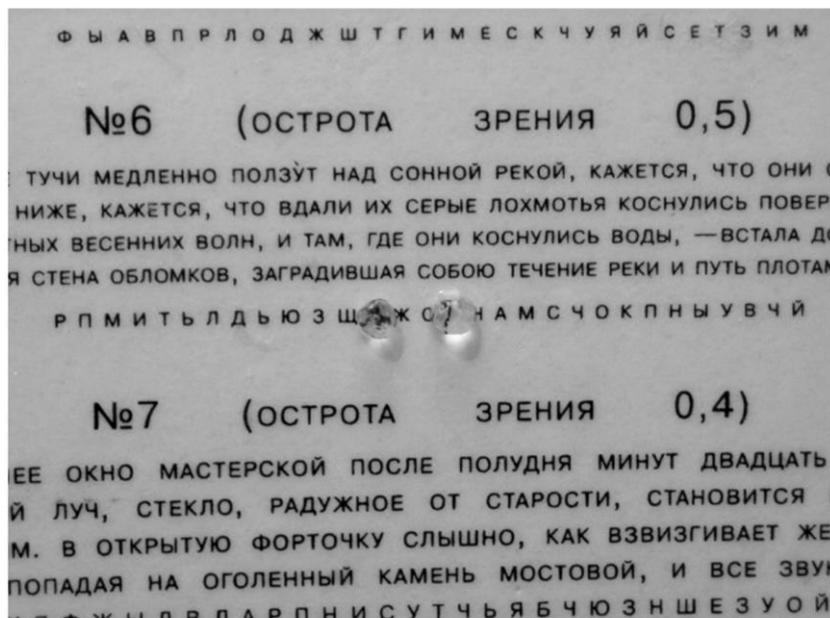


Рис. 3.10 Хрусталики 4-х месячных крыс на 28-е сутки моделирования аминотриазоловой катаракты на фоне общего γ -облучения:

- 1 – при лечении "Квинаксом";
- 2 – при лечении "Квинаксом" и "Карсилом".

Таким образом, у интактных животных возрастные изменения тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови идентичны. Они заключаются в уменьшении, с возрастом, редокс-потенциала белков хрусталика и сыворотки крови, увеличении количества Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови в период с четвертого по восемнадцатый месяцы жизни и появлении их в хрусталике к восемнадцатому месяцу.

В свою очередь общее фракционированное γ -облучение крыс в суммарной дозе 0,5 Гр инициирует идентичные возрастным изменения в тиол-дисульфидной системе хрусталика и сыворотки крови, не вызывая помутнений хрусталика; а также ускоряет развитие аминотриазоловой

катаракты. Применение комбинации препаратов "Квинакс" и "Карсил" замедляет развитие экспериментальных помутнений хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне фракционированного γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр, на срок до семи суток, по сравнению с монотерапией "Квинаксом", что обусловлено большим редокс-потенциалом белков сыворотки крови и хрусталика на момент завершения эксперимента.

ГЛАВА 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

4.1. Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика, камерной влаги и сыворотки крови у больных с возрастной катарактой

Известно, что появление свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови свидетельствует о денатурационных процессах, происходящих в организме. В свою очередь, в основе развития возрастной катаракты лежат денатурационные изменения белков хрусталика, в первую очередь кристаллинов. Не подлежит сомнению значение изменения общего состояния организма для возникновения и дальнейшего прогрессирования помутнений хрусталика.

О состоянии неспецифической резистентности организма можно судить по тиол-дисульфидному соотношению сыворотки крови [136]. Исходя из этого, если в сыворотке крови, камерной влаге и хрусталике состояние тиол-дисульфидной системы, будет сопоставимо, а наличие в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп будет сопровождаться большей скоростью прогрессирования катаракты, можно будет говорить о формировании в организме условий, способствующих денатурации белков хрусталика и более быстрому их помутнению. Маркером такого состояния будет наличие Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови.

Чтобы подтвердить или опровергнуть высказанное нами предположение мы определили у прооперированных по поводу возрастной катаракты больных состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика, камерной влаги и сыворотки крови и сопоставили его со скоростью прогрессирования катаракты, вычисленной ретроспективно.

В результате проведенных исследований было выявлено, что у больных, у которых в сыворотке крови определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, скорость снижения остроты зрения вследствие прогрессирования помутнений хрусталика, составляла в среднем $0,21 \pm 0,02$ в год. У больных, у которых они не определялись в сыворотке крови – $0,11 \pm 0,01$ в год. У больных, у которых определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови тиол-дисульфидное соотношение было меньше на 15,5%, чем у больных, у которых этих групп не выявлено (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови у здоровых людей и больных возрастной катарактой

($M \pm m$; $n=15$; мкмоль/л)

Группа	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
Доноры	$398 \pm 9,0$	$121 \pm 2,8$	$3,3 \pm 0,1$	0
Больные с медленным прогрессированием катаракты	$393 \pm 13,9$	$152 \pm 7,8^{*1}$	$2,64 \pm 0,12^{*1}$	0
Больные с быстрым прогрессированием катаракты	$376 \pm 11,0$	$171 \pm 7,1^{*1}$	$2,23 \pm 0,08^{*1, *2}$	$28,4 \pm 2,89^{*1, *2}$

Примечания:

- $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с донорами;
- $*^2$ – $p < 0,05$ по сравнению с больными с медленным прогрессированием катаракты.

Следует отметить, что у доноров в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, тиол-

дисульфидное соотношение колебалось от 2,64 до 3,9, то есть у каждого из обследованных доноров находилось в пределах физиологической нормы. У больных с более быстрым прогрессированием катаракты, на момент операции, было больше, чем у доноров дисульфидных групп на 41,3%, в результате чего тиол-дисульфидное соотношение было ниже на 32,4%. В свою очередь, у больных с меньшей скоростью прогрессирования катаракты, по сравнению с донорами, в сыворотке крови было больше на 25,6% дисульфидных групп и на 20% был ниже редокс-потенциал.

При этом в камерной влаге больных с быстрым и медленным прогрессированием катаракты количество общих сульфгидрильных групп было практически одинаковым. В то время как на момент оперативного вмешательства у больных с более высокими темпами снижения зрения до операции камерная влага содержала на 22% больше дисульфидных групп, и как следствие этого, имела на 19,1% меньший редокс-потенциал (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Состояние тиол-дисульфидной системы камерной влаги у больных с разной скоростью прогрессирования катаракты

($M \pm m$; $n=15$; мкмоль/л)

Группа	Общие SH-группы	Общие SS-группы	SH/SS-соотношение
Больные с медленным прогрессированием катаракты	$129 \pm 3,9$	$48,1 \pm 1,83$	$2,72 \pm 0,1$
Больные с быстрым прогрессированием катаракты	$127 \pm 4,8$	$58,7 \pm 2,07^{*1}$	$2,2 \pm 0,12^{*1}$

Примечание. $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с данными больных с медленным прогрессированием катаракты.

В свою очередь в хрусталике больных, сыворотка крови которых содержала Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные

группы и скорость прогрессирования возрастной катаракты была выше, редокс-потенциал белковых молекул был ниже на 38,6%, что происходило за счет снижения содержания белковых сульфгидрильных групп на 18,3% и увеличением количества белковых дисульфидных на 30,8%. При этом в хрусталике больных с более быстрым прогрессированием катаракты было на 51% больше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика у больных с разной скоростью прогрессирования катаракты
($M \pm m$; $n=15$; мкмоль/г хрусталика)

Группа	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Небелковые SH-группы
Больные с медленным прогрессированием катаракты	$49,6 \pm 3,48$	$20,8 \pm 1,12$	$2,46 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,78$
Больные с быстрым прогрессированием катаракты	$40,5 \pm 1,68^{*1}$	$27,2 \pm 1,03^{*1}$	$1,51 \pm 0,07^{*1}$	$14,5 \pm 1,56^{*1}$

Примечание. $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с данными больных с медленным прогрессированием катаракты.

Таким образом, состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, камерной влаги и хрусталика взаимосвязаны, и о скорости прогрессирования катаракты можно предположительно судить по показателям тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, в частности по наличию или отсутствию Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Однако состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови динамично и для окончательной

оценки информативности полученных результатов необходимо исследовать изменения тиол-дисульфидной системы сыворотки крови в динамике катарактогенеза.

4.2 Оптическая плотность хрусталика у больных возрастной катарактой и здоровых людей с разной остротой зрения

При проведении дальнейших клинических исследований для оценки темпов прогрессирования возрастной катаракты, а также эффективности проведенного консервативного лечения, планировалось использовать определение остроты зрения. Однако, визометрия с помощью таблиц является субъективным методом исследования зрительных функций. Для того, что бы сопоставить снижение остроты зрения при катаракте с прогрессированием помутнений хрусталика, необходим метод объективной оценки степени его помутнения. Следует отметить, что биомикроскопия, используемая в клинике для этих целей, также является субъективным методом. Определенные сложности возникают и при регистрации результатов биомикроскопии, что особенно значимо при длительном наблюдении за больными.

Одним из путей решения возникшей проблемы явилось определение оптической плотности хрусталика с помощью программного обеспечения "ВидеоТест-Мастер". Мы остановили свое внимание на этом программном обеспечении руководствуясь следующим. Программное обеспечение "ВидеоТест-Мастер" позволяет определить оптическую плотность полученных цифровых видеоизображений объектов в автоматическом и ручном режимах. При этом рассчитывать оптическую плотность несколькими методами: без темновых полей, с темновыми полями, с эталонами (в нашем случае проводили определение оптической плотности в автоматическом режиме).

Программное обеспечение позволяет определить среднюю оптическую плотность всего объекта, оптическую плотность выделенного участка изображения на фотонегативе, интегральную оптическую плотность, а также получить информацию об оптической плотности отдельных пикселей; предусматривает возможность распределения изображения объекта, на классы по оптической плотности и определения данного показателя для каждого из них. Полученные изображения и результаты их обработки хранятся в совместимой базе данных для изображений с блоком документирования.

Для оценки возможности использования программного обеспечения "ВидеоТест-Мастер" для наблюдения за степенью помутнения хрусталика мы провели исследования, в которых определили оптическую плотность хрусталика с использованием указанного программного обеспечения и сопоставили полученные данные с остротой зрения у здоровых доноров и больных возрастной катарактой на разных стадиях заболевания.

Определение оптической плотности хрусталика выполняли следующим образом. Производили фотосъемку хрусталика в проходящем свете с помощью фотощелевой лампы "Carl Zeiss" на черно-белую пленку Kodak Professional Pro Foto 400BW в условиях миопии. После машинной проявки пленки получали цифровое изображение негативов на микроскопе "Carl Zeiss Axiostar plus" с подключенной цифровой видеокамерой и анализировали их с помощью программного обеспечения "ВидеоТест-Мастер" производства фирмы "ВидеоТест", Россия. На фотонегативе хрусталика выделяли участок, который соответствует центральной оптической зоне диаметром 3 мм и определяли его оптическую плотность. Степень изменения оптической плотности фотонегатива характеризовала степень помутнения хрусталика. Оптическую плотность хрусталиков определяли в условных единицах яркости (у. ед.).

Полученные данные обработаны статистически с использованием возможностей представленного программного обеспечения и сопоставлены с данными визометрии по таблице Шевалева.

В результате проведенных исследований установлено, что у здоровых людей без помутнений хрусталика, по данным биомикроскопии, и остротой зрения 1,0 оптическая плотность хрусталика в среднем составляла $1,72 \pm 0,007$ у. ед. У больных возрастной катарактой, на разных ее стадиях, снижение остроты зрения сопровождается увеличением оптической плотности хрусталика (Табл. 4.4).

Таблица 4.4

Оптическая плотность хрусталика у людей с разной остротой зрения

	Острота зрения							
	1,0	0,85	0,7	0,6	0,5	0,4	0,35	0,3
n	30	10	6	3	1	8	1	1
Оптическая плотность (min - max)	1,68 - 1,77	1,9- 1,94	1,98- 2,03	2,09- 2,13	2,17- 2,2	2,33- 2,36	2,4	2,44
	Острота зрения							
	0,25	0,2	0,1	0,04	0,03	0,02	0,01	1/∞ certa
n	0	1	6	3	1	8	1	10
Оптическая плотность (min - max)	-	2,47- 2,51	2,55- 2,6	2,62- 2,64	2,63	2,64- 2,70	2,69	2,74- 2,89

Примечание. n – количество глаз.

Приведенные показатели оптической плотности хрусталика коррелировали с данными исследования остроты зрения. Для оценки силы связи между остротой зрения и оптической плотностью хрусталика мы применяли коэффициент корреляции Пирсона (r).

В результате проведенного анализа мы установили, что $r = - 0,99$, при этом корреляция статистически значима ($p < 0,05$). Таким образом, между остротой зрения и оптической плотностью хрусталика существует обратная, практически полная связь. При увеличении оптической плотности уменьшается острота зрения.

Далее провели контроль воспроизводимости [69] разработанного метода определения оптической плотности хрусталика. Для этого мы делали 20 фотоснимков хрусталика на одном и том же глазу в течение двух недель и определяли оптическую плотность хрусталика на двадцати фотонегативах. Полученные результаты подвергали статистическому анализу. Контрольные исследования показали, что от 19 до 20 (то есть 95-100 %) определений находились в контрольных пределах $M \pm 2\sigma$, где M – средняя арифметическая, σ – среднее квадратическое отклонение. Таким образом, результаты измерений оптической плотности хрусталика предложенным методом отвечают предъявляемым требованиям к соответствию повторных определений в одном и том же материале [69].

Предложенный способ позволяет получить интегральное значение оптической плотности всех слоев хрусталика. Это обеспечивает, одновременно, оценку помутнений расположенных в хрусталике на разной глубине и разных по форме в пределах центральной оптической зоны, что позволит оптимизировать контроль за динамикой прогрессирования катаракты и эффективностью ее консервативного лечения. Полученные результаты позволяют применить разработанный метод для объективной оценки степени помутнения хрусталика.

Ниже представлены фотографии и цифровые изображения фотонегативов хрусталика больного начальной возрастной катарактой в динамике наблюдения (рис. 4.1 – 4.4).

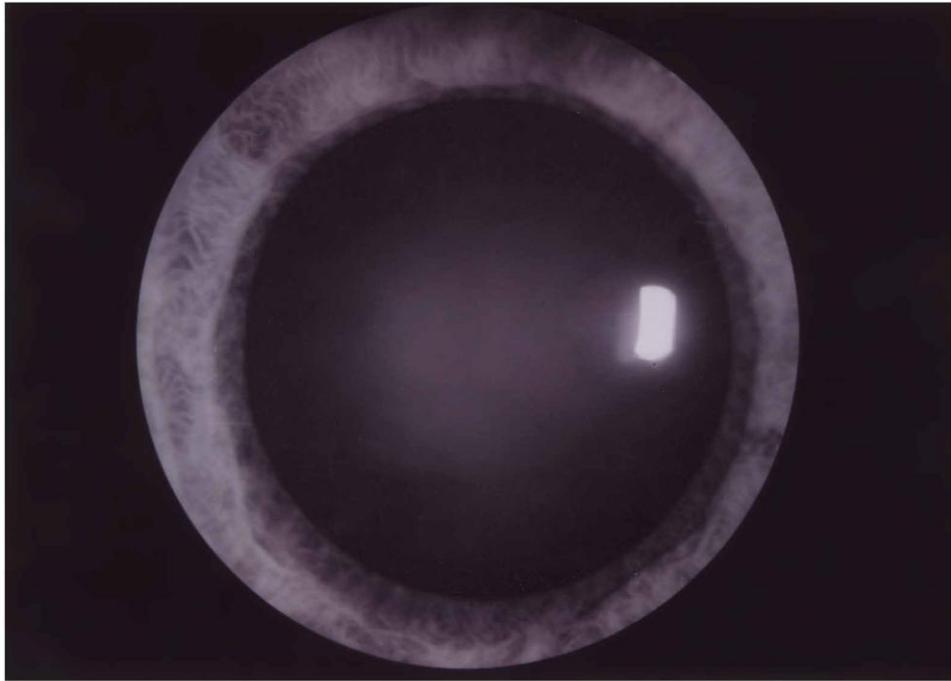


Рис. 4.1 Хрусталик больного Н., 57 лет. Правый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,85.

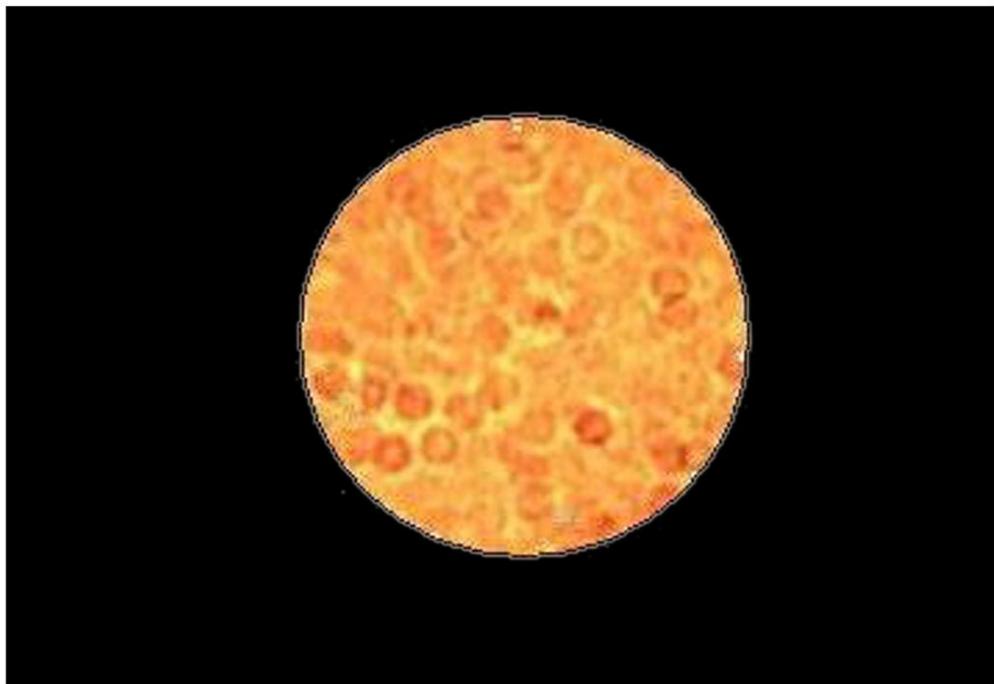


Рис. 4.2 Оптическая зона хрусталика больного Н. (Цифровое изображение негатива фотографии представленной на рисунке 4.1). Оптическая плотность – 1,92 у.ед.

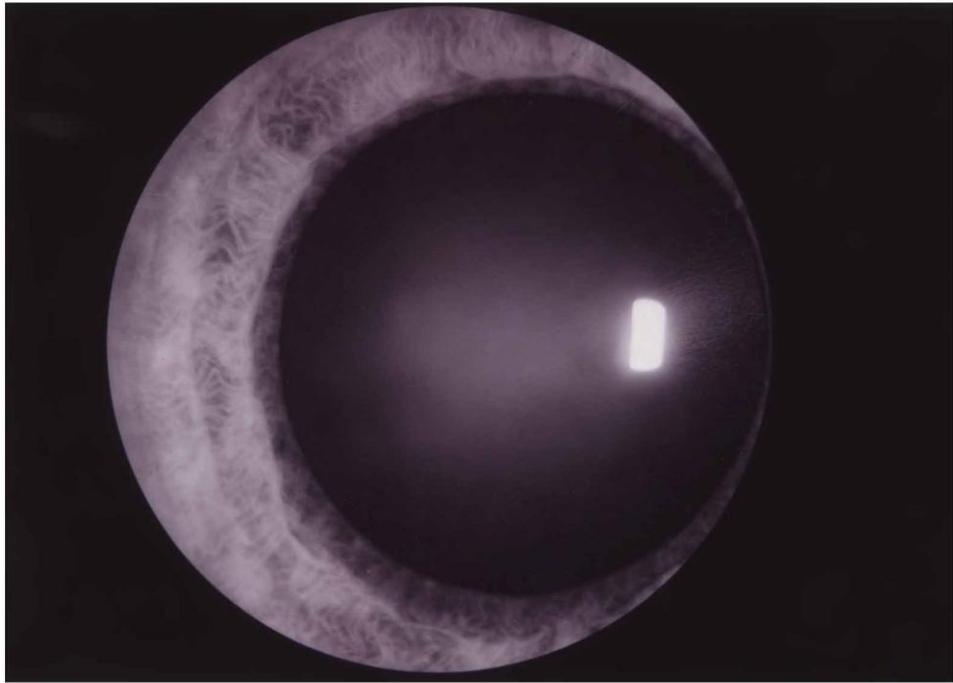


Рис. 4.3 Хрусталик больного Н. через 18 месяцев наблюдения. Правый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,7.

