

Експериментальні дослідження

УДК 617.721.6-002+616.12-008.331.1-07+577.11-092.9

Клінічна картина увеїту на тлі офтальмогіпертензії у кроликів та корекція його перебігу дипептидом карнозин

І. М. Михейцева, д-р біол. наук; Н.В. Бондаренко, аспірант; С. Г. Коломійчук, науков. співроб.; Т. І. Сіроштаненко, мол. науков. співроб.

ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім.

В.П. Філатова
НАМН України»;

Одеса (Україна)

E-mail: filatovbiochem@ukr.net

Актуальність. За результатами наших попередніх досліджень, високий внутрішньоочний тиск може бути фактором, що сприяє ускладненню запальних процесів в передньому відділі ока. Приймаючи до уваги участь вільно-радикальних процесів в патогенезі увеїту, доцільним є застосування препаратів з антиоксидантними властивостями. Природний дипептид - карнозин (дипептид β -аланіл-L-гістидин) має високу біодоступність та мембраностабілізуючу дію, є низькомолекулярним гідрофільним антиоксидантом прямої дії з опосередкованим впливом на систему антирадикального захисту організму, а також здатен впливати на процеси запалення.

Мета - вивчення особливостей клінічного перебігу експериментального переднього увеїту, який розвинувся на тлі офтальмогіпертензії (ОГ) та його корекція дипептидом карнозин.

Матеріал і методи. Дослідження були проведені на 34 кроликах, розподілених на три групи: в 1-й ($n=10$) моделювали алергічний увеїт, в 2-й ($n=12$) – перед моделюванням увеїту викликали ОГ, в 3-й ($n=12$) після моделювання ОГ і увеїту проведено лікування карнозином. Визначали рівень внутрішньоочного тиску, проводили біомікроскопію, офтальмоскопію. В камерній волозі тварин кількість лейкоцитів визначали мікроскопічно, а вміст загального білка за методом Lowry.

Результати. Особливості клінічного перебігу переднього увеїту, який розвинувся на тлі ОГ, характеризувались наявністю вірогідних змін основних клінічних ознак при порівнянні першої та другої експериментальних груп: за ін'єкцією судин кон'юнктиви і склери ($p=0,0001$), характером преципітатів ($p=0,0009$), вмісту передньої камери ($p=0,0034$), характеру задніх сінехій ($p=0,0025$), помутнінням скловидного тіла ($p=0,0338$), патологією очного дна ($p=0,0001$). Навіть у відносно віддалені строки перебігу переднього увеїту у кроликів (4 тижні спостереження) в камерній волозі спостерігали суттєво підвищену кількість лейкоцитів, яких в другій групі було на 14,3% більше, ніж в першій ($p>0,05$). Загальний білок в камерній волозі другої групи був вище, ніж в першій – на 27,5%. Порівняння основних клінічних ознак переднього та заднього відділів ока показало, що перебіг запального процесу при увеїтах на тлі ОГ був значно тяжчим, ніж при передньому увеїті з нормотензією.

Встановлено, що місцеве введення до кон'юнктивальної попрощини ока на протязі 4 тижнів розчину карнозину викликало в 3 групі суттєве зниження запального процесу в передньому та задньому відділах ока, що сприяло покращенню клінічної картини і зниженню вивчених клінічних показників, відновленню гематоаквального бар'єру та транспортної функції циліарного тіла (зниження кількості лейкоцитів на 45,8% та рівня загального білка на 31,6% в камерній волозі відносно групи тварин без карнозину, $p<0,01$).

Висновок. Включення карнозину в комплексну терапію при запальних процесах ока при підвищеному офтальмотонусі може суттєво підвищити терапевтичну ефективність лікування та профілактики ускладнень.

Ключові слова:

передній увеїт, офтальмогіпертензія, карнозин, кролі

Вступ. Посилення захворюваності увеїтами залишається однією з найважчих проблем сучасної офтальмології, що обумовлено низкою факторів, включаючи ураженість осіб працездатного віку. В результаті у ряді випадків (9-39%) настає слабкзорість або повна сліпота [1].

У більшості випадків очевидної першопричини увеїту не існує. Цей стан поєднується з широким спектром захворювань і синдромів і може також виникати в результаті природної реакції організму на інфекцію.

