

Експериментальні дослідження

УДК 617.741-004.1-06:617.713-002-022.7

Кореляція між показниками стану прооксидантно-антиоксидантної системи в кришталиках, камерній волозі та слізній рідині і ступенем помутніння кришталика при катаракті та супутньому бактеріальному кератиті (експериментальне дослідження)

Усов В. Я.¹, д-р мед. наук, професор; Тарік Абоу Тарбоуш², аспірант;
Коломійчук С. Г.², наук. співроб.

¹ Чорноморський національний університет імені Петра Могили Миколаїв (Україна)

² ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» Одеса (Україна)

Мета. Визначення кореляційних зв'язків між показниками стану прооксидантно-антиоксидантної системи в кришталиках, камерній волозі та слізній рідині і ступенем помутніння кришталика при катаракті та бактеріальному кератиті без та з інстиляціями метилетилпіридинол гідрохлориду (МГ) у кроликів.

Матеріал та методи. Дослідження проведені на статевозрілих 54 кроликах породи шиншилла. Бактеріальний поверхневий кератит моделювали у тварин на правому оці (I група). II група тварин з кератитом отримувала у вигляді інстиляцій МГ (5 курсів інстиляцій у праве око протягом 40 тижнів, чотири рази на день, щоденно протягом 4 тижнів з перервою на 4 тижні). Світлову катаракту у тварин (III група) моделювали тотальним опроміненням світлом високої інтенсивності дугової ртутної лампи в діапазоні від 350 до 1150 нм щоденно по 9 годин протягом 40 тижнів. У тварин IV групи моделювали світлову катаракту за тією ж схемою, які теж отримували у вигляді інстиляцій МГ у ліве та праве око протягом 40 тижнів. В іншій групі тварин на тлі моделювання світлової катаракти моделювали кератит на правому оці кроликів як вказано вище (V група). Тварини з світловою катарактою та з кератитом отримували у вигляді інстиляцій МГ (VI група) протягом 40 тижнів. Норма (VII група) – інтактні тварини. Вивчали взаємозв'язок між патологічними змінами в кришталику, активністю глутатіонпероксидази, каталази, вмістом малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК).

Результати. Встановлено, що у кроликів з кератитом, катарактою та особливо при катаракті та супутньому кератиті без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду виявлена стійка негативна кореляційна залежність між станом кришталика та активністю антиоксидантних ферментів, позитивна – з продуктами пероксидації МДА та ДК. За умов застосування МГ коефіцієнти кореляції між досліджуваними показниками суттєво не змінилися.

Висновки. Наявність кореляційних взаємозв'язків між показниками свідчить про важливу роль метаболічних порушень в формуванні структурно-функціональних змін в кришталику у тварин при запальному процесі в рогівці, а також про доцільність включення патогенетично орієнтованої метаболічної корекції МГ дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі в тканинах ока.

Ключові слова:

катаракта, кератит, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти, метилетилпіридинол гідрохлорид, кришталик, рогівка, експеримент

Вступ. Катаракта являється поширеним поліетіологічним захворюванням, яке пов'язане з помутнінням кришталика ока внаслідок дії різних екзогенних чинників, наявності супутніх хвороб та вікових дегенеративних процесів в організмі [1,2], що може призвести до погіршення зору та сліпоти. На теперішній час єдиним ефективним засобом лікування катаракти є операція її видалення, однак вона, як і раніше, несе ризик хірургічних ускладнень [1, 3-5].

Встановлено, що суттєву роль в патогенезі і прогресуванні катаракти відіграє оксидативний стрес, зумовлений дисбалансом про- та антиоксидантної системи, включаючи ферментативну (супероксиддисмутазу, глутатіонпероксидазу, каталазу) та неферментативну ланки (пероксиредоксини, селенопротеїни, тіолові сполуки тощо), що індукує деградацію та агрегацію

білків кришталика, апоптоз епітеліальних клітин кришталика та викликає інші структурні та функціональні клітинні порушення. Окрім того, в патогенезі катаракти та інших захворювань переднього та заднього відділів ока приймають участь активні форми кисню та цитотоксичні пероксиди. Розвиток таких захворювань ускладнює катарактогенез [6-10].

Патогенетичні механізми формування катаракти та запальних захворювань рогівки в експерименті та у хворих в останній час є предметом інтенсивного вивчення [2, 11-14], особливо враховуючи той факт, що спільні патогенетичні особливості як захворювань рогівки, так і катарактогенезу призводять до порушення метаболічних процесів [4, 9, 15, 16] і як наслідок погіршують прогресування помутніння кришталика та суттєво знижують гостроту зору [15,16].

Таким чином, подальше вивчення взаємозв'язку між розвитком катаракти та супутнього запального процесу в рогівці є актуальним завданням експериментальної та клінічної офтальмології.

Попередніми дослідженнями встановлено, що бактеріальний кератит у тварин сприяє прискоренню розвитку світлової катаракти, а застосування метилетилпіридинол гідрохлориду (МГ) з антиоксидантною дією підвищує стійкість кришталика до патогенного впливу світлової енергії [17,18]. Патологічні зміни в кришталиках експериментальних кролів з кератитом, катарактою та катарактою при супутньому кератиті супроводжуються підвищенням рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів) на тлі зниження активності ферментної ланки антиоксидантної системи (глутатіонпероксидази та каталази) в кришталику, камерній волозі і слізній рідині [19].

