

ЛИТЕРАТУРА

1. Leopold, J. A. Cellular mechanisms of aortic valve calcification / J. A. Leopold // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 605-614. – doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971028.
2. Manning, W. J. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review / W. J. Manning // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 44. – P. 1490-1497. – doi: 10.1001/jama.2013.279194.
3. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease / B. F. Stewart [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29, № 3. – P. 630-634. – doi: 10.1016/S0735-1097(96)00563-3.
4. Latson, L. A. Transcatheter closure of PVL leaks after surgical mitral and aortic valve replacements / L. A. Latson // J. Exp. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, № 5. – P. 507-514. – doi: 10.1586/erc.09.21.
5. Complications of aortic valve surgery: manifestations at CT and MR imaging / N. Pham [et al.] // RadioGraphics. – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 1873-1892. – doi: 10.1148/rg.327115735.

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ЗАДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗ КРОЛИКОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИММУНОГЕННЫМ УВЕИТОМ ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

Мармыш В. Г.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Увеиты являются не только медицинской, но также социальной и организационной проблемой для современного здравоохранения. Заболеваемость увеитами, в структуре офтальмологии, колеблется от 5 до 30%. При тяжелых формах заболевания слепота на оба глаза развивается в 10-15%, а инвалидность по зрению достигает 35% [1].

Большое разнообразие патологических факторов, инфекционных агентов и системных заболеваний, способных вызвать развитие увеита, делает этиологическую верификацию заболевания крайне затруднительной. Даже при самом тщательном обследовании установить истинную причину увеита не удается в 30%-70% случаев. Это подчеркивает важность патогенетически обоснованной терапии в комплексном лечении заболеваний сосудистого тракта глаза, независимо от их этиологии [2].

Базовая терапия увеитов, как правило, включает применение глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), и, в наиболее тяжелых случаях – иммунодепрессантов. Однако препараты данных групп обладают целым рядом серьезных побочных эффектов, которые зачастую

приводят к тяжелым осложнениям локального (развитие катаракты, глаукомы и др.) и системного характера [2].

К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о том, что в возникновении и развитии многих патологических процессов, в том числе воспалительных, иммунологических и дегенеративно-дистрофических заболеваний органа зрения, ключевую роль играет окислительный стресс, который является фундаментальным и универсальным механизмом повреждения клетки и инициирования воспалительной реакции, при этом деструктивное действие окислительного стресса в значительной степени реализуется за счет инициации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3].

Окислительный стресс сопровождается прогрессирующим истощением эндогенных антиоксидантов, основным представителем которых является система глутатиона, включающая непосредственно глутатион и глутатионзависимые ферменты [4]. Запас глутатиона в организме не может пополняться извне, так как мембранны клеток плохо проницаемы для него. Потребность в глутатионе клетки обеспечивают путем его внутриклеточного синтеза *de novo* из трёх аминокислот (глутамин, L-цистеин, глицин). И если клеточные уровни глутамина и глицина могут беспрепятственно восполняться, то поступление L-цистеина в клетку затруднено рядом причин. Цистеин относительно редок в пищевых продуктах, в виде свободной аминокислоты он является токсичным, при энтеральном или парентеральном введении спонтанно метаболизируется в желудочно-кишечном тракте, плазме крови и легко окисляется до цистина. Таким образом, именно аминокислота L-цистеин является лимитирующим звеном в синтезе глутатиона. Данную проблему значительной степени позволяет решить применение препарата ацетилцистеин (АЦЦ), который, помимо прямого антиокислительного и противовоспалительного действия, выступает в качестве донора L-цистеина [5,6].

Однако как в зарубежной, так и в отечественной литературе отсутствуют данные о применении АЦЦ для коррекции окислительного стресса в тканях глаза приuveите.

Цель – определение степени вовлеченности заднего сегмента глазного яблока в воспалительный процесс при данной модели экспериментального иммуногенногоuveита (ЭИУ) и изучение влияния парентерального введения АЦЦ на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты в тканях заднего сегмента глазного яблока кроликов; оценить его антиоксидантный потенциал при ЭИУ.