Підвищений офтальмотонус може бути одним з важливіших факторів, які ускладнюють протікання переднього увеїту. В 2004 р. Н. М. Herbert показав, що серед загальної кількості хворих з увеїтами підвищений внутрішньоочний тиск спостерігався приблизно у 42% пацієнтів [2]. За даними Г. І. Копасенко (2010) такий відсоток хворих хронічним увеїтом з високим внутрішньоочним тиском складав 40% (39 з 98 очей) [3].

Вільно-радикальні процеси та перекисне окислення ліпідів відіграють значну роль в патогенезі запальних захворювань. В той же час відомо, що значним патогенетичним чинником глаукомного процесу є оксидативний стрес [4-7].

Результати наших попередніх досліджень розкривають важливу ланку патогенної дії підвищеного внутрішньоочного тиску на обтяження запалення в тканинах увеального тракту ока шляхом активації оксидативних та перекисних процесів в цих структурах і підтверджують наступне припущення: високий внутрішньоочний тиск може бути фактором, що сприяє ускладненню запальних процесів в передньому відділі ока [8]. Виявлені в цих дослідженнях метаболічні порушення свідчать, що оксидативний стрес є патогенетичним чинником дії офтальмогіпертензії як фактору, що сприяє ускладненню запальних процесів в передньому відділі ока.

Приймаючи до уваги особливості метаболізму передніх увеїтів, особливо у супроводі з глаукомою, а також участь вільно-радикальних процесів в патогенезі цих хвороб, доцільним є застосування препаратів з антиоксидантними властивостями. На сьогоднішній день відомі препарати для лікування увеїту, в тому числі і при офтальмогіпертензії, недостатньо ефективні. Тому пошук нових сполук являється актуальним завданням експериментальної та клінічної офтальмології. Певний інтерес викликає природна речовина карнозин (дипептид β -аланіл-L-гістидин) [9-11].

Метою роботи було вивчення особливостей клінічного перебігу експериментального переднього увеїту, який розвинувся на тлі офтальмогіпертензії (ОГ) та його корекція дипептидом карнозин.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на кроликах породи «Шиншила» (масою 3-3,5 кг). Тварини містилися в умовах віварію, отримували їжу та питну воду *ad libitum*. Експеримент було здійснено згідно «Загальних етичних принципів експериментів на

тваринах», які схвалені 3-м Національним конгресом (Київ, 2007) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986).

Дослідження були проведені на 34 кроликах в трьох експериментальних групах. В 1-й групі (10 тварин) моделювали алергічний увеїт, в 2-й групі (12 тварин) перед моделюванням алергічного увеїту викликали офтальмогіпертензію (ОГ), в 3-й групі (12 тварин) після моделювання ОГ і увеїту кроликів лікували карнозином.

Моделювання алергічного увеїту проводили за пропонуванням нами методом шляхом введення альбуміну з сироватки бика в дозі 5 мг, за умови попередньої сенсибілізації тварин [12]. Для моделювання офтальмогіпертензії в передню камеру очей тварин здійснювали одноразову ін'єкцію 0,1 мл 0,3% розчину карбомеру. Введення карнозину здійснювали шляхом інстиляцій 5% розчину препарату в кон'юнктивальну порожнину обох очей двічі на день протягом чотирьох тижнів експерименту.

При моделюванні алергічного увеїту та ОГ тварини піддавалися загальній анестезії шляхом введення кетаміну 50 мг/кг, місцево застосовували очні краплі 0,5% розчину прокаїну гідрохлориду, які інстилювали в кон'юнктивальний міхур за 1 хвилину до введення. Усім тваринам проводили біомікроскопію, офтальмоскопію, тонометрію. Внутрішньоочний тиск (ВОТ) у кроликів вимірювали контактним тонометром Маклакова з плунжером вагою 7,5 г при місцевій анестезії 0,5% алкаїном. В контрольній групі рівень ВОТ складав $13,5 \pm 0,6$ мм рт. ст., в дослідних групах при моделюванні офтальмогіпертензії – $18,7 \pm 1,2$ мм рт. ст., переднього увеїту – $15,3 \pm 1,4$ мм рт. ст. та офтальмогіпертензії з увеїтом – $23,4 \pm 1,3$ мм рт. ст.

В камерній волозі кроликів кількість лейкоцитів визначали мікроскопічно (середню кількість лейкоцитів в 5 полях зору), а вміст загального білка за методом Lowry O.H. [13].

