

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЯМОГО АНТИОКСИДАНТА ИОНОЛА (2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-МЕТИЛФЕНОЛА) ДЛЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ

Александр Вячеславович Колесников\*

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань, Россия

Поступила 29.03.2017; принята в печать 23.06.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-753

**Цель.** Оценить влияние ионола (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола) на динамику помутнений хрусталика и показатели его свободнорадикального статуса при экспериментальной катаракте.

**Методы.** Катаракту индуцировали однократным введением в стекловидное тело раствора диквата дибромида в дозе 600 нмоль на 80 кроликах (160 глаз), 5 кроликов служили интактным контролем. Животные с индуцированной катарактой были разделены на 4 группы по 20 животных (40 глаз), которых лечили закапыванием в конъюнктивальную полость глаз 3 раза в день: оливковым маслом (контроль), «Офтан Катахромом», препаратом  $\alpha$ -токоферола ацетата, 2,2% масляным раствором ионола. Лечение начинали с 7-х суток. Длительность опыта составила 56 сут. Динамику помутнений хрусталика оценивали по следующим критериям: прогресс, стабилизация и регресс. В гомогенате хрусталика определяли концентрацию малонового диальдегида, уровень небелковых тиоловых (SH) групп, активность глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы. Результаты обрабатывали дисперсионным анализом, попарные сравнения выполняли критерием Ньюмена–Кейсла.

**Результаты.** Применение ионола снижало концентрацию малонового диальдегида хрусталика относительно серии без лечения на 14-е, 28-е, 42-е и 56-е сутки (на 74,3; 90; 89,3 и 80,2%,  $p < 0,05$ ). Использование ионола предотвращало истощение антиоксидантных ферментов. На 56-е сутки активность глутатионпероксидазы превышала контроль более чем на 400%, а глутатионтрансферазы — на 983,4% ( $p < 0,05$ ). Содержание SH-групп к 56-му дню превышало контроль в 5 раз. «Офтан Катахром» и токоферол не оказывали достоверного влияния на свободнорадикальный статус хрусталика. На фоне ионола зарегистрирован выраженный антикатарактальный эффект. Уже к 28-му дню в 44,3% случаев была отмечена стабилизация процесса, а в 11,3% началась регрессия помутнений хрусталика. В дальнейшем указанная тенденция продолжалась, и к концу эксперимента в половине случаев зафиксирован регресс помутнений хрусталика, а в трети — их стабилизация. Лечение «Офтан Катахромом» стабилизировало процесс формирования катаракты только в 33% случаев, а регресса не было. Токоферол не оказывал достоверного влияния на процесс катарактогенеза.

**Вывод.** Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической обоснованности использования прямого антиоксиданта ионола при лечении катаракты.

**Ключевые слова:** катаракта, кролики, антиоксиданты, ионол.

### PROSPECTS FOR THE USE OF DIRECT ANTIOXIDANT IONOL (2,6-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENOL) FOR CONSERVATIVE TREATMENT OF CATARACT

A.V. Kolesnikov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**Aim.** To estimate the effect of ionol (2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol) on the dynamics of lens opacities and its free-radical status in experimental cataract.

**Methods.** Cataract was induced by a single injection of diquat dibromide solution into the vitreous body of 80 rabbits (160 eyes) at a dose of 600 nmol, 5 rabbits were included into the control intact group. Animals with induced cataract were divided into 4 groups each including 20 animals (40 eyes) who were treated with TID instillation in conjunctival cavity of: olive oil (control), «Oftan Catachrom», solution of  $\alpha$ -tocopherol acetate, 2.2% ionol oil solution. Treatment was started on day 7. The duration of the experiment was 56 days. Dynamics of lens opacities was assessed by the following criteria: progress, stabilization and regression. In the lens homogenate the concentration of malonic dialdehyde, level of non-protein thiol (SH) groups, activity of glutathione peroxidase and glutathione transferase were determined. The results were analyzed by ANOVA, paired comparison was performed by the Newman–Keysl criterion.