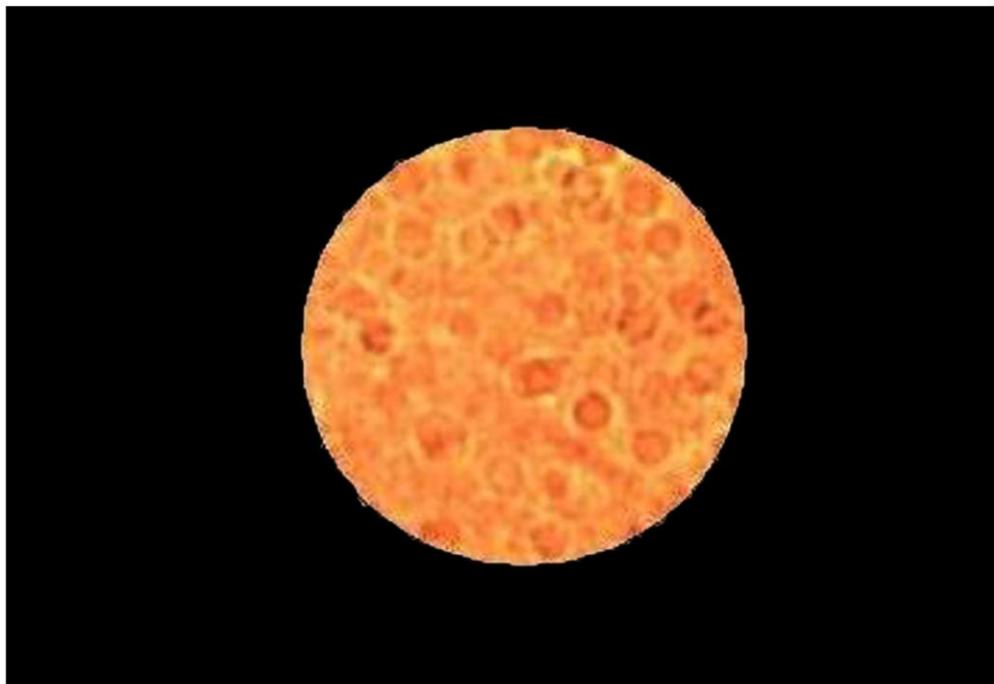


Рис. 4.4 Оптическая зона хрусталика больного Н. (Цифровое изображение негатива фотографии представленной на рисунке 4.3). Оптическая плотность – 1,99 у.ед.

4.3. Динамика прогрессирования возрастной катаракты при разном состоянии тиол-дисульфидной системы сыворотки крови на фоне применения "Квинакса"

В результате проведенных исследований установлено, что скорость прогрессирования катаракты различна у больных с разным состоянием белкового и небелкового звена тиол-дисульфидной системы сыворотки крови. По признаку наличия или отсутствия Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови больные были разделены на две группы. В первой на всех этапах наблюдения в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы. При этом в состоянии белкового звена тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, в динамике наблюдения, выявлены существенные колебания (табл. 4.5).

При первом обследовании больных указанной группы соотношение белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп находилось в пределах физиологической нормы, приведенной в литературе [137] и полученной в результате собственных исследований (см. раздел 4.1). Через шесть месяцев наблюдения состояние тиол-дисульфидной системы не отличалось от исходного при первичном обследовании.

Через двенадцать месяцев наблюдения у больных с возрастной катарактой снижалось тиол-дисульфидное соотношение на 10,4% по сравнению с исходными данными. Причем соотношение снижалось за счет увеличения содержания в сыворотке крови дисульфидных групп на 14,1%, содержание белковых сульфгидрильных групп оставалось практически неизменным.

Тенденция к дальнейшему уменьшению редокс-потенциала сохранялась и последующие шесть месяцев наблюдения. При этом в течение всего срока наблюдения в сыворотке крови содержание белковых сульфгидрильных групп не изменялось, дисульфидных - увеличивалось в

среднем на 16,2%, что в итоге привело к снижению редокс-потенциала на 12,7%.

Таблица 4.5

Динамика изменений состояния белкового звена тиол-дисульфидной системы при отсутствии Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови при лечении "Квинаксом"

($M \pm m$; $n=20$; мкмоль/л)

Сроки наблюдения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение
Исходные данные	$443 \pm 6,4$	$142 \pm 4,2$	$3,16 \pm 0,09$
6 месяцев	$438 \pm 7,0$	$143 \pm 3,6$	$3,1 \pm 0,09$
12 месяцев	$451 \pm 7,6$	$162 \pm 5,2^{*1,2}$	$2,83 \pm 0,08^{*1,2}$
18 месяцев	$449 \pm 8,2$	$165 \pm 5,0^{*1}$	$2,76 \pm 0,08^{*1}$

Примечания:

1. $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;
2. $*^2$ – $p < 0,05$ по сравнению с данными через шесть месяцев наблюдения.

Изменения в тиол-дисульфидной системе у больных с возрастной катарактой сопровождались уменьшением остроты зрения и увеличением оптической плотности хрусталика, несмотря на лечение "Квинаксом".

Как и в случае наблюдения за состоянием тиол-дисульфидной системы, в первые шесть месяцев наблюдения, статистически достоверных изменений остроты зрения и оптической плотности хрусталика не зафиксировано. За

двенадцать месяцев наблюдения острота зрения у больных в среднем снижалась на 8,2%, при этом оптическая плотность хрусталика увеличивалась на 3% (табл. 4.6). В последующие шесть месяцев наблюдения катаракта прогрессировала быстрее. Так, через восемнадцать месяцев после начала наблюдения острота зрения снижалась на 15,1% по сравнению с исходными данными и на 7,5% по сравнению с данными больных через двенадцать месяцев наблюдения; в эти же сроки оптическая плотность хрусталиков увеличивалась соответственно на 5 и 2%.

Таблица 4.6

Динамика изменений остроты зрения и оптической плотности хрусталика при отсутствии Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови при лечении "Квинаксом" (M \pm m; n=20)

Сроки наблюдения	Острота зрения	Оптическая плотность хрусталика (у. ед.)
Исходные данные	0,73 \pm 0,014	1,99 \pm 0,009
6 месяцев	0,7 \pm 0,014	2,02 \pm 0,011
12 месяцев	0,67 \pm 0,015* ¹	2,05 \pm 0,013* ^{1,2}
18 месяцев	0,62 \pm 0,009* ^{1,3}	2,09 \pm 0,01* ^{1,3}

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с данными через шесть месяцев наблюдения.
- *³ – $p < 0,05$ по сравнению с данными через двенадцать месяцев наблюдения.

Изменения биомикроскопической картины у больных с возрастной катарактой в данной группе соответствовали вышеописанным данным изменений показателей остроты зрения и оптической плотности. В первые шесть месяцев наблюдения клинически значимых признаков усиления начальных помутнений хрусталика не было. Причем преобладали начальные помутнения с преимущественной локализацией в области хрусталиковых швов и коры, присутствовали симптомы водяных щелей и диссоциации коркового вещества хрусталика (рис. 4.5, 4.6).

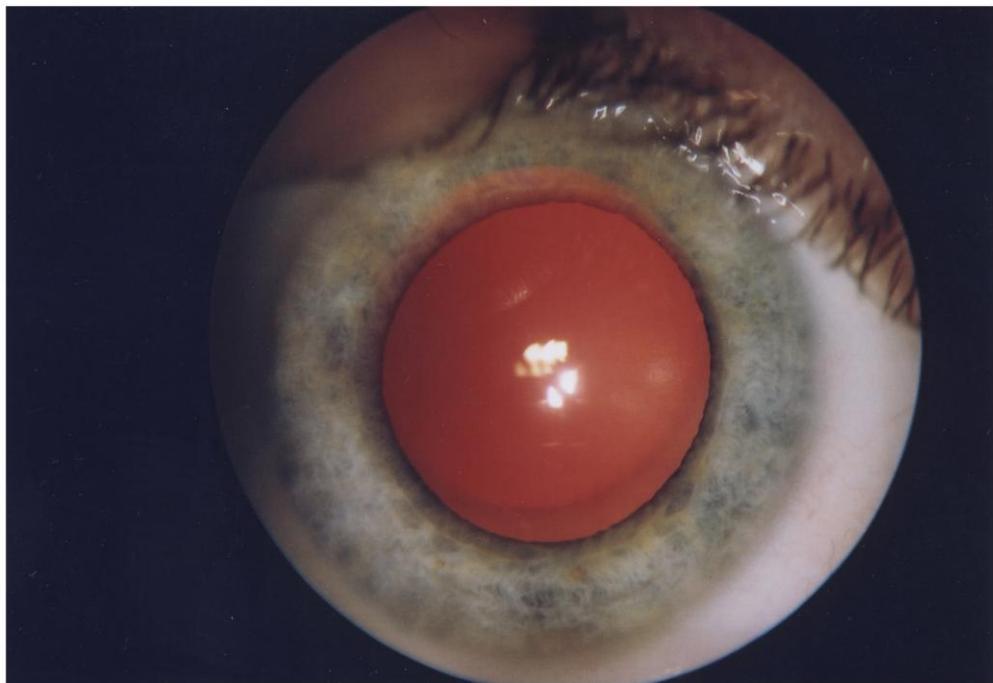


Рис. 4.5 Хрусталик здорового человека. Левый глаз: пресбиопия. Острота зрения 1,0.

В течение последующих шести месяцев процессы оводнения коры прогрессировали и к двенадцатому месяцу наблюдения проявлялись более интенсивными помутнениями и появлением субкапсулярных вакуолей (рис. 4.7). В некоторых случаях формировались радиально расположенные спицеобразные помутнения в глубоких слоях коры, концентрично экватору.

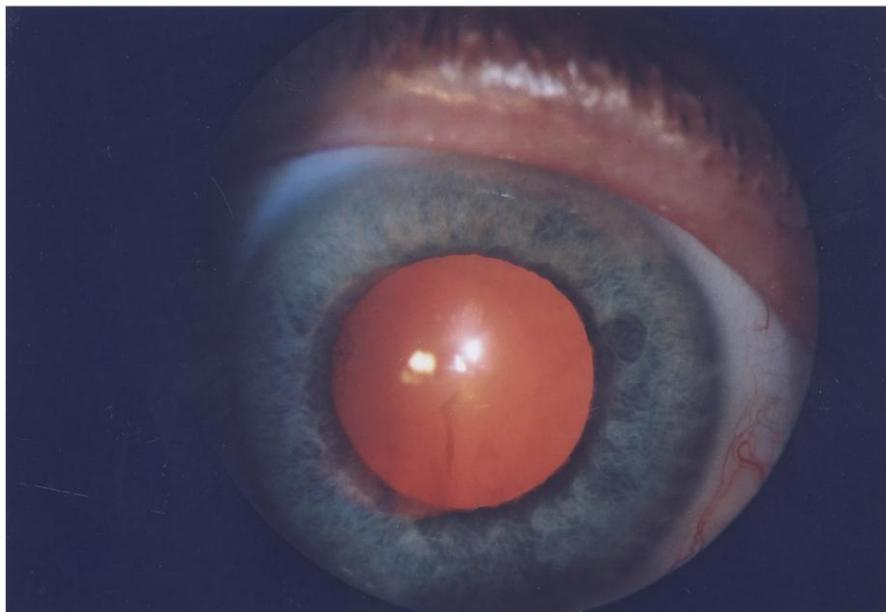


Рис. 4.6 Хрусталик больного В., 60 лет. Правый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,85.

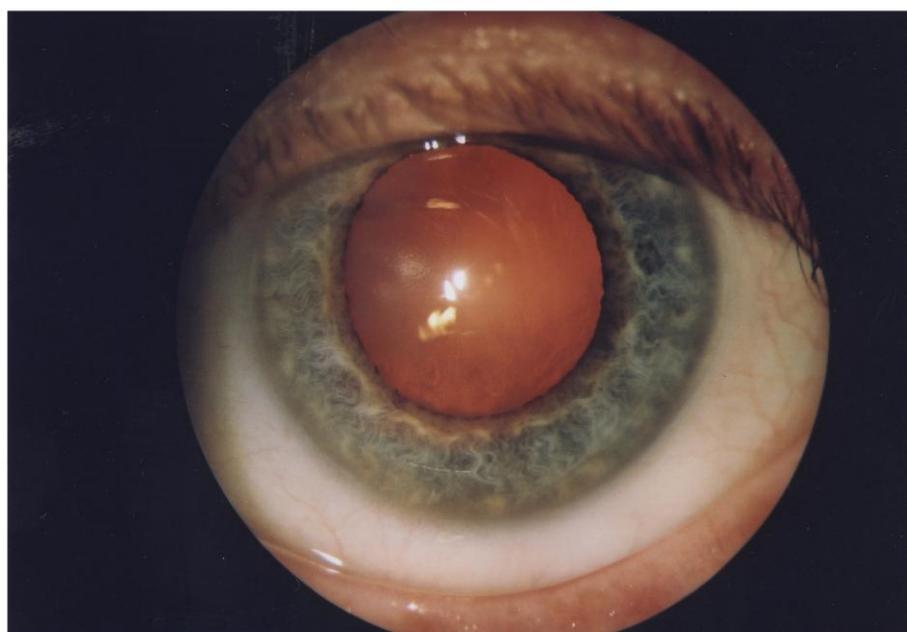


Рис. 4.7 Хрусталик больного П., 58 лет. Левый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,85.

К концу наблюдения, через восемнадцать месяцев, помутнения хрусталиков были более интенсивными и сводились к помутнению водяных щелей коры, уплотнению ядер хрусталиков, увеличению количества

субкапсулярных вакуолей. Следует отметить, что к восемнадцати месяцам наблюдения у больных данной группы преобладали смешанные и кортикальные помутнения (рис. 4.8).

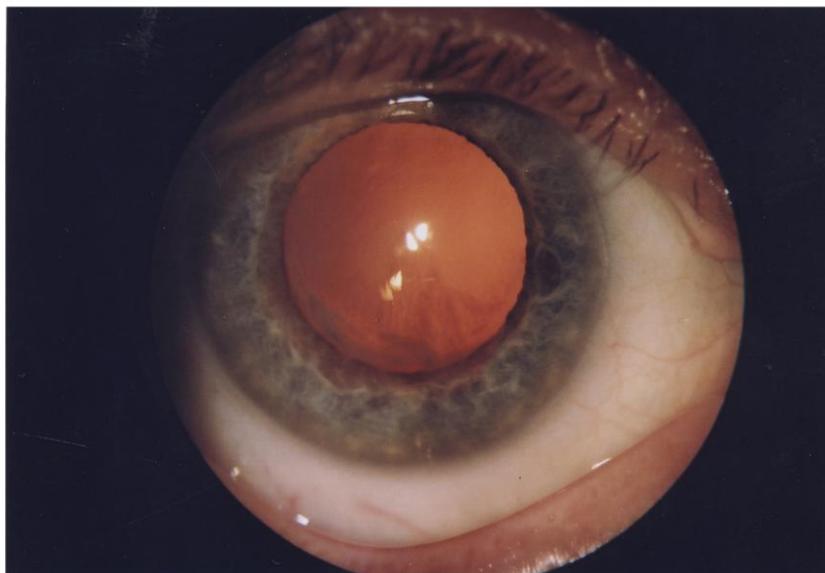


Рис. 4.8 Хрусталик больного А., 65 лет. Правый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,7.

В группе больных, получавших "Квинакс", у которых на всех этапах наблюдения присутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, изменения белкового звена тиол-дисульфидной системы были более выраженными, чем у больных без Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови.

Следует отметить, что у больных данной группы содержание Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови постепенно увеличивалось и через двенадцать месяцев превышало их содержание при первом обследовании в 1,4 раза, а через восемнадцать месяцев в 1,8 раза (табл. 4.7). За этот же период времени на 19,8% снижался редокс-потенциал, причем статистически достоверное его уменьшение наблюдалось уже через шесть месяцев после начала наблюдения. При этом в отличие от предыдущей группы выявлен другой механизм снижения тиол-дисульфидного соотношения. Так, статистически достоверное повышение количества дисульфидных групп в сыворотке крови наблюдалось лишь через

восемнадцать месяцев после начала наблюдения всего на 10,7%. В то время как снижение содержания белковых сульфгидрильных групп отмечали через двенадцать месяцев на 8%, через восемнадцать месяцев на 10,2%.

Таблица 4.7

Динамика изменений состояния белкового звена тиол-дисульфидной системы при наличии Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови при лечении "Квинаксом"

($M \pm m$; $n=20$; мкмоль/л)

Сроки наблюдения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Свободные небелковые SH-группы
Исходные данные	$362 \pm 7^{*2}$	140 ± 4	$2,63 \pm 0,09^{*2, 3}$	$18,5 \pm 1,42^{*2, 3}$
6 месяцев	$347 \pm 5^{*2}$	146 ± 3	$2,39 \pm 0,06^{*1, 2}$	$21 \pm 1,07^{*2}$
12 месяцев	$333 \pm 5^{*1, 2}$	150 ± 3	$2,24 \pm 0,05^{*1, 2}$	$25,9 \pm 0,8^{*1, 2, 3}$
18 месяцев	$325 \pm 4^{*1, 2}$	$155 \pm 3^{*1}$	$2,11 \pm 0,04^{*1, 2, 3}$	$33,5 \pm 1,49^{*1, 2, 3}$

Примечания:

1. $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;
2. $*^2$ – $p < 0,05$ по сравнению с больными, у которых в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы;
3. $*^3$ – $p < 0,05$ по сравнению с донорами.

Выявлены и существенные количественные отличия показателей, характеризующих белковое звено тиол-дисульфидной системы больных, содержащих и не содержащих в сыворотке крови Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы. Так, при первичном обследовании, у больных с наличием свободных небелковых

сульфгидрильных групп в сыворотке крови, было на 18,3% меньше белковых сульфгидрильных групп и на 16,8% меньшим оказался редокс-потенциал. Постепенно эти отличия увеличивались и через восемнадцать месяцев наблюдения в сыворотке крови таких больных содержалось на 27,6% меньше белковых сульфгидрильных групп, а редокс-потенциал снизился на 23,6% (рис. 4.9).

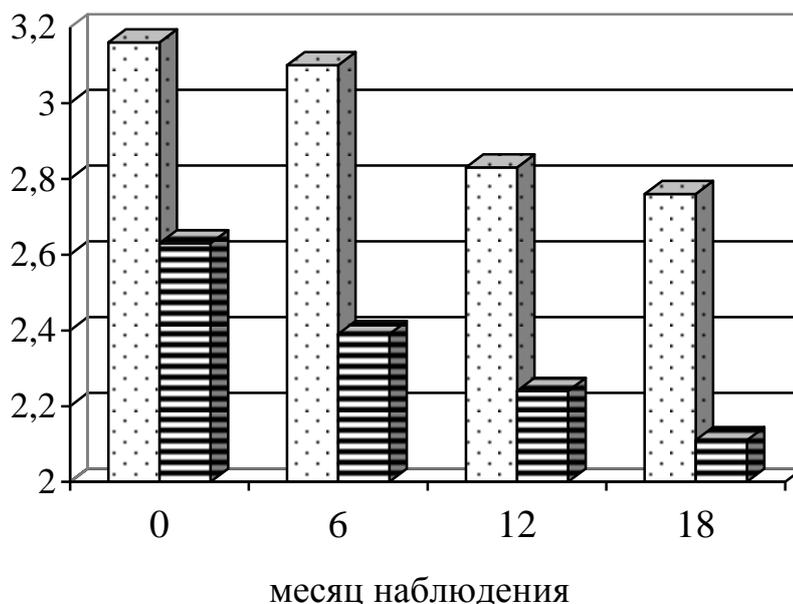


Рис. 4.9 Динамика изменений тиол-дисульфидного соотношения сыворотки крови у больных с возрастной катарактой на фоне лечения "Квинаксом":

1. □ – в сыворотке крови не определялись Ag⁺-чувствительные свободные небелковые SH-группы;
2. ≡ – в сыворотке крови определялись Ag⁺-чувствительные свободные небелковые SH-группы.

По сравнению с донорами, на момент первичного обследования, тиол-дисульфидное соотношение белков сыворотки крови у больных данной группы было ниже на 20,3%. Через восемнадцать месяцев наблюдения оно было ниже, чем у доноров уже на 36,1%.

В группе больных, у которых в сыворотке крови выявились Ag⁺-чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы отмечено и более выраженное снижение остроты зрения, и повышение оптической

плотности хрусталика в динамике наблюдения. Если исходная острота зрения и оптическая плотность хрусталика не отличались, то через двенадцать месяцев у больных, у которых в сыворотке крови обнаруживались Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, она была ниже на 9%, а через восемнадцать месяцев на 27,4%. При этом, за 12 месяцев в этой группе, оптическая плотность хрусталика увеличивалась на 8,6% больше, чем у больных, у которых в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Динамика изменений остроты зрения и оптической плотности хрусталика при наличии Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови при лечении "Квинаксом"

($M \pm m$; $n=20$)

Сроки наблюдения	Острота зрения	Оптическая плотность хрусталика (у. ед.)
Исходные данные	$0,72 \pm 0,01$	$1,99 \pm 0,008$
6 месяцев	$0,7 \pm 0,014$	$2,02 \pm 0,011$
12 месяцев	$0,61 \pm 0,018^{*1, 2, 4}$	$2,1 \pm 0,016^{*1, 2, 4}$
18 месяцев	$0,45 \pm 0,02^{*1, 3, 4}$	$2,27 \pm 0,025^{*1, 3, 4}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с данными через шесть месяцев наблюдения.
- *³ – $p < 0,05$ по сравнению с данными через двенадцать месяцев наблюдения.

4. *⁴ – $p < 0,05$ по сравнению с больными, у которых в сыворотке крови отсутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы.

Обращает на себя внимание то, что темпы снижения остроты зрения и увеличения оптической плотности хрусталика у больных с наличием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови были гораздо выше в период с двенадцатого месяца наблюдения по восемнадцатый, чем за весь предшествующий период наблюдения. Так, за двенадцать месяцев наблюдения острота зрения снизилась в среднем на 15,3%, а оптическая плотность увеличилась на 5,5%. Через восемнадцать месяцев наблюдения острота зрения была ниже исходной на 37,5%, а оптическая плотность хрусталика выше на 14,1% (рис. 4.10).