Результати експериментальних досліджень обробляли за допомогою непараметричних методів статистичного аналізу з використанням пакета SPSS 11 та Statistica 5.5.

Результати

На першому етапі експерименту було вивчено, яким чином підвищений ВОТ вплинув на формування переднього увеїту у кроликів. Особливості клінічного перебігу переднього увеїту, який розвинувся на тлі ОГ, характеризувались даними, які наведені в таблицях 1-3. Статистична оцінка показала наявність вірогідних змін основних клінічних ознак при порівнянні переднього увеїту та переднього увеїту з ОГ між собою: за ін'єкцією судин кон'юнктиви і склери ($p=0,0001$), характером преципітатів ($p=0,0009$), вмісту передньої камери ($p=0,0034$), характеру задніх сінехій ($p=0,0025$), помутнінням скловидного тіла ($p=0,0338$), патологією очного дна ($p=0,0001$).

Таблиця 1. Вплив карнозину на основні клінічні прояви переднього увеїту у тварин на тлі офтальмогіпертензії

Група	Увеїт n=20	ОГ + увеїт n=24	Карнозин +ОГ+увеїт n=24
Ін'єкція судин кон'юнктиви і склери			
1. Відсутня	2 (10,0%)	-	3 (12,5%)
2. Перікорнеальна	12 (60,0%)	4 (17,0%)	13 (54,2%)
3. Змішана	6 (30,0%)	6 (25,0%)	3 (12,5%)
4. Застійна	-	14 (58,0%)	5 (20,8%)
Критерій Мана-Уїтні U, рівень вірогідності p	U=66,00, p<0,0001		-
	-	U=132,00, p<0,01	
Преципітати			
1. Одиначні серозні	2 (10,0%)	-	5 (20,8%)
2. Серозні, помірна кількість	8 (40,0%)	2 (8,0%)	8 (33,4%)
3. Серозні, велика кількість	4 (20,0%)	6 (25,0%)	3 (12,5%)
4. Одиначні сильні	4 (20,0%)	4 (17,0%)	5 (20,8%)
5. Сильні, помірна кількість	2 (10,0%)	8 (33,0%)	3 (12,5%)
6. Сильні, велика кількість	-	4 (17,0%)	-
Критерій Мана-Уїтні U, рівень вірогідності p	U=100,00, p<0,001		-
	-	U=121,00, p<0,001	

Примітка: n – кількість очей.

Таблиця 2. Вплив карнозину на вміст передньої камери та на наявність задніх синехій при передньому увеїті на тлі офтальмогіпертензії

Група	Увеїт n=20	ОГ + увеїт n=24	Карнозин+ ОГ+увеїт n=24
Вміст передньої камери			
1. Опалесценція відсутня	12 (60,0%)	2 (8,0%)	15 (62,5%)
2. Опалесценція присутня	4 (20,0%)	10 (42,0%)	5 (20,8%)
3. Серозний ексудат	2 (10,0%)	8 (33%)	3 (12,5%)
4. Фібринозний ексудат	2 (10,0%)	4 (17%)	1 (4,2%)
Критерій Мана-Уїтні U, рівень вірогідності, p	U=116,00, p<0,01		-
	-	U=120,00, p<0,001	
Задні синехії			
1. Відсутні	4 (20,0%)	-	5 (20,8%)
2. Одиначні	10 (50,0%)	4 (17,0%)	12 (50,0%)
3. Множинні	4 (20,0%)	16 (66,0%)	6 (25,0%)
4. Кругові	2 (10,0%)	4 (17,0%)	1 (4,2%)
Критерій Мана-Уїтні U, рівень вірогідності, p	U=112,00, p<0,01		-
	-	U=118,00, p<0,001	

Примітка: n- кількість очей.

