

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

БАЛАЦКАЯ Н.В., ГУП «МНКЦ Интермедбиофизхим», Москва, Россия

ФРОЛКОВ В.К., ФГУ РНЦ ВМиК Росздрава, г. Москва, Росси

КИСЕЛЕВА Т.Н., ГУ НИИ глазных болезней РАМН, г. Москва, Россия

БУДЗИНСКАЯ М.В., ГУ НИИ глазных болезней РАМН, г. Москва, Россия

КРАСНОВА Л.Б., ГУП «МНКЦ Интермедбиофизхим», г. Москва, Россия

ГОЛЬДИНА Н.А., ГУП «МНКЦ Интермедбиофизхим», г. Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрено воздействие нового метода в офтальмологии – фотодинамической терапии (ФДТ) на состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Приведены данные, подтверждающие недостаточность системы АОЗ у данной категории больных. Показано, что применение ФДТ позволяет достигнуть стабилизации и положительной динамики остроты зрения, однако длительно сохраняющийся уровень общего антиоксидантного статуса (ОАС) и нарушение в работе основных ферментов системы АОЗ создают угрозу рецидива неоваскуляризации. Обсуждается необходимость включения препаратов антиоксидантного спектра действия для повышения эффективности ФДТ в комплексном восстановительном лечении данного контингента больных.

Ключевые слова: неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации, фотодинамическая терапия, свободнорадикальное окисление, система антиоксидантной защиты, общий антиоксидантный статус, ферменты АОЗ.

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим направлением восстановительной офтальмологии является реабилитация пациентов со стойкими (органическими) поражениями органа зрения, направленная на компенсацию утраченных зрительных функций, вторичную профилактику заболеваний и их осложнений [1].

В комплексной терапии глазной патологии физические методы являются важной составной частью проводимого лечения и нередко занимают ведущее место. Среди них особый интерес представляет фотодинамическая терапия (ФДТ). Эффекты, присутствующие ФДТ, многообещающи при восстановительном лечении одного из самых серьезных заболеваний на сегодняшний день – неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД), характеризующейся пролиферацией клеток эндотелия хориокапилляров и ростом новообразованных сосудов (субретинальной неоваскуляризацией) под пигментный эпителий и/или нейросенсорную сетчатку [2].

Известно, что субретинальная неоваскуляризация и ее осложнения являются причиной быстрой потери центрального зрения у большинства пациентов, страдающих ВМД [3, 4]. Предлагаемые в настоящее время хирургические методы лечения, ла-

зеркоагуляция, консервативная терапия имеют ограниченные показания и не всегда приводят к стабилизации зрительных функций [5, 6, 7].

Принцип метода ФДТ заключается в избирательной окклюзии новообразованных сосудов под воздействием фотохимической реакции, возникающей при облучении фотосенсибилизатора (ФС) лазерным излучением видимого длинноволнового спектра [8].

ФС при воздействии на него света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, инициирует превращение кислорода, содержащегося в тканях, в синглетный кислород и другие активные радикалы (свободные радикалы – СР или активные формы кислорода – АФК), оказывающие цитотоксический эффект [9, 10].

Метод выгодно отличается высокой селективностью поражения патологического очага, отсутствием теплового эффекта, губительного для фоторецепторов, что повышает эффективность лечения и создает перспективу для улучшения зрительных функций.

Однако при избыточной продукции и накоплении СР, воздействуя на мембраны клеток, вызывают в них структурные и биохимические изменения. В результате снижается интенсивность белоксинтетических процессов, изменяется активность протеиназ и компонентов системы комплемента, нарушается процесс фибринолиза – свертывания крови, изменяются межклеточные контакты и активность иммунокомпетентных клеток. Защита от повреждающего действия СР осуществляется многокомпонентной системой антиоксидантной защиты (АОЗ). Состояние системы АОЗ представляет наибольший интерес при проведении ФДТ, т.к. препятствует каскадному радикалообразованию на всех иерархических уровнях организма как в мембранах клеток, так и в биологических жидкостях. Система АОЗ представляет собой разветвленную сеть физиологически активных соединений, контролирующую всю цепь кислородных и органических радикалов, образующихся в организме под влиянием как эндогенных, так и экзогенных факторов. Большое значение имеет сбалансированное соотношение в клетке активности основного фермента АОЗ – супероксиддисмутазы (СОД) – и ферментов, метаболизирующих перекись водорода, – каталазы и пероксидазы.