Враховуючи вищевказані експериментальні дані про патологічні зміни в кришталиках та рівень метаболічних показників в кришталику, камерній волозі і слізній рідині тварин при катаракті на тлі запального процесу в рогівці, перед нами постало завдання визначення кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками.

Мета: визначення кореляційних зв'язків між показниками стану прооксидантно-антиоксидантної системи в кришталиках, камерній волозі та слізній рідині і ступенем помутніння кришталика при катаракті та бактеріальному кератиті без та з інстиляціями метилетилпіридинол гідрохлориду у кроликів.

Матеріал та методи

Експериментально-клінічні дослідження були проведені згідно з вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986), «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України, та законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009).

Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих (середній вік 4,5 місяця) 54 кроликах породи шиншила масою 2,0–3,2 кг (середня маса 2,6 кг), яких утримували в умовах віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» при вільному доступі до води та їжі.

Бактеріальний поверхневий кератит моделювали у тварин, виключно з етичних та гуманних міркувань, тільки на правому оці (I група, n=8, 8 очей). Після епібульбарної анестезії 0,25%-ним розчином дикаїну за допомогою скребця здійснювалося розшарування рогівки з утворенням кишені діаметром 4 мм, в яку вводили 0,05 мл суспензії добової бульбарної культури стафілокока в розведенні 2 млрд мікробних тіл в 1 мл. Патогенна культура стафілокока була отримана в лабораторії мікробіології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» і виділена у хворих на гнійний виразковий кератит.

Інша група тварин з бактеріальним поверхневим кератитом отримувала у вигляді інстиляцій метилетилпіридинол гідрохлорид (II група, n=8, 8 очей). Тварини отримували всього п'ять курсів інстиляцій у праве око протягом 40 тижнів (чотири рази на день, щоденно, протягом чотирьох тижнів з перервою на чотири тижні).

Світлову катаракту у тварин, які вільно перебували в клітці (III група, n=8, 16 очей), моделювали тотальним опроміненням світлом високої інтенсивності дугової ртутної лампи в діапазоні від 350 до 1150 нм щоденно, по дев'ять годин протягом 40 тижнів.

Тварини іншої групи (IV група, n=7, 14 очей), у яких моделювали світлову катаракту за тією ж схемою, теж отримували у вигляді інстиляцій метилетилпіридинол гідрохлорид у ліве та праве око протягом 40 тижнів (всього п'ять курсів інстиляцій, щоденно, чотири рази на день протягом чотирьох тижнів з перервою на чотири тижні).

В іншій групі тварин на тлі тотального опромінення світлом високої інтенсивності дугової ртутної лампи моделювали бактеріальний поверхневий кератит на правому оці кроликів, як вказано вище (V група, n=7, 7 дослідних очей).

Тварини зі світловою катарактою та з бактеріальним поверхневим кератитом отримували у вигляді інстиляцій метилетилпіридинол гідрохлорид (VI група, n=7, 7 дослідних очей) – всього п'ять курсів інстиляцій у праве око протягом 40 тижнів (чотири рази на день, щоденно, протягом чотирьох тижнів з перервою на чотири тижні).

Норма (VII група, n=9, 18 очей) – інтактні тварини. У інтактних кролів стан переднього та заднього відділів ока відповідав нормі.

Оцінка тяжкості гнійного кератиту у кроликів здійснювалася за характером клінічного прояву процесу, який визначався методом бічного освітлення. В очі кроликів з викликаним кератитом капали 30%-ний розчин сульфацила натрію і 0,25%-ний розчин левоміце-

Таблиця 1. Розмір коефіцієнта кореляції та його інтерпретація [21].

Коефіцієнт кореляції, R	Взаємозв'язок між величинами
Від 0,90 до 1,00 (від -0,90 до -1,00)	Дуже сильна позитивна (негативна) кореляція, зв'язок практично функціональний
Від 0,70 до 0,90 (від -0,70 до -0,90)	Сильна позитивна (негативна) кореляція
Від 0,50 до 0,70 (від -0,50 до -0,70)	Середня позитивна (негативна) кореляція
Від 0,30 до 0,50 (від -0,30 до -0,50)	Слабка позитивна (негативна) кореляція
Від 0,00 до 0,30 (від 0,00 до -0,30)	Кореляція незначна
R=0	Кореляція відсутня абсолютно

тину – два рази на день до повної епітелізації рогової оболонки.

Ступінь помутніння кришталіків тварин оцінювали біомікроскопічно (від нуля до п'яти балів) з використанням щільної лампи фірми «Карл Цейс» [20].

Тварин виводили з експерименту в стані глибокого наркозу (1 мл 10%-ного розчину тіопенталу натрію на кілограм маси) методом повітряної емболії. Очі кроликів були енуклеювані на льоду при температурі 0–5° С.