**Results.** Application of ionol reduced malonic dialdehyde concentration in the lens compared to the series without treatment on days 14, 28, 42 and 56 (by 74.3, 90.0, 89.3, and 80.2%,  $p < 0.05$ ). Use of ionol prevented the depletion of antioxidant enzymes. On day 56, glutathione peroxidase activity exceeded control by more than 400%, and glutathione transferase — by 983.4% ( $p < 0.05$ ). The content of SH-groups by day 56 exceeded the control by 5 times. «Oftan Catachrom» and tocopherol showed no significant effect on free-radical status of the lens. With ionol, marked anti-cataract effect was registered. By day 28, stabilization of the process was noted in 44.3% of cases, and in 11.3% of cases the regression of lens opacities started. Further on, this trend persisted and by the end of the study, in half of the cases regression of lens opacities was noted, and in one third — their stabilization. «Oftan Catachrom» treatment stabilized the process of cataract formation only in 33%, and regression was not observed. Tocopherol did not have a significant effect on the cataractogenesis process.

**Conclusion.** The received results testify to the pathogenetic validity of the use of the direct antioxidant ionol for the treatment of cataract.

**Keywords:** cataract, rabbits, antioxidants, ionol.

Окислительный стресс — универсальный механизм клеточных повреждений. Окислительный стресс, развивающийся в результате повышенного образования свободных радикалов и снижения активности антиоксидантной системы защиты (АОС), носит цепной свободнорадикальный характер и может привести к нарушению структуры и функций мембран клеток [1, 2].

Наиболее частой причиной снижения зрения у людей пожилого возраста бывает катаракта, развитие которой обусловлено токсическим действием на хрусталик липидных перекисных соединений, накапливающихся в процессе катарактогенеза, то есть роль пускового механизма отводится, прежде всего, перекисному окислению липидов (ПОЛ) [3–8].

При старческой катаракте в хрусталике обнаружены существенное снижение активности антиоксидантных ферментов и истощение уровня биоантиоксидантов [3, 8–11]. Тем не менее, в настоящее время не существует местных антикатарактальных препаратов с доказанной прямой антиоксидантной активностью в ткани хрусталика [4, 10], а предложенные средства имеют целью коррекцию метаболических нарушений хрусталика, и эффективность их невысока, что определяет актуальность и теоретическую обоснованность исследований в этом направлении [3, 12].

В связи с вышесказанным наше внимание в качестве возможного антикатарактального средства привлёк ионол — синтетический пространственно затруднённый липофильный фенол с доказанной высокой антирадикальной и антиоксидантной активностью [1, 13, 14].

Цель исследования — оценить влияние синтетического прямого антиоксиданта ионола (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола) на формирование катаракты, показатели свободнорадикального статуса и состояние АОС хрусталика в процессе экспериментального катарактогенеза.

Работа выполнена на 85 кроликах-самцах (170 глаз) породы Шиншилла в возрасте 8–10 мес. У 5 животных (10 глаз) определяли исходные биохимические показатели (норма). У 80 кроликов (160 глаз) моделировали катаракту однократным введением в стекловидное тело 600 нмоль диквата дибромида по методу К.С. Вхуан, Д.С. Вхуан (1991) [15] в нашей модификации.

За основу нами была взята модель экспериментальной катаракты, впервые опи-

санная К.С. Вхуан в 1991 г., согласно которой авторы вызывали катарактогенез на 5-недельных кроликах путём однократной интравитреальной инъекции 300 нмоль раствора диквата дибромида, индуцирующего свободнорадикальные процессы в хрусталике. Наша модификация заключалась в использовании взрослых животных и увеличении вводимой дозы до 600 нмоль, позволявшей получить прогрессирующую корковую катаракту (Рационализаторское предложение №1209 от 03.10.2006, Рязань).

Ионол применяли в виде 2,2% масляного раствора. Концентрация препарата была выбрана нами в предварительных опытах как обладающая достаточно выраженным антиоксидантным действием [16]. В качестве препаратов сравнения использовали «Офтан Катахром» и масляный раствор  $\alpha$ -токоферола ацетата.