По современным представлениям, активация процессов СРО является важнейшим фактором в патогенезе ВМД: воздействие интермедиатов кислорода на клеточную мембрану приводит к изменению

распределения фосфолипидов и жирных кислот, нарушению транспорта липидов к клеткам и метаболизма арахидоновой кислоты, что приводит к изменению структурно-функционального состояния мембран и повышению продукции вазоконстрикторов [11]. Развиваются ангиоспазм и гипоксия, усиливающие процессы СРО, что требует повышенной активности системы АОЗ. В то же время избыточное СРО приводит к угнетению активности механизмов АОЗ и вызывает сбой в контроле уровней СР со стороны эндогенных компонентов системы АОЗ [12, 13].

Эффект ФДТ основан на активном радикалообразовании в зоне светового воздействия. В связи с этим огромное значение имеет изучение состояния системы АОЗ. Возможное исходное напряжение в системе АОЗ, включающее ее ферментное и неферментное звенья, у пациентов с неоваскулярной формой ВМД в совокупности с повышенной радикальной и окислительной нагрузкой в процессе ФДТ может привести к несостоятельности АОЗ, и как следствие – развитию осложнений: инициации ангиогенеза. Это определяет необходимость динамического контроля уровня прооксидантной нагрузки активности компонентов системы АОЗ в процессе ФДТ с целью своевременной коррекции выявленных нарушений и повышения эффективности лечения. Определенный интерес вызывает исследование системы АОЗ в сыворотке и клетках крови, в частности в эритроцитах, участвующих в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма [14, 15].

Цель настоящего исследования – изучение состояния системы антиоксидантной защиты у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации при проведении фотодинамической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 44 пациента (67 глаз) с неоваскулярной формой ВМД, 19 мужчин и 25 женщин. Средний возраст $73,7 \pm 7,59$ лет. Группу контроля составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола. У всех пациентов диагноз был подтвержден результатом флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД) с использованием фундус-камеры «Торсон» (TRC – 50EX Япония). В качестве контрастного вещества использовали 10%-ный раствор флюоресцеина натрия (Флюоресцид) производства «Алкон» (США). Краситель вводили в локтевую вену в количестве 5,0 мл в течение 2 секунд.

Всем пациентам проводили фотодинамическую терапию. В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат «Фотосенс» в дозе 0,05 мг/кг (0,2%-ный раствор для инъекций производства ФГУП «ГНУ НИОПИК»). Облучение проводили диодным лазером «БИОСПЕК» с длиной волны 675 нм плотностью мощности 120 мВт/см². Количество сеансов составило от 2 до 6 в зависимости от активности и размеров СНМ, степени пигментации глазного дна. Кровь забирали из локтевой вены с помощью стандартных вакуумных систем «BD VACUTAINER™» в пробирки для сбора плазмы крови с антикоагулянтом Li-гепарином и пробирки для