В раніше опублікованих статтях [17–19] вказано, що в кришталіках, камерній волозі та слізній рідині тварин визначали активність глутатіонпероксидази (ГП), каталази (КТ) та вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК). Результати підлягали статистичному аналізу: біохімічні показники статистично обробляли з використанням параметричного

методу t-критерію Стьюдента, дані ступеню помутніння в кришталіках з використанням непараметричних методів аналізу, а саме критерію Крускала-Уоліса і Манна-Уїтні.

Новизна отриманих результатів полягає в проведенні кореляційного аналізу раніше отриманих даних, які були викладені в попередніх публікаціях [17–19]. Використовували непараметричний метод – рангову кореляцію за Спірменом (trial version). Кореляційний взаємозв'язок визначався значеннями коефіцієнта кореляції R та його інтерпретацією з урахуванням рівня вірогідності, згідно з даними, наведеними в таблиці 1 [21].

Результати

У інтактних кролів нами була встановлена слабка та середня кореляційна залежність між активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в кришталіках (для ГП та МДА R=-0,63, p<0,05; для ГП та ДК R=-0,52 p>0,05; КТ та МДА R=-0,52, p>0,05; для КТ та ДК R=-0,50, p>0,05), в камерній волозі (для ГП та МДА R=-0,58, p<0,05; для ГП та ДК R=-0,50 p>0,05; КТ та МДА R=-0,48, p>0,05; для КТ та ДК R=-0,46, p>0,05) та у слізній рідині (для ГП та МДА R=-0,53, p<0,05; для ГП та ДК R=-0,46 p>0,05; КТ та МДА R=-0,44, p>0,05; для КТ та ДК R=-0,42, p>0,05). Статистично достовірною залежністю була встановлена в кришталіку, камерній волозі та слізній рідині тільки для ГП та МДА.

В таблиці 2 представлена кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталіках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в кришталіках кроликів з кератитом та світловою катарактою без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду.

Встановлено, що між патологічними змінами в кришталіках у кроликів з світловою катарактою і про-

Таблиця 2. Кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталіках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в кришталіках кроликів з кератитом та світловою катарактою без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду

Пари кореляційних зв'язків	Кератит	Кератит + емоксипін	Світло	Світло + емоксипін
	1	2	3	4
Стан кришталіка/ГП	-0,57 (p<0,05)	-0,59 (p<0,05)	-0,78 (p<0,05)	-0,82 (p<0,05)
Стан кришталіка/КТ	-0,52 (p<0,05)	-0,53 (p<0,05)	-0,64 (p<0,05)	-0,67 (p<0,05)
Стан кришталіка/МДА	0,54 (p<0,05)	0,57 (p<0,05)	0,68 (p<0,05)	0,73 (p<0,05)
Стан кришталіка/ДК	0,42 (p>0,05)	0,41 (p>0,05)	0,53 (p<0,05)	0,54 (p<0,05)
ГП /МДА	-0,65 (p<0,05)	-0,69 (p<0,05)	-0,77 (p<0,05)	-0,80 (p<0,05)
ГП /ДК	-0,58 (p>0,05)	-0,56 (p>0,05)	-0,68 (p<0,05)	-0,65 (p<0,05)
КТ /МДА	-0,53 (p>0,05)	-0,51 (p>0,05)	-0,63 (p<0,05)	-0,62 (p<0,05)
КТ /ДК	-0,52 (p>0,05)	-0,50 (p>0,05)	-0,56 (p<0,05)	-0,54 (p<0,05)

Примітка: R – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку; ГП – глутатіонпероксидаза; КТ – каталаза; МДА – малоновий діальдегід; ДК – дієнові кон'югати.

та антиоксидантним станом тканин ока кореляційний зв'язок статистично значуще вище, ніж за умови кератиту.

Також виявлена більш висока статистично значуща середня і сильна кореляція між метаболічними показниками в кришталиках кроликів зі світловою катарактою, ніж в групі тварин з кератитом.

При застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду у кроликів з кератитом в кришталиках виявлено статистично значуще посилення середньої сили негативного кореляційного зв'язку між станом кришталика та активністю ГП і КТ, а також позитивного з МДА. Можливо відмітити, що статистично значущий негативний сильний кореляційний зв'язок встановлено тільки між ГП та МДА.

В групі тварин із світловою катарактою при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду коефіцієнт кореляції в кришталиках між ступенем помутніння кришталика, показниками ПОЛ та антиоксидантними ферментами був статистично значущим та вище, ніж при кератиті.

Нами також була досліджена кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами в кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в кришталиках кроликів із світловою катарактою в умовах модельованого кератиту без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду (табл. 3). Виявлено, що кореляційний зв'язок при даній патології статистично значно вище, ніж у тварин тільки з кератитом або катарактою (табл. 2) та має середню та сильну кореляційну залежність.

Результати дослідження кореляційної залежності між станом кришталика та показниками прооксидантно-антиоксидантної системи в камерній волозі тварин як з кератитом, так із світловою катарактою представлені в таблиці 4.