Лечение начинали с 7-х суток, когда формировались начальные помутнения хрусталиков, и проводили путём инстилляций препаратов в конъюнктивальную полость глаз 3 раза в день. Динамику катарактального процесса оценивали методами проходящего света и биомикроскопии по трём критериям: прогресс, стабилизация и регресс.

Животные с индуцированной катарактой были разделены на 4 серии:

- 1) терапия стерильным рафинированным оливковым маслом (контроль) — 20 животных (40 глаз);
- 2) лечение «Офтан Катахромом» — 20 животных (40 глаз);
- 3) лечение препаратом  $\alpha$ -токоферола ацетата — 20 животных (40 глаз);
- 4) лечение 2,2% масляным раствором ионола — 20 животных (40 глаз).

Для биохимических исследований глаз животных выводили из опыта методом газовой эмболии под тиопенталовым наркозом на 14-е, 28-е, 42-е и 56-е сутки. Для оценки активности ПОЛ в гомогенате хрусталика определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА; мкмоль/мг ткани), небелковых сульфгидрильных (SH) групп (мкмоль/мг белка), активность глутатионпероксидазы (G-per; ЕД/г белка) и глутатион-S-трансферазы (G-tr; ЕД/г белка).

Полученные результаты обрабатывали статистически в программе Statsoft Statistica 6.1, с помощью дисперсионного анализа ANOVA, попарные сравнения выполняли с использованием критерия Ньюмена–Кейсла.

Динамика помутнения хрусталиков при лечении исследуемыми препаратами

Сроки наблюдения	Динамика помутнений	Контроль, %	«Офтан Катахром», %	$\alpha$ -Токоферол, %	Ионол, %
0–14-е сутки	прогресс	100	100	100	66,75
	стабилизация	—	—	—	33,25
	регресс	—	—	—	—
14–28-е сутки	прогресс	100	100	100	44,34
	стабилизация	—	—	—	44,33
	регресс	—	—	—	11,33
28–42-е сутки	прогресс	91,7	75	83	33
	стабилизация	8,3	25	17	50
	регресс	—	—	—	17
42–56-е сутки	прогресс	83	67	83	17
	стабилизация	17	33	17	33
	регресс	—	—	—	50

После введения в стекловидное тело диквата дибромида были зафиксированы начальные катарактальные изменения у части животных уже на 2-е сутки, тогда как к 7-му дню они развились у всех животных. Отмечалось появление в кортикальных отделах хрусталика вакуолей, единичных белковых агрегатов и оптических неоднородностей. Катарактальные изменения прогрессировали, и к концу эксперимента у большинства контрольных животных они занимали все корковые отделы хрусталиков и имели вид крупных сливных белковых агрегатов и вакуолей, нарастала дезорганизация волокон кортекса, детали глазного дна просматривались с трудом.

Формирование катаракты сопровождалось существенной активизацией процессов ПОЛ (повышение концентрации МДА, снижение содержания SH-групп) при значимом истощении АОС (уменьшение активности G-per и G-tr).

При лечении ионолом катарактальные изменения хрусталика были значительно менее выражены, чем в контроле. Не было зафиксировано явных признаков набухания ткани хрусталика и грубой деструкции волокон, полностью отсутствовало формирование водяных щелей в коре хрусталика и грубых помутнений, не происходило формирования крупных белковых агрегатов и вакуолей. Терапия ионолом позволила вызвать регресс помутнений хрусталика в 50% и стабилизировать процесс развития катаракты в 33% случаев (табл. 1).

Лечение «Офтан Катахромом» стабилизировало процесс формирования катаракты только в 33% случаев, а регресса помутнений не было. Токоферол не оказывал дос-

товерного влияния на процесс катарактогенеза. Только в 17% наблюдений отмечена стабилизация, а в остальных случаях — прогрессирование катаракты.