сбора сыворотки крови без активатора свертывания. Материалом для исследования служили сыворотка, эритроциты и плазма крови. Обработку материала проводили по стандартным методикам. В гемолизате эритроцитов определяли активность фермента супероксиддисмутазы (СОД - КФ 1.15.1.1) с использованием диалектума «Ransod» по методике Y. Sun и соавт. [16], активность селензависимой глутатионпероксидазы (ГП - КФ 1.11.1.9) – с использованием тест-системы «Ransel» по методике Paglia D.E. и Valentine W.N. в модификации Randox Laboratory, Ltd (Ardmore, Diamond road, Crumlin, UK) [17] спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе DAYTONA (Ireland). Общий антиоксидантный статус (ОАС) исследовали с помощью реакции образца сыворотки крови с 2,2-азино-ди-3-этилбензтиазолин сульфонатом (ABTS® Boehringer Mannheim) и системы H₂O₂-метмиоглобин по снижению интенсивности окраски образовавшегося комплекса феррилмиоглобин- ABTS® с использованием диалектума «TAS Randox» (UK).

Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ Biostatistica. Линейные величины сравнивали по методу Стьюдента. Различия между средними величинами принимали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения уровень ОАС – суммарного содержания антиоксидантов в крови у всех пациентов – был существенно снижен по сравнению с контрольной группой (табл.1).

Полученные данные, отражающие уровень общей антиоксидантной защиты у всех пациентов с неоваскулярной формой ВМД свидетельствовали о недостаточной активности системы АОЗ и необходимости исследования состояния ее важнейших звеньев.

Таблица 1.

Динамика интегральных показателей системы антиоксиданты – прооксиданты ОАС (ммоль/л) в сыворотке крови.

Показатель ОАС(ммоль/л)	Пациенты с ВМД (n=44)	Контрольная группа (n=20)
до лечения	1,21±0,25*	1,63±0,07
через 1 мес.	1,19±0,18*	
через 1 год	1,21±0,207*	

Примечание: * – $p=0,000$; $p \leq 0,001$ – по отношению к контрольной группе.

Учитывая важнейшую роль СОД в обезвреживании токсичных форм кислорода [18, 19, 20] как участника первой линии ферментной АОЗ, все пациенты в зависимости от выраженности изменения активности этого фермента были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 17 пациентов (24 глаза) с пониженной активностью СОД. Во 2-ю группу включен 21 пациент (34 глаза) с умеренной активностью и в 3-ю группу вошли 6 пациентов (9 глаз) с высоким уровнем активности фермента (табл.2).

Таблица 2.
Динамика активности внутриэритроцитарных ферментов
АОС у больных с неоваскулярной формой ВМД.

Показатели		I группа (n=17)	II группа (n=21)	III группа (n=6)	Группа здоровых (n=20)
СОД Ед/мл	до лечения	141,4±16,98*	178,3±9,08**	232,0±31,6**	189,2±17,31
	через 1 мес.	146,5±35,87***	186,7±18,73	193,0±51,46	
	через 1 год	135,1±33,11**	159,7±29,09**	199,2±49,43**	
ГП Ед/гГем	до лечения	57,41±14,31	57,47±13,88	51,04±14,29	58,97±11,69
	через 1 мес.	56,93±12,22	44,28±14,63***	57,2±16,27	
	через 1 год	54,83±12,34	47,17±2,64**	63,85±4,73	
АОС ммоль/л	до лечения	1,16±0,27*	1,33±0,29*	1,15±0,22*	1,63±0,07
	через 1 мес.	1,14±0,15*	1,25±0,23*	1,2±0,15*	
	через 1 год	1,20±0,19*	1,32±0,24*	1,05±0,05*	

* – $p \leq 0,001$ – по сравнению с группой здоровых лиц;

** – $p \leq 0,05$ – по сравнению с группой здоровых лиц;

· – $p \leq 0,001$ – сравнение между группами;

·· – $p \leq 0,05$ – по сравнению между группами.

Примечание. В динамике активности ГП: через 1 мес. после ФДТ отличие 2 и 1 групп $p \leq 0,05$, 2 и 3 групп – $0,05 \leq p \leq 0,074$.

У 38,6% больных отмечалось снижение активности СОД, обусловленное, вероятно, нарушением обмена веществ, как правило, углеводного и липидного, характерным для пациентов пожилого возраста и отражающимся в конформационной модификации активного центра фермента, вызванной гликозилированием [21, 22].