Таблиця 4. Кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в камерній волозі кроликів з кератитом та світловою катарактою без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду

Пари кореляційних зв'язків	Кератит	Кератит + емоксипін	Світло	Світло + емоксипін
	1	2	3	4
Стан кришталика/ГП	-0,64 (p<0,05)	-0,65 (p<0,05)	-0,84 (p<0,05)	-0,88 (p<0,05)
Стан кришталика/КТ	-0,58 (p<0,05)	-0,56 (p<0,05)	-0,77 (p<0,05)	-0,74 (p<0,05)
Стан кришталика/МДА	0,62 (p<0,05)	0,64 (p<0,05)	0,76 (p<0,05)	0,79 (p<0,05)
Стан кришталика/ДК	0,47 (p>0,05)	0,48 (p>0,05)	0,59 (p<0,05)	0,61 (p<0,05)
ГП /МДА	-0,72 (p<0,05)	-0,74 (p<0,05)	-0,82 (p<0,05)	-0,79 (p<0,05)
ГП /ДК	-0,67 (p<0,05)	-0,66 (p<0,05)	-0,76 (p<0,05)	-0,74 (p<0,05)
КТ /МДА	-0,65 (p<0,05)	-0,63 (p<0,05)	-0,73 (p<0,05)	-0,70 (p<0,05)
КТ /ДК	-0,62 (p<0,05)	-0,60 (p<0,05)	-0,65 (p<0,05)	-0,62 (p<0,05)

Примітка: R– коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку; ГП – глутатіонпероксидаза; КТ – каталаза; МДА– малоновий діальдегід; ДК – дієнові кон'югати.

Таблиця 3. Кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в кришталиках кроликів із світловою катарактою в умовах модельованого кератиту без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду

Пари кореляційних зв'язків	Світло + кератит	Світло + кератит + емоксипін
	5	6
Стан кришталика / ГП	-0,82 (p<0,05)	-0,84 (p<0,05)
Стан кришталика / КТ	-0,69 (p<0,05)	-0,72 (p<0,05)
Стан кришталика / МДА	0,76 (p<0,05)	0,75 (p<0,05)
Стан кришталика / ДК	0,58 (p<0,05)	0,62 (p<0,05)
ГП / МДА	-0,84 (p<0,05)	-0,86 (p<0,05)
ГП / ДК	-0,74 (p<0,05)	-0,72 (p<0,05)
КТ / МДА	-0,72 (p<0,05)	-0,70 (p<0,05)
КТ / ДК	-0,68 (p<0,05)	-0,65 (p<0,05)

Примітка: R– коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку; ГП – глутатіонпероксидаза; КТ – каталаза; МДА– малоновий діальдегід; ДК – дієнові кон'югати.

Встановлено, що між вивченими показниками існує статистично значуща негативна кореляційна залежність середньої сили між станом кришталика та активністю антиоксидантних ферментів та позитивний зв'язок середньої сили між станом кришталика та МДА, а також негативний середній і сильний взаємозв'язки між антиоксидантними ферментами та продуктами ПОЛ у тварин із кератитом, які посилюються при використанні метилетилпіридинол гідрохлориду.

У кроликів із світловою катарактою в камерній волозі виявлена сильна негативна кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталиках та активністю антиоксидантних ферментів, сильна позитивна залежність між станом кришталика та МДА і середня – з ДК.

Між антиоксидантними ферментами та рівнем продуктів пероксидації в камерній волозі кроликів з катарактою встановлено статистично значущу сильну кореляційну залежність між ГП та МДА, ГП та ДК, КТ та МДА, середню – між КТ та ДК.

Застосування метилетилпіридинол гідрохлориду при катаракті у кроликів в камерній волозі зберігало статистично значущу негативну сильну кореляційну залежність між станом кришталика та активністю антиоксидантних ферментів, позитивну сильну між станом кришталика та МДА, тоді як між станом кришталика та ДК кореляційний взаємозв'язок був середньої сили.

Слід відмітити, що при визначенні кореляційної залежності між патологічними змінами у кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в камерній волозі кроликів з катарактою в умовах модельованого кератиту (табл. 5) отримані більш високі коефіцієнти, ніж при кератиті та катаракті (табл. 4).

При застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду при катаракті та супутньому кератиті у кроликів в камерній волозі теж була встановлена статистично значуща негативна сильна кореляційна залежність між станом кришталика та активністю антиоксидантних ферментів, позитивна сильна між станом кришталика та МДА, а також з ДК. У кроликів з катарактою при кератиті в камерній волозі виявлена статистично значуща негативна сильна та середня кореляційні залежності між антиоксидантними ферментами та показниками ПОЛ.

