

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМ. П.Л. ШУПИКА**

**УЛЬЯНОВА НАДІЯ АНАТОЛІЇВНА**

УДК 617.741-004.1-092-07-08

**СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ КРИШТАЛИКА, КАМЕРНОЇ ВОЛОГИ ТА  
СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ КАТАРАКТОГЕНЕЗИ  
(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.18 – офтальмологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ - 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Венгер Галина Юхимівна**,  
Одеський державний медичний університет МОЗ України,  
завідуюча кафедрою очних хвороб

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник  
**Федірко Павло Андрійович**, Інститут клінічної радіології НЦМР АМН  
України, старший науковий співробітник відділу моніторингу стану  
здоров'я працівників атомної енергетики і промисловості;

доктор медичних наук, професор  
**Завгородня Наталія Григорівна**  
Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України,  
завідувач кафедри очних хвороб

**Провідна установа:**

Харківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра очних  
хвороб, м. Харків.

Захист дисертації відбудеться “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2006 року о \_\_\_\_ годині на засіданні  
спеціалізованої вченої ради К 26.613.05 у Національній медичній академії післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 03680, Україна, м. Київ, просп. Комарова, 3, кафедра  
офтальмології НМАПО, "Центр мікрохірургії ока".

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2006 р.

**Вчений секретар спеціалізованої вченої ради**

к.мед.н., доцент

**Н.С. Лаврик**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Нині у всьому світі, в тому числі і в Україні, реєструється зростання захворюваності на катаракту (Левтюх Л. І. та ін., 2000; Мальцев Э. В., Багиров Н. А., 2001; Крижановська Т. В., 2002). За даними різних авторів, у світі близько 17 мільйонів сліпих у зв'язку з катарактою, причому щорічно їх кількість збільшується на 2 мільйони (Багиров Н. А., 2000; Resnikoff S. et al., 2004; Gillies M. et al., 1998). Переважна більшість випадків помутніння кришталика припадає на вікову катаракту. В основі цього явища можуть лежати демографічні зрушення у бік постаріння населення: загальне зростання чисельності населення і збільшення середньої тривалості життя (Мальцев Э. В., Багиров Н. А., 2001; Мальцев Э. В., Павлюченко К. П., 2002; Resnikoff S. et al., 2004). Характерними особливостями перебігу вікової катаракти є розвиток помутніння кришталика в більш молодому віці, збільшення швидкості прогресування захворювання (Федірко П. А., 1999; Иванова Н. В., Воронова Н. Н., 2005). Зниження гостроти зору при швидкому прогресуванні катаракти значно погіршує якість життя, призводячи до депресій і соціальної ізоляції хворого, особливо у молодих людей через відсутність часу для адаптації до умов життєдіяльності і втрати працездатності (Loh K. Y., Ogle J., 2004; Shichi H., 2004; Knudtson M. D. et al., 2005).

Уникнути перерахованих негативних наслідків швидкого прогресування помутніння кришталика допомогло б використання ефективних методів прогнозування перебігу вікової катаракти і підвищення ефективності консервативного лікування (Wegener A., 2003). Існуючі методи прогнозування перебігу вікової катаракти не дають можливості оцінити ступінь ушкодження білкових молекул кришталика на різних стадіях захворювання. Відсутні методи інтегральної оцінки (Семесько С. Г., 2005), які дозволяли б за показниками крові судити про стан білкових молекул кришталика. Загальноприйняті методи консервативного лікування не завжди ефективно впливають на прогресування катаракти.

Згідно з найпоширенішою вільнорадикальною концепцією патогенезу вікової катаракти, окислення сульфгідрильних груп  $\beta$ - і  $\gamma$ -кристалінів призводить до порушення їх нативної структури і помутніння кришталика. Сприяти цьому можуть порушення регіонарної гемодинаміки (Завгородня Н. Г., Исакова О. А., 2006). Захист білків кришталика від вільнорадикального ушкодження забезпечується функціонуванням антиоксидантної системи організму, в кришталику це доповнюється шапероноподібною активністю  $\alpha$ -кристалінів (Wang K., Spector A., 1995). Оскільки в обох випадках в основі захисту лежать тіозалежні механізми, то оптимальне функціонування всіх компонентів тіол-дисульфідної системи забезпечує підтримку гомеостазу організму в цілому і прозорості кришталика зокрема. Проте оцінка неспецифічної резистентності

організму за тіол-дисульфідним співвідношенням сироватки крові в процесі катарактогенезу не проводилася, тимчасом як подібні дослідження використовувалися для прогнозування перебігу різних соматичних захворювань (Костюшов В. В., 2000; Костюшова Н. В. та ін., 2005).

Виходячи з вищевикладеного, дослідження стану тіол-дисульфідної системи сироватки крові, камерної вологи і кришталика при катаракті, а також в сироватці крові в процесі катарактогенезу дозволить розширити уявлення про тіолзалежні патогенетичні механізми вікової катаракти. Це дасть змогу теоретично обґрунтувати і практично розробити методи прогнозування швидкості прогресування вікової катаракти і підвищити ефективність її консервативного лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету і є фрагментом теми кафедри очних хвороб «Розробка нових методів діагностики та лікування запальних і дегенеративних захворювань очей, післяопераційних запальних реакцій» (№ держреєстрації 0100U006464).

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих на вікову катаракту шляхом розробки нового методу консервативної терапії, а також нового методу прогнозування швидкості прогресування катаракти на основі закономірностей взаємодії тіол-дисульфідної системи кришталика і сироватки крові при катарактогенезі.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити стан тіол-дисульфідної системи (ТДС) кришталика і сироватки крові (СК) у інтактних тварин у різні вікові періоди.
2. Дослідити стан ТДС кришталика і СК у тварин на різних моделях катаракти.
3. Вивчити вплив комплексного застосування препаратів «Квінакс» і «Карсил» на стан ТДС кришталика і СК в експерименті.
4. Вивчити взаємозв'язок ТДС кришталика, камерної вологи і СК у хворих на вікову катаракту.
5. Розробити спосіб визначення оптичної щільності кришталика для об'єктивної оцінки ступеня його помутніння.
6. Вивчити залежність швидкості прогресування вікової катаракти від стану ТДС СК.
7. Вивчити ефективність комплексного застосування препаратів «Квінакс» і «Карсил» для консервативного лікування хворих на вікову катаракту.

*Об'єкт дослідження:* хворі на вікову катаракту, експериментальні тварини з різними моделями катаракти.

