

Ф.И. Комарова. — М.: Медпрактика-М, 2005. — С. 106-107.

5. Сковорцов В.В., Тумаренко А.В., Сковорцова Е.М., Одинов В.В. Внутриволокнистая pH-метрия как современный метод исследования желудочной секреции. // Поликлиника. — 2009. — № 2. — С. 42-46.

6. Хоменко О.В. Распространенность, факторы риска и клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослого населения Центрального района г. Красноярск: автореф. дисс...канд. мед. наук. — Красноярск, 2009. — 26 с.

7. Ayazi S., Hagen J.A., Chan L.S., et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. // J Gastrointest Surg. — 2009. — V. 13(8). — P. 1440-1447.

8. Buas M.F., Vaughan T.L. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. // Semin Radiat Oncol. — 2013. — V. 23(1). — P. 3-9

9. Cargile J.L., Burrow J.A., Kim I., et al. Effect of dietary corn oil supplementation on equine gastric fluid acid, sodium, and prostaglandin E2 content before and during pentagastrin infusion. // J Vet Intern Med. — 2004. — V. 18(4). — P. 545-549.

10. Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J., et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. // Gut. — 2012. — V. 61(3). — P. 337-343.

11. Eliassi A., Aleali F., Ghasemi T. Peripheral dopamine D2-like receptors have a regulatory effect on carbachol-, histamine- and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. // Clin Exp Pharmacol Physiol. — 2008. — V. 35(9). — P. 1065-1070.

12. Fornari F., Blondeau K., Mertens V., et al. Nocturnal Gastroesophageal Reflux Revisited by Impedance-pH Monitoring. // J Neurogastroenterol Motil. — 2011. — V. 17(2). — P. 148-157.

13. Gao L., Weck M.N., Rothenbacher D., Brenner H. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. // Aliment Pharmacol Ther. — 2010. — V. 32(2). — P. 296-302.

14. Hajar N., Castell D.O., Ghomrawi H., et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. // Dig Dis Sci. — 2012. — V. 57(7). — P. 1875-1879.

15. Ricci G., Amella C., Forti E., et al. 24-h pH-metry and multichannel intraluminal impedance monitoring in obese patients with and without gastroesophageal reflux disease symptoms. // Obes Surg. — 2011. — V. 21(1). — P. 48-53.

16. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease. // Dig Dis. — 2011. — V. 29(2). — P. 229-234.

17. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — V. 101. — P. 1900-1920.

Информация об авторах: Усанова Ирина Юрьевна — аспирант кафедры, e-mail: pirusik@gmail.com;
Козлова Наталья Михайловна — заведующий кафедрой, д.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
тел. (3952) 243433, e-mail: natkova@yandex.ru, Лях Галина Петровна — врач-эндоскопист,
664003, г. Иркутск, б. Гагарина, 18, тел. (3852) 243997.

© КОЗЛОВА А.В., ВИТКОВСКИЙ Ю.А., ТЕРЕШКОВ П.П., КОЗЛОВ С.А., МАКСИМЕНЯ М.В. — 2013
УДК 681.735

ВЛИЯНИЕ КОНТАКТНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ МИОПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЕГО РАСТВОРИМЫХ ФОРМ РЕЦЕПТОРОВ I ТИПА, II ТИПА

Александра Вячеславовна Козлова, Юрий Антонович Витковский, Павел Петрович Терешков,
Сергей Анатольевич Козлов, Мария Владимировна Максименя
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,
НИИ Молекулярной медицины, директор — д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

Резюме. Установлено, что при контактной коррекции миопии применение гидрогелевых и силикон-гелевых контактных линз в течение длительного времени (30 месяцев) сопровождается повышением концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и его растворимых форм рецепторов I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1) в слезной жидкости. Ношение силикон-гидрогелевых контактных линз вызывает менее существенное нарастание продукции указанных параметров по сравнению с использованием гидрогелевых линз.

Ключевые слова: мягкие контактные линзы, эндотелиальный фактор роста (VEGF), растворимые формы рецепторов I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1).

INFLUENCE OF CONTACT CORRECTION IN MYOPIA ON VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS TYPE I-, TYPE II- RECEPTORS SOLUBLE FORMS CONTENT IN LACRIMAL FLUID

A. V. Kozlova, Yu. A. Vitkovsky, P. P. Tereshkov, S. A. Kozlov, M. V. Maksimenya
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. It was discovered that the use of hydrogel and silicone-gel contact lens in myopia correction for a long period of time (30 months) is accompanied by the increase of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its type I, type II receptors (sVEGF R1/Flt-1, sVEGF R2/KDR/Flk-1) soluble forms in the lacrimal fluid. The use of silicone-hydrogel contact lens causes less significant increase of the products of the defined parameters in comparison with the use of hydrogel lens.