Таблиця 6. Кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації у слізній рідині кроликів з кератитом та світловою катарактою без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду

Пари кореляційних зв'язків	Кератит	Кератит + емоксипін	Світло	Світло + емоксипін
	1	2	3	4
Стан кришталика/ГП	-0,62 (p<0,05)	-0,59 (p<0,05)	-0,82 (p<0,05)	-0,80 (p<0,05)
Стан кришталика/КТ	-0,55 (p<0,05)	-0,53 (p<0,05)	-0,72 (p<0,05)	-0,73 (p<0,05)
Стан кришталика/МДА	0,59 (p<0,05)	0,56 (p<0,05)	0,73 (p<0,05)	0,70 (p<0,05)
Стан кришталика/ДК	0,44 (p>0,05)	0,42 (p>0,05)	0,57 (p<0,05)	0,58 (p<0,05)
ГП /МДА	-0,76 (p<0,05)	-0,74 (p<0,05)	-0,85 (p<0,05)	-0,81 (p<0,05)
ГП /ДК	-0,73 (p<0,05)	-0,71 (p<0,05)	-0,78 (p<0,05)	-0,74 (p<0,05)
КТ /МДА	-0,69 (p<0,05)	-0,66 (p<0,05)	-0,76 (p<0,05)	-0,74 (p<0,05)
КТ /ДК	-0,64 (p<0,05)	-0,63 (p<0,05)	-0,67 (p<0,05)	-0,64 (p<0,05)

Примітка: R – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку; ГП – глутатіонпероксидаза; КТ – каталаза; МДА – малоновий діальдегід; ДК – дієнові кон'югати.

Таблиця 5. Кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в камерній волозі кроликів із світловою катарактою в умовах модельованого кератиту без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду

Пари кореляційних зв'язків	Світло + кератит	Світло + кератит + емоксипін
	5	6
Стан кришталика / ГП	-0,87 (p<0,05)	-0,86 (p<0,05)
Стан кришталика / КТ	-0,82 (p<0,05)	-0,78 (p<0,05)
Стан кришталика / МДА	0,83 (p<0,05)	0,82 (p<0,05)
Стан кришталика / ДК	0,67 (p<0,05)	0,70 (p<0,05)
ГП / МДА	-0,89 (p<0,05)	-0,87 (p<0,05)
ГП / ДК	-0,82 (p<0,05)	-0,79 (p<0,05)
КТ / МДА	-0,78 (p<0,05)	-0,75 (p<0,05)
КТ / ДК	-0,70 (p<0,05)	-0,68 (p<0,05)

Примітка: R – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку; ГП – глутатіонпероксидаза; КТ – каталаза; МДА – малоновий діальдегід; ДК – дієнові кон'югати.

Дані кореляційної залежності між станом кришталика, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації у слізній рідині кроликів з кератитом або зі світловою катарактою представлені в таблиці 6.

У слізній рідині кроликів з кератитом нами встановлена статистично значуща середня негативна кореляційна залежність між станом кришталика і активністю антиоксидантних ферментів та середня позитивна між станом кришталика і МДА, між антиоксидантними

Таблиця 7. Кореляційна залежність між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації у слізній рідині кроликів із світловою катарактою в умовах модельованого кератиту без та при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду

Пари кореляційних зв'язків	Світло + кератит	Світло + кератит + емоксипін
	5	6
Стан кришталика / ГП	-0,85 (p<0,05)	-0,83 (p<0,05)
Стан кришталика / КТ	-0,78 (p<0,05)	-0,75 (p<0,05)
Стан кришталика / МДА	0,80 (p<0,05)	0,78 (p<0,05)
Стан кришталика / ДК	0,64 (p<0,05)	0,63 (p<0,05)
ГП / МДА	-0,92 (p<0,05)	-0,89 (p<0,05)
ГП / ДК	-0,84 (p<0,05)	-0,81 (p<0,05)
КТ / МДА	-0,83 (p<0,05)	-0,80 (p<0,05)
КТ / ДК	-0,73 (p<0,05)	-0,71 (p<0,05)

Примітка: R – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень вірогідності кореляційного зв'язку; ГП – глутатіонпероксидаза; КТ – каталаза; МДА – малоновый діальдегід; ДК – дієнові кон'югати.

ми ферментами та показниками ПОЛ – статистично значуща негативна середня та сильна кореляційні залежності.

У групі тварин з модельованою світловою катарактою коефіцієнт кореляції був вище у порівнянні з відповідними даними при кератиті: сильна негативна кореляційна залежність між станом кришталика та активністю антиоксидантних ферментів і сильна позитивна з МДА та середня – з ДК. Також виявлені статистично значущі негативна сильна та середня кореляційні залежності між антиоксидантними ферментами та показниками ПОЛ.

У кроликів зі світловою катарактою при супутньому кератиті у слізній рідині виявлена більш виражена статистично значуща середня та сильна кореляційні залежності між станом кришталика, антиоксидантними ферментами та показниками ПОЛ в кришталиках (табл. 7).

Виявлена статистично значуща та більш виражена, ніж при кератиті чи катаракті, кореляційна залежність між показниками про- та антиоксидантної системи у слізній рідині кроликів з катарактою при супутньому запальному процесі в рогівці.

Встановлено наявність статистично значущої негативною сильною кореляції між станом кришталика та показниками ферментативної антиоксидантної системи у слізній рідині при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду. В цій же групі тварин між станом кришталика та показниками ПОЛ встановлена статистично значуща позитивна сильна кореляція для МДА

та середня – для ДК. При застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду у кроликів з катарактою та супутнім кератитом в слізній рідині встановлено статистично значущий негативний сильний взаємозв'язок між антиоксидантними ферментами та продуктами ПОЛ.