Количество пациентов с повышенной активностью СОД было значительно меньше по сравнению с числом больных со сниженной активностью этого фермента ($p \leq 0,001$).

Данные распределения активности селензависимой ГП в эритроцитах и цельной крови представлены в табл. 2.

Следует отметить, что до начала лечения у пациентов 1 и 2 групп значения показателей активности этого фермента были практически на уровне таковых, полученных в контрольной группе. Активность ГП в пределах нормальных значений со значительным снижением активности СОД у пациентов 1 группы можно характеризовать как неблагоприятный признак, так как дисбаланс в работе этих ферментов первой линии системы АОЗ приводит к накоплению интермедиатов кислорода за счет усиленного образования супероксидного радикала и недостаточного обезвреживания перекисей. Напротив, выявленное доминирующее повышение активности СОД над сниженной активностью ГП в эритроцитах у больных 3 группы создает угрозу избыточного накопления перекисей.

При динамическом наблюдении пациентов с неоваскулярной формой ВМД в течение 1 года наблюдали разнонаправленные эффекты ФДТ.

Через месяц после лечения в 1-й и 2-й группах имело место повышение активности СОД, достигшее отметки референтной зоны нормы у пациентов 2-й группы при снижении активности ГП. В 3-й группе наблюдали тенденцию к нормализации уровней активности СОД и ГП, однако показатель активности ГП не достигал нормы. У всех пациентов с неоваскулярной формой ВМД в этот период изменения в ферментном звене АОЗ сопровождались снижением уровня ОАС. Полученные данные позволяют констатировать прооксидантное воздействие ФДТ, вызывающее одностороннюю ответную реакцию со стороны системы АОЗ, что характеризуется снижением интегрального показателя – АОС (табл. 1, 2). При этом снижение активности ГП у пациентов 1 и 2 групп с повышением активности СОД может рассматриваться как возникшее условие для усиления накопления перекисей. Снижение активности селензависимой внутриэритроцитарной ГП в 1 и 2 группах вызвано прооксидантной нагрузкой – характером воздействия самого лечения, с одной стороны, и с другой, – повышением активности СОД, как ответа на усиление продукции супероксид-радикалов при проведении ФДТ.

Таким образом, выявленный до начала лечения дисбаланс в системе функционирования ферментов АОЗ у пациентов с неоваскулярной формой ВМД сохраняется в 1 и 3 группах через 1 месяц после проведения ФДТ, а значительное снижение уровня активности внутриэритроцитарной ГП во 2-й группе больных свидетельствует об истощении резервов этого звена системы АОЗ.

Через год после проведения ФДТ у пациентов 1 и 2 групп наблюдалось значительное снижение показателя уровня активности СОД, в то время как активность ГП незначительно повышалась во 2 группе, не достигая значений этого показателя, полученных в группе контроля. Результаты исследования указывают на дальнейшее прогрессирование изначально сформированного дисбаланса в ферментном звене АОЗ у пациентов первой группы, а во второй группе характер нарушения в функционировании ферментов изменяется – происходит статистически значимое снижение показателей активности СОД и ГП ($p \leq 0,05$). Уровень ОАС в исследуемых группах остается на исходном уровне (табл. 1,2).

Рассматривая данные, полученные в ходе наблюдения динамики зрительных функций, следует отметить, что у всех пациентов к 1 и 3-му месяцам после проведения терапии острота зрения повысилась, однако к концу года было зафиксировано ее незначительное снижение. Стабилизация показателей остроты зрения происходила в 50% случаев, а снижение остроты зрения не наблюдали ни у одного пациента. В более поздние сроки в 11% случаях к 3-му месяцу и в 16,6% случаях к 12-му месяцу острота зрения у пациентов несколько снизилась, однако к 12-му месяцу все же оставалась выше исходной. Острота зрения повысилась в пределах от 0,03 до 0,25 в 44,4% случаев (см.рис.).