Таблиця 3. Вплив карнозину на основні клінічні прояви переднього увеїту у тварин в задньому відділі ока на тлі офтальмогіпертензії

Група	Увеїт, n=20	Офтальмогіпертензія + увеїт, n=24	Карнозин +ОГ + увеїт, n=24
Помутніння скловидного тіла			
1. Відсутні	-	-	5 (20,8%)
2. Одиначні	12 (60,0%)	6 (25,0%)	12 (50,0%)
3. Помірні	6 (30,0%)	12 (50,0%)	7 (29,2%)
4. Виразні	2 (10,0%)	6 (25,0%)	-
Критерій Мана-Уїтні U, рівень вірогідності, p	U=150,00, p<0,04		-
	-	U=120,00, p<0,01	
Патологія очного дна			
1. Відсутня	18 (90,0%)	2 (8,0%)	15 (62,5%)
2. Нейроретинальна	2 (10,0%)	22 (92,0%)	9 (37,5%)
Критерій Мана-Уїтні U, рівень вірогідності, p	U=44,00, p<0,00001		-
	-	U=132,00, p<0,01	

Примітка: n- кількість очей

Вивчення показника ін'єкції судин кон'юнктиви і склери в першій групі (увеїт) свідчить, що у 10% очей тварин цієї групи були відсутні патологічні зміни, у 60% очей була виявлена перікорнеальна ін'єкція і тільки у 30% – змішана. У тварин другої групи (увеїт на тлі ОГ) зміни у всіх тварин були більш виражені, у 17% очей була виявлена перікорнеальна ін'єкція, у 25% – змішана, а застійна у 58% очей (табл. 1).

Оцінюючи такий показник, як наявність преципітатів в очах дослідних тварин, слід зазначити, що у тварин з переднім увеїтом на тлі ОГ преципітати визначались в більшій кількості та були більш виражені. При увеїті сильно виражені преципітати в помірній кількості спостерігали у 10%, а при увеїті з ОГ – вже у 33%. Сильно виражені в великій кількості преципітати (17%) визначались тільки при поєднанні увеїту з офтальмогіпертензією.

Порівняння вмісту передньої камери теж свідчить про більш виражені зміни в очах тварин з переднім увеїтом на тлі ОГ відносно тварин тільки з переднім увеїтом: при передньому увеїті опалесценція відсутня у 60% проти 8% при поєднаному впливі; опалесценція присутня – 20% проти 42%; наявний серозний ексудат – 10% проти 33% та фібринозний ексудат – 10% проти 17%, відповідно.

У тварин першої групи з переднім увеїтом у 20% очей задні синехії були взагалі відсутні, тоді як в другій групі з увеїтом на тлі ОГ переважали задні синехії множинної природи (66%) та кругові (17% проти 10% при увеїті) (табл. 2).

Стан переднього відділу ока також оцінювали з використанням лабораторних показників – маркерів проникності судин ока, а саме кількості лейкоцитів та вмісту загального білка в камерній волозі (рис. 1, 2). Як було показано, їх рівень збільшується при запальних процесах [14, 15].

Треба зауважити, що навіть у відносно віддалені строки перебігу переднього увеїту у кроликів (чотири

тижні спостереження) в камерній волозі спостерігали суттєво підвищену кількість лейкоцитів (рис. 1), які в нормі і при моделюванні ОГ були відсутні. В групі увеїт на тлі ОГ кількість лейкоцитів в камерній волозі зростала на 14,3% порівняно з тваринами тільки з увеїтом ($p>0,05$).

Рівень загального білка в камерній волозі (рис. 2) через 4 тижні експерименту при моделюванні переднього увеїту був підвищеним в 44 рази відносно контрольної групи ($0,62\pm 0,05$) мг/мл. При моделюванні переднього увеїту на тлі ОГ вміст загального білка в камерній волозі вірогідно підвищувався на 27,5%, порівнюючи з групою тварин з увеїтом. Наявність як лейкоцитів, так і значне підвищення вмісту загального білка в камерній волозі через чотири тижні після моделювання переднього увеїту, особливо на тлі ОГ, свідчить про збільшення проникності судинної системи тканин переднього відділу ока (радужка, циліарне тіло) та прогресування запального процесу в органі зору.

В експерименті по моделюванню неінфекційного увеїту у кроликів було також оцінено стан заднього відділу ока (табл. 3).

Стосовно змін в скловидному тілі – спостерігали одиничні помутніння у 25% випадків при передньому увеїті з ОГ проти 60% при увеїті; помірні - в 50% випадках проти 30% та виразні – в 25% проти 10%, відповідно. Слід зазначити, що у 90% очей патологія очного дна була відсутня, тоді як при розвитку увеїту на тлі ОГ у 92% очей спостерігали нейроретинальні зміни.

