

DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.1.1.026>

УДК: 617.7:616.379–008.64

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Кангилбаева Г. Э.<sup>1</sup>, Бахритдинова Ф. А.<sup>2</sup>, Урманова Ф. М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD, ассистент кафедры Офтальмологии, Ташкентская Медицинская академия

<sup>2</sup> Доктор медицинских наук, профессор кафедры Офтальмологии, Ташкентская Медицинская академия

<sup>3</sup> Кандидат медицинских наук, самостоятельный соискатель кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт

**Аннотация.** Целью исследования явилось изучение корреляции показателей оксида азота и окислительного стресса слезной жидкости (СЖ) со степенью тяжести непролиферативной диабетической ретинопатии. **Материалы и методы.** Клинические исследования проведены в ходе лечения 36 пациентов (69 глаза), с диагнозом непролиферативной диабетической ретинопатии (НДР). Больным проводили общее офтальмологическое обследование и биохимические исследования СЖ. **Результаты.** Проведенные исследования показали постепенное снижение уровня оксида азота по мере усугубления ДР. У больных с НДР 1-а степени уровень оксида азота статистически значимо снизился на 22,3% ( $P < 0,001$ ), а при 1-с стадии это снижение составило на 66,7% ( $P < 0,001$ ) относительно значений практически здоровых лиц и на 57,1% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с показателями больных НДР 1-а степени. **Заключение.** Степень тяжести НДР находится в прямой зависимости от уровня оксида азота в слезной жидкости пациентов: по мере снижения содержания оксида азота наблюдается прогрессирование ретинопатии. Дисбаланс в системе ПОЛ-АОС носит стадийный характер.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, слезная жидкость, оксид азота, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

### Для цитирования:

Кангилбаева Г. Э., Бахритдинова Ф. А., Урманова Ф. М. Взаимосвязь показателей антиоксидантной защиты слезной жидкости и стадий диабетической ретинопатии. — *Передовая Офтальмология*. — 2023;1(1):113-116.

## INTERRELATION OF INDICATORS OF ANTIOXIDANT PROTECTION OF LACRIMAL FLUID AND DIABETIC RETINOPATHY SEVERITY

Kangilbaeva G. E.<sup>1</sup>, Bakhritdinova F. A.<sup>2</sup>, Urmanova F. M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD, Assistant of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy

<sup>2</sup> DSc, Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy

<sup>3</sup> PhD, Independent Applicant of the Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute

**Abstract. Relevance.** The aim of this study was to determine the correlation of indicators of nitric oxide and oxidative stress of the lacrimal fluid with the severity of non-proliferative diabetic retinopathy. **Materials and methods.** Clinical studies were conducted during the treatment of 36 patients (69 eyes) diagnosed with non-proliferative diabetic retinopathy (NDR). Patients underwent a general ophthalmological examination and biochemical studies of the lacrimal fluid. **Results.** Studies have shown a gradual decrease in nitric oxide levels as DR worsens. In patients with NDR 1a severity, the level of nitric oxide decreased statistically significantly by 22.3% ( $P < 0.001$ ), and in 1c severity this level decreased by 66.7% ( $P < 0.001$ ) relative to the values of practically healthy individuals and by 57.1% ( $P < 0.001$ ) compared with the indices of patients with 1a NDR severity. **Conclusion.** The severity of NDR is directly related to the level of nitric oxide in the lacrimal fluid of patients: as the content of nitric oxide decreases, progression of retinopathy is observed. The imbalance in the POL-AOS system has a staged character.

**Keywords:** diabetic retinopathy, lacrimal fluid, nitric oxide, lipid peroxidation, antioxidant system.

### For citation:

Kangilbaeva G. E., Bakhritdinova F. A., Urmanova F. M. Interrelation of indicators of antioxidant protection of lacrimal fluid and diabetic retinopathy severity. — *Advanced Ophthalmology*. — 2023;1(1):113-116.