Биохимические эффекты лечения ионолом были следующими. Применение ионола на протяжении всего срока наблюдения значимо ( $p < 0,05$ ) снижало концентрацию МДА хрусталика относительно контрольных животных (первой группы). На 14-е и 28-е сутки уровень МДА был ниже, чем в контроле на 74,3 и 90,0% ( $p < 0,05$ ). На 42-е сутки характер и степень влияния ионола на содержание МДА были прежними. К концу срока наблюдения концентрация МДА на фоне ионола была ниже контроля на 80,2% ( $p < 0,05$ ), однако в течение всего исследования эти показатели не достигли нормы.

Лечение ионолом значительно улучшало состояние тиол-дисульфидной системы хрусталика. Концентрация SH-групп в течение всего опыта была выше контроля, а на 42-й день она превышала его значения в 20,5 раза ( $p < 0,05$ ). На 56-е сутки указанная тенденция сохранялась. Разница в концентрации SH-групп в сравнении с нормой на протяжении всего опыта была недостоверной.

Терапия ионолом сопровождалась позитивным изменением активности глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов в хрусталике. Применение ионола привело к увеличению содержания G-per в сравнении с серией контроля начиная с 28-х суток, когда показатель превышал контроль в среднем на 40% ( $p < 0,05$ ), а на 42-й день активность G-per была выше, чем в контроле на 112,5% ( $p < 0,05$ ). К 56-м суткам она превышала контроль в 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) и была идентична интактной ткани. Актив-

Таблица 2

Влияние инола, «Офтан Катахрома» и  $\alpha$ -токоферола на показатели свободнорадикального статуса хрусталика

		Норма	14-е сутки	28-е сутки	42-е сутки	56-е сутки
МДА	Контроль		66,2 (62,5; 69,9)	48,1 (40,9; 55,2)	57,4 (49,3; 65,5)	27,4 (21,2; 33,6)
	«Офтан Катахром»	3,4 (2,9; 3,9)	67,7 (61; 74,4)	47,7 (42,9; 50,5)	56,1 (53,4; 58,8)	28,2 (23,9; 32,5)
	$\alpha$ -Токоферол		63,5 (60,1; 66,9)	47,3 (40,2; 54,4)	53,9 (45,9; 61,9)	28 (24,1; 31,9)
	Инол		11,8 (10,7; 12,9) <sup>*,#&amp;</sup>	11,2 (10,1; 12,3) <sup>*,#&amp;</sup>	1816,9; 19,1) <sup>*,#&amp;</sup>	5,6 (5,2; 6) <sup>*,#&amp;</sup>
SH	Контроль		14,74 (11,45; 18,03)	10,21 (8,85; 11,57)	1,52 (1,3; 1,74)	1,61 (1,05; 2,17)
	«Офтан Катахром»	39,41 (34,04; 44,74)	16,27 (15,71; 16,83)	12,01 (10,75; 13,27)	3,54 (2,83; 4,25)	3,51 (3,34; 3,68)
	$\alpha$ -Токоферол		15,45 (13,62; 17,28)	11,76 (9,4; 14,12)	1,46 (1,3; 1,62)	1,3 (0,97; 1,63)
	Инол		13,96 (13,4; 14,52)	11,85 (11,16; 12,54)	6,36 (5,59; 6,13) <sup>*,#&amp;</sup>	11,3(10,08; 12,52) <sup>*,#&amp;</sup>
G-per	Контроль		5,77 (4,93; 6,61)	3,21 (3,06; 3,36)	2,94 (2,88; 3,0)	1,85 (1,59; 2,11)
	«Офтан Катахром»	6,53 (5,16; 7,9)	5,75 (4,96; 6,54)	4,54 (4,18; 4,9)	4 (3,71; 4,29)	2,89 (2,53; 3,25)
	$\alpha$ -Токоферол		5,91 (5,56; 6,26)	4,12 (3,46; 4,78)	3,3 (2,61; 3,99)	2,15 (1,87; 2,43)
	Инол		7,05 (6,14; 7,96)	6,96(6,65; 7,27) <sup>*,#&amp;</sup>	7,61 (7,29; 7,93) <sup>*,#&amp;</sup>	6,71 (5,57; 7,85) <sup>*,#&amp;</sup>
G-tr	Контроль		6,08 (5,43; 6,73)	5 (4,17; 5,83)	4,5 (3,89; 5,11)	2,71 (2,05; 3,37)
	«Офтан Катахром»	15,98	7,53 (6,02; 9,04)	5,21 (4,47; 5,95)	4,14 (3,73; 4,55)	2,63 (1,86; 3,41)
	$\alpha$ -Токоферол	(13,6; 18,36)	7,04 (4,82; 9,26)	5,85 (5,01; 6,69)	3,94 (3,52; 4,36)	2,26 (1,41; 3,11)
	Инол		25,27(24,11; 26,43) <sup>*,#&amp;</sup>	37,75 (34,38; 41,12) <sup>*,#&amp;</sup>	27,67 (27,14; 28,2) <sup>*,#&amp;</sup>	26,48(24,16; 28,8) <sup>*,#&amp;</sup>