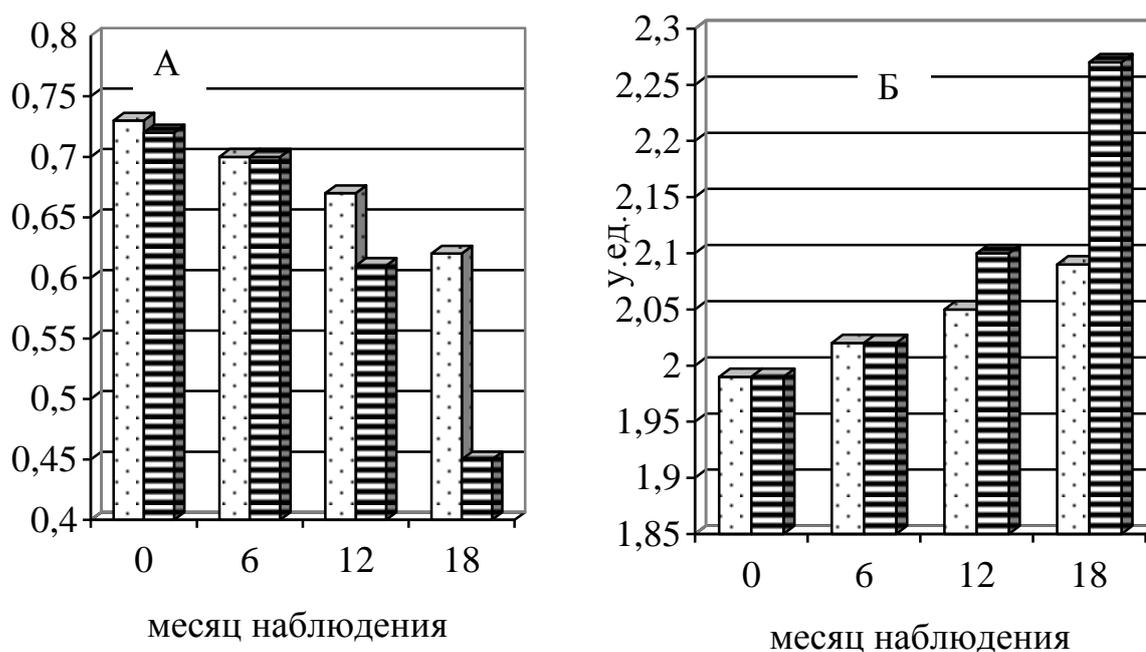


Рис. 4.10 Динамика снижения остроты зрения (А) и увеличения оптической плотности (Б) на фоне лечения "Квинаксом" у больных с возрастной катарактой:

1. □ – в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые SH-группы;
2. ▨ – в сыворотке крови определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые SH-группы.

Биомикроскопически также отмечены признаки более выраженного прогрессирования помутнений хрусталика (рис. 4.11, 4.12, 4.13), причем уже через шесть месяцев отмечено помутнение водяных щелей коры, появление их серовато-белой окраски, уплотнение ядер хрусталика.

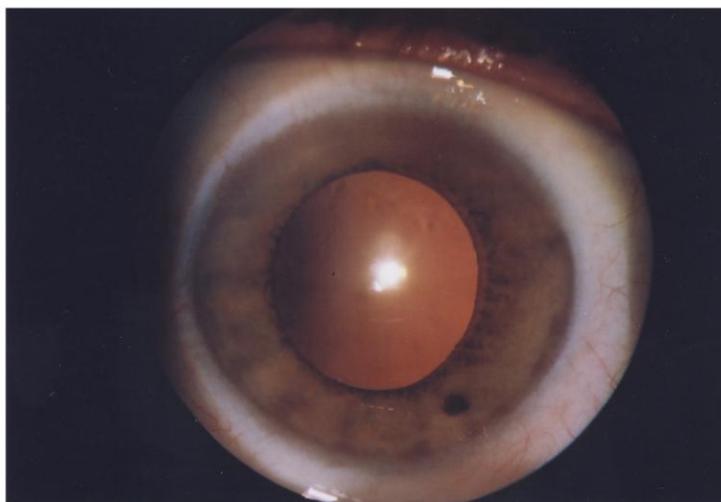


Рис. 4.11 Хрусталик больного У., 53 лет. Правый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,7.

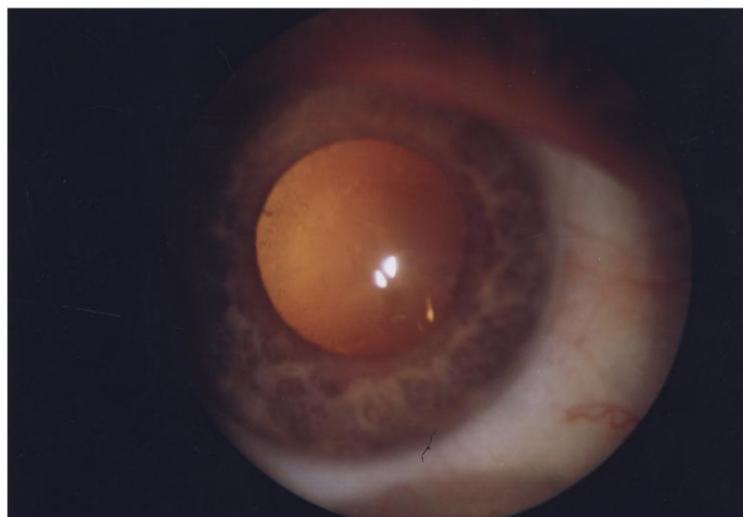


Рис. 4.12 Хрусталик больного Д., 58 лет. Левый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,7.

Следует обратить внимание, что в данной группе к двенадцатому месяцу наблюдений практически у всех больных отмечались субкапсулярные

вакуоли, которые к восемнадцати месяцам увеличивались в размерах и мутнели.



Рис. 4.13 Хрусталик больной Н., 55 лет. Правый глаз: незрелая возрастная катаракта. Острота зрения 0,5.

Помутнения хрусталиков у больных данной группы имели преимущественно смешанную ядерно-капсулярную локализацию. Причем помутнения задней капсулы и субкапсулярных слоев прогрессировали несколько интенсивней, чем в группе больных, получавших "Квинакс", у которых отсутствовали в сыворотке крови Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы. В некоторых случаях заднекапсулярные помутнения имели зернистый вид и располагались в виде "нашлепки" на заднем полюсе хрусталика (рис. 4.14). Следует отметить, что такого рода помутнения оказывали значительное влияние на показатели остроты зрения и оптической плотности хрусталика.

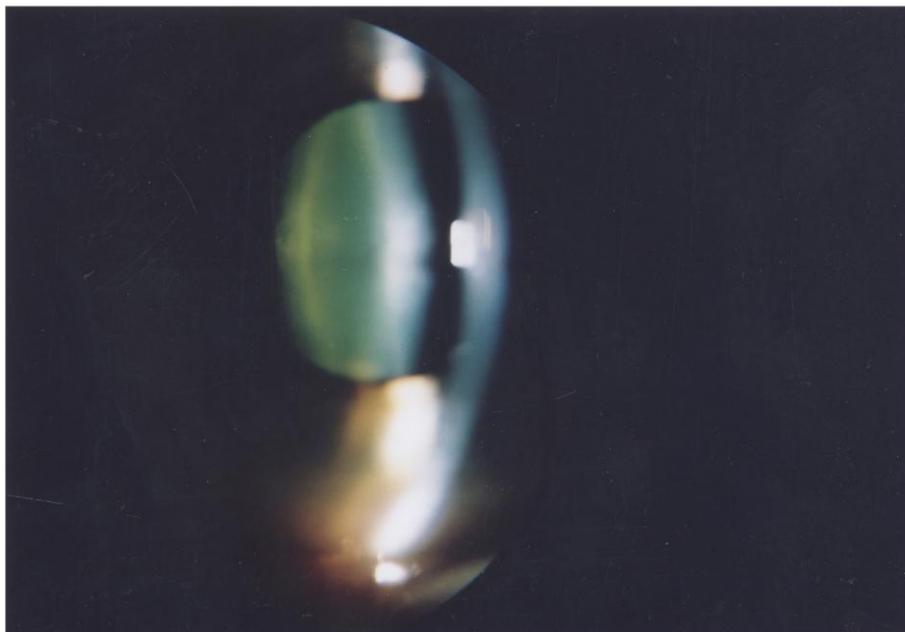


Рис. 4.14 Хрусталик больной С., 50 лет. Правый глаз: начальная заднекапсулярная возрастная катаракта. Острота зрения 0,6.

Таким образом, наблюдение за больными, разделенными на группы в зависимости от наличия в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, в течение восемнадцати месяцев выявило различную скорость прогрессирования возрастной катаракты. Установлено, что применение "Квинакса" на фоне стабильного состояния белкового звена тиол-дисульфидной системы и отсутствия в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп является достаточно эффективным в течение всего срока наблюдения, особенно в течение первых двенадцати месяцев наблюдения. Если же в сыворотке крови присутствуют Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, монотерапия "Квинаксом" гораздо менее эффективна.

Полученные данные подтверждают необходимость поиска комплексных методов лечения возрастной катаракты, направленных как на местные механизмы катарактогенеза, так и на коррекцию неспецифической резистентности организма в целом, и, в частности, состояния тиол-дисульфидной системы.

4.4. Динамика прогрессирования возрастной катаракты при разном состоянии тиол-дисульфидной системы сыворотки крови на фоне применения "Квинакса" и "Карсила"

Полученные в результате проведенных исследований данные (см. раздел 4.3) свидетельствовали о необходимости использования как местных, так и общих методов профилактики прогрессирования возрастной катаракты. Учитывая значение для прогрессирования катаракты тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и состояния неспецифической резистентности организма, целесообразным было бы использование препаратов, способных оказывать на них позитивное влияние. Таким препаратом может быть "Карсил", содержащий биоантиоксидант силимарин, способный прерывать цепь свободнорадикальных реакций, нормализовать белоксинтезирующую функцию печени, стимулировать синтез глутатиона в печени. При этом рациональным может быть его использование совместно с "Квинаксом", который подтвердил свою эффективность в проведенных нами исследованиях. Очень важным является и то, что "Квинакс", связываясь с сульфгидрильными группами кристаллинов и предупреждая их окисление, создавал бы своеобразный резерв времени для реализации терапевтического эффекта "Карсила".

Чтобы оценить эффективность предложенной нами комбинации препаратов, мы провели следующее исследование. Больных, как описано в предыдущем разделе 4.3, разделили на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Больные получали комплексное лечение препаратами "Квинакс" и "Карсил".

Применение указанной комбинации у больных с возрастной катарактой, у которых в сыворотке крови отсутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, предотвращало существенные изменения в белковом звене тиол-дисульфидной системы в течение всего срока наблюдения (табл. 4.9).

Динамика изменений состояния белкового звена тиол-дисульфидной системы при отсутствии Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови на фоне применения "Квинакса" и "Карсила"

($M \pm m$; $n=20$; мкмоль/л)

Сроки наблюдения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение
Исходные данные	435 ± 7	142 ± 4	$3,11 \pm 0,11$
6 месяцев	435 ± 7	136 ± 3	$3,22 \pm 0,09$
12 месяцев	454 ± 7	$135 \pm 2^{*1}$	$3,38 \pm 0,06^{*1}$
18 месяцев	448 ± 6	$134 \pm 2^{*1}$	$3,35 \pm 0,06^{*1}$

Примечания:

1. $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, получавших "Квинакс", у которых отсутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови;

2. Статистически достоверные отличия исследованных показателей от исходных данных не выявлены.

При этом содержание белковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови больных, получавших комплексное лечение, не отличалось от показателей больных, которым проводили монотерапию "Квинаксом" на всех этапах наблюдения. Однако, у последних на двенадцатый и восемнадцатый месяцы наблюдения в сыворотке крови содержалось соответственно на 16,7 и 18,8% белковых дисульфидных групп больше, что приводило к снижению редокс-потенциала на 19,4 и 21,4% соответственно. Такие отличия в состоянии тиол-дисульфидной системы сыворотки крови оказывали влияние

на динамику изменения остроты зрения и оптической плотности у больных, получавших комплексное лечение и монотерапию.

Следует отметить, что у больных, получавших "Квинакс" и "Карсил", у которых не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови, соотношение сульфгидрильных и дисульфидных групп находилось в пределах физиологической нормы в течение всего срока наблюдения.

У больных, получавших комплексное лечение, у которых не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови, в течение восемнадцати месяцев наблюдения острота зрения уменьшалась в среднем на 8,3%, а оптическая плотность хрусталика увеличивалась на 3% (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Динамика изменений остроты зрения и оптической плотности хрусталика при отсутствии Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови при лечении "Квинаксом" и "Карсилом"
($M \pm m$; $n=20$)

Сроки наблюдения	Острота зрения	Оптическая плотность хрусталика (у. ед.)
Исходные данные	$0,72 \pm 0,01$	$1,99 \pm 0,008$
6 месяцев	$0,71 \pm 0,012$	$2,01 \pm 0,008$
12 месяцев	$0,68 \pm 0,008$	$2,02 \pm 0,008$
18 месяцев	$0,66 \pm 0,015^{*1, 3}$	$2,05 \pm 0,014^{*1, 2, 3}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

2. *² – $p < 0,05$ по сравнению с данными через двенадцать месяцев наблюдения.
3. *³ – $p < 0,05$ по сравнению с больными, получавшими только "Квинакс", у которых не определялись в сыворотке крови Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы.

При этом статистически достоверные отличия от исходных показателей выявлены лишь при последнем обследовании, в то время как у больных, получавших один лишь "Квинакс" сходные изменения выявлялись через двенадцать месяцев наблюдения (см. табл. 4.6). В итоге, у больных, которых лечили "Квинаксом" и "Карсилом" острота зрения снижалась на 6,5% меньше, чем у больных, которым инстиллировали только "Квинакс" (рис. 4.15).

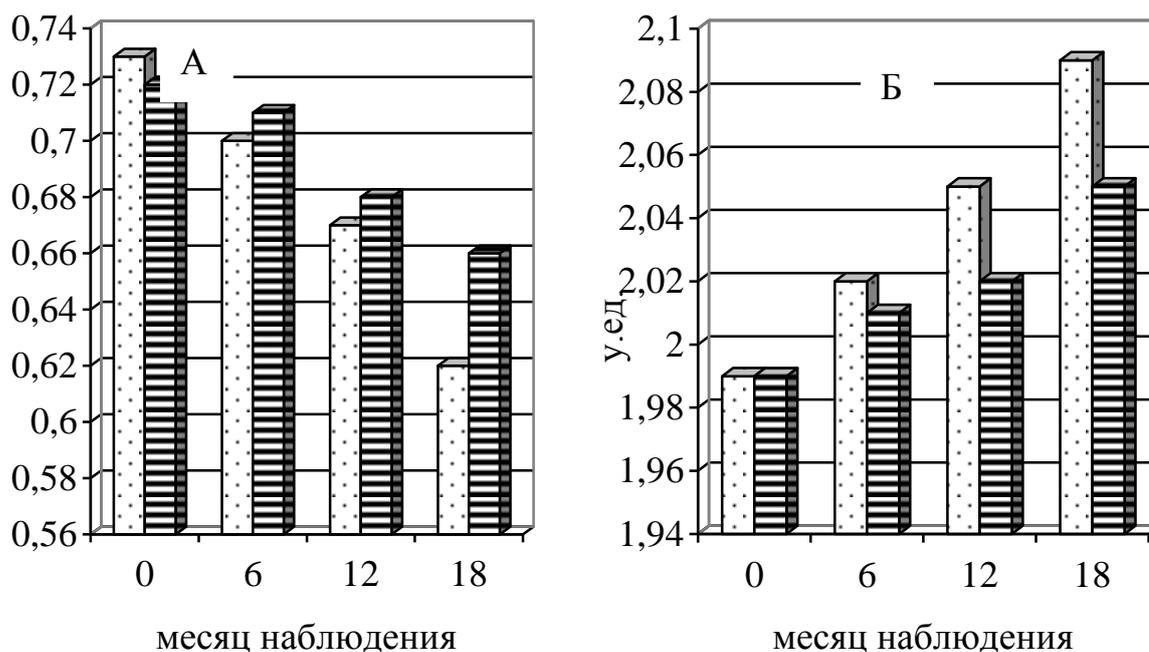


Рис. 4.15 Динамика снижения остроты зрения (А) и увеличения оптической плотности хрусталика (Б) у больных, в сыворотке крови которых не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые SH-группы:

1. □ – лечение "Квинаксом";
2. ≡ – лечение "Квинаксом" и "Карсилом".

Изменения биомикроскопической картины у больных данной группы в течение первых шести месяцев также мало отличались от таковых в группе

больных, получавших "Квинакс", у которых отсутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови. Также отмечено преобладание начальных кортикальных или смешанных помутнений. Однако, к двенадцати месяцам наблюдения появлялись отличия в данных биомикроскопии между этими группами. Так, в двенадцать месяцев появлялись единичные субкапсулярные вакуоли, и то в тех случаях, где исходно помутнения локализовались под задней капсулой хрусталика. Меньше количество больных с наличием спицеобразных и стреловидных помутнений в восемнадцать месяцев. По локализации катаракты были кортикальными и смешанными.

Наибольший интерес представляют данные об эффективности комбинации "Квинакса" и "Карсила" у больных с наличием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. В результате проведенных исследований было установлено, что при данном методе лечения происходит исчезновение Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп у одних больных и лишь уменьшение их количества у других. Соответственно эти больные отличались и скоростью прогрессирования катаракты.

У больных, у которых в процессе лечения исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови, через двенадцать месяцев наблюдения увеличивалось содержание белковых сульфгидрильных групп на 7,7%. При этом концентрация дисульфидных не изменялась, и на том же уровне оставался редокс-потенциал (табл. 4.11). Через восемнадцать месяцев наблюдения редокс-потенциал белковых молекул сыворотки крови увеличивался на 13,5%, главным образом за счет продолжавшегося увеличения концентрации белковых сульфгидрильных групп на 8,2% по отношению к исходному значению. Следует отметить, что в содержании белковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови отмечена лишь тенденция к их уменьшению.

Динамика изменений состояния белкового звена тиол-дисульфидной системы у больных, у которых исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови при лечении

"Квинаксом" и "Карсилом"

($M \pm m$; мкмоль/л; $n=20$)

Сроки наблюдения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Свободные небелковые SH-группы
Исходные данные	352 ± 9	142 ± 5	$2,52 \pm 0,1^{*3}$	$15,4 \pm 1,23$
6 месяцев	352 ± 7	139 ± 4	$2,57 \pm 0,08$	$13,7 \pm 1,6$
12 месяцев	$379 \pm 7^{*1,2}$	139 ± 3	$2,75 \pm 0,08$	$3,54 \pm 1,26^{*1}$
18 месяцев	$381 \pm 6^{*1,2}$	134 ± 2	$2,86 \pm 0,07^{*1,2,3}$	0

Примечания:

1. $*^1$ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;
2. $*^2$ – $p < 0,05$ по сравнению с данными через шесть месяцев наблюдения.
3. $*^3$ – $p < 0,05$ по сравнению с донорами.

Таким образом, динамика изменений белкового звена тиол-дисульфидной системы у больных с возрастной катарактой, у которых на фоне применения "Квинакса" и "Карсила" исчезали из сыворотки крови Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, отличается от таковой у больных из других групп.

Так, у больных, у которых определялись свободные небелковые сульфгидрильные группы и которые получали только "Квинакс" через двенадцать месяцев в сыворотке крови было на 13,8% меньше белковых сульфгидрильных групп, на 7,3% больше дисульфидных. В результате этого

редокс-потенциал белков сыворотки крови был ниже на 22,8%. Через восемнадцать месяцев наблюдения редокс-потенциал у больных, которым проводили монотерапию "Квинаксом" был ниже на 35,5%, что происходило за счет меньшего на 17,2% содержания белковых сульфгидрильных групп и на 13,5% большего дисульфидных групп в сыворотке крови (рис. 4.16). При этом в данной группе больных постепенно увеличивалась концентрация в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп.

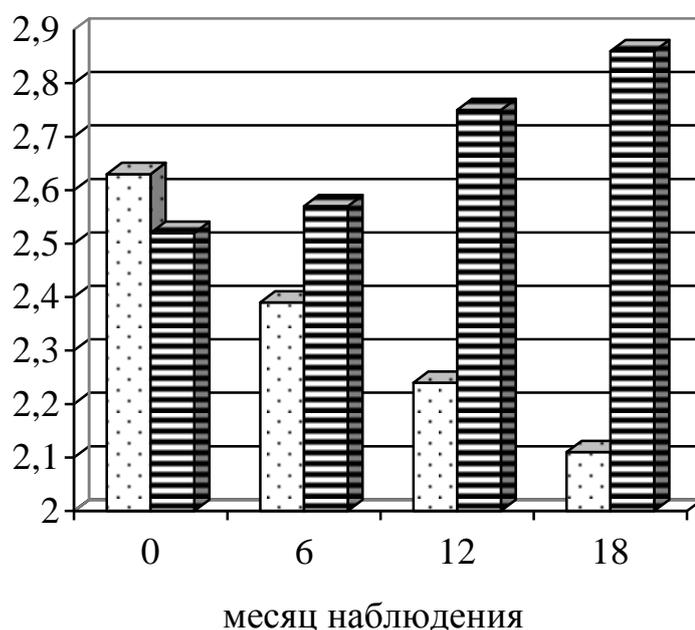


Рис. 4.16 Динамика изменений редокс-потенциала белков у больных с наличием в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых SH-групп:

1.  – лечение "Квинаксом";
2.  – лечение "Квинаксом" и "Карсилом".