*Предмет дослідження:* ТДС кришталика, камерної вологи і СК при катарактогенезі в експериментальних і клінічних умовах.

*Методи дослідження.* Методом зворотного амперометричного титрування визначали вміст білкових сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп, Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп у СК і гомогенатах кришталика експериментальних тварин, а також у СК, камерній волозі та гомогенатах кришталика хворих на вікову катаракту й у СК донорів. Ступінь помутніння кришталика в експериментальних тварин оцінювали за даними біомікроскопії очей. Хворим проводили стандартне офтальмологічне обстеження. Для визначення оптичної щільності кришталика аналізували одержаний при фотографуванні в прохідному світлі його фотонегатив. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням пакета програм «Statistica».

**Наукова новизна одержаних результатів.** Після проведених досліджень одержано нові дані про роль стану ТДС організму в розвитку вікової катаракти. Розроблено новий спосіб моделювання експериментальної катаракти, що базується на поєднаній дії  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 0,5 Гр і перорального вживання 0,2%-го розчину 3-аміно-1,2,4-тріазолу (патент № 12768 від 15.02.2006 р.). Запропонована модель катаракти дозволить удосконалювати способи консервативного лікування вікової катаракти, що розвивається в сучасних екологічних умовах. Вперше встановлено, що зміни в ТДС СК і кришталика, спричинені дією  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 0,5 Гр, прискорюють розвиток експериментальної амінотріазолової катаракти.

Вперше встановлено у хворих на вікову катаракту існування прямої залежності між наявністю в СК Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп і динамікою катарактогенезу (швидкістю зниження гостроти зору і збільшення оптичної щільності кришталика). Одержані дані послужили основою розробки методу прогнозування швидкості прогресування вікової катаракти. Вперше встановлено, що консервативне лікування вікової катаракти комбінацією препаратів «Квінакс» і «Карсил» ефективніше уповільнює прогресування вікової катаракти, ніж монотерапія «Квінаксом» в експерименті та в клініці.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений метод комплексного лікування вікової катаракти, що полягає в призначенні очних крапель «Квінакс» (місцево по 2 краплі 3 рази на добу, щодня, постійно) в комбінації з препаратом «Карсил» (по 1 драже 3 рази на добу, щодня, протягом 1 міс) кожні шість місяців (патент № 6765 від 16.05.2005 р.). Метод дозволяє зменшити швидкість прогресування вікової катаракти.

Запропоновано прогностичний тест, який дозволяє виявити схильність до швидкого прогресування вікової катаракти на підставі виявлення наявності Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп у СК. Діагностичний тест прогнозування швидкості прогресування вікової катаракти дає можливість запобігати швидкому розвитку катаракти шляхом патогенетично спрямованої корекції медикаментозного лікування.

Вдосконалено спосіб визначення оптичної щільності кришталика шляхом аналізу фотонегативів, одержаних при фотографуванні в прохідному світлі, з використанням програмного забезпечення «ВидеоТест-Мастер». Це дало змогу об'єктивно оцінити динаміку катарактогенезу.

Результати роботи впроваджено в лікувально-діагностичну роботу МКЛ № 4, м. Одеса; навчальний процес кафедри очних хвороб та кафедри гістології, ембріології і цитології Одеського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою роботи, обґрунтована необхідність даного дослідження. Спільно з науковим керівником сформульована мета роботи і необхідні для її досягнення задачі. Експериментальна частина роботи: планування експерименту, формування груп тварин, моделювання катаракти, біомікроскопія, взяття біологічного матеріалу — в повному обсязі виконані автором роботи.

Автор самостійно формував клінічні групи, обстежував хворих, проводив консервативне лікування. Визначення оптичної щільності кришталиків проводилося спільно із співробітниками кафедри гістології, цитології і ембріології Одеського державного медичного університету (зав. кафедри д. б. н., професор В. К. Напханюк). Визначення показників ТДС проводилося на базі лабораторного відділення 411-го Військового клінічного госпіталю Південного оперативного командування (начальник лабораторного відділення к. мед. н. В. В. Костюшов). Автором самостійно проаналізовано отримані експериментальні та клінічні результати, проведено їх статистичну обробку; написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки.

Участь автора в підготовці матеріалів, викладених у статтях, тезах і патентах, написаних у співавторстві, є визначною і полягає в проведенні інформаційного пошуку й узагальненні його результатів, виконанні експериментальних досліджень, спостереженні та лікуванні хворих, статистичній обробці одержаних результатів, участі в обговоренні одержаних результатів і формулюванні висновків; написанні тексту статей, тез, патентів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційного дослідження доповідалися на III симпозіумі по катарактальній і рефракційній хірургії (Київ, 2003), Міжнародних науково-практичних конференціях молодих учених «Вчені майбутнього» (Одеса, 2004; Одеса, 2005), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання геріатричної хірургії» (Тернопіль, 2004), III Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка наукових досліджень 2004» (Дніпропетровськ, 2004), Міжнародній науково-практичній конференції «Біофізичні стандарти і інформаційні технології в медицині» (Одеса, 2005). Основні результати дисертаційної роботи доповідалися на засіданні Одеського наукового товариства офтальмологів (Одеса, 2005).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях, 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій і з'їздів, одержано 3 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 178 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, 2 розділів результатів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури, який містить 300 джерел (з них 142 іноземні). Дисертація проілюстрована 27 таблицями, 29 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** *Лабораторні тварини і моделювання експерименту.* Експериментальні дослідження проведені на 230 самцях щурів лінії Вістар на базі експериментально-біологічної клініки Одеського державного медичного університету. Відповідно до мети і задач дослідження тварин розділили на групи: 1) інтактні у віці 4, 12 і 18 міс; 2)  $\gamma$ -опромінені сумарною дозою 0,5 Гр; 3) тварини, в яких моделювали аміотріазолову катаракту (Шапкина-Гуцько В. А. та ін., 1989); 4) тварини, у яких моделювали аміотріазолову катаракту на фоні  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 0,5 Гр (Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А., 2006); 5) тварини, в яких моделювали аміотріазолову катаракту на фоні  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 0,5 Гр і проводили лікування «Квінаксом»; 6) тварини, в яких моделювали аміотріазолову катаракту на фоні  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 0,5 Гр і проводили лікування «Квінаксом» і «Карсилом». Вік щурів 2–6-ї груп — 4 міс.