## KO'Z YOSH SUYUQLIKNING ANTIOKSIDANT HIMOYA QILISH KO'RSATMALARINI VA DIABETIK RETINOPATIYANING OG'IRLIGINI O'ZARO BOG'LIQLIGI

Kangilboeva G. E.<sup>1</sup>, Baxritdinova F. A.<sup>2</sup>, Urmanova F. M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD, Oftalmologiya kafedrası assistenti, Toshkent tibbiyot akademiyasi

<sup>2</sup> Tibbiyot fanlari doktori, Oftalmologiya kafedrası professori, Toshkent tibbiyot akademiyasi

<sup>3</sup> Tibbiyot fanlari nomzodi, Oftalmologiya kafedrası mustaqil izlanuvchisi, Toshkent davlat stomatologiya instituti

**Annotatsiya. Dolzarbligi.** Tadqiqotning maqsadi lakrimal suyuqlikning (LS) azot oksidi va oksidlovchi stressingning noproliferativ diabetik retinopatiyaning og'irligi bilan bog'liqligini o'rganish edi. **Materiallar va uslublar.** Klinik tadqiqotlar noproliferativ diabetik retinopatiya (NDR) tashxisi qo'yilgan 36 bemorni (69 ko'z) davolash paytida o'tkazildi. Bemorlarga umumiy oftalmologik tekshiruv va LS ning biokimyoviy tadqiqotlari o'tkazildi. **Natijalar.** Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, DR yomonlashganda azot oksidi darajasining asta-sekin kamayishi. NDR 1a-darajali bemorlarda azot oksidi darajasi deyarli sog'lom odamlarga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada 22,3% ga kamaydi ( $P < 0,001$ ), 1c bosqichda bu pasayish 66,7% ga ( $P < 0,001$ ) tashkil etdi, va 1a-darajali NDR bilan kasallangan bemorlarga nisbatan 57,1%ga kamaydi ( $P < 0,001$ ). **Xulosa.** NDR ning og'irligi bemorlarning lakrimal suyuqligidagi azot oksidi darajasiga bevosita bog'liq; azot oksidi miqdori kamayishi bilan retinopatiyaning rivojlanishi kuzatiladi. POL-AOS tizimidagi nomutanosiblik bosqichli xarakterga ega.

**Kalit so'zlar:** diabetik retinopatiya, lakrimal suyuqlik, azot oksidi, lipid peroksidatsiyasi, antioksidant tizim.

### Iqtibos uchun:

Kangilboeva G. E., Baxritdinova F. A., Urmanova F. M. Ko'z yosh suyuqlikning antioksidant himoya qilish ko'rsatmalarini va diabetik retinopatiyaning og'irligini o'zaro bog'liqligi. — *Передовая Офтальмология*. — 2023;1(1):113-116.

**Актуальность.** Диабетическая ретинопатия (ДР) является грозным осложнением СД и частой причиной слепоты среди населения развитых стран. Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции [1,2,3,4]. На сегодняшний день широкое применение находят исследования биохимических показателей слезной жидкости (СЖ) для диагностики и прогнозирования различных заболеваний органа зрения, а также оценки эффективности лечения. Неинвазивный характер, доступность и информативность анализа СЖ являются весьма привлекательными для исследователей и клиницистов, так как они во многом отражают состояние обменных процессов в глазу [5,6,7]. Патогенетические механизмы ДР многообразны и изучены далеко не полностью. Согласно данным литературы, в патогенезе ДР важную роль играет оксид азота (NO), регулирующий тонус сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток, нейротрансмиссию, эффекты иммунного ответа и др. [1,8,9,10]. По мнению ряда авторов, NO играет важную роль в развитии ишемии сетчатки, обуславливая неоваскуляризацию и пролиферацию [3,5], переход пролиферативной стадии в пролиферативную.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь показателей оксида азота и окислительного стресса СЖ со степенью тяжести непролиферативной ДР.