По сравнению с донорами на момент обследования тиол-дисульфидное соотношение белков сыворотки крови у больных данной группы было ниже на 23,6%. Через восемнадцать месяцев наблюдения оно было ниже, чем у доноров на 13,3%.

Следует отметить, динамика изменений тиол-дисульфидной системы на фоне применения "Квинакса" и "Карсила" у больных с исходным

наличием и отсутствием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови идентичны, хотя количественно различия сохраняются на протяжении всего срока наблюдения.

У больных, у которых в сыворотке крови исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в процессе лечения "Квинаксом" и "Карсилом" в течение двенадцати месяцев острота зрения снижалась на 9,7%, что сопровождалось увеличением оптической плотности хрусталика. Через восемнадцать месяцев острота зрения снижалась по сравнению с исходными данными на 23,6%, а оптическая плотность увеличивалась на 8% (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Динамика изменений остроты зрения и оптической плотности хрусталика у больных, у которых исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови при лечении "Квинаксом" и "Карсилом"

($M \pm m$; $n=20$)

Сроки наблюдения	Острота зрения	Оптическая плотность хрусталика (у. ед.)
Исходные данные	$0,72 \pm 0,01$	$1,99 \pm 0,008$
6 месяцев	$0,68 \pm 0,013$	$2,03 \pm 0,013$
12 месяцев	$0,65 \pm 0,015^{*1}$	$2,06 \pm 0,014^{*1}$
18 месяцев	$0,55 \pm 0,02^{*2}$	$2,15 \pm 0,019^{*2}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

2. *² – $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, получавших комплексное лечение, у которых отсутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови;
3. *³ – $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, получавших только "Квинакс", у которых определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови.

Данные биомикроскопии в сроки шесть, двенадцать и восемнадцать месяцев также соответствовали характеру изменений показателей остроты зрения и оптической плотности хрусталиков у больных, у которых в результате комплексного лечения исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови. Причем заслуживает внимания тот факт, что к шести месяцам наблюдения отмечались начальные помутнения коркового вещества хрусталика с его диссоциацией, уплотнение ядра, а к двенадцати месяцам появлялись и начинали прогрессировать субкапсулярные, главным образом заднекапсулярные, помутнения, вакуолизация субкапсулярного и коркового вещества (рис. 4.17, 4.18).

Однако, в периоды с двенадцатого по восемнадцатый месяцы количество вакуолей значительно не увеличивалось. Не изменялся также и характер зернистости задней капсулы хрусталика, хотя в данной группе к двенадцати месяцам наблюдения присутствовали больные с достаточно выраженными помутнениями задней капсулы в области заднего полюса. По локализации помутнения в данной группе к окончанию наблюдения были смешанного характера, а именно ядерно-кортикальные и ядернокапсулярные.

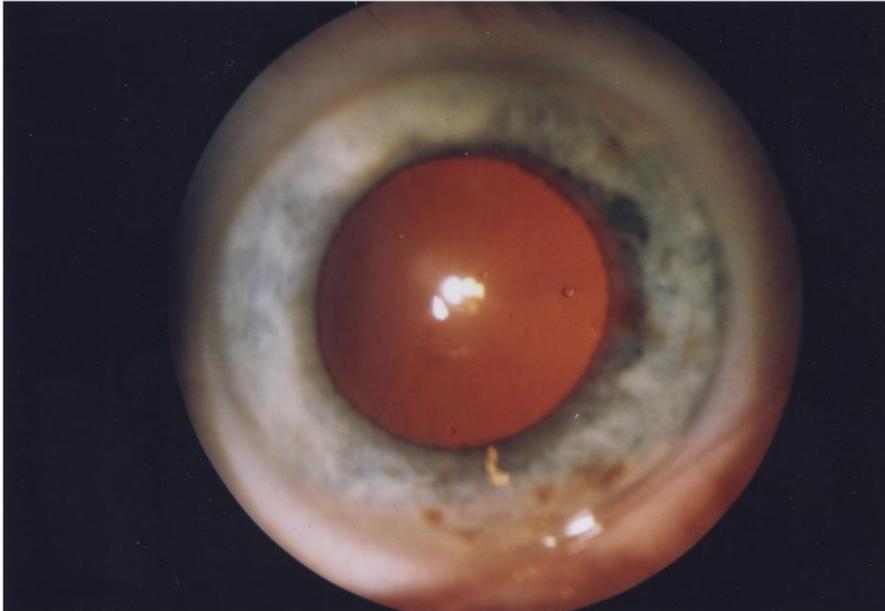


Рис. 4.17 Хрусталик больной Л., 64 лет. Правый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,7.

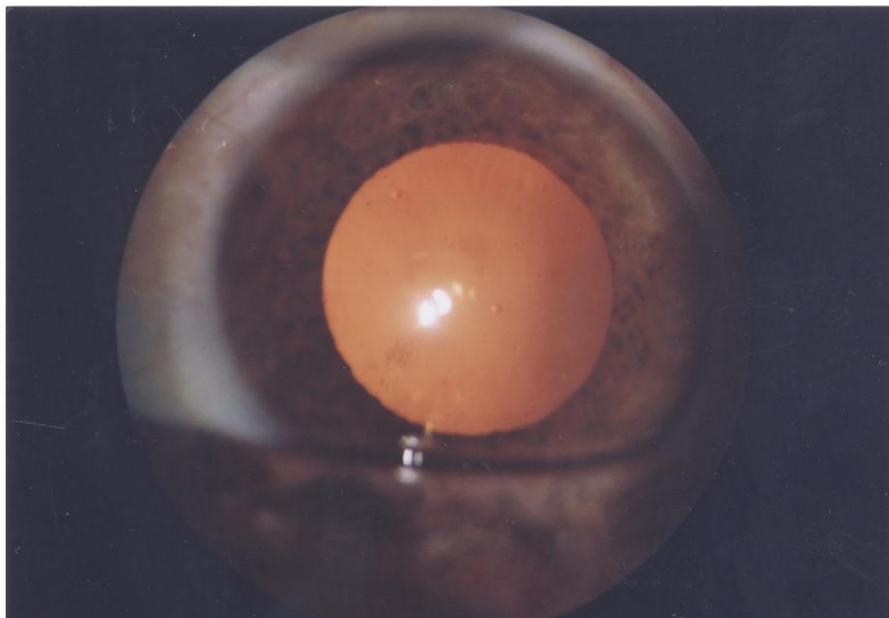


Рис. 4.18 Хрусталик больного К., 52 лет. Левый глаз: начальная возрастная катаракта. Острота зрения 0,6.

Несмотря на снижение остроты зрения и увеличение оптической плотности хрусталика применение комбинации "Квинакса" и "Карсила" следует признать оправданным. Так как у этих пациентов, по сравнению с

группой больных с наличием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови, получавших только "Квинакс", острота зрения за восемнадцать месяцев снизилась на 22,2%, а оптическая плотность хрусталика увеличилась на 5,3% меньше. К тому же отличия в остроте зрения и оптической плотности хрусталика у больных, получавших "Квинакс" и "Карсил" но отличающихся по наличию свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови, появлялись лишь через восемнадцать месяцев наблюдения (рис. 4.19)

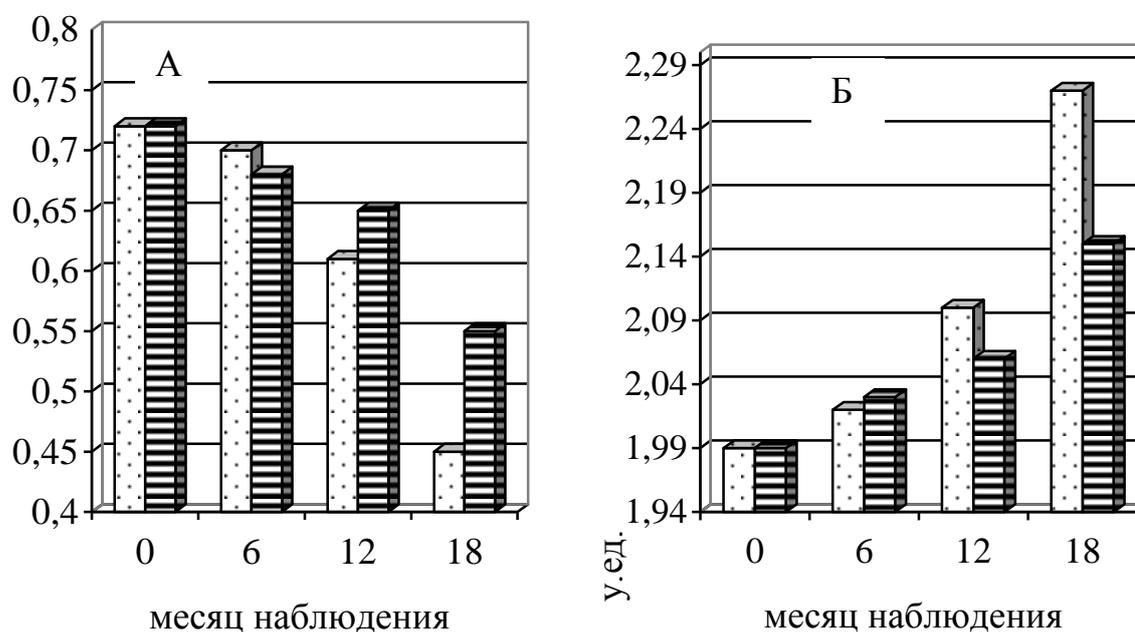


Рис. 4.19 Динамика снижения остроты зрения (А) и увеличения оптической плотности хрусталика (Б) у больных, в сыворотке крови которых определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые SH-группы:

1. □ - лечение "Квинаксом";
2. ▨ - лечение "Квинаксом" и "Карсилом".

Наконец отдельная группа была сформирована из больных, у которых применение комбинации "Квинакса" и "Карсила" не приводило к исчезновению в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп. Следует отметить, что на фоне лечения количество свободных небелковых сульфгидрильных групп стабилизировалось практически на одном уровне. У таких больных

содержание в сыворотке крови белковых сульфгидрильных групп не изменялось в течение всего срока наблюдения. Но при этом на 9,2% увеличивалось содержание дисульфидных групп, что приводило к снижению редокс-потенциала на 12,5%.

В сыворотке крови данной группы, в отличие от больных, у которых в процессе лечения исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, через восемнадцать месяцев наблюдения сыворотка крови содержала на 10% меньше белковых сульфгидрильных групп; на 14,9% больше дисульфидных групп, в результате чего соотношение сульфгидрильных к дисульфидным группам снижалось на 21,3% (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови у больных, у которых на фоне комплексного лечения "Квинаксом" и "Карсиллом" сохранялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови

($M \pm m$; $n=20$; мкмоль/л)

Сроки наблюдения	Белковые SH-группы	Белковые SS-группы	SH/SS-соотношение	Свободные небелковые SH- группы
Исходные данные	356 ± 8	141 ± 4	$2,57 \pm 0,09^{*5}$	$19 \pm 1,6$
6 месяцев	347 ± 6	138 ± 3	$2,54 \pm 0,05$	$20,8 \pm 1,69$
12 месяцев	$345 \pm 5^{*4}$	$148 \pm 3^{*4}$	$2,35 \pm 0,06^{*4}$	$18,7 \pm 2,35^{*3}$
18 месяцев	$343 \pm 6^{*3,4}$	$154 \pm 3^{*1,2,4}$	$2,25 \pm 0,05^{*1,2,4,5}$	$16,2 \pm 3,25^{*3,4}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

2. *² – $p < 0,05$ по сравнению с данными через шесть месяцев наблюдения;
3. *³ – $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, получавших только "Квинакс" у которых в сыворотке крови присутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы;
4. *⁴ – $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, получавших комплексное лечение на фоне которого в сыворотке крови исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые SH-группы;
5. *⁵ – $p < 0,05$ по сравнению с донорами.

Однако, несмотря на это, следует отметить позитивный эффект "Карсила" и в данной ситуации. Так, у больных, получавших только лишь "Квинакс" при наличии в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, через восемнадцать месяцев наблюдения содержание белковых сульфгидрильных групп в данном биоматериале было статистически достоверно меньшим. К тому же через двенадцать месяцев наблюдения у больных данной группы в сыворотке крови содержалось на 27,8% меньше Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, а через восемнадцать месяцев уже на 51,6% меньше по сравнению с группой больных, получавших только "Квинакс", у которых в сыворотке крови определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы.

По сравнению с донорами, на момент первичного обследования, тиол-дисульфидное соотношение белков сыворотки крови у больных данной группы было ниже на 22,1%. Через восемнадцать месяцев наблюдения оно было ниже, чем у доноров на 31,8%.

Изменения тиол-дисульфидной системы находили свое отражение и в динамике изменения зрительных функций больных возрастной катарактой. Так, не поддающееся коррекции присутствие Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови, сопровождалось снижением остроты зрения на 11,1% уже через шесть месяцев наблюдения. В

дальнейшем снижение остроты зрения продолжалось по сравнению с исходными данными на 22,2 и 29,2% через двенадцать и восемнадцать месяцев после начала наблюдения соответственно (табл. 4.14). За все время наблюдения оптическая плотность хрусталика увеличилась на 10%.

Таблица 4.14

Динамика изменений остроты зрения и оптической плотности хрусталика у больных, у которых на фоне комплексного лечения "Квинаксом" и "Карсилом" сохранялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови
($M \pm m$; $n=20$)

Сроки наблюдения	Острота зрения	Оптическая плотность хрусталика (у. ед.)
Исходные данные	$0,72 \pm 0,01$	$1,99 \pm 0,008$
6 месяцев	$0,64 \pm 0,015^{*1, 4}$	$2,08 \pm 0,015^{*1, 4}$
12 месяцев	$0,56 \pm 0,02^{*1, 2, 4, 5, 6}$	$2,13 \pm 0,02^{*1, 2, 4, 5}$
18 месяцев	$0,51 \pm 0,018^{*1, 3, 4, 6}$	$2,18 \pm 0,017^{*1, 3, 4, 6}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с данными через шесть месяцев наблюдения.
- *³ – $p < 0,05$ по сравнению с данными через двенадцать месяцев наблюдения.
- *⁴ – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей комплексное лечение, у которых не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови;

5. *⁵ – $p < 0,05$ по сравнению с группой, у которой на фоне комплексного лечения исчезали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови;
6. *⁶ – $p < 0,05$ по сравнению с больными с наличием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови, которые получали "Квинакс".

Если сравнивать данную группу с больными, у которых применение "Карсила" приводило к исчезновению Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови, то за двенадцать месяцев наблюдения острота зрения снизилась на 13,8% больше. Через восемнадцать месяцев статистически достоверные отличия исчезали, что может быть объяснено развитием эффекта "Карсила", последнее подтверждается снижением содержания в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп.

Несмотря на присутствие в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп на фоне комплексного лечения "Квинаксом" и "Карсилом" острота зрения у больных снижалась с меньшей скоростью, чем у больных, которые получали "Квинакс". Так, у больных, получавших "Квинакс" и "Карсил" через восемнадцать месяцев наблюдения острота зрения была выше на 13,3%, а оптическая плотность хрусталика на 4% ниже.

Показательными были также и биомикроскопические исследования в данной группе больных. Так, в течение первых шести месяцев прослеживалась картина прогрессирования признаков оводнения кортикальных слоев хрусталика на фоне уплотнения ядра и зернистости задней капсулы. В последующем темпы прогрессирования помутнений были несколько меньшими, чем во второй группе, в которой больные на фоне наличия в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп получали только "Квинакс". Так, в меньшей степени страдала задняя капсула, а если все-таки помутнения задней капсулы

прогрессировали, то были не такими выраженными и, как правило, носили смешанный характер. К восемнадцати месяцам меньше было помутнений "нашлепок" на заднем полюсе хрусталика, которые значительно снижают зрительные функции у больных (см. рис. 4.14).

Таким образом, проведенные исследования подтверждают зависимость между изменениями зрительных функций и состоянием тиол-дисульфидной системы сыворотки крови. При этом применение комбинации препаратов "Квинакс" и "Карсил" более эффективно, чем монотерапия "Квинаксом", тормозит прогрессирование возрастной катаракты.

4.5 Зависимость прогрессирования возрастной катаракты от наличия в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп и метода консервативного лечения.

В результате проведенных исследований установлено, что скорость прогрессирования катаракты отличается у больных с наличием или отсутствием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Вместе с тем на скорость прогрессирования влияет и метод консервативного лечения возрастной катаракты. Так, у больных, которые получали "Квинакс" и у которых в сыворотке крови присутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы (группа № 2), снижение остроты зрения было выше почти в 2,5 раза, а увеличение оптической плотности хрусталика меньше в 2,8 раза, чем у больных, у которых Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови отсутствовали – группа № 1 (табл. 4.15).

Применение комбинации препаратов "Квинакс" и "Карсил" у больных с возрастной катарактой при условии отсутствия Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови (группа № 3) уменьшало снижение остроты зрения на 45,5% и увеличение

оптической плотности хрусталика на 40% по сравнению с первой группой больных (табл. 4.15).

Таблица 4.15

Прогрессирование катаракты на фоне разных методов лечения и
разного состояния тиол-дисульфидной системы
($M \pm m$; $n=10$)

Метод лечения	№ груп пы	Свободные небелковые SH- группы в сыворотке крови	Прогрессирование катаракты	
			Снижение остроты зрения За 18 месяцев	Увеличение оптической плотности хрусталика (у. ед.) за 18 месяцев
"Квинакс"	1	Отсутствуют	$0,11 \pm 0,005$	$0,1 \pm 0,004$
	2	Присутствуют	$0,27 \pm 0,016^{*1}$	$0,28 \pm 0,02^{*1}$
"Квинакс" + "Карсил"	3	Отсутствуют	$0,06 \pm 0,017^{*1}$	$0,06 \pm 0,013^{*1}$
	4	Исчезают при лечении	$0,17 \pm 0,016^{*2,*3}$	$0,16 \pm 0,015^{*2,*3}$
	5	Не исчезают при лечении	$0,2 \pm 0,017^{*2,*3}$	$0,19 \pm 0,015^{*2,*3}$

Примечания:

- *¹ – $p < 0,05$ по сравнению с группой № 1;
- *² – $p < 0,05$ по сравнению с группой № 2;
- *³ – $p < 0,05$ по сравнению с группой № 3.

Эффективность комплексного лечения больных с возрастной катарактой "Квинаксом" и "Карсилом", в свою очередь, зависела от состояния тиол-дисульфидной системы сыворотки крови. Если лечение приводило к исчезновению в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп (группа № 4), снижение остроты зрения и увеличение оптической плотности хрусталика было меньшим соответственно на 37% и 42,9% по сравнению с больными, которые

получали только "Квинакс" (группа № 2). Если назначение Карсила" не приводило к исчезновению Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп из сыворотки крови (группа № 5), снижение остроты зрения было меньше на 25,9%, а увеличение оптической плотности на 32,1%, чем у больных получавших "Квинакс" (группа № 2).

В пользу эффективности комплексного консервативного лечения возрастной катаракты свидетельствует и то, что не выявлено статистически достоверных отличий в скорости прогрессирования катаракты у больных, у которых лечение приводило или не приводило к исчезновению Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Таким образом, комбинация препаратов "Квинакс" и "Карсил" может быть использована в качестве препаратов выбора для консервативного лечения возрастной катаракты. Наличие в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп может быть использовано в качестве диагностического теста для прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенных нами исследований выявлено возрастное уменьшение количества восстановленных белковых сульфгидрильных и увеличение дисульфидных групп в сыворотке крови и хрусталике, что может быть объяснено положениями общебиологической теории старения Хармана. В свою очередь, вызванное отмеченными сдвигами падение редокс-потенциала свидетельствует об уменьшении неспецифической резистентности организма [101, 102, 136]. Таким образом, создаются условия для свободнорадикального повреждения биомолекул, что в свою очередь вызывает нарушение метаболизма на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях организации. Естественно, что в условиях снижения активности защитных систем будет страдать и хрусталик. Не исключено, что негативные последствия усиленного свободнорадикального окисления могут усугубляться анатомическими особенностями строения хрусталика, а именно отсутствием его непосредственного кровоснабжения и транспортом необходимых, для протекания метаболических процессов, веществ, в частности антиоксидантов, путем диффузии [87].

В отличие от сыворотки крови, в хрусталике уменьшение редокс-потенциала происходило за счет уменьшения содержания сульфгидрильных групп белкового происхождения. То есть, в хрусталиках с возрастом уменьшается количество восстановленных функциональных серосодержащих групп белков, подавляющее большинство которых находится в α -, β - и γ -кристаллинах.

Как известно [251, 262], окисление сульфгидрильных групп β - и γ -кристаллинов вызывает конформационные перестройки, а в дальнейшем и денатурационные изменения белковых молекул с потерей их прозрачности. В свою очередь, окисление сульфгидрильных групп α -кристаллинов свободными радикалами уменьшает их шапероноподобную активность, что

будет еще больше усугублять повреждение молекул структурных белков хрусталика. На наш взгляд подтверждением приведенных положений могут быть два факта. Во-первых, у интактных восемнадцатимесячных крыс в гомогенатах хрусталиков содержание белковых дисульфидных групп имело тенденцию к уменьшению. На фоне падения концентрации белковых сульфгидрильных групп это может быть объяснено маскировкой групп в результате конформационных сдвигов в белковых молекулах, что делает невозможным их определение.