Key words: soft contact lens, vascular endothelial growth factor (VEGF), type-I, type-II receptors soluble forms (sVEGF R1/Flt-1, sVEGF R2/KDR/Flk-1).

Контактные линзы (КЛ) находят всё более широкое распространение во всем мире как эффективное средство исправления нарушения рефракции зрения [2]. Вместе с тем, ежегодно значительное число пациентов отказывается от КЛ вследствие дискомфорта, вызванного развитием синдрома истощения роговицы, в свою очередь являющегося отдаленным последствием гипоксии [1,3, 9]. В последнее время в научной литературе

появляются данные о том, что маркером гипоксического стресса может служить сосудисто-эндотелиальный фактор роста, который является важным фактором выживания эндотелиальных клеток в гипоксических условиях. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) представляет собой мультифункциональный гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, продуцирующийся различными типами кле-

Таблица 1

Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании гидрогелевых линз (Me (25-й; 75-й))

	VEGF, пг/мл	sVEGF R1/Flt-1, пг/мл	sVEGF R2/KDR/Flk-1, пг/мл
Контрольная группа (n=15)	34,90 (16,48; 40,62)	218,60 (149,67; 296,20)	371,90 (285,95; 456,38)
До контактной коррекции (n=15)	33,35 (12,07; 41,80)	227,79 (145,03; 304,86)	395,33 (290,41; 469,93)
Коррекция 12 мес. (n=15)	44,07 (33,81; 51,37) p=0,044 p ₁ =0,045	293,72 (267,21; 439,93) p=0,022 p ₁ =0,027	519,27 (462,48; 662,22) p<0,001 p ₁ =0,009
Коррекция 24 мес. (n=15)	59,73 (43,01; 85,63) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,037	326,84 (306,21; 529,96) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,044	671,73 (585,24; 704,73) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,032
Коррекция 30 мес. (n=15)	79,27 (57,21; 92,88) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,037	402,34 (381,22; 476,32) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,040	741,22 (692,81; 831,37) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,002 p ₃ =0,023

Примечание: n — число обследованных; p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; p₁ — уровень статистической значимости различий в сравнении с до контактной коррекцией; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 12 мес.; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 24 мес. p — критерий Манна-Уитни; p₁, p₂, p₃ — Критерий Вилкоксона.

ток — макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, клетками Мюллера, тромбоцитами, кератиноцитами и др. [4,5]. Уровень VEGF непосредственно регулируется такими механизмами, как изменения pH, давления и концентрации кислорода [6]. Общее влияние этих внешних факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза соединений, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы [10]. Кроме того, экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный, основной фибробластный, тромбоцитарный ростовые факторы и интерлейкин-1 [4].

Основные биологические эффекты VEGF проявляет при взаимодействии с двумя основными видами рецепторов, известные как рецептор VEGF 1-го типа (фермент, подобный тирозинкиназе, — Flt-1) и рецептор VEGF 2-го типа (киназа-1 фетальной печени — KDR/Flk-1), представляющие собой рецепторные тирозинкиназы и располагающиеся преимущественно на эндотелиоцитах и клетках Мюллера. Активация рецепторов на клетках ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез и индуцирующих провоспалительные реакции [8].

Целью работы явилось выявление изменений в концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимых форм рецептора VEGF I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1) слезной жидкости у пациентов с миопией при длительном использовании гидрогелевых и силикон-гидрогелевых контактных линз с различной кислородопроницаемостью.

Материалы и методы

Общее число пациентов с миопией средней степени, включенных в исследование, составило 30 человек (60 глаз). Гидрогелевые линзы (ГЛ) носили пациенты первой группы (8 женщин, 7 мужчин; средний возраст — 26,3±4,6 лет; средняя величина близорукости — 4,11±0,99 дптр). Силикон-гидрогелевые линзы (СГЛ) использовали во второй группе (7 женщин, 8 мужчин; средний возраст — 27,5±6,9 лет, средняя величина близорукости — 2,75±0,25 дптр). В качестве контрольной группы обследовали 15 лиц с эмметропической рефракцией (10 женщин, 5 мужчин) соответствующего возраста.