Обговорення

Сучасні дослідження біохімічних та біофізичних механізмів, які забезпечують прозорість цієї системи, свідчать про важливість розташування в просторі колагенових фібрил в стромі рогівки та кристалінів в цитоплазмі клітин волокон кришталика. Колаген рогівки постійно відновлюється на відміну від кристалінів кришталика, посттрансляційні модифікації яких з віком спочатку мають захисний вплив на оптичну функцію, але з часом можуть призводити до вікової катаракти [22].

Крім патогенних чинників екзогенного та ендогенного характеру [1], велике значення надається старінню як основному фактору ризику для розвитку вікових очних захворювань, в тому числі кришталика та рогівки [23].

Одним з головних чинників пошкодження епітеліальних клітин як кришталика, що призводить до його помутніння, так і рогівки є оксидативний стрес, в результаті дії якого розвивається мітохондріальна дисфункція, про- та антиоксидантний дисбаланс, апоптоз та інші метаболічні та клітинні порушення в тканинах ока [2, 6, 9]

Метаболічні зміни в слізній рідині і камерній волозі при перебігу кератиту не викликають сумніву. Так, наші дослідження свідчать про посилення процесів пероксидації та зниження активності ферментативної антиоксидантної системи в слізній рідині і камерній волозі тварин з бактеріальним кератитом в експерименті [19]. В статті Shrestha G. S. зі співавторами показано, що бактеріальний кератит значно змінює профіль метаболітів в слізній рідині, що свідчить про картографування метаболічних шляхів і можливість виявлення метаболічних маркерів, пов'язаних з цим захворюванням [24]. В свою чергу, камерна волога відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу очних тканин, а різні патологічні стани органа зору впливають на її склад, змінюють фізіологічні властивості, що викликає посилення порушень в передньому відділі ока [25]. У хворих на кератит в камерній волозі показано зростання рівня цитокінів [26].

Якщо при катарактогенезі виявляються суттєві порушення антиоксидантного статусу та інших біохімічних показників в камерній волозі [19, 27, 28], то стосовно метаболічних змін в слізній рідині виникають питання.

Згідно з даними Winiarczyk M. зі співавторами, в даний час немає достовірних досліджень щодо протетомних змін слізної плівки в процесі формування катаракти. Наголошується, що широкомасштабне рандомізоване клінічне дослідження мало б велике значення

для пошуку потенційних біомаркерів слізної плівки при розвитку катаракти [29].

До того ж треба враховувати наявність наукових публікацій про катарактогенний вплив надмірного сонячного світла на кришталик та орган зору в цілому, в тому числі і на передній сегмент ока [30, 31]. Крім того, моделювання світлової катаракти опроміненням світлом дугової ртутної лампи в широкому діапазоні від 350 до 1150 нм може викликати певні біохімічні зміни в слізній рідині, що було підтверджено нашими дослідженнями [19]. Так, у кроликів за умов впливу поліхромного світла вміст продуктів пероксидації малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів в слізній рідині суттєво підвищувався – на 57,4% та 47,8% відповідно, на тлі виснаження ферментативної антиоксидантної системи (активність глутатіонпероксидази статистично значуще знижувалася на 48,0%, а каталази на 40,1%).

Таким чином, значну роль в прогресуванні патологічних змін в кришталику, особливо в умовах супутнього запального процесу в рогівці, враховуючи наявність статистично значущих кореляційних зв'язків між станом кришталика та показниками прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тканинах ока, а також результатів попередніх досліджень [19], відіграє виснаження антиоксидантної системи в умовах розвитку оксидативного стресу.

Виявлена нами у кроликів з катарактою в умовах супутнього кератиту наявність стійкої негативної кореляційної залежності між біомікроскопічними патологічними змінами у кришталиках та активністю антиоксидантних ферментів, а також позитивної з рівнем продуктів пероксидації, свідчить про важливу роль цих метаболічних порушень в формуванні структурно-функціональних змін в кришталику тварин з катарактою при запальному процесі в рогівці.

Зважаючи, що оксидативний стрес має місце в патогенезі розвитку різних видів катаракт, незалежно від етіології, в ряді досліджень вивчали вплив різних сполук з антиоксидантною дією та іншими властивостями в якості антикатарактальних засобів [2, 3, 6, 32].

Слід зауважити про наявність публікацій, в яких при проведенні рандомізованих досліджень було вказано про неефективність деяких засобів з антиоксидантною дією при лікуванні катаракти [33].

В інших статтях наголошується, що кришталик має унікальну внутрішню систему мікроциркуляції для активного постачання антиоксидантів і що вибір антиоксидантів, в залежності від їх молекулярних механізмів підтримання нативного стану кришталика та етіології катарактогенезу, буде сприяти розробці нових методів для уповільнення прогресування катаракти [34].

Застосування природних антиоксидантних засобів, отриманих з рослинних екстрактів, сприяють інгібуванню глікації білків та активності альдозоредуктази, запобігають апоптозу кришталика тощо, виявляючи антикатарактогенний вплив [35].