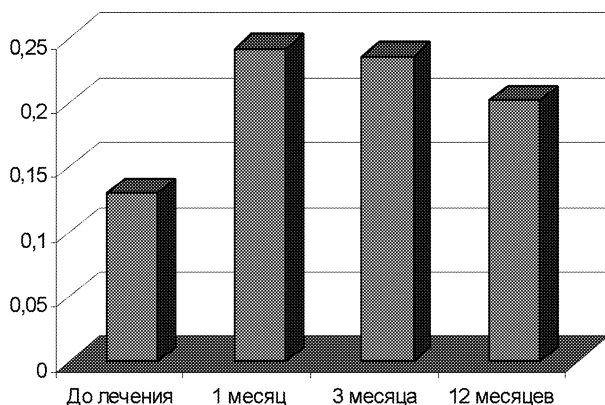


Рис. Динамика остроты зрения у пациентов с неоваскулярной формой ВМД до и после ФДТ в различные сроки.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования показателей системы АОЗ у больных с неоваскулярной формой ВМД выявлен дисбаланс внутриклеточных ферментов АОЗ, выраженный в изменении показателей степени активности СОД. Дисбаланс в системе ферментов АОЗ сопровождается снижением интегрального показателя ОАС.

2. Через месяц после проведения ФДТ развивается однотипная реакция в системе антиоксидантной защиты, происходит существенное снижение уровня ОАС.

3. В течение 1 года после проведения ФДТ отмечено сохранение и прогрессирование сформированного дисбаланса ферментов АОЗ.

4. Несмотря на достигнутую стабилизацию в результате проведения ФДТ у пациентов с неоваскулярной формой ВМД, длительно сохраняющееся сниженное значение уровня ОАС и нарушение в работе основных ферментов системы АОЗ создают угрозу рецидива неоваскуляризации.

5. Для повышения эффективности ФДТ и профилактики прогрессирования заболевания всем пациентам с неоваскулярной формой ВМД необходимо проводить комплекс реабилитационных мероприятий с включением препаратов антиоксидантного спектра действия. Применение антиоксидантных препаратов необходимо осуществлять на основании исследования активности ферментов АОЗ.

Авторы глубоко признательны Правительству г. Москвы за оказанную финансовую поддержку работы в рамках городской научно-технической программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разумов А.Н., Овечкин И.Г., Шакула А.В. Восстановительная офтальмология. – М. – Издательство Воентехиниздат. – 2006. – 96 с.
2. Donati G., Kapetnios A. D., Pournaras C. J. Principles of treatment of choroidal neovascularization with photodynamic therapy in age-related macular degeneration. // *Semin. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 14, № 1. – P. 2-10.
3. Кацнельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. – М. – Медицина. – 1990. – 272 с.
4. Abdelsalam A., Del Prior L., Zarbin M.A. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photo-coagulation-induced regression. // *Surv. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1-29.
5. Lanzetta A., Pirracchio F., Bandello. Optical coherence tomography of subfoveal choroidal neovascularization with transpupillary thermotherapy. // *Semin. Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 97-100.
6. Aisenbrey S., Bart A., Lafaut, Peter S. Macular Translocation With 360° Retinotomy for Exudative Age-Related Macular Degeneration. // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120. – P. 451-459.
7. Gillies M.C., Simpson J.M., Billson F.A., et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122, № 3. – P. 336-340.

8. Ciulla T.A., Danis R.P., Criswell M., Pratt L. M. Changing therapeutic paradigms for exudative age – related macular degeneration: antiangiogenic agents and photodynamic therapy. // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 1999. – Vol. 8, № 12. – P. 2173-2182.

9. Schmidt-Erfurth U., Miller J.W., Sickenberg M., et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of retreatments in a phase 1 and 2 study. // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 1177-1187.