Опромінення експериментальних тварин проводили на базі Одеського обласного онкологічного диспансеру на гамма-терапевтичній установці АГАТ-Р № 83 (ізоотоп  $^{60}\text{Co}$ ), по 0,05 Гр кожні 72 год до досягнення сумарної дози 0,5 Гр. Тваринам відповідних експериментальних груп інстилювали «Квінакс» по одній краплі тричі на добу протягом 28 днів. «Карсил» вводили ентерально, з розрахунку 20 мг/кг маси тіла на добу (відповідно до існуючих рекомендацій (Стефанов О. В. та ін., 2001)), щодня, протягом 28 днів. Оцінку стану кришталиків у всіх групах проводили методом біомікроскопії на 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му добу спостереження. В ті ж терміни частину тварин виводили з експерименту для вивчення ТДС СК і кришталика. У тварин після декапітації (Артишевский А. А. та ін., 1999) брали кров і одержували сироватку, виконували енуклеацію, видаляли кришталик і готували з нього гомогенат.

*Клінічна характеристика груп хворих.* Під спостереженням знаходилося 130 хворих на вікову катаракту віком від 45 до 80 років, без супутньої офтальмологічної та гострої або в стадії загострення хронічної соматичної патології, що знаходилися на лікуванні в Одеському лікувально-діагностичному центрі мікрохірургії ока, і 15 здорових людей без ознак вікової катаракти.

Тридцяти хворим (30 очей) з незрілою та зрілою віковою катарактою проведена екстракапсулярна екстракція катаракти з імплантацією задньокамерної інтраокулярної лінзи. У даних хворих вивчали взаємозв'язок ТДС СК, камерної вологи і кришталика, а також залежність швидкості зниження гостроти зору внаслідок вікової катаракти від наявності в СК Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп. Вивчення динаміки зниження гостроти зору в процесі прогресування катаракти проводили на підставі ретроспективного аналізу даних амбулаторних обстежень у передопераційному періоді. Відповідно до мети і задач дослідження прооперованих хворих розділили на дві однакові групи: 1) хворі, в яких у СК не виявили Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп; 2) хворі, в яких виявили Ag<sup>+</sup>-чутливі вільні небілкові SH-групи в СК. За віком, статтю хворих, а також за наявністю різних клінічних форм вікової катаракти групи були ідентичні.

Для розробки методу об'єктивного визначення ступеня помутніння кришталика за допомогою програмного забезпечення «ВидеоТест-Мастер» визначали оптичну щільність кришталика у здорових людей (30 очей), а також у хворих на вікову катаракту перед оперативним втручанням (30 очей), а також у цих же хворих на парних очах (30 очей). Отримані дані зіставляли з показниками гостроти зору. Для оцінки зв'язку між гостротою зору й оптичною щільністю кришталика використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

У 100 хворих (100 очей) із початковою стадією вікової катаракти вивчали темпи прогресування захворювання на фоні двох різних методів консервативного лікування, при різному стані ТДС СК. У першому випадку призначали очні краплі «Квінакс» згідно з існуючими рекомендаціями (Даниличев В. Ф., 1996). У другому випадку призначали комплексне консервативне лікування препаратами «Квінакс» і «Карсил» згідно з розробленим нами методом (Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А., 2005). «Квінакс» призначали по 2 краплі 3 рази на день, щодня; «Карсил» — по 1 драже 3 рази на день, щодня, протягом 1 міс, кожні 6 міс. Обстеження хворих проводили до лікування, через 6, 12 і 18 міс після початку лікування.

Відповідно до мети і задач дослідження хворих розподілили на 5 однакових груп: 1) хворі, яким призначали «Квінакс» і в яких упродовж усього періоду спостереження не виявили Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп у СК; 2) хворі, яким призначали «Квінакс» і в яких у процесі спостереження постійно виявлялися Ag<sup>+</sup>-чутливі вільні небілкові SH-групи в СК; 3) хворі, яким призначали «Квінакс» і «Карсил» і в яких протягом усього терміну спостереження не виявили Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп у СК; 4) хворі, яким призначали «Квінакс» і «Карсил» і в яких початково виявляли Ag<sup>+</sup>-чутливі вільні небілкові SH-групи в СК, проте в процесі



проведеного лікування вони зникали; 5) хворі, яким призначали «Квінакс» і «Карсил» і в яких постійно виявлялися  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи в СК.

*Методи клінічних досліджень.* Хворим на вікову катаракту проводили стандартне офтальмологічне обстеження, яке включало візометрію, периметрію, тонометрію; біомікроскопію; офтальмоскопію, електрофізіологічні дослідження (пори́г електричної чутливості за фосфеном, критична частота злиття миготінь), ультразвукове дослідження А і В-методом. Прогресування вікової катаракти оцінювали за змінами показників гостроти зору в динаміці, даними біомікроскопії кришталиків з обов'язковим медикаментозним мідріазом; динамікою змін показників оптичної щільності кришталиків за розробленою нами методикою (Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А., 2006). *Біофізичні методи досліджень.* Методом зворотного амперометричного титрування визначали вміст білкових SH- і SS-груп і обчислювали їх співвідношення (Соколовський В. В., 1996; Соколовський В. В. і ін., 1977; Годлевський Л. С. і ін., 1997; Костюшов В. В., 1998),  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп (Костюшов В. В., 1998) у СК, гомогенатах кришталиків і камерній волозі хворих, СК донорів та СК і кришталиках дослідних щурів. *Статистичні методи досліджень.* Одержані результати піддавали статистичній обробці з використанням пакета програм «Statistica v. 5,5». Для аналізу використовували t-критерій для незалежних виборок, дисперсійний аналіз, критерій Ньюмена — Кейлса, коефіцієнт кореляції Пірсона (Гланц З., 1998).

**Основні результати дослідження.** В результаті проведених досліджень встановлено, що в СК 18-місячних щурів, порівняно з 4-місячними, зменшувався вміст білкових SH-груп на 9,6 %, зростав вміст SS-груп на 15 %, що спричиняло зниження їх співвідношення на 21,5 %; зростала концентрація  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп на 15,5 %. У кришталиках 18-місячних щурів (порівняно з 4-місячними) зниження редокс-потенціалу на 25,3 % відбувалося переважно за рахунок зменшення вмісту білкових SH-груп на 31,1 %. Привертає увагу поява в гомогенатах кришталика 18-місячних щурів  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп, тимчасом як у тварин 4- та 12-місячного віку вони відсутні. Виявлені нами зміни в ТДС СК свідчать про переважання окислювальних процесів над відновними. Зміни ТДС кришталика вказують на зменшення кількості відновлених функціональних сірковмісних груп, які знаходяться в  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ -кристалінах, тобто створюються умови для розвитку катаракти, хоча біомікроскопічно в інтактних 18-місячних щурів нами не виявлено ознак помутніння кришталика.