Примечание: данные представлены в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала; \*статистически значимые различия с показателями контроля (p < 0,05), #статистически значимые отличия от показателей животных, получавших «Офтан Катахром»; &статистически значимые отличия от показателей животных, получавших  $\alpha$ -токоферол. Единицы измерения: малоновый диальдегид (МДА) — мкмоль/мг ткани, SH-группы — мкмоль/мг белка, глутатионпероксидаза (G-per) и глутатион-S-трансфераза (G-tr) — ЕД/г белка.

ность G-tr при лечении ионолом была выше контроля на протяжении всего эксперимента: на 14-е сутки она превышала контроль на 102,9% ( $p < 0,05$ ), на 42-й день — в 5 раз ( $p < 0,05$ ), а к концу срока наблюдения — в 9,8 раза ( $p < 0,05$ ). На протяжении всего опыта активность G-tr была достоверно выше, чем в интактной ткани (табл. 2).

Лечение «Офтан Катахромом» стабилизировало процесс формирования катаракты только в 33% случаев, а регресса помутнений не было. Достоверного влияния на активность ПОЛ и состояние АОС хрусталика не отмечено. Токоферол не оказывал достоверного влияния на процесс катарактогенеза и свободнорадикальный статус хрусталика.

Таким образом, использование при экспериментальной катаракте 2,2% раствора ионола приводило к угнетению активности ПОЛ, что выражалось в снижении содержания МДА в ткани хрусталика относительно групп сравнения. При введении диквата дибромид в стекловидное тело происходит чрезмерная генерация свободных радикалов, которая сопровождается, на основании полученных нами данных, истощением глутатионзависимой АОС хрусталика. Ионол, являясь активным антирадикальным липотропным соединением, способен, попав в клетку непосредственно к субстрату окисления — мембранным фосфолипидам, улучшить функциональное состояние АОС ткани.

Таким образом, инстиллируемый в конъюнктивальную полость ионол в условиях повышенного образования свободных радикалов предотвращает истощение эндогенных компонентов АОС ткани.

Отсутствие достоверного изменения относительно нормальной ткани функционального состояния G-reg, видимо, связано с предотвращением перекисной дегградации мембран под действием ионола: без разрушения фосфолипидов мембран нет активации цитозольной Se-зависимой G-reg, без достаточно высокой активности свободнорадикального окисления уменьшается степень окисления и инактивации продуктами ПОЛ этого фермента. Высокая активность G-tr может быть обусловлена индукцией этого фермента ионолом и также свидетельствует о невысокой активности ПОЛ. Более высокое в сравнении с использованием «Офтан Катахрома» и препарата токоферол содержание SH-групп в ткани хрусталика при применении ионола можно объяснить снижением его

потребления для реакций восстановления.

Менее выраженный антиоксидантный эффект «Офтан Катахрома», возможно, связан с отсутствием в его составе веществ, обладающих прямыми антиоксидантными свойствами. Выявленный незначительный терапевтический и антиоксидантный эффект «Офтан Катахрома» связан со стимуляцией некоторых обменных процессов и косвенным влиянием на свободнорадикальный статус хрусталика.