Во-вторых, в хрусталиках восемнадцатимесячных крыс появляются Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, которые являются маркером денатурационных изменений белков [10]. Таким образом, возрастные сдвиги в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталиков могут создавать условия для возникновения помутнений хрусталика и развития катаракты.

Учитывая то, что в последние годы увеличивается количество больных возрастной катарактой, к тому же начальные проявления заболевания диагностируются в молодом возрасте [19], особенно на территориях, загрязненных радионуклидами [76, 203], а также то, что ионизирующее излучение вызывает активацию свободнорадикального окисления, тем самым ускоряя темпы старения, мы исследовали состояние тиол-дисульфидной системы у крыс в условиях влияния ионизирующего излучения в малых дозах.

Проведенные нами исследования действительно подтверждают, что влияние γ -облучения в малых дозах может ускорить процессы старения организма. Направленность изменений количества белковых сульфгидрильных и дисульфидных групп и их соотношения, а также количества свободных небелковых сульфгидрильных групп у молодых крыс при воздействии γ -облучения полностью совпадает с возрастными изменениями, выявленными нами в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови интактных крыс.

Особого внимания заслуживают изменения в тиол-дисульфидной системе хрусталиков половозрелых крыс, облученных в суммарной дозе 0,5 Гр. До четырнадцатых суток облучения происходило уменьшение содержания белковых сульфгидрильных групп и увеличение содержания дисульфидных, что свидетельствует об окислении сульфгидрильных групп с образованием дисульфидных. Но с 21-го дня падение концентрации белковых сульфгидрильных групп сопровождалось тенденцией к уменьшению количества дисульфидных групп. То есть, длительное γ -облучение крыс в суммарной дозе 0,5 Гр инициирует в хрусталике сдвиги в белковом компоненте тиол-дисульфидной системы, идентичные возрастным у старых крыс. Следует отметить и то, что усугубление сдвигов в сыворотке крови сопровождается более значительными, по нашему мнению, сдвигами в хрусталике, о чем могут свидетельствовать динамика нарастания содержания в хрусталике свободных небелковых сульфгидрильных групп и динамика изменений концентрации белковых дисульфидных групп.

При моделировании аминотриазоловой катаракты выявленные сдвиги в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови объясняются действием избыточных количеств перекиси водорода, которая недостаточно эффективно утилизируется при условиях блокировки активности каталазы. Более глубокие изменения в тиол-дисульфидной системе хрусталиков могут быть объяснены, на наш взгляд, сочетанным действием АФК, которые образуются в хрусталике и поступают к нему извне.

Отличия в динамике изменений содержания дисульфидных групп в хрусталике крыс при моделировании аминотриазоловой катаракты, по нашему мнению, возникают в силу того, что содержание перекиси водорода хоть и нарастает интенсивно, но это компенсируется функционированием антиоксидантной системы. Таким образом, падение редокс-потенциала происходит за счет постепенного уменьшения содержания сульфгидрильных групп и роста количества дисульфидных. К тому же, мы считаем, что определенный промежуток времени эффективно работают системы

репарации, в пользу чего свидетельствует постепенное уменьшение редокс-потенциала несмотря на достаточно стремительный рост количества в хрусталике свободных небелковых сульфгидрильных групп – маркеров денатурационных изменений белковых молекул. В конечном счете, окислительная модификация белков хрусталика приводила к их помутнению и развитию экспериментальной катаракты, первые признаки которой были выявлены на 21-е сутки затравки крыс аминотриазолом. В дальнейшем при прогрессировании катаракты помутнения формировались преимущественно в кортикальных слоях, что свидетельствует о сохранении эпителия хрусталика.

Как указывалось выше (см. раздел 2), для воссоздания катаракты максимально приближенной к современным условиям, мы моделировали аминотриазоловую катаракту на фоне γ -облучения в малых дозах. При этом мы получили изменения в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови и хрусталиков идентичные таковым при изолированном влиянии аминотриазола, но более выраженные, что свидетельствует о суммации эффектов аминотриазола и γ -облучения, во-первых. Во-вторых, о принципиально единых механизмах, в конечном итоге, реализации их эффектов.

При биомикроскопическом исследовании глаз крыс, у которых моделировали аминотриазоловую катаракту на фоне γ -облучения помутнения хрусталиков выявлялись раньше, чем у крыс с аминотриазоловой катарактой. По нашему мнению это объясняется более интенсивным уменьшением содержания сульфгидрильных групп белкового происхождения, и вследствие этого денатурационными изменениями белков. В пользу последнего предположения свидетельствует появление в тканях хрусталика свободных небелковых сульфгидрильных групп уже на седьмые сутки эксперимента и значительное увеличения их количества

Следует обратить внимание на различный характер помутнений хрусталиков при аминотриазоловой катаракте без и на фоне γ -облучения. В

отличие от первой, при моделировании второй помутнения хрусталиков были кортикальными и субкапсулярными, а в патологическом процессе были задействованы как вещество хрусталика (эффект аминотриазола), так и эпителий задней капсулы (эффект γ -облучения).

Подводя предварительные итоги проведенных экспериментальных исследований, можно говорить о существовании тесной связи между тиол-дисульфидной системой сыворотки крови и хрусталика, зависимости изменений в хрусталике от изменений в сыворотке крови. Можно утверждать и о зависимости помутнения хрусталика от состояния его тиол-дисульфидной системы, а также состояния тиол-дисульфидной системы сыворотки крови. Вместе с этим, суммация эффектов влияния аминотриазола и γ -облучения обуславливает необходимость разработки методов профилактики и лечения катаракты, направленных как на местные, в хрусталике, так и на системные, во всем организме, механизмы возникновения и прогрессирования помутнений хрусталика.

В наших исследованиях использование "Квинакса" для профилактики помутнений хрусталика при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения, предупреждало интенсивное снижение содержания белковых сульфгидрильных групп в хрусталике, по сравнению с животными, которые не получали "Квинакс". Это объясняется механизмом действия этого препарата, его способностью связывать сульфгидрильные группы белков и предупреждать их окисление.

Достоверное уменьшение содержания белковых сульфгидрильных групп и редокс-потенциала на фоне использования «Квинакса», по нашему мнению, свидетельствует о мощном катарактогенном эффекте совместного воздействия аминотриазола и облучения. К тому же, не исключен и вариант, когда "Квинакс", связывая сульфгидрильные группы α -кристаллинов, нивелирует их шапероноподобную активность, что в условиях выраженного катарактогенного влияния, может приводить к снижению эффективности репарации поврежденных белков хрусталика.

Появление на четырнадцатые сутки в хрусталике свободных небелковых сульфгидрильных групп, по нашему мнению, может свидетельствовать, как о денатурационных изменениях белковых молекул, вызванных действием аминотриазола и γ -облучения, так и о расщеплении поврежденных белков активированными "Квинаксом" ферментами камерной влаги.

Но за период с 14-х по 21-е сутки интенсивность окисления сульфгидрильных групп белков выросла почти в два раза, по сравнению с более ранним периодом (7 – 14 суток), в 3,8 раза увеличилось количество свободных небелковых сульфгидрильных групп. Эти изменения, по нашему мнению, свидетельствуют о неспособности "Квинакса" на данном этапе моделирования катаракты предупреждать повреждение белков хрусталика. В результате этого, на 21-е сутки эксперимента в хрусталике при биомикроскопии выявлялись помутнения. Способствуют этому и изменения в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови, ведь местное использование "Квинакса" не влияло на негативные сдвиги в организме в целом.

Наконец, на 28-е сутки эксперимента в белковом звене тиол-дисульфидной системы хрусталиков статистически достоверные отличия между животными, которые получали и не получали "Квинакс" при моделировании катаракты, что может свидетельствовать об одинаковой степени повреждения хрусталиков. К тому же на 28-е сутки эксперимента в обоих случаях биомикроскопически выявлены достаточно интенсивные помутнения хрусталиков.

Использование комбинации препаратов "Квинакс" и "Карсил" задерживало появление помутнений хрусталиков при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр до 28-х суток эксперимента. К тому же визуально при биомикроскопическом исследовании они были менее значительными, чем в случае моделирования катаракты без назначения профилактических средств (на четырнадцатые сутки эксперимента) и при моделировании катаракты с назначением

"Квинакса" (на 21-е сутки). В основе этого лежат менее значительные сдвиги в тиол-дисульфидной системе хрусталиков и сыворотки крови. Причем особого внимания заслуживают несколько моментов. Так на седьмые и четырнадцатые сутки эксперимента в сыворотке крови крыс, которые получали и не получали "Квинакс" и "Карсил" был практически одинаковый редокс-потенциал. Отличия появлялись на 21-е сутки эксперимента. По нашему мнению это свидетельствует о постепенном развитии эффекта "Карсила".

Косвенно это предположение подтверждается тем, что с 21-х суток эксперимента хотя и наблюдались изменения в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови, но они были значительно менее выражены, чем в группе животных, которые не получали "Карсил".

Что касается хрусталиков, то изменения в их тиол-дисульфидной системе при использовании "Квинакса" и "Карсила", по сравнению с интактными животными, практически отсутствуют. На четырнадцатые сутки уменьшается лишь редокс-потенциал, на 21-е появляются в незначительном количестве Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы. В совокупности, по нашему мнению, это свидетельствует об эффективности отмеченной комбинации препаратов для профилактики помутнений хрусталика при моделировании катаракты. В пользу последнего свидетельствует и срок появления помутнений - лишь на 28-е сутки эксперимента.

Учитывая взаимосвязь тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и хрусталика, свойства "Квинакса" и "Карсила", эффективность данной комбинации препаратов объясняется тем, что "Квинакс", защищая сульфгидрильные группы белков хрусталика от окисления, при действии агрессивных факторов создает определенный резерв времени для развития системного эффекта "Карсила" и подключения защитных систем, на организменном уровне, к защите белков хрусталика от повреждения.

Выявленные в экспериментальной части работы закономерности

изменения тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и хрусталиков в процессе катарактогенеза находят свое подтверждение и в клинической части работы. Проведенные ретроспективные исследования выявили большую скорость прогрессирования катаракты у пациентов, у которых в сыворотке крови были отмечены Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы.

Известно, что в физиологических условиях в сыворотке крови человека не определяются Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы [143]. Их появление связано с острыми процессами, сопровождающимися некротическими изменениями в органах и тканях, например при инфаркте миокарда [107]. Известно, что конформационные и денатурационные изменения белков сопровождаются высвобождением Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп [10, 60, 61, 62]. В наших исследованиях у больных, прооперированных по поводу возрастной катаракты и прошедших обследование, острой соматической патологии, сопровождающейся некрозом, не было. Следовательно, наличие в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп может быть связано с денатурационными изменениями белковых молекул даже при отсутствии острой патологии.

Сульфгидрильные группы, обладая высокой реакционной способностью, могут инициировать и поддерживать высокую скорость протекания цепных окислительно-восстановительных реакций. Поэтому очень важным является поддержание гомеостаза в самой тиол-дисульфидной системе. Появление же в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп может свидетельствовать, во-первых, о недостаточном функционировании защитных систем организма, во-вторых, о том, что в организме формируются условия, в которых белки подвергаются денатурационным изменениям. Учитывая, что тиол-дисульфидное соотношение сыворотки крови характеризует состояние неспецифической

резистентности всего организма [101, 102], условия, приводящие к появлению Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови могут создаваться и в хрусталике, и способствовать денатурации и помутнению его белков.

Опираясь на положения свободнорадикальной теории Хармана, мы можем предположить, что такими условиями могут быть активация свободнорадикального окисления в организме и снижение эффективности функционирования антиоксидантной системы. Высказанное нами предположение подтверждается выявленными особенностями белкового звена тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, камерной влаги и хрусталика у больных с наличием и отсутствием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови и, ретроспективно установленной, разной скоростью прогрессирования катаракты.

Так, у больных, у которых определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови, по сравнению с пациентами, у которых они не определялись, редокс-потенциал был ниже как в сыворотке крови, так и в камерной влаге и в хрусталике. Кроме того, в хрусталике у таких больных содержалось гораздо больше этих групп, что может свидетельствовать о большей степени денатурационных изменений белковых молекул хрусталика.

Кроме того, однонаправленные, статистически достоверные отличия редокс-потенциала в сыворотке крови, камерной влаге и хрусталике у больных с Ag^+ -чувствительными свободными небелковыми сульфгидрильными группами и их отсутствием в сыворотке крови, свидетельствуют о взаимосвязи тиол-дисульфидных систем вышеперечисленных сред между собой.

Таким образом, состояние тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, в частности, наличие Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп, могло обусловить большую скорость

прогрессирования возрастной катаракты, выявленную по данным ретроспективных исследований. Учитывая то, что состояние тиол-дисульфидной системы может изменяться в зависимости от воздействия экзогенных и эндогенных, по отношению к организму человека, факторов, необходимо было проследить динамику изменений зрительных функций и оптической плотности хрусталика параллельно с состоянием тиол-дисульфидной системы сыворотки крови у больных возрастной катарактой.

Проведенные исследования подтверждают взаимосвязь между состоянием тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и клиническим течением возрастной катаракты у больных, получавших консервативное лечение. Так в группе больных, леченных "Квинаксом", у которых в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, выявленное снижение прозрачности хрусталика и связанное с этим снижение остроты зрения, вызвано свободнорадикальным повреждением хрусталиковых белков. Об этом свидетельствует снижение редокс-потенциала сыворотки крови за счет увеличения количества дисульфидных групп. Последнее, в свою очередь, указывает на преобладание окислительных процессов над восстановительными. Поддержание количества белковых сульфгидрильных групп на одном уровне и редокс-потенциала в пределах физиологической нормы, в течение первых шести месяцев наблюдения, достигается функционированием антиоксидантной системы.

В данной группе больных признаки помутнения хрусталика появились на фоне отсутствия Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови и нормального редокс-потенциала. В дальнейшем снижение остроты зрения и увеличение оптической плотности хрусталика сопровождалось смещением равновесия в тиол-дисульфидной системе в сторону преобладания окисленных продуктов. Следует отметить, что применение "Квинакса" на какое-то время тормозило прогрессирование катаракты. Однако при смещении равновесия в тиол-

дисульфидной системе сыворотки крови в сторону окисленных продуктов его эффективность уменьшалась. В совокупности, это подтверждает положение о многофакторности этиологических и патогенетических механизмов в развитии катаракты. Полученные данные указывают на то, что при изменении состояния тиол-дисульфидной системы организма в целом, эффективность применения препаратов, направленных на местные механизмы катарактогенеза снижается.

В группе больных возрастной катарактой, у которых в сыворотке крови определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, несмотря на негативные изменения в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови, применение "Квинакса" в течение первых шести месяцев наблюдения замедляло темпы снижения остроты зрения и увеличения оптической плотности хрусталика. Вместе с тем, в период с двенадцатого по восемнадцатый месяцы наблюдения, острота зрения снижалась почти в два раза интенсивнее, чем за предыдущий год. Это согласуется с механизмами реализации терапевтического эффекта "Квинакса", заключающегося в связывании с сульфгидрильными группами белков хрусталика и предотвращении их окисления. Однако, как показали наши исследования, "Квинакс" не способен предотвратить негативное влияние на белки хрусталика, связанное с изменением общего состояния организма.

Показательны у этих больных также изменения белкового звена тиол-дисульфидной системы сыворотки крови. Так, снижение редокс-потенциала свидетельствует, во-первых, об окислительных модификациях белков сыворотки крови, во-вторых, о снижении неспецифической резистентности организма. Снижение это осуществляется за счет уменьшения содержания белковых сульфгидрильных групп. Количество дисульфидных групп статистически достоверно увеличивалось только на восемнадцатый месяц наблюдения. Учитывая возрастание количества Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови, это может свидетельствовать о выраженных конформационных превращениях

белков, в результате которых дисульфидные группы становятся недоступными для определения.

Опираясь на данные о взаимосвязи тиол-дисульфидной системы хрусталика, камерной влаги и сыворотки крови (см. раздел 4.1), можно предположить, что в процессе катарактогенеза в хрусталике происходят аналогичные сыворотке крови изменения тиол-дисульфидной системы. Тогда прогрессирующее уменьшение количества сульфгидрильных групп белков как структурных, так и выполняющих шапероноподобные функции, увеличение жесткости белков - может приводить к денатурационным изменениям белковых молекул и помутнениям хрусталика. В этом случае "Квинакс", предохраняя сульфгидрильные группы структурных белков, действуя своего рода консервант, связываясь с сульфгидрильными группами α -кристаллинов, может снижать их шапероноподобную активность. Отражением вышеизложенного может быть сравнительно резкое снижение остроты зрения, в период с двенадцатого по восемнадцатый месяцы наблюдения, у больных с наличием в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп.

Биомикроскопически это сопровождалось выраженными кортикальными помутнениями, что может свидетельствовать о формировании помутнений за счет денатурационных изменений белков хрусталиковых волокон, в первую очередь кристаллинов [94]. Появление же субкапсулярных помутнений свидетельствует о поражении эпителия капсулы хрусталика [86]. Возможно, ускорение темпов прогрессирования катаракты в период с двенадцатого по восемнадцатый месяцы наблюдения, происходит за счет присоединения повреждения эпителия капсулы хрусталика, тогда объяснимым становится снижение эффективности "Квинакса" и необходимость применения препаратов, способных восстанавливать функцию эпителиальных клеток.

В свою очередь отсутствие выраженных субкапсулярных помутнений у больных, у которых в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные

свободные небелковые сульфгидрильные группы, позволяет предположить, что состояние эпителия капсулы хрусталика может зависеть от состояния тиол-дисульфидной системы организма.

Применение "Квинакса" и "Карсила" позволяло избежать негативных изменений в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови, что благоприятно отражалось на динамике изменения зрительных функциях.

У больных, у которых в сыворотке крови не определялись Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы, применение "Квинакса" и "Карсила" приводило к увеличению редокс-потенциала белковых молекул, что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности организма. Последнее, учитывая значение общего состояния организма для развития катаракты, способствовало, по данным наших исследований, уменьшению скорости ее прогрессирования. В сыворотке крови отмечалась тенденция к увеличению количества белковых сульфгидрильных групп и уменьшения дисульфидных. Если экстраполировать изменения белков сыворотки крови на белки хрусталика, то функциональные сульфгидрильные группы белков поддерживались в восстановленном состоянии, что препятствовало дальнейшему прогрессированию катаракты.

Биомикроскопически у больных этой группы выявлены минимальные, по сравнению с другими группами, изменения хрусталика, к тому же отсутствовали субкапсулярные помутнения.

Применение "Карсила" у больных с наличием Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп оправдано его гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, которые в сумме предупреждают действие факторов, вызывающих денатурационные изменения белков. Это подтверждается постепенным увеличением редокс-потенциала белковых молекул, что может быть результатом усиления синтеза в печени глутатиона, индуцированного "Карсилом" и постепенным

исчезновением Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови у части больных.

Изменения состояния тиол-дисульфидной системы сыворотки крови у таких больных находили свое отражение и в динамике изменений зрительных функций. У таких больных скорость прогрессирования катаракты была выше, чем у больных, у которых в сыворотке крови отсутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы и которые получали "Квинакс" и "Карсил", но меньше, чем у больных с наличием этих групп при монотерапии "Квинаксом".

При биомикроскопическом исследовании у больных этой группы выявлены были как кортикальные, так и субкапсулярные помутнения, однако на фоне применения "Квинакса" и "Карсила" скорость их прогрессирования уменьшалась, что свидетельствует в пользу нашего предположения о зависимости сохранности функции эпителия хрусталика от состояния тиол-дисульфидной системы организма.

Под наблюдением также находились больные, у которых при лечении "Квинаксом" и "Карсилом" на протяжении всего периода наблюдения присутствовали Ag^+ -чувствительные свободные небелковые сульфгидрильные группы в сыворотке крови. Тем не менее, у таких больных скорость прогрессирования возрастной катаракты была ниже, чем у больных с Ag^+ -чувствительными свободными небелковыми сульфгидрильными группами в сыворотке крови на фоне монотерапии "Квинаксом". Из этого следует, что, во-первых, не во всех случаях применение "Карсила" достаточно для эффективной коррекции состояния тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, отражающей в свою очередь состояние неспецифической резистентности организма. Во-вторых, комбинация препаратов все же эффективнее монотерапии "Квинаксом". В совокупности это свидетельствует о необходимости патогенетически обоснованного подхода к консервативному лечению возрастной катаракты, который должен

учитывать коррекцию не только на местном уровне, но и способствовать поддержанию гомеостаза организма в целом.

Таким образом, проведенные исследования и анализ полученных данных позволяет сделать выводы о влиянии состояния тиол-дисульфидной системы сыворотки крови на развитие и прогрессирование возрастной катаракты, что дало возможность, на основании этого разработать методы прогнозирования скорости прогрессирования катаракты и патогенетически направленного медикаментозного лечения.

ВЫВОДЫ

В диссертации приведено новое решение проблемы консервативного лечения возрастной катаракты путем изучения роли тиол-дисульфидной системы организма в процессе катарактогенеза и выявления зависимости характера ее прогрессирования от наличия Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Полученные результаты исследования легли в основу разработки новых методов прогнозирования скорости прогрессирования возрастной катаракты и патогенетически направленного ее медикаментозного лечения.

1. Экспериментальные исследования показали, что у интактных животных (крыс) возрастные изменения тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови идентичны и заключаются в уменьшении, с возрастом, редокс-потенциала белков хрусталика (на 25,3%) и сыворотки крови (на 21,5%), увеличении количества Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови (на 15,5%), и появлении их в хрусталике к восемнадцатому месяцу жизни ($p < 0,05$).