Надалі нами досліджувався стан ТДС у щурів в умовах впливу іонізуючого випромінювання в малих дозах. У результаті проведених досліджень встановлено, що у СК з 14-ї до 28-ї доби  $\gamma$ -опромінювання спостерігалось зниження редокс-потенціалу до відмітки 88,1 % від показників

інтактних щурів (тут і далі групу порівняння утворювали 4-місячні щури), зростання вмісту  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп на 28,5 %.

На особливу увагу заслуговують зміни в ТДС кришталіків  $\gamma$ -опромінених щурів. До 14-ї доби опромінювання зниження редокс-потенціалу відбувалося переважно за рахунок збільшення вмісту SS-груп, а з 21-ї доби — за рахунок зменшення вмісту в кришталіку білкових SH-груп. Зрештою на 28-му добу опромінювання кришталік містив на 38,1 % менше білкових SH-груп, а редокс-потенціал знижувався на 18,1 % порівняно з інтактними щурами. Паралельно з цим у кришталіку з'являлися і збільшувалися у кількості  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи, тобто тривале опромінення щурів у малих дозах ініціює зсуви в ТДС кришталіка, ідентичні віковим. Біомікроскопічно в  $\gamma$ -опромінених тварин не виявлено ознак катаракти.

При моделюванні аміотріазолової катаракти у СК дослідних щурів за 28 діб експерименту відбувалося зменшення SH/SS-співвідношення на 26 % та збільшення вмісту  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп на 85,6 %, порівняно з інтактними тваринами. Виявлені зсуви в ТДС СК пояснюються дією надмірної кількості перекису водню, який недостатньо ефективно метаболізується за умов блокування активності каталази. В кришталіку зменшення вмісту білкових SH-груп на 21,6 % і зниження редокс-потенціалу на 20,1 % були виявлені вже на 7-му добу затруєння аміотріазолом, що супроводжувалося появою  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп, вміст яких зростав у період з 7-ї до 28-ї доби експерименту майже в 4,5 рази.

Окислювальна модифікація білків кришталіка призводила до їх помутніння і розвитку експериментальної катаракти, перші ознаки якої: початкова офускація кришталіків у всіх шарах, поява поодиноких помутнінь (переважно в кортикальній зоні) — були виявлені на 21-шу добу затруєння щурів аміотріазолом. Надалі, при прогресуванні катаракти, помутніння формувалися переважно в кортикальних шарах, що може свідчити про збереження функції епітелію кришталіка.

Для відтворення катаракти, максимально наближеної до сучасних соціальних та екологічних умов, нами змодельовано аміотріазолову катаракту на фоні  $\gamma$ -опромінення в малих дозах. При цьому нами спостерігалися зміни в ТДС СК і кришталіків, ідентичні за спрямованістю таким, як при ізольованому впливі аміотріазолу, але більш виражені кількісно, що свідчило про сумачію ефектів аміотріазолу та  $\gamma$ -опромінення. Особливістю змін ТДС кришталіка при поєднаній дії аміотріазолу та  $\gamma$ -опромінення стала поява  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп уже на 7-му добу експерименту. На 14-ту добу їх вміст перевищував показники щурів з аміотріазоловою катарактою втрічі, на 21-шу добу — на 70,7 %, на 28-му — на 51,7 %.

При біомікроскопічному дослідженні щурів, у яких моделювали аміотріазолову катаракту на фоні  $\gamma$ -опромінення, поодинокі помутніння в кортикальних шарах кришталика виявлені на 14-ту добу експерименту, тобто раніше, ніж у щурів з аміотріазоловою катарактою. На нашу думку, це пояснюється більш інтенсивним зменшенням вмісту білкових SH-груп і, як наслідок, денатураційними змінами білків. На користь останнього припущення свідчить поява в кришталику  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп уже на 7-му добу експерименту. На 21-шу добу експерименту до початкового кортикального помутніння приєднувалися субкапсулярні, розташовані ближче до екватора; з'являлися поодинокі вакуолі в речовині кришталика. Нарешті, на 28-му добу виявлено помутніння світло-сірого кольору в усіх шарах кришталика, тобто при моделюванні аміотріазолової катаракти на фоні  $\gamma$ -опромінення, на відміну від аміотріазолової, помутніння кришталиків були кортикальними та субкапсулярними, а в патологічному процесі були задіяні як речовина кришталика (ефект аміотріазолу), так і епітелій задньої капсули (ефект опромінення).

Таким чином, існування зв'язку між ТДС СК і кришталика, залежність змін у кришталику від змін у СК, сумація ефектів аміотріазолу та  $\gamma$ -опромінення зумовлюють необхідність розробки методів профілактики і лікування катаракти, спрямованих як на місцеві в кришталику, так і на системні, в усьому організмі, механізми виникнення і прогресування катаракти.

В результаті проведених досліджень встановлено, що комбінація препаратів «Квінакс» і «Карсил» ефективніше протидіє помутнінню кришталика при моделюванні аміотріазолової катаракти на фоні  $\gamma$ -опромінення. За умов такого лікування перші помутніння виявлені на 28-му добу експерименту. Причому їх інтенсивність при біомікроскопічному дослідженні була меншою, ніж у разі моделювання катаракти без призначення профілактичних засобів (на 14-ту добу експерименту) і при моделюванні катаракти з призначенням «Квінаксу» (на 21-шу добу). Крім цього, збільшення вмісту  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп на 15,5 %, порівняно з інтактними тваринами, у СК і їх поява в кришталику відбувалися лише на 21-шу добу експерименту (рис. 1). У цей же термін у кришталику виявлено зменшення вмісту білкових SH-груп на 11,1 %, порівняно з інтактними щурами.

Що стосується щурів, які при моделюванні аміотріазолової катаракти на фоні  $\gamma$ -опромінення отримували тільки «Квінакс», то у них перші помутніння кришталика з'являлися на 21-шу добу експерименту. Вміст  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у СК зростав значно інтенсивніше, ніж у тварин, які отримували «Квінакс» і «Карсил» (див. рис. 1), і в результаті на 28-му добу експерименту їх було на 27,4 % більше, ніж у останніх.