Таким чином, експериментально було встановлено, що формування переднього увеїту у тварин з підвищеним ВОТ було більш виразним, ніж у нормотензивних тварин. Офтальмогіпертензія зіграла обтяжуючу роль у розвитку запального процесу в передньому відділі ока.

Враховуючи низку властивостей природної речовини карнозин, а саме антиоксидантну та проти-

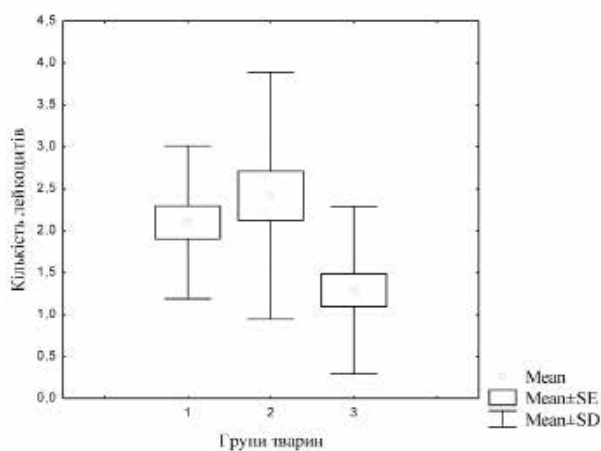


Рис. 1. Вплив карнозину на кількість лейкоцитів в камерній волозі ока тварин з переднім увеїтом на тлі офтальмогіпертензії

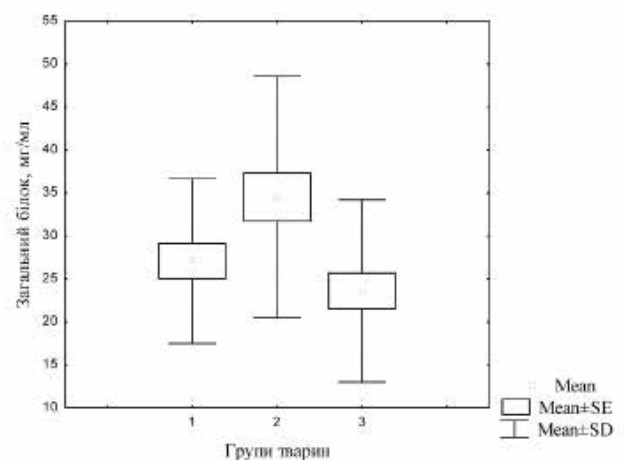


Рис. 2. Вплив карнозину на вміст загального білка в камерній волозі ока тварин з переднім увеїтом на тлі офтальмогіпертензії.

запальну його спроможність [16-20], було проведене експериментальне дослідження впливу цього дипептиду на клінічні та лабораторні ознаки переднього увеїту, розвинутого на тлі ОГ.

Дані про вплив карнозину на основні клінічні прояви переднього увеїту на тлі ОГ представлені у таблицях 1-3.

При застосуванні карнозину у кроликів цієї групи виявлено, що у 54,2% очей була перікорнеальна ін'єкція і, на відміну від групи тварин без медикаментозного впливу, суттєво зменшилась частка очей зі змішаною ін'єкцією (12,5% очей), застійна становила 20,8%, а у 12,5% очей ці патологічні зміни були відсутні. Частка преципітатів, які спостерігались в великій кількості в очах тварин, що отримували карнозин, була зменшена, а кількість одиничних – збільшена (табл. 1). Статистична оцінка показала, що зміни цих клінічних ознак при порівнянні відповідних даних у тварин з лікуванням карнозином та без нього носили вірогідний характер: за ін'єкцією судин кон'юнктиви і склери ($p < 0,05$) та характером преципітатів ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту передньої камери показало, що застосування карнозину сприяло значному зменшенню частки очей з серозним та фіброзним ексудатом, а також з опалесценцією відносно тварин без медикаментозного впливу, при цьому відсутність опалесценції була характерна для 62,5% очей проти 8,0% (табл. 2).

Застосування карнозину при передньому увеїті на тлі ОГ викликало зниження частки кругових та множинних синехій, збільшення частки одиничних та появу очей взагалі без синехій (20,8%) (табл. 2). Вірогідність змін між групами становила – для вмісту передньої камери ($p < 0,05$), характеру задніх синехій ($p < 0,03$).