При проведении исследования соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.). Все обследуемые получили полную информацию о проводимом исследовании и подписали информированное согласие утвержденное в локальном этическом комитете при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Критериями исключения из исследования служили: воспалительные заболевания глаз, синдром сухого глаза, глаукома, сердечно-сосудистая патология, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, беременность, наличие опухолевидных образований различной локализации.

Материалом для исследования служила слезная жидкость, взятая стерильной микропипеткой из внутреннего угла глаза в количестве 40-50 мкл. Слеза хранилась в при —20 °C, вовремя проведения исследования разводилась в 10 раз буфером для цитокинов Cytokine Assay Buffer (Upstate-Millipore, Watford, UK). Слезную жидкость забирали до начала контактной коррекции, через 12, 24 и 30 месяцев после начала ношения КЛ. В слезной жидкости методом твердофазного ИФА с использованием тест-наборов фирм «R&D Systems» и «Invitrogen» (Германия) оценивали содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимых

форм рецептора VEGF I типа (sVEGF R1/Flt-1) и II типа (sVEGF R2/KDR/Flk-1).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistika® 6.1 (StatSoft). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для парных признаков. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался p<0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты ретроспективного анализа показали, что уровни сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа у пациентов с миопией до начала контактной коррекции существенно не отличались от значений контрольных показателей (табл. 1, 2). В группе пациентов использующих гидрогелевые линзы (табл. 1) в течение года значения VEGF, sVEGF R1/Flt-1 и sVEGF R2/KDR/Flk-1 статистически значимо превысили контроль и увеличились на 32,1% (p=0,045), 28,9% (p=0,027) и 31,4% (p=0,009) соответственно относительно исходных значений. При ношении ГЛ в течение двух лет отмечается еще большее нарастание концентрации изучаемых показателей: в сравнении с предыдущим периодом обследования уровни сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа возросли на 35,5% (p=0,037), 11,3% (p=0,044) и 29,4% (p=0,032) соответственно. Последующее определение данных параметров, проведенное через 30 месяцев после начала ношения ГЛ, показало, что концентрации VEGF и sVEGF R2/KDR/Flk-1 увеличились на 32,7% (p=0,037) и 11,0% (p=0,023) по сравнению с таковыми в предыдущий пе-

Таблица 2

Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости у пациентов с миопией при использовании силикон-гидрогелевых линз (Ме (25-й; 75-й))

	VEGF, пг/мл	sVEGF R1/Flt-1, пг/мл	sVEGF R2/KDR/Flk-1, пг/мл
Контрольная группа (n=15)	34,90 (16,48; 40,62)	218,60 (149,67; 296,20)	371,90 (285,95; 456,38)
До контактной коррекции (n=15)	33,89 (12,15; 41,33)	228,03 (145,06; 304,33)	395,76 (290,90; 469,56)
Коррекция 12 мес. (n=15)	36,83 (16,09; 46,72)	294,39 (226,52; 401,47) p=0,039 p ₁ =0,042	511,84 (478,07; 591,68) p<0,001 p ₁ <0,001
Коррекция 24 мес. (n=15)	42,77 (30,03; 49,76) p ₄ =0,038	272,87 (202,53; 386,55) p ₄ =0,021	464,73 (418,29; 539,21) p=0,040 p ₁ =0,045 p ₄ <0,001
Коррекция 30 мес. (n=15)	46,32 (34,21; 52,11) p=0,035 p ₁ =0,039 p ₂ =0,045 p ₄ =0,021	267,81 (233,81; 402,28) p=0,019 p ₁ =0,027 p ₄ =0,021	467,11 (458,70; 571,62) p<0,001 p ₁ =0,009 p ₄ <0,001

Примечание: n — число обследованных; p — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; p₁ — уровень статистической значимости различий в сравнении с до контактной коррекцией; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 12 мес.; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с периодом 24 мес.; p₄ — уровень статистической значимости различий между группами контактной коррекции (табл. 1). p, p₄ — критерий Манна-Уитни; p₁ — p₃ — Критерий Вилкоксона.

риод. Данные изменения, очевидно, обусловлены, развитием хронического гипоксического стресса, который возникает от механического воздействия линзы на роговицу, а также от достаточно большей толщины линзы, от её низкой кислородопроницаемости. Поскольку прозрачность роговицы является необходимым условием для оптимального зрения, что в свою очередь зависит от отсутствия кровеносных и лимфатических сосудов [7], а сосудисто-эндотелиальный фактор и его рецепторы играют центральную роль в регуляции ангиогенеза и лимфангиогенез, повышение данных соединений в

слезной жидкости можно расценивать как неблагоприятный фактор.