У кришталику щурів, яких лікували тільки «Квінаксом»,  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи з'являлися вже на 7-му добу моделювання катаракти, а на 28-му їх було більше на 52 %, ніж у

тварин, які отримували «Квінакс» і «Карсил», до того ж у них виявлено значне зменшення вмісту білкових SH-груп. Слід зазначити, що застосування «Квінаксу» не впливало на стан ТДС СК. Цим може пояснюватися обмеження можливостей «Квінаксу» ефективно протидіяти негативному впливові сумісної дії амінотріазолу та  $\gamma$ -опромінення на кришталик.

У сукупності наведені дані свідчать про взаємозв'язок ТДС СК і кришталика, про те, що за показниками ТДС СК можна судити про стан ТДС кришталика, про ефективність запропонованої нами комбінації препаратів «Квінакс» і «Карсил» для профілактики експериментальної катаракти. Враховуючи взаємозв'язок ТДС СК і кришталика, властивості «Квінаксу» і «Карсилу», ефективність даної комбінації препаратів пояснюється тим, що «Квінакс», захищаючи SH-групи білків кришталика від окислення, створює резерв часу для розвитку ефектів «Карсилу» і підключення захисних систем на рівні всього організму до захисту білків кришталика від ушкодження.

Рис. 1. Вміст  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у сироватці крові (а) та кришталику (б) щурів при моделюванні катаракти:

□ — без лікування; ■ — лікування «Квінаксом»; ▨ — лікування «Квінаксом» і «Карсилом»

Виявлені під час експерименту закономірності змін ТДС СК і кришталиків в процесі катарактогенезу знаходять своє підтвердження і в клінічній частині роботи. Так, у прооперованих з приводу вікової катаракти хворих, у яких в СК визначалися  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи (порівняно з пацієнтами, в яких вони не виявлені), редокс-потенціал був нижчим у СК на 15,5 %, камерній волозі — на 19,1 %, кришталику — на 38,6 %, до того ж у кришталику містилося на 51 % більше  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп. У хворих з  $Ag^+$ -чутливими вільними небілковими SH-групами в СК (порівняно з хворими, в яких вони не визначалися) швидкість зниження гостроти зору внаслідок прогресування катаракти була на 52,3 % вищою. Слід зазначити, що в донорів у СК нами не виявлено  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп.

Таким чином, стан ТДС СК, камерної вологи і кришталика взаємопов'язані, і про швидкість прогресування катаракти можна судити за показниками ТДС СК, зокрема за наявністю або відсутністю  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у СК. Проте стан ТДС СК динамічний і остаточно твердити про інформативність одержаних результатів можна було б, перевіривши його зміни в динаміці катарактогенезу.

Встановлено також, що у здорових людей без помутніння кришталика, за даними біомікроскопії, і гостротою зору 1,0 оптична щільність кришталика, яку визначили за допомогою програмного забезпечення «ВидеоТест-Мастер», у середньому становила  $(1,72 \pm 0,007)$  ум. од. У хворих на вікову катаракту, на різних її стадіях, зниження гостроти зору супроводжувалося

збільшенням оптичної щільності кришталика. В результаті проведеного аналізу нами встановлено, що  $r = -0,99$ , при цьому кореляція статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Надалі ми дослідили і співвіднесли динаміку зрушень у ТДС СК зі змінами гостроти зору і оптичної щільності кришталіків у хворих, яким призначали «Квінакс». У результаті проведених досліджень у хворих, у яких протягом усього періоду спостереження у СК не виявлялись  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи, у перші 6 міс спостереження не виявлено істотних зрушень у білковій ланці ТДС. Надалі з 12-го до 18-го місяця спостереження редокс-потенціал білків СК зменшувався, порівняно з вихідними даними, переважно за рахунок збільшення вмісту SS-груп, що свідчить про переважання окислювальних процесів над відновними.

На початку спостереження гострота зору в цій групі становила  $0,73 \pm 0,014$  і в перші 6 міс спостереження майже не знижувалася (рис. 2). Але через 12 міс спостереження нами виявлено зниження гостроти зору на 8,2 %, через 18 міс — на 15,1 %, що супроводжувалося збільшенням оптичної щільності кришталика. Біомікроскопічно в перші 6 міс спостереження клінічних ознак прогресування помутніння кришталіків не виявлено. Але з 6-го до 18-го місяця спостереження інтенсивність помутніння зростала і супроводжувалася появою субкапсулярних вакуолей. У деяких випадках формувалися радіально розташовані списоподібні помутніння, в глибоких шарах кори, концентрично екватору. Наприкінці спостереження помутніння кришталіків були ще більш інтенсивними і зводилися до помутніння водяних щілин кори, ущільнення ядер кришталіків, збільшення кількості субкапсулярних вакуолей. На 18-й місяць спостереження у хворих даної групи переважали змішані та кортикальні помутніння. Отже, за 18 міс спостереження гострота зору знизилася на  $0,11 \pm 0,005$ , оптична щільність кришталика збільшилася на  $(0,1 \pm 0,004)$  ум. од.

Таким чином, ознаки помутніння кришталика з'явилися на фоні відсутності  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у СК і нормального редокс-потенціалу. Надалі зниження гостроти зору і збільшення оптичної щільності кришталика супроводжувалися зсувом рівноваги в ТДС у бік переважання окислених продуктів. Слід зазначити, що із поглибленням змін у ТДС організму ефективність застосування «Квінаксу» знижувалась. У сукупності вищенаведене підтверджує положення про багатофакторність етіологічних і патогенетичних механізмів розвитку катаракти, а також недостатню ефективність препаратів, які впливають тільки на місцеві, в кришталику, механізми катарактогенезу.

Рис. 2. Динаміка гостроти зору у хворих на вікову катаракту, сироватка крові яких містила (а) та не містила (б)  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп:

□ — лікування «Квінаксом»; ■ — лікування «Квінаксом» і «Карсиллом»

Наведене припущення підтверджується даними, одержаними під час спостереження за хворими з віковою катарактою, в яких у СК наявні  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи. У цих хворих застосування «Квінаксу» протягом 6 міс стримувало зниження гостроти зору та збільшення оптичної щільності кришталика, що узгоджується з механізмом дії «Квінаксу», який полягає в зв'язуванні з SH-групами білків кришталика і запобіганні їх окисленню, зокрема квіноїдною субстанцією. Проте в період з 12-го до 18-го місяця спостереження гострота зору падала майже вдвічі інтенсивніше, ніж за попередній рік. Отже, за 18 міс спостереження у хворих цієї групи гострота зору знизилася на  $0,27 \pm 0,016$ , оптична щільність кришталика збільшилася на  $(0,28 \pm 0,02)$  ум. од., тобто «Квінакс» не запобігає негативному впливові на білки кришталика, пов'язаному зі зміною стану ТДС організму.