Методы исследования. Экспериментальное исследование было проведено на кроликах-самцах породы шиншилла массой 2.5-3.0 кг. Все животные (25 кроликов – 50 глаз) были разделены на 5 групп (по 5 особей в каждой). В первую группу вошли интактные животные, которые выступали в качестве контрольной группы. У остальных животных воспроизвился ЭИУ по стандартизированной методике [7]. Кролики с развивающимся ЭИУ составили 4 группы: контроль-1, животные в которой получали ежедневно внутримышечно инъекции плацебо в течение 3 суток; опыт-1 – инъекции АЦЦ

(из расчета 40 мг/кг) в течение 3 суток; контроль-2 – инъекции плацебо в течение 7 суток; опыт-2 – инъекции АЦЦ (из расчета 40 мг/кг) в течение 7 суток. При выведении из эксперимента производилась энуклеация глазных яблок для последующего определения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты в тканях заднего сегмента глаз.

Уровень активности свободно-радикальных процессов и ПОЛ оценивался путем определения содержания продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты, триеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), для оценки состояния системы антиоксидантной защиты устанавливали содержание восстановленного глутатиона (GSH), окисленного глутатиона (GSSG) и их соотношения (GSH/GSSG), активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, а также общей антиокислительной активности (АОА).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов статистических программ StatSoftSTATISTICA10.0. Сравнительный анализ произведен с помощью критерия Манна Уитни.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные (таблица) свидетельствуют о том, что ЭИУ у кроликов сопровождался достоверным прогрессирующим ростом всех продуктов ПОЛ (ДК, ТК, МДА) в тканях глаза, а также снижением активности, прогрессирующим истощением эндогенных антиоксидантов (GSH, каталаза, СОД) и, соответственно, снижением общей антиокислительной активности тканей глаза на 3 и 7 сутки.

Результаты исследования позволяют констатировать, что воспалительный процесс в тканях заднего сегмента глаза при ЭИУ имеет высокую корреляцию с окислительным стрессом и активацией процессов ПОЛ.

В группах животных, получавших в качестве лечения парентерально АЦЦ, отмечалось достоверное снижение уровня продуктов ПОЛ в тканях глаза, а также достоверное увеличение уровня антиоксидантных факторов защиты в сравнении с группой животных, получавших плацебо.

Особо следует подчеркнуть, что парентеральное введение АЦЦ достоверно восполняет внутриклеточный пул восстановленного глутатиона как за счет участия в его синтезе через доставку в клетку цистеина, так и за счет уменьшения его расходования и перехода в окисленную форму благодаря непосредственной нейтрализации свободных радикалов и активных кислородных метаболитов.

Полученные результаты позволяют обосновать возможность использования АЦЦ в качестве перспективного фармакологического средства для борьбы с окислительным стрессом на клеточно-тканевом уровне при воспалительных заболеваниях глаз (увеитах).

Таблица. – Сравнительная характеристика содержания продуктов ПОЛ, факторов антиоксидантной системы в заднем сегменте глаза в группах животных с ЭИУ без лечения (плацебо) и с применением АЦЦ

Признак	Интактные Ме (Q1;Q3)	Контроль-1 плацебо Ме (Q1;Q3)	Опыт-1 С прим. АЦЦ Ме (Q1;Q3)	Контроль-2 плацебо Ме (Q1;Q3)	Опыт-2 С прим. АЦЦ Ме (Q1;Q3)
ДК, мкмоль/г	12.43 (11.98;13.17)	30.82 (29.7;32.26)*	22.65 (20.41;23.14)°	34.16 (33.3;35.33)*	17.53 (17.22;18.98)γ
ТК, мкмоль/г	6.72 (6.54;7.08)	11.9 (11.26;12.98)*	8.23 (7.9;8.83)°	14.31 (13.92;14.84)*	7.71 (7.27;8.31)γ
МДА, мкмоль/г	1.88 (1.81;2.11)	11.94 (11.86;12.51)*	6.8 (6.572;7.056)°	14.64 (13.96;15.01)*	3.85 (3.71;4.17)γ
GSH, мкмоль/г	49.12 (48.19;50.5)	35.16 (34.8;35.63)*	49.51 (48.64;49.84)°	28.55 (27.64;29.19)*	52.44 (51.67;52.89)γ
GSSG, мкмоль/г	0.46 (0.45;0.46)	0.54 (0.52;0.546)*	0.47 (0.47;0.48)°	0.579 (0.569;0.584)*	0.463 (0.455;0.464)γ
GSH/GSSG	106.67 (104.9;109.07)	65.83 (65.26;66.03)*	104.15 (103.49;105.79)°	49.06 (48.01;49.79)*	113.51 (113.08;114.57)γ
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ /мин/мг белка	25.49 (24.88;26.12)	16.319 (15.38;16.415)*	20.76 (20.607;21.149)°	11.22 (10.61;11.75)*	23.65 (23.19;24.22)γ
СОД, у.е. на 1 мг белка	0.13 (0.12; 0,13)	0.272 (0.266;0.274)*	0.198 (0.196;0.211)°	0.081 (0.078;0.083)*	0.184 (0.178;0.187)γ
ОАА, %	48 (48;49)	32 (31;33)*	42 (41;43)°	24 (23;24)*	46 (45;46)γ