Лікування карнозином викликало поліпшення лабораторних показників у камерній волозі експериментальних тварин (рис. 1 та 2). При застосуванні карнозину у кроликів з увеїтом на тлі ОГ відносна кількість лейкоцитів в камерній волозі знижувалась на 45,8% відносно групи без препарату ($p < 0,01$). Карнозин сприяв зниженню рівня загального білка в камерній волозі очей тварин цієї групи на 31,6% ($p < 0,01$) відносно кроликів без лікування.

В табл. 3 наведені дані впливу карнозину на стан заднього відділу ока тварин при передньому увеїті на тлі ОГ. Так, за умови впливу карнозину виразні помутніння скловидного тіла взагалі відсутні, тоді як в групі тварин з увеїтом і ОГ без лікування вони були в 25% випадків. Виявлено також зниження частки помірних помутнінь (29,2% в групі з карнозином проти 50% в групі без лікування), збільшення одиничних помутнінь (50% проти 25% відповідно) та поява очей взагалі без помутнінь (20,8%). В групі тварин, які були ліковані карнозином, патологія очного дна була відсутня в 62,5% очей, тоді як у решти 37,5% очей спостерігали нейроретинальні зміни.

Обговорення

В наших дослідженнях первинна офтальмогіпертензія викликала обтяження клінічного перебігу запального процесу при моделюванні неінфекційного переднього увеїту у кроликів, а саме були виявлені більш виразні зміни серед таких показників, як ін'єкція судин кон'юнктиви і склери, преципітати (17% сильно виражених у великій кількості при відсутності їх при увеїті) і вміст передньої камери (наявність фібринозного ексудату в 17% проти 10%), наявність задніх синехій множинної природи (66% проти 20%).

Крім змін тканин переднього відділу ока у кроликів з підвищеним офтальмотонусом і модельованим неінфекційним переднім увеїтом через чотири тижні спостереження виникали суттєві зміни в задньому відділі ока: помутніння скловидного тіла та нейроретинальні зміни очного дна.

У експериментальних тварин з переднім увеїтом офтальмогіпертензія сприяла підвищенню кількості лейкоцитів та вмісту загального білка на 27,5% в камерній волозі, що свідчить про порушення трофіки тканин ока та функції гематоофтальмічного бар'єру.

Розглядаючи питання щодо механізмів пошкодження увеального тракту при запальних процесах в оці, особливо при поєднанні з іншими патогенними чинниками (офтальмогіпертензія тощо), треба зазначити, що провідну роль в патогенезі інфекційного і алергічного увеїту значною мірою може відігравати інтенсифікація вільно-радикальних процесів та ПОЛ [19-21].

При цьому певну роль можуть відігравати фагоцити в осередку запалення при активації ксантинооксидази, НАДФН-оксидази та мієлопероксидази з гіперпродукцією супероксидного та гідроксильного радикалу, які мають не тільки імунорегуляторну дію, але й суттєвий цитотоксичний ефект в надлишкових концентраціях [22, 23].

Попередні дослідження [14, 15] впливу інстиляцій дексаметазону та супероксиддисмутази свідчать про ефективність застосування антиоксидантів як для зниження ступеня запального процесу, так і порушення гематоаквального бар'єру при передньому увеїті у тварин. Застосування таких препаратів з антиоксидантною дією, як ліпофлавіон і ацетилцистеїн, при моделюванні гіпертензії на тлі алергічного увеїту запобігало порушенню активності антиоксидантних ферментів в тканинах кута передньої камери та підвищенню продуктів ПОЛ в камерній волозі кроликів [24].

На основі наших даних, можна стверджувати, що застосування дипептиду з антиоксидантними властивостями – карнозину – в нашому експерименті сприяло виразному зменшенню інтенсивності патологічних змін в тканинах переднього та заднього відділів ока при моделюванні увеїту на тлі ОГ.

Встановлено, що місцеве введення до кон'юнктивальної попрощини ока розчину карнозину протягом 4-х тижнів викликало суттєве зниження запального процесу в передньому та задньому відділах

ока, що сприяло покращенню клінічної картини і відновленню гематоаквального бар'єру та транспортної функції циліарного тіла (зниження кількості лейкоцитів на 45,8% та рівня загального білка на 31,6% в камерній волозі відносно групи тварин без карнозину, $p < 0,01$).