Виходячи з вищевикладеного, показовими є зміни білкової ланки ТДС СК. Так, за 18 міс спостереження у цих хворих редокс-потенціал знижувався на 19,8 %, що свідчить, по-перше, про окислювальні модифікації білків СК, по-друге, про зниження неспецифічної резистентності організму. Слід зазначити, що у хворих даної групи вміст  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у СК поступово збільшувався і перевищував їх вміст при першому обстеженні в 1,4 і 1,8 разу через 12 і 18 міс відповідно.

Біомікроскопічно це супроводжувалося вираженими кортикальними помутніннями, що може свідчити про формування помутніння за рахунок денатураційних змін білків кришталикових волокон, у першу чергу кристалінів. Поява ж субкапсулярних помутнінь свідчить про ушкодження епітелію капсули кришталика. Можливо, прискорення темпів прогресування катаракти в період з 12-го до 18-го місяця спостереження відбувається за рахунок приєднання ушкодження епітелію капсули кришталика, тоді зрозумілим стає зниження ефективності «Квінаксу» і необхідність вживання препаратів, здатних відновлювати функцію епітеліальних клітин. Застосування «Квінаксу» і «Карсилу» дозволяло уникнути негативних змін у ТДС СК, що сприятливо відобразилося і на динаміці зміни зорових функцій (див. рис. 2).

У хворих, у яких у СК відсутні  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи, вживання «Квінаксу» і «Карсилу» приводило до збільшення редокс-потенціалу білкових молекул СК на 7,7 % протягом 18 міс спостереження, що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності організму. Останнє, враховуючи значення загального стану організму для розвитку катаракти, сприяло майже вдвічі повільнішому зниженню гостроти зору та збільшенню оптичної щільності кришталика, ніж у групі хворих, які отримували лише «Квінакс». Біомікроскопічно у хворих цієї групи виявлені мінімальні, порівняно з іншими групами, зміни кришталика, до того ж були відсутні субкапсулярні помутніння.

Застосування «Карсилу» у хворих з наявністю  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп виправдано його гепатопротекторними й антиоксидантними властивостями, завдяки яким можуть бути усунені умови, що сприяють денатураційним змінам білків. Останнє підтверджувалося поступовим збільшенням редокс-потенціалу білків СК, що може бути результатом індукованого «Карсилом» посилення синтезу в печінці глутатіону. Причому в цих хворих поступово із СК зникали  $Ag^+$ -чутливі вільні небілкові SH-групи.

Зміни в СК таких хворих знаходили своє відображення і в динаміці зміни зорових функцій. У таких хворих за 18 міс спостереження гострота зору знизилася на  $0,17 \pm 0,016$ , оптична щільність збільшилася на  $(0,16 \pm 0,015)$  ум. од., тобто катаракта прогресувала більш інтенсивно, ніж у хворих без  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у СК, які лікувалися «Квінаксом» і «Карсилом», але менш інтенсивно, ніж у хворих з  $Ag^+$ -чутливими вільними небілковими SH-групами на фоні монотерапії «Квінаксом». При біомікроскопічному дослідженні у хворих цієї групи виявлені як кортикальні, так і субкапсулярні помутніння, проте на фоні застосування «Квінаксу» і «Карсилу» швидкість їх прогресування зменшувалася, що свідчить на користь нашого припущення про залежність збереження функції епітелію кришталика від стану ТДС організму.

Нарешті під спостереженням знаходилися хворі, в яких включення в консервативну терапію «Карсилу» не спричинювало зникнення  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп із СК. У таких хворих за 18 міс гострота зору знижувалася на  $0,2 \pm 0,017$ , оптична щільність кришталика збільшувалася на  $(0,19 \pm 0,015)$  ум. од., тобто швидкість прогресування вікової катаракти була майже такою, як і в попередній групі ( $p > 0,05$ ), але нижчою, ніж у хворих із  $Ag^+$ -чутливими вільними небілковими SH-групами в СК на фоні монотерапії «Квінаксом» ( $p < 0,05$ ). Все це свідчить, по-перше, що вікова катаракта є багатофакторним захворюванням, у розвитку якого має значення не тільки стан ТДС, а по-друге, підтверджує порівняно більшу ефективність консервативного лікування вікової катаракти з використанням «Квінаксу» і «Карсилу».

Таким чином, проведені дослідження й аналіз отриманих даних дозволили зробити висновки про значення стану ТДС СК для розвитку і прогресування вікової катаракти і розробити, на підставі цього, метод її консервативного лікування.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено нове рішення проблеми профілактики прогресування і консервативного лікування вікової катаракти шляхом вивчення ролі ТДС організму в процесі катарактогенезу та виявлення залежності характеру її прогресування від наявності  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у СК. Одержані результати дослідження стали основою розробки нових методів

прогнозування швидкості прогресування вікової катаракти і патогенетично спрямованого її медикаментозного лікування.

1. Експериментальні дослідження показали, що в інтактних тварин (щурів) вікові зміни ТДС кришталика та СК ідентичні, вони полягають у зменшенні, з віком, редокс-потенціалу білків кришталика (на 25,3 %) і СК (на 21,5 %), збільшенні кількості Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп у СК (на 15,5 %) і появі їх у кришталику на вісімнадцятому місяці життя ( $p < 0,05$ ).

2. Вперше встановлено, що загальне фракціоноване  $\gamma$ -опромінення щурів сумарною дозою 0,5 Гр ініціює ідентичні віковим зміни в ТДС кришталика і СК, не спричинюючи помутніння кришталика; а також прискорює розвиток аміотріазолової катаракти за рахунок зниження тіол-дисульфідного співвідношення в кришталику (на 12,2 %) і збільшення кількості Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп (на 51,7 %), порівняно з моделлю аміотріазолової катаракти ( $p < 0,05$ ).

3. Проведені дослідження показали, що вживання комбінації препаратів «Квінакс» і «Карсил» уповільнює розвиток експериментального помутніння кришталика (при моделюванні аміотріазолової катаракти на фоні  $\gamma$ -опромінення) на термін до семи діб, порівняно з монотерапією «Квінаксом», що зумовлено більшим редокс-потенціалом білків СК (на 16,2 %) і кришталика (на 19,5 %) на момент завершення експерименту ( $p < 0,05$ ).