В группе пациентов, носивших силикон-гидрогелевые линзы, изменения изученных показателей были несколько иными: содержание VEGF статистически значимо не изменялось при использовании линз в течение двух лет как в сравнении с контрольной группой, так и с исходными данными; при этом через 24 месяца его уровень оказался ниже на 28,4% (p=0,038) в сравнении с таким же периодом у пациентов применяющих гидрогелевые линзы. Тем не менее концентрация растворимой формы рецептора I типа VEGF при использовании СИЛ в течение года возросла и составила 134,7% (p=0,039) и 129,1% (p=0,042) соответственно от контрольных значений и исходных данных. В периоде ношения линз 24 и 30 месяцев уровень рецептора далее не увеличивался и был ниже на 16,5% (p=0,021) и 33,4% (p=0,021) соответственно относительно цифр тех же периодов у пациентов с ГЛ. Значения растворимой формы рецептора II типа VEGF при использовании СИЛ статистически значимо превышали контроль на всех этапах повторного обследования; через 12 месяцев были выше исходных на 37,6% (p<0,001), через 24 месяца — на 17,4% (p<0,001) и через 30 месяце — на 18,0% (p<0,001). При этом уровень данного показателя на последних этапах был ниже, чем в группе гидрогелевых линз. То есть динамика концентраций растворимых форм рецепторов VEGF носила схожий характер с пациентами, использующих линзы из гидрогелевых материалов, но при ношении линз более 12 месяцев концентрация их оказалась ниже, чем у последних. По нашему мнению изменения содержания растворимых форм рецепторов обусловлены механическим воздействием периферии линзы на ткани конъюнктивы на начальных сроках ношения и последующим развитием адаптации роговицы при более длительном ношении.

Таким образом, ношение гидрогелевых контактных линз в течение длительного времени способствует изменению метаболизма роговицы и развитию гипоксического стресса эпителиальных клеток. Ношение линз из силикон-гидрогелевых материалов не приводят к таким нарушениям. Определение сосудисто-эндотелиального фактора и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости может найти свое практическое, диагностическое применение для оценки состояния роговицы при длительной контактной коррекции зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодрова С.Г. Влияние традиционных мягких контактных линз на биомеханические свойства роговицы // Вестник оптометрии. — 2007. — №5. — С.46-50.
2. Гиллон М., Мауса С. Отдаленные эффекты влияния дневного ношения силикон-гидрогелевых контактных линз из сенофилкона А на ткани глаза // Вестник оптометрии. — 2011. — № 3. — С.33-37.
3. Пахтаев Н.П., Катмакова М.А., Бодрова С.Г. Состояние эндотелия роговицы у пользователей различными типами МКЛ // Вестник оптометрии. — 2001. — №6. — С.39-41.
4. Тищенко О.Е. Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы // Офтальмохирургия. — 2010. — № 4. — С.34-38.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 581-611.
6. Goerges A.L., Nugent M.A. Regulation of vascular endothelial growth factor binding and activity by extracellular pH // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol.278 (21). — P.19518-19525.
7. Singh N., Tiem M., Watkins R., et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 3 is essential for corneal alymphaticity // Blood. — 2013. — Vol.121 (20). — P. 4242-4249.
8. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases // J. Biochem. — 2013. — Vol. 153, №1. — P. 13-19.
9. Szczotka-Flynn L., Diaz M. Risk of corneal inflammatory events with silicone hydrogel and low dk hydrogel extended contactlens wear: a meta-analysis // Optom Vis Sci. — 2007. — №4 (84). — P.247-256.
10. Tbieeme H., Aiello L., Harasbima N., et al. Comparative analysis of vascular endothelial growth factor receptors on retinal and aortic vascular endothelial cells // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 98-103.

Информация об авторах: Козлова Александра Вячеславовна — врач-офтальмолог, e-mail: kozlovcoz@yandex.ru;
Витковский Юрий Антонович — заведующий кафедрой, директор, д.м.н., профессор,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, тел. (3022) 323058, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru;
Терешков Павел Петрович — заведующий лабораторией, к.м.н.;
Козлов Сергей Анатольевич — врач-офтальмолог, к.м.н.;
Максименя Мария Владимировна — с.н.с., к.б.н.