2. Впервые установлено, что общее фракционированное γ -облучение крыс в суммарной дозе 0,5 Гр инициирует идентичные возрастным изменения в тиол-дисульфидной системе хрусталика и сыворотки крови, не вызывая помутнений хрусталика; а также ускоряет развитие аминотриазоловой катаракты, за счет снижения тиол-дисульфидного соотношения в хрусталике (на 12,2%) и увеличения количества Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп (на 51,7%), по сравнению с моделью аминотриазоловой катаракты ($p < 0,05$).

3. Проведенные исследования показали, что применение комбинации препаратов "Квинакс" и "Карсил" замедляет развитие экспериментальных помутнений хрусталика (при моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне γ -облучения) на срок до семи суток, по сравнению с монотерапией "Квинаксом", что обусловлено большим редокс-потенциалом белков

сыворотки крови (на 16,2%) и хрусталика (на 19,5%) на момент завершения эксперимента ($p < 0,05$).

4. Клиническими исследованиями доказана взаимосвязь изменений тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, камерной влаги и хрусталика у пациентов с возрастной катарактой: при наличии в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп у больных было отмечено более низкое тиол-дисульфидное соотношение в камерной влаге (на 19,1%), в хрусталике (на 38,6%), а также более высокое содержание в хрусталике Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп (на 51,4%), по сравнению с больными, у которых эти группы в сыворотке крови не определялись ($p < 0,05$).

5. Разработан способ определения оптической плотности хрусталика путем анализа фотонегативов, полученных при фотосъемке в проходящем свете, с использованием программного обеспечения "ВидеоТест-Мастер". Показатели оптической плотности хрусталика, полученные разработанным методом, коррелировали с показателями остроты зрения (коэффициент корреляции Пирсона (r) = - 0,99 ($p < 0,05$)).

6. Впервые установлено, что присутствие у больных в сыворотке крови Ag^+ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп способствует более быстрому прогрессированию возрастной катаракты, что подтверждается более выраженным снижением остроты зрения (на $0,27 \pm 0,016$) и увеличением оптической плотности хрусталика (на $0,28 \pm 0,02$ у.ед.) за 18 месяцев наблюдения. При отсутствии этих групп в сыворотке крови острота зрения снижалась на $0,11 \pm 0,005$ оптическая плотность увеличивалась на $0,1 \pm 0,004$ у.ед. за такой же период наблюдения ($p < 0,05$).

7. Доказано, что комбинация препаратов "Квинакс" и "Карсил" эффективнее, чем монотерапия "Квинаксом", замедляет снижение остроты зрения (на 21,1%) и увеличение оптической плотности хрусталика (на 26,3%) у больных возрастной катарактой, за счет увеличения тиол-дисульфидного соотношения сыворотки крови (на 13,5%) и уменьшения количества Ag^+ -

чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови ($p < 0,05$).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В., Костюшов Е.В., Щербина Л.А. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. – СПб.: Logos, 1995. – 120 с.
2. Александров В.Я. Реактивность клеток и белки. - Л.: Наука, 1985.-317с.
3. Антиоксидантная защита организма при старении и некоторых патологических состояниях с ним связанных / Подколзин А.А., Донцов В.И., Крутько В.Н. и др. // Клин. геронтология. – 2001. – № 3–4. – С. 50–58.
4. Артишевский А.А., Леонтьук А.С., Слука Б.А. Гистология с техникой гистологических исследований. – Минск.: Вышэйшая школа, 1999. – 236 с.
5. Бабижаев М.А., Деев А.И. Модификация мембранных структур при катаракте // Вопросы мед. химии. – 1987. – № 2. – С. 125–132.
6. Багиров Н.А. Современные проблемы катарактогенеза // Офтальмол. журн. – 2000. – № 6. – С. 98–102.
7. Барабой В.А., Олейник С.А. Стресс в развитии радиационного поражения. Роль регуляторных механизмов // Радиационная биология. Радиозэкология. – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 438 – 443.
8. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно–антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии: В 2 ч. / Ин–т нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН; Под ред. Ю.А. Зозули. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – Ч. 1.– 202 с.
9. Бездетко П.А., Горбачева Е.В. Особенности течения диабетической ретинопатии у участников ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС // Офтальмол. журн. – 2006. – № 1. – С. 4–7.
10. Белицер В.А. Макроструктура и денатурационные превращения белков // Укр. биохим. журн. – 1962. – Т. 34, № 2. – С. 290 – 318.
11. Білоус В.Й. Квінакс в лікуванні катаракт: безпосередні результати застосування // Наук. конф. офтальмологів, присвяч. 125–річчю акад.

- В.П. Філатова, Одеса, Україна, 2000. Тези доп. – Одеса, „Астропринт”, 2000. С. 46–47.
12. Бузунов В.А., Федирко П.А., Прикащикова Е.Е. Особенности структуры и распространенность офтальмопатологии у эвакуированных из зоны отчуждения ЧАЭС в различном возрасте // Офтальмол. журн. – 1999. – № 2 . – С. 65–69.
 13. Бузунов В.О., Федірко П.А. Ризик і терміни розвитку офтальмопатології у віддаленому періоді після масового радіаційного опромінення: досвід Чорнобильської катастрофи // „Досягнення та перспективи розвитку сучасної офтальмології” ювілейна наук.–практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 100–річчю кафедри та клініки очних хвороб: Тези доповідей. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. – С. 185–186.
 14. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно–восстановительного гомеостаза в радиационно–индуцированной нестабильности // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 489–499.
 15. Бусыгина О.Г., Григорьев Н.Б., Северина И.С. Роль SH–групп гуанидидитиолов – новых субстратов NO–синтазы – в стимуляции активности растворимой гуанилатциклазы // Биохимия. – 1996. – Т. 61, № 1. – С. 119 – 125.
 16. Вельська В.М., Вельська І.І. Консервативне лікування катаракти: ефективність та безпечність препарату Квінакс // Тези доповідей: X з’їзд офтальмологів України: 28–30 травня 2002 року. – Одеса: Астропринт, 2002. – С. 88–89.
 17. Венгер Г.Е., Венгер Л.В., Кресюн Н.В. Опыт применения ИОЛ „AcrySof” в хирургическом лечении катаракт различной этиологии // Тези доповідей: X з’їзд офтальмологів України: 28–30 травня 2002 року. – Одеса: Астропринт, 2002. – С. 89–90.

18. Венгер Г.Е., Венгер Л.В., Кресюн Н.В. Эффективность новых технологий факохирургии катаракт различной этиологии // „Досягнення та перспективи розвитку сучасної офтальмології” ювілейна наук.–практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 100–річчю кафедри та клініки очних хвороб: Тези доповідей. – Одеса: Одес. держ. мед. ун–т, 2003. – С. 17–18.
19. Венгер Г.Ю., Ульянова Н.А. Сучасні особливості перебігу і лікування вікової катаракти // Збірник матеріалів Міжнародної наук.–практ. конференції «Актуальні питання геріатричної хірургії».– Тернопіль, 2004.– С. 58–59.
20. Взаимосвязь между показателями активности глутатионзависимых ферментов и скоростью прогрессирования возрастной катаракты / Пучковская Н.А., Метелицина И.П., Красновид Т.А. и др. // Офтальмол. журн. –1993. – № 2. – С. 88–91.
21. Влияние факторов аридной зоны на развитие возрастной катаракты в Туркменистане / Минц С.С., Бережов С.Н., Нурмухамедов А.Ч. и др. // Патология оптических сред глаза. – Ашгабад, 1992. – С. 53–54.
22. Водовозов А.М., Глотова Н.М. Результаты лечения старческих катаракт таурином // Вестн. офтальмол. – 1981. – № 2. – С. 44–45.
23. Водорастворимые белки нормальных и катарактальных хрусталиков человека и их устойчивость к действию ультрафиолетового и видимого света / Бирич Т.В., Позняк Н.И., Прокошина Н.А., Черенкевич С.Н. // Вестн. офтальмол. – 1984. – № 4. – С. 64–66.
24. Воейков В.Л. Активные формы кислорода – патогены или целители? // Клин. геронтология. – 2003. – № 3. – С. 27–40.
25. Возможность прогнозирования возникновения катаракты при исследовании некоторых факторов риска / Леус Н.Ф., Логай И.М., Красновид Т.А. и др. // Офтальмол. журн. –2003. – № 2. – С. 53–58.
26. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс / Анисимов В.Н., Арутюнян А.В.,

- Опарина Т.И. и др. // Российск. физиолог. журн. – 1999. – Вып. 85. – № 4. – С. 502–507.
27. Вплив гідростатичного тиску на четвертинну структуру та шаперонову функцію α -кристаліну / С. Авілов, Ч. Боде, Ф. Тольдьоші, О. Демченко // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 2. – С. 63–68.
28. Вязовский Ю.И. Биотиндалеметрия хрусталика как метод объективной количественной клинической оценки его изменений с возрастом и при старческой катаракте: автореф.дис. ... канд.мед.наук.- Одесса, 1984.- 19 с.
29. Гидратационные свойства молекулярного шаперона α -кристаллина в хрусталике быка / Бабижаев М.А., Николаев Г.М., Горячев С.Н. и др. // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 10. – С. 1423–1435.
30. Гланц С. Медико–биологическая статистика: Пер. с англ. – М: Практика, 1998. – 459 с.
31. Годлевський Л.С., Костюшов В.В., Мандрієвська Н.М. Оцінка стану неспецифічної резистентності організму за тіол–дисульфідним співвідношенням крові. – Одеса: Маяк, 1997. – 32 с.
32. Григорьева О.В., Деев А.И., Бухарова Е.В. Сравнение темпов старения хрусталика и эпидермиса кожи // Клиническая геронтология. – 2003. – Т.9, № 9. – С. 90.
33. Даниличев В.Ф. Патология глаз. Ферменты и ингибиторы. – Спб: Стройлеспечать, 1996. – 240 с.
34. Деев А.И., Асейчев А.В., Владимиров Ю.А. Свободнорадикальные аспекты катарактогенеза // Вестн. Российской акад. мед. наук. – 1999. – № 2. – С. 22–26.
35. Динамика активности глутатион–S–трансферазы в крови, хрусталике и печени при различных условиях моделирования катаракты / Кравченко Л.И., Красновид Т.А., Леус Н.Ф., Коломийчук С.Г. // Офтальмол. журн. –2002. – № 6. – С. 49–54.

36. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/За ред.: чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
37. Дорожкин А.В. „Катаракта металлургов” у рабочих современного кислородно–конвертерного производства // Вестн. офтальмологии. – 2003. – № 3. – С. 31–34.
38. Дрожжина Г.И. Роль нарушений флавинового статуса в патогенезе и клинике возрастной катаракты. – Автореф. дис. ... канд.мед.н. – Одесса, 1991. – 36 с.
39. Дрожжина Г.И. Роль нарушений флавинового статуса в патогенезе и клинике возрастной катаракты. – Дис. ... канд.мед.н. – Одесса, 1991. – 139 с.
40. Ельчанинов В.В., Федорович И.Б. Механизм фотоповреждения структур глаза. Изменение зарядов кристаллинов хрусталика при ультрафиолетовом облучении // Биофизика. – 1990. – Т. 35, № 2. – С. 200–204.
41. Завгородняя Н.Г., Исакова О.А. Закономерности гемодинамических изменений глаза и качественно-количественного состава слезы у больных с катарактой // Офтальмол. журн. – 2006. - № 1. – С. 40-43.
42. Завгородняя Н.Г., Исакова О.А. Состояние процессов свободнорадикального окисления у больных катарактой в дооперационном периоде в зависимости от нарушений регионарной гемодинамики //Запорожский мед. журн. – 2006. - № 2. – С. 83-87.
43. Значение глутатионовой противоперекисной системы в реализации компенсаторных механизмов при γ -облучении / И.В. Савицкий, В.К. Напханюк, Е.М. Васютинская, С.Г. Курбатов // Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. – Л.: Атомиздат. – 1986. – С. 78 – 79.
44. Иванова Н.В., Воронова Н.Н. Катаракта и уровень половых стероидных гормонов у больных репродуктивного возраста // Офтальмол. журн. – 2005. – № 4. – С. 9–11.

45. Иванова Н.В., Воронова Н.Н. Роль половых стероидных гормонов в развитии катаракты у больных в репродуктивном возрасте // Тези наук.–практ. конференції з міжнародною участю "Нове в офтальмології", присвяченої 130-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова. – Одеса: Аккорд, 2005. – С. 84–85.
46. Иммунология глазной патологии / Н.А. Пучковская, Н.С. Шульгина, М.Г. Минев, Р.К. Игнатов. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
47. Индивидуальная коррекция метаболического статуса – принципиально новый метод консервативного лечения возрастной катаракты / Леус Н.Ф., Метелицина И.П., Коломийчук С.Д. и др // Тез. докл. VI съезда офтальмологов России. – М., 1994. – С. 51.
48. Исследование влияния регуляторного белка, выделенного из хрусталика глаза быка, на катарактогенез у крыс *in vitro* / Краснов М.С., Гурмизов Е.П., Ямскова В.П. и др // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 1. – С. 37-38.
49. Калачев И.И., Можеренков В.П., Прокофьева Г.Л. Аскорбиновая кислота в офтальмологии // Вестн. офтальмологии. – 1994. – № 1. – С. 35–36.
50. Катаракта / Под ред. З.Ф. Веселовской. – Киев: Книга плюс, 2002. – 208 с.
51. Коваленко В.В. Раннее определение катаракты с использованием когерентного волоконного оптического сенсора // Офтальмол. журн. – 1995. – № 2. – С. 121–122.
52. Комплексное лечение внутриглазных кровоизлияний с применением антиоксидантного препарата Гистохром у детей / Гусева М.Р., Дубовская Л.А., Чиненов И.М. и др. // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2003. – Т. 3, № 1. – С. 70–76.
53. Кондратенко Ю.Н., Задорожная И.К., Новицкий А.Н. Изменения роговичного астигматизма вследствие выполнения туннельных

- разрезов при экстракции катаракты // Офтальмол. журн. – 2001. – № 1. – С. 35–38.
54. Кондратенко Ю.М., Тутченко Л.П. Досвід крапельного розширення зіниці для отримання максимального мідріазу на доопераційному етапі// Офтальмол. журн. – 2001. – № 4. – С. 76–78.
55. Корниенко В.В. Особенности распространения возрастной катаракты в зависимости от региональных факторов // Конференция с участием иностр. спец.: Тезисы докладов. – Одесса, 1987. – С. 25–26.
56. Корольова В.В., Воскресенська Л.К. Рогівка і кришталік як об'єкти стресорного пошкодження // Наукова конференція, присвячена 125-річчю акад. В.П. Філатова: Тези доповідей. – Одеса: Астропринт, 2000. – С. 26–27.
57. Коррекция восстановительного потенциала никотионадениндинуклеотидфосфата и прямого пути окисления глюкозы в медикаментозном лечении возрастной катаракты / Мальцев Э.В., Альшариф Ясир А.М., Коломийчук С.Г. и др. // Офтальмол. журн. – 2004. – № 1. – С. 42–46.
58. Корхмазян М.М., Федорович И.Б., Островский М.А. Механизмы фотоповреждения структур глаза. Действие УФ-света на растворимые белки хрусталика // Биофизика. – 1983. – Т. 28, № 6. – С. 966–971.
59. Костюшов В.В. Прогнозирование исхода терминальных состояний по динамике изменения белкового тиол-дисульфидного соотношения сыворотки крови // Лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 6–8.
60. Костюшов В.В. Феномен спонтанної появи вільних небілкових SH-груп у депротейнізованій сироватці крові та його діагностичне значення // Одеськ. мед. журн. – 1999. - № 3. – с. 9-11.
61. Костюшов В.В. Экспериментальное обоснование тиолзависимого механизма биохимической фазы иммунных реакций и метода его оценки по – SH- S-S-содержащим соединениям // Журн. АМН України. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 472–486.

62. Костюшов В.В., Костюшова Л.А., Тымчишин О.Л. Феномен появления свободных небелковых SH-групп как показатель реактивности белков острой фазы сыворотки крови в иммунологических реакциях *in vitro* с диагностическими моноспецифическими антисыворотками // Буковинський медичний вісник. – 2000. – № 3. – С. 74–79.
63. Кравченко Л.И., Метелицина И.П., Красновид Т.А. Развитие возрастной катаракты у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и артериальной гипертензией II-III степени // Офтальмол. журн. – 1997. – № 6. – С. 425–428.
64. Красновид Т.А. Загальні закономірності і прогнозування динаміки розвитку сенильної катаракти. Патогенетичні передумови розвитку основних операційних ускладнень: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. – Одеса, 1995. – 48 с.
65. Красновид Т.А. Прогнозирование скорости снижения зрительных функций при возрастной катаракте на базе корреляционно-статистического анализа // Тезисы докладов VIII междунар. Конфер. офтальмологов. – Одесса, 1993. – С. 94–95.
66. Красновид Т.А., Пучковская Н.А., Гончаренко С.Н. Соотношение биологического и календарного возраста у лиц с возрастной катарактой // Офтальмол. журн. – 1993. – № 4. – С. 226–229.
67. Крижановська Т.В. Стан та актуальні проблеми профілактики сліпоти та слабозорості в Україні // Офтальмол. журн. – 2002. – № 6. – С. 67–70.
68. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.
69. Лабораторные методы исследования в клинике / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под.ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

70. Ларионов Л.Н. О возможностях консервативного лечения начальной возрастной катаракты // Вестн. офтальмологии. – 1980. – № 5. – С. 49–51.
71. Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. Свободнорадикальные повреждения ядерного генетического аппарата клетки // Укр. биох. журн. – 1994. – Т. 66, № 4. – С. 18 – 30.
72. Левтюх Л.І., Аніна Є.І., Степанюк Г.І. Катаракта серед населення України // Наук. конф. офтальм., присвяч. 125-річчю акад В.П. Філатова, Одеса, Україна, 2000. Тези доп. – Одеса, „Астропринт”, 2000. С. 72–73.
73. Леус Н.Ф. Изучение биохимических механизмов катарактогенеза. Уровень глутатиона при развитии экспериментальной катаракты // Офтальмол. журн. – 1980. – № 7. – С. 423–426.
74. Леус Н.Ф. О пусковых механизмах катарактогенеза // Офтальмол. журн. – 1985. – № 7. – С. 430–434.
75. Леус Н.Ф., Иванова О.Н., Путиенко А.А. Влияние вобэнзима и флогензима на развитие световой катаракты в эксперименте // Офтальмол. журн. – 2002. – № 6. – С. 38–43.
76. Лищенко В.Б. Особенности помутнения хрусталика у лиц, проживающих на территориях, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС // Офтальмол. журн. – 1997. – № 3. – С. 187–191.
77. Ліщенко В.Б. Особливості впливу малих доз іонізуючого випромінювання і поліхроматичного світла на кришталік та профілактика його помутнінь (клініко-експериментальне дослідження). – Автореф. дис. ... канд.мед.н., Одеса, 1997. – 16 с.
78. Логай И.М., Петруня А.М., Фролов В.М. Патология органа зрения при заболеваниях печени. – Одесса: Ольвия, 1998. – 435 с.
79. Логай И.М., Путиенко А.А., Леус Н.Ф. Метаболический статус витамина В₆ у больных возрастной катарактой // Офтальмол. журн. – 1994. – № 2. – С. 89–94.

80. Логинов А.С., Матюхин Б.Н. Внутриклеточная активация кислорода и молекулярные механизмы автоокислительного повреждения печени // Вестник РАМН. – 1994. – № 5. – С. 3 – 7.
81. Мадекин А.С., Парамей В.Т. Антиоксидантная терапия патогенетических изменений органа зрения у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. офтальмологии. – 1998. – № 1. – С. 31 – 34.
82. Макаров И.А. Методы анализа изображений в диагностике заболеваний переднего отдела глаза // Вестник офтальмологии. – 2003. – № 1. – С. 33-37.
83. Макулострофия и катарактогенез у преждевременно стареющих крыс ОХУС, их связь с окислительным стрессом / Н.Г. Колосова, А.Ж. Фурсова, П.А. Лебедев, О.Г. Гусаревич // Офтальмологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 28–32.
84. Мальцев Э.В., Багиров Н.А. Эпидемиология катаракт // Офтальмол. журн. – 2001. – № 6. – С. 45–49.
85. Мальцев Э.В., Метелицина И.П., Аль Шариф Ясир Терапия катаракт: методологические подходы, состояние и перспективы // Тези доповідей: X з'їзд офтальмологів України: 28–30 травня 2002 року. – Одеса: Астропринт, 2002. – С. 102.
86. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. – Одесса: Астропринт, 2002. – 448 с.
87. Марченко И.Ю., Степанова Л.В., Сычев Г.М. Обмен внутриглазной жидкости в структурах глаза // Офтальмол. журн. – 2005. – № 1. – С. 37–41.
88. Метелицина И.П. Фотосенсибилизирующий эффект рибофлавина при моделировании световой катаракты // Журн. АМН Украины. – 2002. – Т.8, № 4. – С. 781–786.

89. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 196 – 205.
90. Михайлов В.Ф., Мазурик В.К., Бурлакова Е.Б. Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждающие воздействия: участие в реабилитации радиочувствительности и нестабильности генома // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2003. – Т. 43, № 1. – С. 5–18.
91. Модель катарактогенеза позвоночных животных *in vitro* / Краснов М.С., Гурмизов Е.П., Гундорова Р.А. и др // Офтальмология. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 43–49.
92. Морфологическая картина водянистой влаги в оценке патофизиологических механизмов инволютивного катарактогенеза / А.А. Девяткин, С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин, В.М. Малов // Вестн. офтальмологии. – 2004. – № 1. – С. 40 –42.
93. Накопление продуктов перекисного окисления липидов в хрусталике при катаракте / М.А. Бабижаев, А.А. Шведова, Ю.В. Архипенко, В.Е. Каган // Бюл. exper. биол. – 1985. – № 9. – С. 299 – 301.
94. Наследственная врожденная катаракта: молекулярные основы заболевания и генетическое картирование / М.Т. Азнабаев, С.Р. Авхадеева, О.В. Гринчук, Э.К. Хуснутдинова // Офтальмол. журн. – 2001.– № 1. – С. 88–91.
95. Науково–практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин, та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова.– К.: Авіцена, 2002.– 156 с.
96. Некоторые итоги профилактических осмотров на катаракту / Хамидова М.Х., Умарова А.А., Архангельская Г.П. и др. // Офтальмол. журн. – 1991. – № 5. – С. 307–309.

97. Неспецифические эффекты воздействия света на орган зрения (обзор литературы) / Э.В. Мальцев, В.В. Вит, С.Н. Черняева, Н.А. Багиров // Офтальмол. журн. 1999. – № 2. – С. 88–93.
98. Онищенко А.Л., Савиных В.И., Зорина Р.М. Антикристиллиновые антитела в патогенезе сенильной катаракты // Офтальмол. журн. – 1992. – № 1. – С. 20–21.
99. Опыт применения препарата Гистохром в офтальмологической практике / Полунин Г.С., Воробьева О.К., Макашова Н.В. и др. // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2003. – Т. 3, № 2. – С. 23–28.
100. Островский М.А., Федорович И.Б., Донцов А.Е. Фотоокислительные процессы в структурах глаза . Защитная функция хрусталика и экранирующих пигментов // Биофизика. – 1987. – Т. 32, № 5. – С. 896–909.
101. Оцінка стану неспецифічної резистентності організму за тіол-дисульфідним співвідношенням крові. 1. Тіолові сполуки в молекулярних механізмах життєдіяльності / Кресюн В.Й., Костюшов В.В., Мандрієвська Н.М. та ін. // Одеськ. мед. журн. – 1999. - № 5. – с. 3-5.
102. Оцінка стану неспецифічної резистентності організму за тіол-дисульфідним співвідношенням крові. 2. Тіол-дисульфідна система система в біохімічних механізмах неспецифічної резистентності організму / Кресюн В.Й., Костюшов В.В., Мандрієвська Н.М. та ін. // Одеськ. мед. журн. – 1999. - № 6. – с. 5-7.
103. Павлюченко К.П., Мухаммед Зухейр Махфуз Ибрагим Исследования уровня тиоловых соединений в крови пациентов с различными клиническими формами возрастной катаракты // „Досягнення та перспективи розвитку сучасної офтальмології” ювілейна наук.–практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 100–річчю кафедри

- та клініки очних хвороб: Тези доповідей. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. – С. 25 – 26.
104. Павлюченко К.П., Эль-Бишара Рамзи Адель Возрастная катаракта и метаболический статус тиамин // Офтальмол. журн. – 2002. – № 1. – С. 35–39.
105. Павлюченко К.П., Эль-Бишара Рамзи Адель Роль возрастного фактора в метаболическом обеспечении витамином В₁ больных возрастной катарактой // Тези доповідей: X з'їзд офтальмологів України: 28–30 травня 2002 року. – Одеса: Астропринт, 2002. – С. 107.
106. Парамей В.Т., Салей М.Я. Рефлексотерапия в сочетании с лекарственным комплексом никотинамид–кокарбоксилаза в лечении возрастной катаракты // Съезд офтальмол. Украины. 8–й: Тезисы докладов, Одесса. – 1990. – С. 259–260.
107. Патент 20935А UA, А61В10/00, G01N27/26. Спосіб визначення інфаркту та пристрій для його здійснення / Костюшов В.В. – № 96124935. Заявл. 27.12.96. Опубл. 27.02.98.
108. Патент 6765 UA, А61К35/00 А61F9/00. Спосіб консервативного лікування вікової катаракти / Венгер Г.Ю., Ульянова Н.А. – № 20041109392. Заявл. 15.11.2004. Опубл. 16.05.2005. Бюл. № 5.
109. Патент 12768 UA, G09B23/28 B21D26/08 B26F3/00. Спосіб експериментального відтворення катаракти / Венгер Г.Ю., Ульянова Н.А. № u200511345. Заявл. 30.11.2005. Опубл. 15.02.2006. Бюл. № 2.
110. Патент 12767 UA, E02B15/04 А61В10/00. Спосіб визначення оптичної щільності кришталика / Венгер Г.Ю., Ульянова Н.А. № u200511339. Заявл. 30.11.2005. Опубл. 15.02.2006. Бюл. № 2.
111. Петруня А.М. Клиническая иммунология в офтальмологии // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ – Луганськ – Харків, 1999. – Вип. 5 (25). – С. 338–340.
112. Петруня А.М., Язид абу Эбейд, Мутычко М.В. Биохимические и иммунные нарушения у лиц с патологией органа зрения, сочетанной с

нейрососудистой патологией, подвергшихся действию ионизирующего излучения малой интенсивности // Офтальмол. журн. – 1999. – № 2. – С. 73–77.

113. Позняк Н.И. Реабилитационные мероприятия при начальных формах помутнения хрусталика // Возрастные особенности органа зрения в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1992. – С. 117–118.
114. Позняк Н.И., Барковский Е.В. Патогенетические принципы медикаментозного лечения возрастной катаракты // Съезд офтальмол. Украины. 8–й: Тезисы докладов, Одесса, 1990. – С. 261–262.
115. Позняк Н.И., Прокошина Н.А., Черенкевич С.Н. Индуцированные ультрафиолетовым освещением изменения белков хрусталика при возрастной катаракте // 7–й Съезд офтальмологов УССР. Тезисы докладов. – Одесса, 1984. – С. 64–65.
116. Половая дифференцировка функций печени / В.Б. Розен, Г.Д. Матарадзе, О.В. Смирнова, А.Н. Смирнов. – М.: Медицина, 1991. – 336 с.
117. Положий Е.А. Влияние облучения на сульфгидрильные группы в различных органах крыс // Механизмы регуляции функций организма при экстремальных воздействиях. – Томск: Изд–во Томского ун–та, 1981. – С. 93 – 96.
118. Полунин Г.С., Гуров А.Н., Касимов А.К. Компьютерно-анализаторная система телевизионных изображений как новый объективный клинический метод оценки состояния хрусталика // Вестник офтальмологии.- 1993.- Т.109, № 1.- С. 18-21.
119. Полунин Г.С., Иванов М.Н. О влиянии препарата лекозима на состояние хрусталика // Вестник офтальмологии.- 1986.- Т.102, № 6.- С. 42-44.
120. Полунин Г.С., Полунина Е.Г., Шеремет Н.Л. Классификация катаракт и возможность их терапевтического лечения // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2003. – Т. 3, № 2. – С. 37–42.

121. Поражения органа зрения при патологии печени / Логай И.М., Громашевская Л.Л., Петруня А.М. и др. – Одесса–Луганск: Видавництво ЛДМУ, 1997. – 306 с.
122. Прогнозирование и численная оценка факторов риска возникновения пре- и сенильной катаракты с использованием регрессионных моделей Кокса / Кравченко Л.И., Красновид Т.А., Леус Н.Ф., Драгомирецкая Е.И. // „Досягнення та перспективи розвитку сучасної офтальмології” ювілейна наук.–практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 100–річчю кафедри та клініки очних хвороб: Тези доповідей. – Одеса: Одеськ. держ. мед. ун–т, 2003. – С. 21 – 22.
123. Путієнко А.А. Стан метаболічної забезпеченості пірідоксіном в крові та кришталіку у хворих на вікову катаракту // Укр. конф. молодих вчених. 1–а: Матеріали. –Київ, 2000. – С. 97–98.
124. Пучківська Н.О. Актуальні питання патогенезу, діагностики та лікування сенільної катаракти // Журн. АМН України. – 1995. – Т.1, №2. – С. 245–254.
125. Пучковская Н.А., Венгер Г.Е., Красновид Т.А. Особенности течения возрастной катаракты, диспансеризация и реабилитация больных с помутнениями хрусталика// Офтальмол. журн. – 1987. – № 2. – С. 72–74.
126. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: руководство для практикующих врачей / Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев, Ю.С. Астахов, и др; Под ред. Е.А. Егорова. – М.: Литтерра, 2004. – 954 с.
127. Роль циркулирующих иммунных комплексов в развитии послеоперационных осложнений у больных при экстракции катаракты / Константинова Н.А., Лихванцева В.Г., Егорова Э.В. и др. // Вестн. офтальмологии. – 1992. – № 2. – С. 34–36.
128. Семесько С.Г. Клиническое значение исследования антиоксидантного статуса в офтальмологии // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 3. – С. 44–47.

129. Семесько С.Г., Фархутдинов Р.Р. Суммарная антиокислительная активность слезной жидкости // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 5. – С. 24–34.
130. Сергиенко Н.М. Интраокулярная коррекция. – К.: Здоровья, 1990. – 128 с.
131. Сергиенко Н.М., Петруня А.М., Пантелеев Г.В. Аутоиммунные и иммунокомплексные реакции у больных возрастной катарактой // Тезисы научно-практической конференции с международным участием "Новые в офтальмологии", посвященной 130-летию со дня рождения акад. В.П. Филатова. – Одесса: Аккорд, 2005. – С. 98–99.
132. Сергиенко Н.М., Петруня А.М., Пантелеев Г.В. Циркулирующие иммунные комплексы у больных возрастной катарактой // Украинский медицинский альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 149–151.
133. Сергиенко Н.М., Рубан А.Н. Роль факторов риска в динамике развития помутнений хрусталика у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Офтальмологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 39–42.
134. Система генерации восстановительного потенциала никотинамидных ферментов хрусталика, камерной влаги и крови в условиях катарактогенного воздействия световой радиации. Сообщение 1. Хрусталик / Мальцев Э.В., Ясир А.М. Альшариф, Коломийчук С.Г. и др. // Офтальмологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 70–75.
135. Системный ответ антиоксидантных ферментов на окислительный стресс, вызванный облучением в малых дозах / Вартанян Л.С., Гуревич С.М., Козаченко А.И. и др. // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2000. – Т. 40, № 3. – С. 285–291.
136. Соколовский В.В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. – С.-Пб.: Медицинская академия последипломного образования, 1996. – 33 с.

137. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие. – Вопросы медицинской химии. – 1988. – Т. 34, № 6. – С. 2–11.
138. Соколовский В.В. Тиоловые соединения в биохимических механизмах жизнедеятельности // Тиоловые соединения в биохимических механизмах патологических процессов/ Под ред. Соколовского В.В.: Труды ЛГСМИ. – Л.: ЛГСМИ, 1979. – Т. 125. – С. 5 – 9.
139. Соколовский В.В., Белозерова Л.А., Огурцова Р.Е. Методика количественного определения дисульфидных групп крови обратным амперметрическим титрованием // Лабораторное дело. – 1977. – № 1. – С. 26 – 27.
140. Состояние локального гомеостаза при развитии старческой катаракты / Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Девяткин А.А. и др. // Клин. геронтология. – 2003. – Т.9, № 9. – С. 93.
141. Состояние процессов протеолиза у больных возрастной катарактой / Леус Н.Ф., Иванова О.Н., Коломийчук С.Г. и др. // Офтальмол. журн. – 2003. – № 5. – С. 31–34.
142. Стукалов С.Е. Иммунологические исследования в офтальмологии. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1995 – 224 с.
143. Тиолдисульфідна система і перекисне окислення ліпідів при критичних станах / Н.В. Костюшова, Л.В. Юрлова, І.І. Бокал, В.О. Ратушненко // Одеськ. жед. журн. – 2005. – № 5. – С. 67–70.
144. Торчинский Ю.М. Сера в белках. – М.: Наука, 1977. – 303 с.
145. Туманський В.О. Концепції молекулярно–метаболичної альтерації клітини // Українськ. журн. патології. – 2000. – № 1. – С. 110 – 120.
146. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 339–352.

147. Федірко П.А. Катастрофа на ЧАЕС і орган зору: деякі результати довгострокового клініко–епідеміологічного дослідження // Офтальмологіческий журнал. – 1999. – № 2. – С. 69–73.
148. Федорович И.Б., Кривандин А.В., Корхмазян М.М. Фотохимические процессы в хрусталике и развитие сенильной катаракты // 7 – й съезд офтальмологов УССР. Тезисы докладов. – Одесса, 1984. – С. 69.
149. Формазюк В.Е. Особенности биохимии хрусталика глаза // Успехи биол. химии. – 1993. – Т. 33. – С. 214–255.
150. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки // Ліки України.– 2004.– № 3.– С. 14–18.
151. Хоквин О., Полунин Г.С. Шаймпflug-фотографирование хрусталика // Вестник офтальмологии.- 1989.- Т.105, № 6.- С. 61-68.
152. Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови и влаге передней камеры глаза у больных глаукомой, диабетической ангиоретинопатией, осложненной близорукостью и возрастной катарактой / Г.С. Семенова, В.Е. Мелешко, И.Ф. Гогина, Л. Велозо // Вестн. офтальмологии. – 1989. – Т. 105, № 4. – С. 70–71.
153. Чеботарьов Д.Ф., Коркушко О.В., Шатилов В.Б. Застосування геропротекторів для попередження прискореного старіння: матер. наук. практ. конф. (Одеса, 19–21 червня 1996 р.). – К.: Фенікс, 1996. – С. 5–7.
154. Чудинова О.И., Поволоцкая В.А., Чайка Л.А. Изучение антикатарактальной активности аминокислотно–витаминной смеси // Офтальмол. журн. – 1998. – № 1. – С. 73–77.
155. Шапкина–Гулько В.А., Леус Н.Ф., Дрожжина Г.И. Особенности развития моделированных катаракт на фоне интоксикации // Офтальмол. журн.– 1989.– № 2. – С. 116–119.
156. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия глаза. – М: Медицина, 1966. – 288 с.

157. Экспериментальная вторичная катаракта, индуцированная иммунными комплексами / Ларионов Е.В., Панасюк А.Ф., Туманян С.Р. и др. // Вестн. офтальмологии. – 1989. – № 6. – С. 53–56.
158. Эмануэль Н.М., Островский М.А. Химическая физика проблемы „Глаз и солнце”: (свободно–радикальные механизмы фотоповреждения глаза). – М.: Знание, 1983. – 64 с.
159. Яценко О.В. Динаміка рівня жирних кислот в ранній діагностиці та прогнозуванні ризику виникнення вікової катаракти. – Автореф. ... канд.мед.н. – Одеса, 2002. – 19 с.
160. Яценко О.В. Изучение патохимических изменений в хрусталике при возрастной катаракте методом газожидкостной хроматографии // Офтальмол. журн. – 1999. – № 2. – С. 121–123.
161. Accumulation and aberrant modifications of alpha–crystallins in anterior polar cataracts / Hwang K.H., Lee E.H., Jho E.H. et al. // Yonsei Med J. – 2004. – Vol. 45, № 1. – P. 73–80.
162. Acute metabolic cataract as a first manifestation of diabetes mellitus in a 12–year–old girl / Suzuki Y., Atsumi Y., Matsuoka K. et al.// Diabetologia. – 2004. – Vol. 47, № 3. – P. 592–593.
163. A dynamic quaternary structure of bovine alpha-crystallin as indicated from intermolecular exchange of subunits / P.J. Van den Oetelaar, PF van Someren, JA Thomson et al. // Biochemistry. –1990. – Vol. 29, № 14. – P. 3488–3493.
164. Age related biometric and biochemical changes of the dog eye lens / Paunksnis A., Svaldeniene E., Planciuniene R. et al. // Ophthal. Res. –2000. –Vol. 32, suppl. 2. – P. 38. – № 251.
165. Age–associated oxidative damage leads to absence of gamma–cystathionase in over 50% of rat lenses: relevance in cataractogenesis / Sastre J., Martin J.A., Gomez–Cabrera M.C. et al. // Free Radic Biol Med. – 2005 . – Vol. 38, № 5. – P. 575–582.

166. Ageing and vision: structure, stability and function of lens crystallins / Bloemendal H., de Jong W., Jaenicke R. et al. // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2004. – Vol. 86, № 3. – P. 407–485.
167. Age-related cataract / Asbell P.A., Dualan I., Mindel J. et al.// *Lancet.* – 2005 – Vol. 365, № 9459. – P. 599–609.
168. Age-related eye disease, quality of life, and functional activity / Knudtson MD, Klein BE, Klein R et al. // *Arch Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123, № 6. – P. 807–814.
169. Alphas-crystallin-assisted reactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase upon refolding / Kumar M.S., Reddy P.Y., Sreedhar B., Reddy G.B. // *Biochem J.* – 2005. –Vol. 391, № 2. – P. 335–341.
170. Alpha-Crystallin binding in vitro to lipids from clear human lenses / Grami V., Marrero Y., Huang L. et al. // *Exp Eye Res.* 2005. –Vol. 81, № 2. – P. 138–146.
171. Augusteyn RC. Alpha-crystallin: a review of its structure and function // *Clin Exp Optom.* – 2004. –Vol. 87, № 6. – P. 356–366.
172. Ayala MN, Soderberg PG. Reversal of reciprocity failure for UVR-induced cataract with vitamin E // *Ophthalmic Res.* – 2005. – Vol. 37, № 3. – P. 150–155.
173. Babizhayev M.A. Rejuvenation of visual functions in older adult drivers and drivers with cataract during a short-term administration of N-acetylcarnosine lubricant eye drops // *Rejuvenation Res.* – 2004. – Vol. 7, № 3. – P. 186–198.
174. Balasubramanian D. Photodynamics of cataract: an update on endogenous chromophores and antioxidants // *Photochem Photobiol.* – 2005. –Vol. 81, № 3. – P. 498–501.
175. Body mass index. An independent predictor of cataract / Glynn R., Christen W., Manson J. et al.// *Arch. Ophthalmology.* – 1995. – Vol. 113, № 9. – P. 1131–1337.

176. Borchman D, Yappert MC, Afzal M. Lens lipids and maximum lifespan // *Exp Eye Res.* – 2004. – Vol. 79, № 6. – P. 761–768.
177. Burton G.W., Joyce A., Ingold K.U. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1983. – Vol. 221, № 1. – P. 281–290.
178. Cataract formation in a strain of rats selected for high oxidative stress / Marsili S., Salganik R.I., Albright C.D. et al. // *Exp Eye Res.* – 2004. – Vol. 79, № 5. – P. 595–612.
179. Chandrasekher G., Sailaja D. Alterations in lens protein tyrosine phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase signaling during selenite cataract formation // *Curr Eye Res.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 135–144.
180. Change of alpha-crystallin acting as molecular chaperone activity with ageing / Yan H., Hui Y., Fan J., Wang W. // *Yan Ke Xue Bao.* – 2003. – Vol. 19, № 4. – P. 239–243.
181. Changes in glutathione, glutathione-linked enzymes and hexose monophosphate shunt enzymes in senile cataract / George S., Jyothi M., Mathew B., Shashidhar S. // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 191–196.
182. Characterization of the G91del CRYBA1/3-crystallin protein: a cause of human inherited cataract / Reddy M.A., Bateman O.A., Chakarova C. et al. // *Hum Mol Genet.* – 2004. – Vol. 13, № 9. – P. 945–953.
183. Clein B., Clein R., Lee K. Incidence of age related cataract // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116, № 2. – P. 219–225.
184. Comparison of post-translational modifications of alpha A-crystallin from normal and hereditary cataract rats / Fujii N., Takeuchi N., Fujii N. et al. // *Amino Acids.* – 2004. – Vol. 26, № 2. – P. 147–152.
185. Computer construction and analysis of protein models of the mutant gammaD-crystallin gene / Yao K., Sun Z.H., Shentu X.C. et al. // *Chin Med J (Engl).* – 2005. – Vol. 118, № 9. – P. 738–741.

186. Connections between connexins, calcium, and cataracts in the lens / Gao J., Sun X., Martinez–Wittinghan F.J. et al. // *J. Gen. Physiol.* – 2004. – Vol. 124, № 4. – P. 289–300.
187. Crystallin (gamma)B–I4F mutant protein binds to (alpha)–crystallin and affects lens transparency / Liu H., Du X., Wang M. et al. // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 26. – P. 25071–25078.
188. Crystallins in water soluble–high molecular weight protein fractions and water insoluble protein fractions in aging and cataractous human lenses / Harrington V., McCall S., Huynh S. et al. // *Mol Vis.* – 2004. – № 10. – P. 476–489.
189. Cumming R., Mitchell P. Alcohol, smoking and cataracts The Blue Mountains eye study // *Arch. Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 115, № 10. – P. 1296–1303.
190. Cumming R., Mitchell P., Smith W. Diet and cataract. The Blue Mountains eye study // *Ophthalmology.* – 2000. – Vol. 107, № 3. – P. 450–456.
191. Davies K.J. Protein oxidation and proteolytic degradation. General aspects and relationship to cataract formation // *Adv. Exp. Med. Biol.* –1990. –Vol. 264. – P. 503–511.
192. DeBlack S.S. Cigarette smoking as a risk factor for cataract and age–related macular degeneration: a review of the literature // *Optometry.* – 2003. –Vol. 74, № 2. – P. 99–110.
193. Decrease in protein solubility and cataract formation caused by the Pro23 to Thr mutation in human gamma D–crystallin / Pande A., Annunziata O., Asherie N. et al.// *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44, № 7. – P. 2491–2500.
194. Demchenko A.P. recognition between flexible protein molecules: induced and assisted folding // *J. Mol. Recogn.* – 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 42–61.
195. Deregulation of lens epithelial cell proliferation and differentiation during the development of TGFbeta–induced anterior subcapsular cataract / Lovicu F.J., Ang S., Chorazyczewska M., McAvoy J.W. // *Dev Neurosci.* – 2004. – Vol. 26, № 5–6. – P. 446–455.