10. Blumenkranz M.S., Woodburn K.W., Qing F., et al. Lutetium texaphyrin: a potential new agent for ocular fundus angiography and photodynamic therapy. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 129. – P. 353.

11. Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age – related macular degenerations // *Archives of Ophthalmology* – 2004. – Vol. 122, № 4. – P. 598-614.

12. Кравчук Е.А. Экспериментальное обоснование использования антиоксидантного препарата тримексидин в офтальмологии: Дисс. на соискание уч. степени к.м.н. – М., 2006. – 172 с.

13. Ito T., Nakano M., Yamamoto Y. Et al. Hemoglobin-induced lipid peroxidation in the retina: a possible mechanism for macular degeneration // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1995. – Vol. 316, № 2 – P. 864-872.

14. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцитов. – Томск. – 2004. – 99 с.

15. Жаворонок Т.В., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Петина Г.В. и др. Нарушение «окислительного» метаболизма при острых воспалительных заболеваниях. // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2006. – № 12. – С. 10-14.

16. Sun Y., Oberley L. W., Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. // *Clin. Chem.* – 1988. – V. 34. – P. 497-500.

17. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. // *J. Lab. Clin. Med.* – 1970. – P. 408-410.

18. Шкетерс А.П., Леце, Кумерова А.О. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная защита крови у здоровых и больных после терапии селеном. Труды научной конференции, посвященной 100-летию кафедры биохимии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова «Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии» (том 2) (СПб, 15-17 октября 1998 г.). – СПб. – 1998. – С. 432-435.

19. Olanov C.V. A radical hypothesis of neurodegeneration. // *Trends Neurosci.* – 1993. – V. 16. – P. 439-444.

20. Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В. Модулирующая роль CO_2 в действии активных форм кислорода. М. – ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 221 с.

21. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса. // *Вопросы медицинской химии.* – Т. 47, № 6. – 2001. – С. 561-581.

22. Lankin V., Tikhaze A., Kononova G., Korchin V. Antioxidant enzymes deficiency as a risk factor for development of free radical pathologies. // *The first regional meeting on medical sciences: The role of free radicals in health and disease.* – Jerusalem. – 1998. – P. 569

РЕЗЮМЕ

Изучалось воздействие фотодинамической терапии (ФДТ) на состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у 44 пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). До начала лечения у всех пациентов выявлена недостаточность системы АОЗ с дисбалансом внутриклеточного ферментного звена, сопровождавшимся снижением интегрального показателя – общего антиоксидантного статуса (ОАС). Показано, что через месяц после проведения ФДТ развивалась однотипная реакция со стороны АОЗ – существенное снижение уровня ОАС, а в течение 1 года после ФДТ отмечены сохранение и прогрессирование сформированного дисбаланса ферментов антиоксидантной защиты. Руководствуясь результатами исследования, авторы обсуждают необходимость включения препаратов антиоксидантного спектра действия для повышения эффективности ФДТ в комплексном восстановительном лечении данного контингента больных.

ABSTRACT

Antioxidant defence system of patients with exudative age – related macular degeneration during the photodynamic therapy.

Balatskaya N.V., Frolkov V.K., Kiseleva T.N., Budzinskaya M.V., Krasnova L.B., Goldina N.A.

Key words: exudative age – related macular degeneration, photodynamic therapy, free radicals oxidation, antioxidant defence system (ADS), total antioxidant status (TAS), enzymes of antioxidant system.

ADS of 44 patients with exudative age – related macular degeneration was studied during photodynamic therapy. Before photodynamic therapy, discordance activity levels of antioxidant enzymes were shown formed and TAS level depressed in the age – related macular degeneration patients compared with controls. After 1 month photodynamic therapy period TAS was lower the pre-therapeutic values. As investigation showed, during the 1 year discordance activity levels of antioxidant enzymes was increased. Authors suggest to require correction therapy with application antioxidant drugs.