Низкий терапевтический и биохимический эффект  $\alpha$ -токоферола ацетата можно объяснить отсутствием антиоксидантной активности сложного эфира токоферола и низкой активностью гидролаза хрусталика, особенно в условиях патологии, что затрудняет его превращение в активный метаболит.

В результате проведенных исследований, было показано, что 2,2% масляный раствор ионола обладает выраженным терапевтическим эффектом при катаракте в эксперименте. Зафиксированный высокий процент стабилизации и регресса помутнений хрусталика при применении 2,2% раствора ионола может быть объяснен результатами биохимического анализа состояния ПОЛ и АОС.

Поскольку экспериментальная катаракта была вызвана прямой индукцией ПОЛ в ткани хрусталика, снижение активности ПОЛ с улучшением функционального состояния АОС исследуемой ткани при использовании ионола является этиопатогенетически обоснованным терапевтическим воздействием и объясняет полученный антикатарактальный эффект 2,2% масляного раствора ионола.

## ВЫВОДЫ

1. При дикват-индуцированной экспериментальной катаракте ионол стабилизирует активность перекисного окисления липидов, повышает активность глутатионзависимых антиоксидантных ферментов и увеличивает суммарную ёмкость антиоксидантной системы хрусталика.

2. Ионол обладает выраженным антикатарактальным эффектом, обеспечивая высокий процент регресса и стабилизации помутнений хрусталика.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З. и др. *Фенольные биоантиоксиданты*. Новосибирск: СО РАМН. 2003; 328 с. [Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Lankin V.Z. et al. *Fenol'nye bioantioksidanty*. (Phenolic bioantioxidants.) Novosibirsk: SO RAMN. 2003; 328 p. (In Russ.)]
2. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В. и др. *Свободнорадикальное окисление и старение*. СПб.: Наука. 2003; 327 с. [Khavinson V.H., Barinov V.A., Arutyunyan A.V. et al. *Svobodnoradikal'noe okislenie i starenie*. (Free radical oxidation and aging.) Saint Petersburg: Nauka. 2003; 327 p. (In Russ.)]
3. Бабижаев М.А., Деев А.М. Свободнорадикальное окисление липидов и тиоловых групп при катарактогенезе. *Биофизика*. 1986; 31 (1): 109–114. [Babizhaev M.A., Deev A.M. Free radical oxidation of lipids and thiol groups in cataractogenesis. *Biofizika*. 1986; 31 (1): 109–114. (In Russ.)]
4. Багиров Н.А. Современные проблемы катарактогенеза. *Офтальмологический журнал*. 2000; (6): 98–102. [Bagirov N.A. Modern problems of cataractogenesis. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 2000; (6): 98–102. (In Russ.)]
5. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Девяткин А.А. и др. *Морфология жидких сред глаза (новая теория инволютивного катарактогенеза)*. Монография. М.: Медицина. 2004; 244 с. [Shabalin V.N., Shatokhina S.N., Devyatkin A.A. et al. *Morfologiya zhidkikh sred glaza (novaya teoriya involyutivnogo kataraktogeneza)*. Monografiya. (Morphology of the liquid media of the eye (new theory of involutive cataractogenesis). Monograph.) Moscow: Medicine. 2004; 244 p. (In Russ.)]
6. Horakova L., Ondrejickova O., Bachrata K. et al. Preventive effect of several antioxidants after oxidative stress on rat brain homogenates. *Gen. Physiol. Biophys.* 2000; 19: 195–205. PMID: 11156442.
7. Anderson R.E., Kretzer F.L., Rapp L.M. Free radicals and ocular disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994; 366: 73–86. DOI: 10.1007/978-1-4615-1833-4\_6.
8. Леус Н.Ф. О пусковых механизмах катарактогенеза. *Офтальмологический журнал*. 1985; (7): 430–434. [Leus N.F. About the trigger mechanisms of cataractogenesis. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 1985; (7): 430–434. (In Russ.)]