**Материалы и методы.** Клинические исследования проведены в ходе лечения 36 пациентов (69 глаза), с диагнозом непролиферативной диабетической ретинопатии (НДР). Средний возраст пациентов 62,1±1,9 лет. Женщин — 29, мужчин — 7. Стадии определяли по широко приме-

няемой в научных исследованиях и публикациях в настоящее время, классификации ETDRS, основанной на модифицированной схеме Airlie House [4]. Пациентам был назначен Танакан внутрь в дозе 120 мг в сутки с эндоназальным электрофорезом в течение 10 дней на фоне стандартной терапии НДР [11]. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц того же возраста.

Всем пациентам проводили общее офтальмологическое обследование и биохимические исследования СЖ.

Объектом биохимического исследования являлась собранная методом адсорбции на фильтровальную бумагу слезная жидкость. Содержание NO<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>) в слезной жидкости определяли с использованием реактива Грисса (раствор сульфаниламида и N-(1-нафтил)-этилендиамин в 2,5%-й ортофосфорной кислоте), который дает окрашенный диазопродукт с максимумом поглощения при 546 нм [10]. Наряду с этим определяли содержание ТБК-активных продуктов, активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики

**Результаты и обсуждение.** Проведенные исследования показали постепенное снижение уровня оксида азота по мере усугубления ДР (таблица 1). Так, если у больных с НДР 1-а степени уровень оксида азота статистически значимо снизился на 22,3% ( $P < 0,001$ ), то при 1-с стадии это снижение составило на 66,7% ( $P < 0,001$ ) относительно значений практически здоровых лиц и на 57,1% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с показателями больных НДР 1-а степени. Детальный анализ уровня оксида азота в СЖ больных НДР 1-а

степени показал сохранение данного показателя в пределах нормативных значений у 6 пациентов и тенденцию к увеличению – у 8 больных превышение этих значений [12,13]. В то же время у всех пациентов 1-б и 1-с групп показатели оксида азота были ниже показателей практически здоровых. По мнению М. Ю. Репкиной (2010), при СД отмечающийся высокий уровень NO в слезной жидкости уже на ранней стадии ДР является компенсаторной сосудистой реакцией, поддерживающей метаболизм и обеспечивающей кровоснабжение, а NO играет важную патогенетическую роль в механизме формирования диабетических осложнений [9].

жуточный продукт процесса. Избыточному усилению интенсивности процессов липопероксидации противостоит многокомпонентная антиоксидантная система (АОС), которая обеспечивает связывание и модификацию радикалов, предупреждает образование перекисей и разрушает их [6]. Результаты исследований показали, что в слезной жидкости у больных ДР уровень МДА статистически значимо возрастает в 2,6; 2,8 и 2,9 раза, соответственно стадиям 1-а, 1-б и 1-с НДР относительно значений практически здоровых лиц. Активность СОД и каталазы прогрессивно снижается по мере усугубления патологического процесса, что свидетельствует об усугублении

**Таблица 1**  
**Биохимические показатели слезной жидкости больных диабетической ретинопатией в зависимости от стадии, М±m**

Показатели	Практически здоровые, n=10	Больные с НДР по стадиям (кол-во глаз):		
		1-а, n=26	1-б, n=31	1-с, n=12
Уровень оксида азота,	3,54±0,08	2,75±0,04а	1,38±0,01 а,б	1,18±0,01 а,б,в
Уровень МДА, нмоль/мл	1,48±0,02	3,85±0,02 а	4,13±0,01 а,б	4,25±0,04 а,б,в
Активность каталазы, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин*мг белка	0,191±0,004	0,096±0,002 а	0,093±0,001 а	0,080±0,002 а,б,в
Активность СОД, усл.ед./мин*мг белка	6,84±0,063	3,63±0,02 а	3,37±0,02 а,б	3,11±0,03 а,б,в

Примечание: а – различия достоверны относительно практически здоровых лиц, б – относительно значений 1-а группы, в – относительно значений 1- б групп (P<0,05).