В інших наукових оглядах підкреслюється важливість вивчення антикатарактальних засобів, враховуючи їх властивості та патогенетичні особливості катарактогенезу, тобто комбінація антиоксидантів і інгібіторів агрегації білків кришталика може суттєво підвищити загальну ефективність профілактики та лікування катаракти [36–38].

Слід зауважити, що сучасні наукові публікації про використання антиоксидантної терапії для запобігання утворенню катаракти нечисленні. Тому необхідні подальші клінічні дослідження, щоб доказово підтвердити можливість використання антиоксидантних засобів для запобігання катарактогенезу з урахуванням індивідуальних особливостей захворювання у пацієнта [32].

Згідно з нашими даними, наявність сильної кореляції між патологічними змінами у кришталиках, активністю антиоксидантних ферментів та рівнем продуктів пероксидації в кришталиках, камерній волозі та слізній рідині тварин з катарактою в умовах супутнього кератиту при застосуванні метилетилпіридинол гідрохлориду свідчить про ефективність цього етіопатогенетичного медикаментозного впливу в доклінічних дослідженнях.

Таким чином, вивчення ключових сполук, необхідних для підтримки прозорості та оптичних властивостей як кришталика, так і рогівки на молекулярному та клітинному рівнях будуть сприяти розвитку нових сучасних терапевтичних засобів [39].

Література

1. **Kumari R.** Senile Cataract. *J Community Med Health Solut.* 2024; 5: 001-007.
2. **Li J, Buonfiglio F, Zeng Y, Pfeiffer N, Gericke A.** Oxidative Stress in Cataract Formation: Is There a Treatment Approach on the Horizon? *Antioxidants.* 2024; 13(10):1249.
3. **Imelda E, Idroes R, Khairan K, Lubis RR, Abas AH, Nursalim AJ, et al.** Natural Antioxidant Activities of Plants in Preventing Cataractogenesis. *Antioxidants.* 2022; 11(7):1285.
4. **Maltry AC, Cameron JD.** Pathology of the Lens. In: **Albert, D.M., Miller, J.W., Azar, D.T., Young, L.H. (eds)** Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Springer, Cham.2022.
5. **Cicinelli MV, Buchan JC, Nicholson M, Varadaraj V, Khanna RC.** Cataracts. *Lancet.* 2023;401(10374):377-389.
6. **Liu S, Jin Z, Xia R, Zheng Z, Zha Y, Wang Q, et al.** Protection of Human Lens Epithelial Cells from Oxidative Stress Damage and Cell Apoptosis by KGF-2 through the Akt/Nrf2/HO-1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev.*2022;6933812.
7. **Lim JC, Jiang L, Lust NG, Donaldson PJ.** Minimizing Oxidative Stress in the Lens: Alternative Measures for Elevating Glutathione in the Lens to Protect against Cataract. *Antioxidants.* 2024; 13(10):1193.
8. **Sejka C, Sejkova J.** Oxidative stress to the cornea, changes in corneal optical properties, and advances in treatment of corneal oxidative injuries. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;591530.
9. **Nita M, Grzybowski A.** The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the

- Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;3164734.
10. **Nien, CW., Lee, CY., Chen, HC. et al.** The elevated risk of sight-threatening cataract in diabetes with retinopathy: a retrospective population-based cohort study. *BMC Ophthalmol*. 2021;21, 349.
 11. **Cejka C, Cejkova J.** Oxidative stress to the cornea, changes in corneal optical properties, and advances in treatment of corneal oxidative injuries. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;591530.
 12. **Nita M, Grzybowski A.** The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;3164734.
 13. **Álvarez-Barríos A, Álvarez L, García M, Artime E, Pereiro R, González-Iglesias H.** Antioxidant Defenses in the Human Eye: A Focus on Metallothioneins. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(1):89.
 14. **Gilger BC.** How study of naturally occurring ocular disease in animals improves ocular health globally. *J Am Vet Med Assoc*. 2022;260(15):1887-1893.
 15. **Lotti R, Dart JK.** Cataract as a complication of severe microbial keratitis. *Eye (Lond)*. 1992;6(Pt 4):400-3.
 16. **Ting DSJ, Cairns J, Gopal BP, Ho CS, Krstic L, Elsahn A, et al.** Risk Factors, Clinical Outcomes, and Prognostic Factors of Bacterial Keratitis: The Nottingham Infectious Keratitis Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:715118.
 17. **Усов ВЯ, Тарик Абоу Тарбоуш.** Особенности развития экспериментальной катаракты в условиях моделирования воспалительного процесса в роговице. *Офтальмол. журн.* 2010;6:66–70.
 18. **Усов ВЯ, Тарик Абоу Тарбоуш, Кондратьева ЕИ.** Влияние емоксипина на развитие экспериментальной катаракты у животных с кератитом. *Офтальмол. журн.* 2011;2:49–54.
 19. **Усов ВЯ, Тарик Абоу Тарбоуш, Кондратьева ЕИ.** Корректирующее влияние емоксипина на процессы перекисидации в хрусталике, камерной влаге и слезной жидкости при экспериментальном кератите и световом воздействии. *Офтальмол. журн.* 2011;3:65–70.
 20. **Brown NA, Bron AJ, Ayliffe W, Sparrow J, Hill AR.** The objective assessment of cataract. *Eye (Lond)*. 1987;1 (Pt 2):234-246.
 21. **Miot HA.** Correlation analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2018;17(4):275-279.
 22. **Quinlan RA, Clark JI.** Insights into the biochemical and biophysical mechanisms mediating the longevity of the transparent optics of the eye lens. *J Biol Chem*. 2022;298(11):102537.
 23. **Wang Y, Grenell A, Zhong F, Yam M, Hauer A, Gregor E, et al.** Metabolic signature of the aging eye in mice. *Neurobiol Aging*. 2018;71:223-233.
 24. **Shrestha GS, Vijay AK, Stapleton F, White A, Pickford R, Carnt N.** Human tear metabolites associated with nucleoside-signalling pathways in bacterial keratitis. *Exp Eye Res*. 2023;228:109409.
 25. **Iacubitschii M, Bendelic E, Alsaleim S.** Aqueous humor's biochemical composition in ocular pathologies. *Mold Med J*. 2019;62(2):38-43.
 26. **Zhang Y, Liang Q, Liu Y, Pan Z, Baudouin C, Labbé A, Lu Q.** Expression of cytokines in aqueous humor from fungal keratitis patients. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):105.
 27. **Tsao Y-T, Wu W-C, Chen K-J, Liu C-F, Hsueh Y-J, Cheng C-M, et al.** An Assessment of Cataract Severity Based on Antioxidant Status and Ascorbic Acid Levels in Aqueous Humor. *Antioxidants*. 2022; 11(2):397.
 28. **Forte G, Battagliola ET, Malvasi M et al.** Trace Element Concentration in the Blood and Aqueous Humor of Subjects with Eye Cataract. *Biol Trace Elem Res*. 2025; 203:684–693.
 29. **Winiarczyk M, Biela K, Michalak K, Winiarczyk D, Mackiewicz J.** Changes in Tear Proteomic Profile in Ocular Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(20):13341.
 30. **Tessem M-B, Bathen T F, Čejková J, Midelfart A.** Effect of UV-A and UV-B irradiation on the metabolic profile of aqueous humor in rabbits analyzed by 1H NMR spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):776–781.
 31. **Zhen-Zhen Liu, Shao-Fan Chen, Tong-Yong Yu, Guo-Shu Ma, Xiang-Yu Huang, De-Ying Yu, et al.** Effects of sunlight on the eye. *Int Eye Res*. 2021;2(1).
 32. **Kulbay M, Wu KY, Nirwal GK, Bélanger P, Tran SD.** Oxidative Stress and Cataract Formation: Evaluating the Efficacy of Antioxidant Therapies. *Biomolecules*. 2024;14(9):1055.
 33. **Srinivasan M, Ravindran RD, O'Brien K Set al.** Antioxidant vitamins for cataracts: 15-year follow-up of a randomized trial. *Ophthalmology*. 2020;127(7): 986-987.
 34. **Braakhuis AJ, Donaldson CI, Lim JC, Donaldson PJ.** Nutritional Strategies to Prevent Lens Cataract: Current Status and Future Strategies. *Nutrients*. 2019; 11(5):1186.
 35. **Imelda E, Idroes R, Khairan K, Lubis RR, Abas AH, Nursalim AJ, et al.** Natural Antioxidant Activities of Plants in Preventing Cataractogenesis. *Antioxidants*. 2022;11(7):1285.
 36. **Serebryany E, Chowdhury S, Woods Ch Net al.** A native chemical chaperone in the human eye lens. *eLife*. 2022;11:e76923.
 37. **Li J, Buonfiglio F, Zeng Y, Pfeiffer N, Gericke A.** Oxidative Stress in Cataract Formation: Is There a Treatment Approach on the Horizon? *Antioxidants*. 2024;13(10):1249.
 38. **Wang L, Li X, Men X, Liu X, Luo J.** Research progress on antioxidants and protein aggregation inhibitors in cataract prevention and therapy (Review). *Mol Med*. 2025;31:22.
 39. **Quinlan RA, Clark JI.** Insights into the biochemical and biophysical mechanisms mediating the longevity of the transparent optics of the eye lens. *J Biol Chem*. 2022;298(11):102537.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Коломійчук С. Г – flatotvbiochem@ukr.net

Внесок кожного автора в роботу. Усов В. Я. – розроблення концепції, методології, редагування статті; Тарік Абоу Тарбоуш – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Коломійчук С. Г. – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, написання статті. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

Відмови від відповідальності: погляди, висловлені в поданій статті, є власними, та не є офіційною позицією установи.

Джерела підтримки: Стаття є частиною науково-дослідної роботи за темою «Розробити клінічні, морфологічні та молекулярно-генетичні критерії для

диференціальної діагностики запальних і дистрофічних захворювань рогівки», (2008–2010 р.р.), держреєстрація № 159-А / 08-10 0108U002124.

Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень: ДК – дієнові кон'югати; ГП – глутатіонпероксидаза; ЗАА – загальна антиоксидантна активність; КТ – каталаза; МГ – метилетилпіридинол гідрохлорид; МДА – малоновий діальдегід; ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів.

Надійшла 15.11.2024