4. Клінічними дослідженнями доведено взаємозв'язок змін ТДС СК, камерної вологи і кришталика у пацієнтів з віковою катарактою: за наявності в СК Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп у хворих було відзначено більш низьке тіол-дисульфідне співвідношення в камерній волозі (на 19,1 %), у кришталику (на 38,6 %), а також вищий вміст у кришталику Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп (на 51,4 %), порівняно з хворими, в яких ці групи в СК не визначалися ( $p < 0,05$ ).

5. Розроблено спосіб визначення оптичної щільності кришталика шляхом аналізу фотонегативів, одержаних при фотографуванні в прохідному світлі, з використанням програмного забезпечення «ВидеоТест-Мастер». Показники оптичної щільності кришталика, одержані розробленим методом, корелювали з показниками гостроти зору (коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r = -0,99$  ( $p < 0,05$ )).

6. Вперше встановлено, що присутність у хворих у СК Ag<sup>+</sup>-чутливих вільних небілкових SH-груп сприяє більш швидкому прогресуванню вікової катаракти, що підтверджується більш вираженим зниженням гостроти зору (на  $0,27 \pm 0,016$ ) і збільшенням оптичної щільності кришталика (на  $0,28 \pm 0,02$ ) ум. од. за 18 міс спостереження. За відсутності цих груп у СК гострота зору знижувалася на  $0,11 \pm 0,005$ , оптична щільність збільшувалася на  $0,1 \pm 0,004$  ум. од. за такий же період спостереження ( $p < 0,05$ ).



7. Доведено, що комбінація препаратів «Квінакс» і «Карсил» ефективніше, ніж монотерапія «Квінаксом», уповільнює зниження гостроти зору (на 21,1 %) і збільшення оптичної щільності кришталика (на 26,3 %) у хворих на вікову катаракту за рахунок збільшення тіол-дисульфідного співвідношення СК (на 13,5 %) і зменшення кількості  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових SH-груп у СК ( $p < 0,05$ ).

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ульянова Н. А., Венгер Г. Е., Напханюк В. К. Возможности определения оптической плотности хрусталика при помощи программного обеспечения «ВидеоТест-Мастер» // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — Вип. 13, кн. 4. — К., 2004. — С. 160-163.

2. Ульянова Н. А., Венгер Г. Е. Проблемы офтальмологии с позиций материалистической диалектики и синергетики // Інтегративна антропологія. — 2004. — № 2. — С. 54-59.

3. Ульянова Н. А., Костюшов В. В., Венгер Г. Ю. Вікові зміни тіол-дисульфідної системи сироватки крові і кришталика щурів // Вісник проблем біології та медицини. — 2005. — № 4. — С. 122-124.

4. Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А. Результаты комплексного консервативного лікування хворих на вікову катаракту // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1. — С. 52-54.

5. Ульянова Н. А. Дослідження ефективності комплексного консервативного лікування катаракти при її експериментальному відтворенні // Інтегративна антропологія. — 2005. — № 1-2. — С. 25-27.

6. Ульянова Н. А., Венгер Г. Е. Скорость прогрессирования возрастной катаракты в зависимости от наличия  $Ag^+$ -чувствительных свободных небелковых сульфгидрильных групп в сыворотке крови // Офтальмол. журнал. — 2006. — № 1. — С. 36-39.

7. Патент 6765 UA, A61K35/00 A61F9/00. Спосіб консервативного лікування вікової катаракти / Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А. — № 20041109392. Заявл. 15.11.2004. Опубл. 16.05.2005. Бюл. № 5.

8. 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.

9. Патент 12767 UA, E02B15/04 A61B10/00. Спосіб визначення оптичної щільності кришталика / Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А. — № u200511339. Заявл. 30.11.2005. Опубл. 15.02.2006. Бюл. № 2.

10. Напханюк В. К., Ульянова Н. А. Стан тіол-дисульфідної системи кришталика і сироватки крові щурів за умов тривалого  $\gamma$ -опромінення у малих дозах // III симпозиум з катарактальної та рефракційної хірургії: Тези. — К.: Макрос, 2003. — С. 79-80.
11. Ульянова Н. А. Визначення оптичної щільності кришталика у хворих на катаракту // «Вчені майбутнього»: Тези доповідей міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. — С. 137.
12. Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А. Сучасні особливості перебігу і лікування вікової катаракти // Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання геріатричної хірургії». — Тернопіль, 2004. — С. 58-59.
13. Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А. Особливості динаміки досліджень катарактогенезу у сучасній офтальмології // Матеріали III міжнар. наук.-практичної конф. «Динаміка наукових досліджень 2004». — Том 58. Клінічна медицина. — Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. — С. 4-5.
14. Ульянова Н. А. Профілактика помутніння кришталика при експериментальній катаракті // Матеріали конф. «Біофізичні стандарти у медицині». — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. — С. 31-32.
15. Ульянова Н. А. Ефективність комплексного консервативного лікування хворих на вікову катаракту // «Вчені майбутнього»: Тези доповідей міжнар. наук.-практ. конфер. молодих вчених. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. — С. 157.

## АНОТАЦІЯ

**Ульянова Н. А. Стан тіол-дисульфідної системи кришталика, камерної вологи та сироватки крові при катарактогенезі (клініко-експериментальне дослідження).** — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18. — офтальмологія. — Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ, 2006.

У результаті експериментальних досліджень встановлено, що вікові зміни тіол-дисульфідної системи однакові за напрямком у сироватці крові (СК) і кришталику інтактних щурів. Загальне фракціоноване  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою 0,5 Гр спричинює ідентичні віковим зрушення у тіол-дисульфідній системі СК і кришталиків, прискорює розвиток амінотріазолової катаракти; на підставі цього розроблено новий спосіб моделювання експериментальної катаракти.

Клінічні дослідження довели, що зміни тіол-дисульфідної системи СК, камерної вологи та кришталика взаємопов'язані. Вперше встановлено, що у хворих із наявністю  $Ag^+$ -чутливих вільних небілкових сульфгідрильних груп у СК вікова катаракта прогресує швидше. Розроблено новий метод консервативного лікування вікової катаракти комбінацією препаратів «Квінакс» і

«Карсил», що більш ефективно зменшує швидкість прогресування катаракти, ніж монотерапія «Квінаксом», як у клінічних умовах, так і при моделюванні катаракти.