* – p ≤ 0,001 при сравнении с интактными, – p ≤ 0,001 при сравнении с Контроль-1, γ – p ≤ 0,001 при сравнении с Контроль-2.

Выводы:

1. ЭИУ сопровождался окислительным стрессом в тканях заднего сегмента глаза, что проявилось повышением концентрации продуктов ПОЛ (ДК, ТК, МДА), значительным снижением уровня антиоксидантной защиты и, в том числе, снижением уровня восстановленного глутатиона, что указывает на вовлечение заднего сегмента глаза в воспалительный процесс при данной модели ЭИУ.

2. Установлено, что ежедневное введение ацетилцистеина (40мг/кг в сутки внутримышечно) позволило достоверно, в сравнении с контрольными группами, уже на ранних сроках (3 суток) воспалительного процесса, а также в течение последующих 7 суток, эффективно снизить выраженность окислительного стресса и повысить антиоксидантный потенциал в тканях заднего сегмента глаз кроликов.

3. Введение ацетилцистеина животным с ЭИУ обеспечило восполнение в тканях заднего сегмента глаз истощенных резервов ключевого внутриклеточного антиоксиданта глутатиона.

4. Выявленное в ходе эксперимента влияние ацетилцистеина на прооксидантно/антиоксидантное состояние в тканях заднего сегмента глаза, проявляющееся снижением прироста свободнорадикальных процессов и повышением показателей антиоксидантной защиты на 3 и 7 сутки ЭИУ у

кроликов, объективно отражает выраженное антиоксидантное действие данного препарата.

5. Результаты проведенного экспериментального исследования позволяют утверждать, что воспалительный процесс при ЭИУ у кроликов имеет высокую корреляцию с окислительным стрессом и активацией процессов ПОЛ на фоне истощения внутриклеточного пула восстановленного глутатиона. Включение антиоксидантного препарата ацетилцистеина в комплексную терапиюuveитов может повысить эффективность проводимой комплексной терапии при данной патологии и в значительной степени предотвратить вероятность развития воспалительных повреждений сетчатки и нарушений зрительных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сенченко, Н. Я. Увеиты: Руководство / Н. Я. Сенченко, А. Г. Щуко, В. В. Малышев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с.
2. Barry, R. J. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy / R. J. Barry, Q. D. Nguyen, R. W. Lee, P. I. Murray, A. K. Denniston // Clin Ophthalmol. – 2014. – Vol. 8. – P. 1891–1911.
3. Ung, L. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease / L. Ung, U. Pattamatta, N. Carnt, J. L. Wilkinson-Berka, G. Liew, A. J. R. White // Clinical Sci. – 2017. – Vol. 131. – P. 2865–2883.
4. Калинина, Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299–348.
5. Liu, Y. Emerging regulatory paradigms in glutathione metabolism / Y. Liu, A.S. Hyde, M. A. Simpson, J. J. Barycki // Adv Cancer Res. – 2014. – Vol. 122. – P. 69–101.
6. Rushworth, G. F. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: The need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits / G.F. Rushworth, I. L. Megson // Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 141, № 2. – P. 150–159.
7. Нероев, В. В. Моделирование иммуногенногоuveита у кроликов / В. В. Нероев, Г. А. Давыдова, Т. С. Перова // Бюл. Эксп. Биол. Мед. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 598–600.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Невар А. С.

Гродненский государственный медицинский университет

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Хворик Н. В.

Актуальность. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) занимают важное место в структуре гинекологической заболеваемости в связи с широким распространением этой патологии среди женщин старше 40 лет [1]. Нередко гиперпластические процессы сочетаются с лейомиомой матки и эндометриозом. Данная проблема заслуживает пристального внимания, так как