В то же время в более поздние сроки ДР, по мнению Н. А. Гавриловой (2004), снижение уровня оксида азота у больных НДР может быть обусловлено истощением субстрата L-аргинина для его синтеза в результате усиленного его потребления в ранние сроки развития ДР, активизацией механизмов тиолового шунта, ингибирующих эндотелиальную NO-синтазу, необходимую для его синтеза, усиленного его деградацией, а также изменением цитоархитектоники сосудов [3]. С другой стороны, согласно данным литературы [5], NO конкурирует с СОД за активную форму кислорода. При низкой активности СОД оксид азота взаимодействует с активными радикалами кислорода с образованием высокотоксичного его метаболита – пероксинитрита, обладающего выраженным цитотоксическим действием. Этот процесс играет важное значение в развитие воспалительного процесса. Вместе с тем, в патогенезе ДР важная роль принадлежит дисбалансу в системе «перекисное окисление липидов (ПОЛ) – антиоксидантная защита АОС» [6,7,11]. Из всех образующихся в реакциях липопероксидации веществ самым токсичным, оказывающим повреждающее действие на клеточные структуры является малоновый диальдегид (МДА), относящийся к «ТБК-активным продуктам» – проме-

дисбаланса в системе «ПОЛ – АОС» у больных ДР и об ослаблении естественного уровня защиты тканей и сред глаза от повреждающего действия гидроперекисей.

Для выяснения взаимосвязей между содержанием оксида азота и показателями ПОЛ-АОС нами был вычислен коэффициент корреляции [14]. У практически здоровых лиц выявлено наличие положительной умеренной корреляции между уровнем оксида азота и МДА (r=0.58) и отрицательной связи с активностью каталазы (r=0.63), а также положительные связи между активностью ферментов каталазы и СОД (r=0.55). У больных с НДР 1-а стадией выявленные положительные коррелятивные связи между уровнем оксида азота и МДА ослабевали и переходили в отрицательную (r= -0.32), тогда как по мере усугубления патологического процесса исчезали. Можно предположить, что по мере уменьшения выработки оксида азота и снижения активности ферментов АОС отмечается интенсификация ПОЛ, усугубляя клинические проявления ДР. Прогрессирование гипоксии и состояние хронической ишемии при ДР приводят к истощению источника синтеза NO – L-аргинина и снижению уровня NO в тканях глаза, что имеет важное значение в патогенезе развития ДР.

**Выводы.** 1. Степень тяжести НДР находится в прямой зависимости от уровня оксида азота в слезной жидкости пациентов: по мере снижения содержания оксида азота наблюдается прогрессирование ретинопатии.

2. Дисбаланс в системе ПОЛ-АОС носит стадийный характер с преобладанием гиперлипопероксидации и ведет к прогрессированию ретинопатии