**Ключові слова:** вікова катаракта, тиол-дисульфідна система, кришталик, камерна волога, сироватка крові, «Квінакс», «Карсил».

## АННОТАЦІЯ

**Ульянова Н. А. Состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика, камерной влаги и сыворотки крови при катарактогенезе (клинико-экспериментальное исследование). — Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18. — офтальмология. — Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, Киев, 2006.

В экспериментальной части работы исследованы возрастные изменения тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови интактных крыс; изучены изменения тиол-дисульфидной системы хрусталика и сыворотки крови под влиянием  $\gamma$ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр, в динамике моделирования аминотриазоловой катаракты, а также аминотриазоловой катаракты на фоне  $\gamma$ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр. Исследована эффективность комбинации препаратов «Квинакс» и «Карсил» для профилактики помутнений хрусталика при моделировании катаракты.

Установлено, что фракционированное  $\gamma$ -облучение в суммарной дозе 0,5 Гр вызывает изменения тиол-дисульфидной системы сыворотки крови и хрусталика, аналогичные по направленности возрастным. Они заключаются в уменьшении редокс-потенциала белковых молекул, увеличении количества  $Ag^+$ -чувствительных свободных небелковых SH-групп в сыворотке крови и появлении их в хрусталике. При моделировании аминотриазоловой катаракты на фоне  $\gamma$ -облучения в суммарной дозе 0,5 Гр выявлено увеличение скорости прогрессирования помутнений хрусталика. При этом в хрусталике  $Ag^+$ -чувствительные свободные небелковые SH-группы появлялись раньше, а их количество увеличивалось значительно, чем при моделировании аминотриазоловой катаракты. Применение комбинации препаратов «Квинакс» и «Карсил» замедляет развитие экспериментальной катаракты более эффективно, чем монотерапия «Квинаксом», в основе чего лежит поддержание тиол-дисульфидного соотношения сыворотки крови и хрусталика на более высоком уровне.

В клинической части работы изучено состояние тиол-дисульфидной системы в катарактально измененном хрусталике, камерной влаге и сыворотке крови у прооперированных по поводу возрастной катаракты больных. Изучена динамика снижения остроты зрения и увеличения оптической плотности хрусталика у больных возрастной катарактой с разным состоянием тиол-

дисульфидной системы сыворотки крови. Установлено, что изменения тиол-дисульфидной системы сыворотки крови, камерной влаги и хрусталика взаимосвязаны. У доноров в сыворотке крови отсутствовали  $Ag^+$ -чувствительные свободные небелковые SH-группы. У больных возрастной катарактой наличие в сыворотке крови  $Ag^+$ -чувствительных свободных небелковых SH-групп сопровождалось большей скоростью прогрессирования помутнений хрусталика, снижением остроты зрения, увеличением оптической плотности хрусталика, чем у больных, в сыворотке крови которых эти группы не определялись.

У больных начальной возрастной катарактой, у которых в сыворотке крови отсутствовали  $Ag^+$ -чувствительные свободные небелковые SH-группы за 18 мес наблюдения острота зрения снизилась на  $0,11 \pm 0,005$ , оптическая плотность хрусталика увеличилась на  $(0,1 \pm 0,004)$  усл. ед. Применение «Квинакса» позволяло эффективно тормозить прогрессирование катаракты в первые 12 мес наблюдения. Если у больных возрастной катарактой в сыворотке крови определялись  $Ag^+$ -чувствительные свободные небелковые SH-группы, то на фоне применения «Квинакса» снижение остроты зрения составило  $0,27 \pm 0,016$ , увеличение оптической плотности хрусталика  $(0,28 \pm 0,02)$  усл. ед. за 18 мес наблюдения.

Применение препаратов «Квинакс» и «Карсил» более эффективно противодействовало прогрессированию возрастной катаракты, чем монотерапия «Квинаксом». У больных, у которых в сыворотке крови не определялись  $Ag^+$ -чувствительные свободные небелковые SH-группы на фоне применения предложенной нами комбинации, острота зрения снижалась на  $0,06 \pm 0,017$ . У части больных возрастной катарактой на фоне применения «Квинакса» и «Карсила» переставали определяться в сыворотке крови  $Ag^+$ -чувствительные свободные небелковые SH-группы, при этом зрение снижалось на  $0,17 \pm 0,016$ , оптическая плотность хрусталика увеличивалась на  $(0,16 \pm 0,015)$  усл. ед. за 18 мес наблюдения. Если лечение не сопровождалось исчезновением из сыворотки крови этих групп, то снижение остроты зрения составляло  $0,2 \pm 0,017$ , а увеличение оптической плотности хрусталика  $(0,19 \pm 0,015)$  усл. ед. за весь период наблюдения.

**Ключевые слова:** возрастная катаракта, тиол-дисульфидная система, хрусталик, камерная влага, сыворотка крови, «Квинакс», «Карсил».

## SUMMARY

**Ulyanova N. A. The state of thiol-disulfid system of lens, aqueous humor and blood serum in cataractogenesis (clinical and experimental research).** — Manuscript.

Thesis for a candidate scientific degree by speciality 14.01.18. — ophthalmology. — The National Medical Academy of postgradual education named after P. L. Shupik, Kiev 2006.

As a result of experimental researches it is established that age-specific changes of the thiol-disulfid system are identical in blood serum and in lens of intact rats. The total fractional  $\gamma$ -irradiation in a dose of 0,5 Gy causes identical with age-specific changes in the thiol-disulfid system of blood serum and lens; it causes increasing development of aminotriazol cataract. It is proposed a new method of design of experimental cataract.

As a result of clinical researches it is established, that changes of the thiol-disulfid system of blood serum, aqueous humor and lens are associated. For the first time it is established that the senile cataract develops quickly at patients with the presence of the Ag<sup>+</sup>-sensitive free nonprotein sulfhydryl groups in blood serum. The carried out researches have allowed to develop a new method of conservative medical treatment of senile cataract by combination of the «Quinax» and «Carsil», which more effectively diminishes speed of cataract progressing, than the monotherapy by «Quinax» in clinical and experimental terms.

**Key words:** senile cataract, thiol-disulfid system, lens, aqueous humor, blood serum, «Quinax».

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СК — сироватка крові

ТДС — тіол-дисульфідна система

SH-групи — сульфгідрильні групи

SS-групи — дисульфідні групи

Підписано до друку 16.10.2006. Формат 60×84/16.

Папір письмовий. Друк різнографічний. Обл.-вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 904.

Одеський державний медичний університет

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.