196. Detecting progression of nuclear sclerosis by using human grading versus semiautomated computer grading / Klein B.E., Hubbard L., Ferrier N.J. et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 1155–1162.
197. Dietary fat intake and early age-related lens opacities / Lu M., Taylor A., Chylack L.T. Jr. et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 81, № 4. – P. 773–779.
198. Dietary modulation of lens zeaxanthin in quail / Kathleen Dorey C., Granata L., Nichols C.R. et al. // *Exp Eye Res.* – 2005. – Vol. 81, № 4. – P. 464–477.
199. Dillon J., Roy D., Spector A. The photolysis of lens fiber membranes // *Exp. Eye Res.* – 1985. Vol. 40. – P. 53–60.
200. Disulfide bonds and Human lens crystalline insolubility / Smith J., Hasan A., Feng J. et al. // *Ophthal. Res.* – 2000. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 138. – № 3322.
201. Dorsal J., Perkins I. Wallace R. Sunlight skin sensitivity and cataract // *Amer. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol. 129 – P. 559 – 568.
202. Doss E., Ward K., Koretz J. Aggregation of lens alpha-crystallin // *Exp. Eye Res.* – 1987. – Vol. 65 – P. 255–266.
203. Durovic B, Durovic B, Spasic-Jokic V. Occupational exposure to ionizing radiation and the occurrence of cataract // *Vojnosanit Pregl.* – 2004. – Vol. – 61, № 4. – P. 387–390.
204. Dwivedi R.S., Pratap V.B. Alteration in glutathione metabolism during cataract progression // *Ophthalm. Res.* – 1987. – Vol. 19, № 1. – P. 41–44.
205. Effect of dicarbonyl-induced browning on alpha-crystallin chaperone-like activity: physiological significance and caveats of in vitro aggregation assays / Kumar M.S., Reddy P.Y., Kumar P.A. et al. // *Biochem J.* – 2004. – Vol. 379, № 2. – P. 273–282.
206. Effect of the pyridoindole antioxidant stobadine on development of experimental diabetic cataract and on lens protein oxidation in rats: comparison with vitamin E and BHT / Kyselova Z., Gajdosik A., Gajdosikova A. et al. // *Mol Vis.* – 2005. – № 11. – P. 56–65.

207. Effects of oral Ginkgo biloba supplementation on cataract formation and oxidative stress occurring in lenses of rats exposed to total cranium radiotherapy / Ertekin M.V., Kocer I., Karslioglu I. , et al. // *Jpn J Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 48, № 5. – P. 499–502.
208. Endostatin overexpression specifically in the lens and skin leads to cataract and ultrastructural alterations in basement membranes / Elamaa H., Sormunen R., Rehn M. et al. // *Am J Pathol.* – 2005. – Vol. 166, № 1. – P. 221–229.
209. Enhanced degradation and decreased stability of eye lens alpha-crystallin upon methylglyoxal modification / Satish Kumar M., Mrudula T., Mitra N., Bhanuprakash Reddy G. // *Exp Eye Res.* – 2004. – Vol. 79, № 4. – P. 577–583.
210. Evaluation of effectiveness of Catalin eyedrops in patients with presenile and senile cataract / Kociecki J, Zalecki K, Wasiewicz–Rager J, Pecold K. // *Klin Oczna.* – 2004. – Vol. 106, № 6. – P. 778–782.
211. Excessive maternal caffeine exposure during pregnancy is cataractogenic for neonatal crystalline lenses in rats: a biomicroscopic and histopathologic study / Evereklioglu C., Guldur E., Alasehirli B. et al. // *Acta Ophthalmol Scand.* – 2004. – Vol. 82, № 5. – P. 552–556.
212. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria / Schriener S.E., Linford N.J., Martin G.M. et al. // *Science.* – 2005. – Vol. 308, № 5730. – P. 1909–1911.
213. Fain O. Vitamin C deficiency // *Rev Med Interne.* – 2004. – Vol. 25, № 12. – P. 872–880.
214. Farnsworth P., Singh K. Structure function relationship among alpha-crystallin related small heat shock proteins // *Exp Eye Res.* 2004. – Vol. 79, № 6. – P. 787–794.
215. Fine IH, Packer M, Hoffman RS. Power modulations in new phacoemulsification technology: improved outcomes // *J Cataract Refract Surg.*– 2004. – Vol.30, № 5. – P. 1014–1019.

216. Fraunfelder F.T. // Drug-induced ocular side effects and drug interactions. Philadelphia: Lea and Febiger, 1982. – P. 352–385.
217. Gaynes B.I. "Star" suture opacities of the crystalline lens: an illustrative report in AIDS patients // *Med Sci Monit.* – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 9–13.
218. Gihan Helmy, Manai Ismail, Auman E.S. Manfous Cigarette smoke cadmium and lead as cataractogenic toxins // *Cataract a. cornea.* – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 47–52.
219. Global data on visual impairment in the year 2002 / Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. // *Bull World Health Organ.* – 2004. – Vol. 82, № 11. – P. 844–851.
220. Haley D.A., Horwitz J., Stewart P.L. The small heat-shock protein, alphaB-crystallin, has a variable quaternary structure // *J. Mol. Biol.* – 1998. – Vol. 277, № 1 – P. 27–35.
221. Haque S.E., Gilani K.M. Effect of ambroxol, spirulina and vitamin-E in naphthalene induced cataract in female rats // *Indian J Physiol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 49, № 1. – P. 57–64.
222. Hegde K.R., Varma S.D. Morphogenetic and apoptotic changes in diabetic cataract: prevention by pyruvate // *Mol Cell Biochem.* – 2004. – Vol. 262, № 1–2. – P. 233–237.
223. Hockwin O. Multifactorial pathogenesis of „senile cataract” // *Nova Acta Leopoldina.* – 1997. – NF75, Nr299. – P. 37–44.
224. Homziuk M., Iwaszkiewicz-Bilikiewicz B., Kokot W. Antibodies against lens proteins in the blood in patients with cataract // *Klin Oczna.* – 2004. – Vol. 106, suppl. 3. – P.411–412.
225. Horwitz J. Alpha-crystallin // *Exp Eye Res.* – 2003. –Vol. 76, № 2. – P. 145–153.
226. Human lens phospholipid changes with age and cataract / Huang L., Grami V., Marrero Y. et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P.1682–1689.

227. Ichijima H., Iwata S. Changes of lens crystallins photosensitized with tryptophan metabolites // *Ophthalmic Res.* –1987. –19, № 3. – P. 157–163.
228. Identification of rabbit lens proteins by two–dimensional gel electrophoreses and mass spectrometry / Liu Y.Z., Zhang M., Liu X.L. et al. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 113–117.
229. Implantation of multifocal intraocular lenses / Urminsky J., Rozsival P., Feuermannova A. et al. // *Cesk Slov Oftalmol.* – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 30–36.
230. Jacobson B.S. Cataracts in retired actinide–exposed radiation workers // *Radiat Prot Dosimetry.* – 2005. – Vol. 113, № 1. – P. 123–125.
231. Kasapoglu M., Ozben T. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 36, № 2. – P. 209–220.
232. Klos–Rola J., Zagorski Z. Peroxidation of lipids in patients with senile cataract // *Klin Oczna.* – 2004. – Vol. 106, suppl. 3. – P.416–418.
233. Kosinski–Collins M.S., King J. In vitro unfolding, refolding, and polymerization of human gammaD crystallin, a protein involved in cataract formation // *Protein Sci.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 480–490.
234. Krasnovid T., Kravchenko L. General regularities and prognosticating of dynamics of senile cataract development // *Congr. Europ. Soc. Ophthalm. XII–th; Final program a. Abstract book– Istanbul, 2001.* – P. 229.
235. Krepler K., Schmid R. Alpha–tocopherol in plasma, red blood cells and lenses with and without cataract // *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139, № 2. – P. 266–270.
236. Lens epithelial apoptosis and cell proliferation in human age–related cortical cataract / Charakidas A., Kalogeraki A., Tsilimbaris M et al. // *Eur J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 213–220.
237. Liang J., Ross M. In vitro non–enzymatic glycation and formation of browning products in the bovine lens α –crystallin // *Exp. Eye Res.* – 1990. – Vol. 50, № 4. – P. 367–371.

238. Light exposure and risk of cortical, nuclear and posterior subcapsular cataract / Delcourt C., Carriere I. Ponton-sanchez A. et al. // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118, № 3. – P. 385–392.
239. Lipid peroxidation and cataracts: N-acetylcarnosine as a therapeutic tool to manage age-related cataracts in human and in canine eyes / Babizhayev M.A., Deyev A.I., Yermakova V.N. et al. // Drugs R D. – 2004. – Vol. 5, № 3. – P. 125–139.
240. Liu B.F., Liang J.J. Interaction and biophysical properties of human lens Q155 betaB2-crystallin mutant // Mol. Vis. – 2005. – Vol. 30, № 11. – P. 321–327.
241. Loh KY, Ogle J. Age related visual impairment in the elderly // Med. J. Malaysia. – 2004. – Vol. 59. – № 4. – P. 562–568.
242. Long-term nutrient intake and 5-year change in nuclear lens opacities / Jacques P.F., Taylor A., Moeller S. et al. // Arch Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123, № 4. – P 517–526.
243. Long-term vitamin C supplement use and prevalence of early age-related lens opacities / Jacques P., Taylor A., Hankinson S. et al. // Amer. J. Clin. Nutr. – 1997. – Vol. 66. – P. 911–916.
244. Lou M., Dickerson J., Xing K. Thiol modification of proteins in human lens // Ophthalm. Res. –2000. –Vol. 32, suppl. 2. – P. 138. – № 3321.
245. Manabe S., Wada O. Carcinogenic tryptophan pyrolysis products in human lens// Exp. Eye Res. –1989. Vol. 48, № 3. – P. 351–363.
246. Mares J.A. High-dose antioxidant supplementation and cataract risk // Nutr Rev. – 2004. – Vol. 62, № 1. – P. 28–32.
247. Matricellular protein SPARC is translocated to the nuclei of immortalized murine lens epithelial cells / Yan Q, Weaver M, Perdue N, Sage EH.// J Cell Physiol. – 2005. – Vol. 203, № 1. – P. 286–294.
248. Maximum tolerable dose for avoidance of cataract induced by ultraviolet radiation-B for 18 to 60 week old rats / Dong X., Lofgren S., Ayala M., Soderberg P.G. // Exp Eye Res. – 2005. – Apr;80, № 4. – P. 561–566.

249. Mechanism of coloration of human lenses induced by near-ultraviolet-photooxidized 3-hydroxykynurenine / Tomado A., Yoneyama Y., Yamaguchi T., Schirao E. // *Ophthalm. Res.* – 1990. – Vol. 22, № 3. – P. 152–159.
250. Modern surgery for global cataract blindness / Gillies M., Brian J., La Nause J. et al. // *Arch. Ophthalm.* – 1998. – Vol. 116, № 1. – P. 90–92.
251. Modifications of human betaA1/betaA3-crystallins include S-methylation, glutathiolation, and truncation / Lapko V.N., Cerny R.L., Smith D.L., Smith J.B. // *Protein Sci.* – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 45–54.
252. MP-26 in the bovine lens: a postembedding immunocytochemical study / Vallon O., Dunia I., Favard-Sereno C. Et al. // *Biol. Cell.* – 1985. – Vol. 53, № 1. – P. 85–88.
253. Mutations in betaB3-crystallin associated with autosomal recessive cataract in two Pakistani families / Riazuddin S.A., Yasmeeen A., Yao W. et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 2100–2106.
254. NMR spin-echo studies of hydration properties of the molecular chaperone alpha-crystallin in the bovine lens / M.A. Babizhayev, G.M. Nikolayev, S.N. Goryachev, J. Bours // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1598, № 1-2. – P. 46–54.
255. Novakova D, Rozsival P. European Cataract Outcome Study—results of five years of participation // *Cesk Slov Oftalmol.* – 2004. – Vol. 60, № 5. – P. 328–334.
256. Ocular protein alterations by near UV light / S. Zigman, G. Griess, T. Yuto, J. Schultz // *Exp. Eye Res.* – 1973. Vol. 15. – P. 255–264.
257. Ono H., Sakamoto A., Sakura N. Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects // *Clin. Chim. Acta.* – 2001. – V. 312, № 1–2. – P. 227–229.
258. Oral antioxidant micronutrients slow progression of age-related cataract: results of the roche-european-american cataract-trial (REACT) / Schalch

- W., Köpcke W., Chylack L. et al. // *Ophthal. Res.* –1998. –suppl. 1. – № 154. – P. 29.
259. Oxidative modification of rat eye lens proteins by peroxy radicals in vitro: protection by the chain-breaking antioxidants stobadine and Trolox / Stefek M., Kyselova Z., Rackova L., Krizanova L. // *Biochim Biophys Acta.* – 2005. – Vol. 1741, № 1–2. – P. 183–190.
260. Pavlyuk—antioxidant "Gistochrom" in the complex treatment of intraocular hemorrhages in children / Guseva M.R., Chinenov I.M., Shirshov M.V. et al. // *Vestn Oftalmol.* – 2005. –Vol. 121, № 2. – P. 24–28.
261. Pb²⁺ exposure alters the lens alpha A-crystallin protein profile in vivo and induces cataract formation in lens organ culture / Neal R., Aykin-Burns N., Ercal N., Zigler J.S. Jr. // *Toxicology.* – 2005. – Vol. 212, № 1. – P. 1–9.
262. Perry R., Swomy M., Abraham E. Progressive changes in lens crystallin glycation and high-molecular weight aggregate formation leading to cataract development in streptozotocin-diabetic rats // *Exp. Eye Res.* – 1987. – Vol. 44, № 2. – P. 269–282.
263. Pesudovs K, Weisinger HS, Coster DJ. Cataract surgery and changes in quality of life measures // *Clin. Exp. Optom.* – 2003. – Vol. – № 1. – P. 34–41.
264. Phosphoproteome analysis of hereditary cataractous rat lens alpha-crystallin / Kamei A., Takamura S., Nagai M., Takeuchi N. // *Biol Pharm Bull.* – 2004. –Vol. 27, № 12. – P. 1923–1931.
265. Phosphorylation of alphaB-crystallin alters chaperone function through loss of dimeric substructure / Aquilina J.A., Benesch J.L., Ding L.L. et al. // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 27. – P. 28675–28680.
266. Pirie A. Photo-oxidation of proteins and comparison of photo-oxidized proteins with those of the cataractous human lens// *Isr. J. Med. Sci.* 1972. – Vol. 8, № 8. – P. 1567-1573.

267. Plasma catalase activity and malondialdehyde level in patients with cataract / Ates N.A., Yildirim O., Tamer L. et al. // *Eye*. – 2004. – Vol. 18, № 8. – P. 785–788.
268. Plasma membrane Ca²⁺–ATPase expression in the human lens / Marian M.J., Li H., Borchman D., Paterson C.A. // *Exp Eye Res*. – 2005. – Vol. 81, № 1. – P. 57–64.
269. Polymorphism of estrogen metabolism genes and cataract / Lee S.M., Tseng L.M., Li A.F. et al. // *Med Hypotheses*. – 2004. – Vol. 63, № 3. – P. 494–497.
270. Protective role of intramuscularly administered vitamin E on the levels of lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in the lens of rats made cataractous with gamma–irradiation / Karslioglu I., Ertekin M.V., Kocer I. et al. // *Eur J Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 478–485.
271. R120G alphaB–crystallin promotes the unfolding of reduced alpha–lactalbumin and is inherently unstable / Treweek T.M., Rekas A., Lindner R.A. et al. // *FEBS J*. – 2005. – Vol. 272, № 3. – P. 711–724.
272. Radioprotective effects of melatonin on radiation–induced cataract / Karslioglu I., Ertekin M.V., Taysi S. et al. // *J Radiat Res (Tokyo)*. – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 277–282.
273. Rapid epidemiological assessment of cataract blindness / Venkataswamy G., Lepkowski J., Ravilla T., et.al. // *Intern. J. Epidemiol*. – 1989. – Vol. 18, № 4. – P. 661–667.
274. Rawat U., Rao M. Interactions of chaperone alpha-crystallin with the molten globule state of xylose reductase. Implications for reconstitution of the active enzyme // *J. Biol. Chem*. – 1998. – Vol. 273, № 16. – P. 9415–9423.
275. Relation between lens opacities and vitamin and mineral supplement use / Mares–Perlman J., Klein B., Klein R, Ritter L.// *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101, № 2. – P. 315–325.

276. Relationships between hormonal status and cataract in french postmenopausal women: the POLA study / Defay R., Pinchinat S., Lumbroso S. et al. // *Ann Epidemiol.* – 2003. – Vol. 13, № 9. – P. 638–644.
277. Responses of thiols to an oxidant challenge: differences between blood and tissues in the rat / Giannerini F., Giustarini D., Lusini L. et al. // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – V. 134, № 1. – P. 73–85.
278. Sex hormones and their receptors in patients with age-related cataract / Zhang X.H., Sun H.M., Ji J. et al. // *J Cataract Refract Surg.* – 2003. – Vol. 29, № 1. – P. 71–77.
279. Shichi H. Cataract formation and prevention // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 691–701.
280. Specific interaction between lens MIP/Aquaporin-0 and two members of the gamma-crystallin family / Fan J., Fariss R.N., Purkiss A.G. et al. // *Mol Vis.* – 2005. – № 11. – P. 76–87.
281. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action // *FASEB J.* – 1995. – Vol. 9. – P. 1173–1182.
282. Stress proteins and SH-groups in oxidant-induced cellular injury after chronic ethanol administration in rat / Calabrese V., Renis M., Calderone A. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – V. 24, № 7 – 8. – P. 1159 – 1167.
283. Stromland K. Visual impairment and ocular abnormalities in children with fetal alcohol syndrome *Addict Biol.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 153–157.
284. Sulfur in human crystallins / Srikanthan D, Bateman OA, Purkiss AG, Slingsby C. // *Exp Eye Res.* – 2004. – Vol. 79, № 6. – P. 823–831.
285. Sun Y., MacRae T.H. The small heat shock proteins and their role in human disease // *FEBS J.* 2005. – Vol. 272, № 11. – P. 2613–2627.
286. Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population – based study: the Salisbury eye evaluation project / West S., Dunkan D., Munoz B. et al. // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280. – P. 714–718.

287. The effect of exposure time on maximum acceptable dose for avoidance of ultraviolet radiation–induced cataract / Dong X., Soderberg P.G., Ayala M., Lofgren S. // *Ophthalmic Res.* – 2005. – Vol. 37, № 4. – P. 197–201.
288. The xenobiotic–metabolizing enzymes arylamine N–acetyltransferases in human lens epithelial cells: inactivation by cellular oxidants and UVB–induced oxidative stress / Dairou J., Malecaze F., Dupret J.M., Rodrigues–Lima F. // *Mol Pharmacol.* 2005. – Vol. 67, № 4. – P.1299–1306.
289. Transgenic rats overexpressing the human MrgX3 gene show cataracts and an abnormal skin phenotype / Kaisho Y., Watanabe T., Nakata M. et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. –Vol. 330, № 3. – P. 653–657.
290. Truscott R.J. Age–related nuclear cataract–oxidation is the key // *Exp Eye Res.* – 2005. – Vol. 80, № 5. – P. 709–725.
291. Ultrastructure and crystallin mutant molecular modeling of hereditary coralliform cataract / Xu W.Z., Zheng S., Dong Q. et al. // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – Vol. 34, № 3. – P. 243–247.
292. Vitamin E supplementation and cataract: randomized controlled trial / McNeil J.J., Robman L., Tikellis G. et al. // *Ophthalmology.* – 2004. –Vol. 111, № 1. – P. 75–84.
293. Vitamin supplements use and incident cataracts in a population–based study / Mares–Perlman J., Lyle B., Klein B. et al.// *Arch. Ophthal.* –2000. – Vol. 11, № 11. – P. 1556–1563.
294. Walsh M.T., Sen A.C., Chakrabarti B. Micellar subunit assembly in a three–layer model of oligomeric alpha–crystallin // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266, № 30. – P. 20079–20084.
295. Wang K., Spector A. α –crystallin can act as a chaperone under conditions of oxidative stress // *Invest. Ophthal. Vis. Sci.* – 1995. – Vol. 36, № 2. – P. 311–321.
296. Wegener A. Cataract prevention. Therapeutic approaches and critical review of current status // *Ophthalmology.* – 2003 – Vol. 100, № 3. – P. 176–180.

297. West S.K. Who develops cataracts? // Arch. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 109. – P. 196–198.
298. Yoshida H., Murachi T., Tsukahara J. Analysis of heavy molecular weight proteins of the Nakano mouse lenses // Acta Soc. Ophthal. Jap. – 1986. – Vol. 90, № 4. – P. 643–646.
299. Yoshida H., Murachi T., Tsukahara J. Distribution of calpain I, calpain II and calpastatin in bovine lens // Invest. Ophthal. – 1985. – Vol. 26, № 7. – P. 953–957.
300. Zoric L. Marcovic M. Some parameters of oxidative stress in the cataractous lens corticonuclear block and humor aqueous // Congr. Europ. Soc. Ophthal. XII-th; Final program a. Abstract book– Istanbul, 2001. – P. 224.