9. Метелицына И.П., Коломийчук С.Г., Кравченко Л.И. и др. Концентрация витаминов-антиоксидантов и субстратов НАД-зависимых дегидрогеназных систем в крови больных возрастной катарактой. *Ж. АМН Украины*. 1996; 2 (4): 696–703. [Metelitsyna I.P., Kolomiychuk S.G., Kravchenko L.I. et al. The concentration of vitamins-antioxidants and substrates over-dependent dehydrogenaznyh systems in blood of patients with age-related cataract. *Zhurnal AMN Ukrainy*. 1996; 2 (4): 696–703. (In Russ.)]
10. Patel R.P., Boersma B.J., Crawford J.H. et al. Antioxidant mechanisms of isoflavones in lipid systems: paradoxical effects of peroxy radical scavenging. *Free Radical Biol. Med.* 2001; 31: 1570–1581. DOI: 10.1016/S0891-5849(01)00737-7.
11. Pau H., Graf P., Sies H. Glutathione levels in human lens: Regional distribution in different forms of cataract. *Exp. Eye Res.* 1990; 50: 17–20. DOI: 10.1016/0014-4835(90)90005-F.
12. Мальцев Э.В., Багиров Н.А., Аль Шариф Ясир. Перспективы развития медикаментозного лечения катаракт. *Офтальмологический журнал*. 2002; (2): 46–49. [Mal'tsev E.V., Bagirov N.A., Al' Sharif Yasir. Prospects for the development of medical treatment of cataracts. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 2002; (2): 46–49. (In Russ.)]
13. Зарудий Ф.С. 2,6-Ди-третбутил-4-метилфенол (дибутинол, ионол, тонарол) классический антиоксидант. *Химико-фармацевтический журнал*. 2001; 35 (3): 42–48. [Zarudiy F.S. 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol (dibutanol, ionol, tonarol) is a classical antioxidant. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2001; 35 (3): 42–48. (In Russ.)]
14. Esterbauer H., Puhl H., Dieber-Rotheneder M. et al. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann. Med.* 1991; 23 (5): 573–581. DOI: 10.3109/07853899109150520.
15. Bhuyan K.C., Bhuyan D.C., Podos S.M. Free radical enhancer xenobiotic is an inducer of cataract in rabbit. *Free Radic. Res. Commun.* 1991; 12–13 (2): 12–13. DOI: 10.3109/10715769109145837.
16. Колесников А.В. Подбор эффективной антиоксидантной дозы ионала для ткани хрусталика при местном инстилляционном введении его масляного раствора. *Рос. мед.-биол. вестн. им. И.П. Павлова*. 2006; (2): 46–49. [Kolesnikov A.V. The choice of efficient antioxidant dose of ionol for the tissue of lens in local instillation introduction of its oil solution. *Rossiyski. mediko-biologicheskii vestnik im. I.P. Pavlova*. 2006; (2): 4–49. (In Russ.)]

УДК 613.632.4: 612.398.196: 612.084: 616-008.815: 616.151.55

© 2017 Оруджов Р.А., Джафарова Р.Э.

## СВЁРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ОТРАВЛЕНИИ БЕНЗОЛОМ

Рагим Алмамед оглы Оруджов, Рена Энвер кызы Джафарова\*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Поступила 03.05.2017; принята в печать 04.07.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-758

**Цель.** Изучить в эксперименте изменения, происходящие в системе свёртывания крови на фоне интоксикации малыми дозами бензола.

**Методы.** Эксперимент проведён на 36 кроликах путём хронической затравки животных бензолом на протяжении 4 мес ежедневно по 4 ч с 1 свободным от затравки днём в неделю с месячным восстановительным периодом после завершения затравки. Средняя затравочная концентрация бензола в камерах находилась в пределах  $1240 \pm 82$  мг/м<sup>3</sup>. Животные были разделены на три группы: первая группа подвергалась затравке повышающимися концентрациями бензола, вторая группа — колеблющимися (интермиттирующими) концентрациями, третья группа — не подвергающиеся действию бензола животные, служащие контролем. В группах определяли общую коагуляционную активность крови, время свёртывания крови, ретракцию кровяного сгустка, время