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Архипова ММ, Ванин АФ. Патогенетические принципы терапии ишемии сетчатки при некоторой сосудистой патологии глазного дна на основе изучения роли оксида азота. Вестник офтальмологии. 2001;1:51–53. [Arkhipova MM, Vanin AF. Pathogenetic principles of treatment of retinal ischemia in some vascular pathology of the fundus based on the study of the role of nitric oxide. Bulletin of ophthalmology. 2001;1:51–53. (In Russia)].
2. Бахритдинова ФА, Кангилбаева ГЭ. Динамика клинико-функциональных показателей глаза в процессе комбинированного лечения пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией. Казахстанский офтальмологический журнал. 2013;2 (3):19–23. [2. Bakhritdinova FA, Kangilbaeva GE. Dynamics of clinical and functional parameters of the eye during combined treatment of patients with non-proliferative diabetic retinopathy. Kazakhstan ophthalmological journal. 2013;2(3):19–23. (In Russia)].
3. Гаврилова НА. Патогенетические механизмы развития диабетической ретинопатии, диагностика ранних стадий, прогноз и профилактика, дифференцированный подход к лечению. // Автореф. дисс. д. м. н. - М., 2004: 47. [Gavrilova NA. Pathogenetic mechanisms of development of diabetic retinopathy, diagnosis of early stages, prognosis and prevention, differentiated approach to treatment. // Abstract of diss. d. m. s. – M., 2004: 47. (In Russia)].
4. Евграфов ВЮ, Батманов ЮЕ. О классификации изменений глазного дна при сахарном диабете. Вестник офтальмологии. 2004;4: 11–14. [Evgrafov VYu, Batmanov Yu E. On the classification of fundus changes in diabetes mellitus. Bulletin of ophthalmology. 2004;4:11–14. (In Russia)].
5. Жабоедов ГД, Петренко ОВ. Особенности характера накопления оксида азота в слезной жидкости при разных стадиях диабетической ретинопатии. Клиническая лаборатория, диагностика. 2004;1. [Zhaboedov GD, Petrenko OV. Features of the nature of the accumulation of nitric oxide in the lacrimal fluid at different stages of diabetic retinopathy. Clinical laboratory, diagnostics. 2004;1. (In Russia)].
6. Занозина ОВ. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии. Международный эндокринологический журнал. Эндокринолог от других специалистов. 2010; 7: 31–33. [Zanozina OV. The role of oxidative stress in the development and progression of late complications of type 2 diabetes mellitus. Possibilities of antioxidant therapy. International Journal of Endocrinology. Endocrinologist from other specialists. 2010; 7:31–33. (In Russia)].
7. Кравчук ЕА. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз. Вестник офтальмологии. 2004; 5: 48–51. [Kravchuk EA. The role of free radical oxidation in the pathogenesis of eye diseases. Bulletin of ophthalmology. 2004; 5:48–51. (In Russia)].
8. Оренбуркина ОИ, Бабушкин АЭ, Никитин НА. Биологическая роль оксида азота в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 2007;2:3–7. [Orenburkina OI, Babushkin AE, Nikitin NA. The biological role of nitric oxide in ophthalmology. Bulletin of ophthalmology. 2007;2:3–7. (In Russia)].
9. Репкина МЮ. Оксид азота в патогенезе диабетической ретинопатии. Российская педиатрическая офтальмология. 2010;3:24–28. [Repkin MU. Nitric oxide in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Russian pediatric ophthalmology. 2010;3:24–28. (In Russia)].
10. Хышиктуев БС, Максименя МВ, Козлов СА. Диагностическое значение исследований слезной жидкости при диабетической ретинопатии. Клиническая лаборатория, диагностика. 2006; 3:34–36. [Khyshiktuev BS, Maksimenya MV, Kozlov SA. Diagnostic value of lacrimal fluid studies in diabetic retinopathy. Clinical laboratory, diagnostics. 2006; 3:34–36. (In Russia)].
11. Kangilbaeva G, Jurabekova A. Effect of EGb 761 (tanakan) therapy in eyes with nonproliferative diabetic retinopathy. International Journal of Pharmaceutical Research. 2020;12(2):3019–3023. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.317>
12. Kangilbaeva G, Bakhritdinova F, Nabieva I, Jurabekova A. Eye hemodynamic data and biochemical parameters of the lacrimal fluid of patients with non-proliferative diabetic retinopathy. Data in Brief. 2020;32:106237. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.106237>
13. Kangilbaeva GE, Bakhritdinova FA, Urmanova FM. Assessing the dynamics of antioxidant protection of tear fluid and retrobulbar blood circulation in diabetic retinopathy. New Horizons in Medicine and Medical Research. 2022;4:83–90. DOI: 10.9734/bpi/nhmmr/v4/2000B <https://stm.bookpi.org/NHMMR-V4/article/view/6373>
14. Bakhritdinova FA, Kangilbaeva GE, Nabieva IF, Jurabekova AZ. Prediction of the progression of diabetic retinopathy based on hemodynamic data. J.Ophthalmol. (Ukraine). 2021;4:26–31. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202142631>
15. Tuychibaeva D. M. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan // J.ophthalmol. (Ukraine). 2022;507.4:12–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202241217>
16. Yangiyeva N. P., Rizayev J. A. Condition and Dynamic of the Incidence Rate of Age-Related Macular Degeneration in the Republic of Uzbekistan. // Annals of the Romanian Society for Cell Biology, Jan. 2021, pp. 226–34, <https://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/101>