Тому включення карнозину в комплексну терапію при запальних процесах ока при підвищеному офтальмотонусі може суттєво підвищити терапевтичну ефективність лікування та профілактики ускладнень.

Література

1. **Гречаний М.П.** Этиология, патогенез и перспективы лечения аутоиммунных заболеваний глаз / М.П. Гречаний, О.Б. Ченцова, А.В. Кильдюшевский // Вестник офтальмологии. – 2002. – Т. 118, № 5. – С. 47-51.
2. **Herbert H. M., Viswanathan A., Jackson H., Lightman S. L.** Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis / H. M. Herbert, A. Viswanathan, H. Jackson, et al. // J Glaucoma. – 2004. – Vol. 13(2). – P. 96 – 99.
3. **Кобаенко А.И.** Внутриглазная гипертензия у больных передними эндогенными увеитами: факторы риска развития и лечение / Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13. – № 1 (49). – С. 113-115.
4. **Курешева Н. И.** Роль свободно-радикальных реакций камерной влаги в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Н.И.Курешева, М.И. Винецкая, В.П. Еричев и др. // Вестн. офтальмол. – 1996. – №4. – С. 3-5.
5. **Алексеев В. Н.** Роль перекисного окисления в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / В. Н. Алексеев, Е. Б. Мартынова, В. И. Садков // Офтальмол. журн. – 2000. - № 1. – С. 12-17.
6. **Ко М.** Dynamic changes in reactive oxygen species and antioxidant levels in retinas in experimental glaucoma / M. Ko, P. Peng, M. Ma // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – V. 39. – P. 365 – 373.
7. **Ельський В.Н., Михейцева И.Н.** Дизрегуляторные аспекты глаукомного процесса (обзор литературы и собственных исследований) / В. Н. Ельський, И. Н. Михейцева // Журн. НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 235–244.
8. **Михейцева І. М.** Стан процесів окисдації і пероксидації в тканинах увеального тракту ока кроликів при моделюванні увеїту і офтальмогіпертензії / І.М. Михейцева, Н.В. Бондаренко, С.Г. Коломійчук, Т.І. Сіроштаненко // Офтальмол. журн. – 2019. – №2. – С. 55-60.
9. **Boldyrev A.A.** Physiology and Pathophysiology of Carnosine / A.A. Boldyrev, G. Aldini, W. Derave // Physiol. Rev. – 2013. – V.93. – P. 1803–1845.
10. **Babizhayev M.A.** State of the Art Clinical Efficacy and Safety Evaluation of N-acetylcarnosine Dipeptide Ophthalmic Prodrug. Principles for the Delivery, Self-Bioactivation, Molecular Targets and Interaction With a Highly Evolved Histidyl-Hydrazide Structure in the Treatment and Therapeutic Management of a Group of Sight-Threatening Eye Diseases/ Mark A Babizhayev, Anne Kasus-Jacobi // Curr. Clin Pharmacol. – 2009. – Vol.4(1):- P.4-37.
11. **Волков О.А.** Биологическая роль карнозина и его использование в офтальмологии (мини-обзор) / О.А. Волков // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, вып. 5. – С. 481 - 484.
12. Патент № 137107, Україна, МПК (2019.01) А61К 9/00 Спосіб моделювання неінфекційного увеїту на тлі офтальмогіпертензії / І. М. Михейцева, С. Г. Коломійчук, Н. В. Бондаренко, Т. І. Сіроштаненко; Власник Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». – No заяв. u 2019 00513; заявл. 17.01.2019; опубл. 10.10.2019, Бюл. No 19.
13. **Larson E., Howlet B., Jagendorf A.** Artificial reductant enhancement of the Lowry method for protein determination // Analytical Biochemistry. – 1986. – V. 155. – P.243-248.
14. **Чеснокова Н. Б.** Влияние инстилляций дексаметазона и супероксиддисмутазы на течение увеита и локальные биохимические процессы (экспериментальное исследование) / В. В. Нероев, О. В. Безнос, Г. А. Бейшеннова, И. Г. Панова, и др. // Вестник офтальмологии – 2015. – №3. – С. 71–75.
15. **Павлюченко К.П., Кравцова Н.В.** Влияние тиотриазолина и ацетилцистеина на интенсивность воспалительного процесса при экспериментальном увеите // Офтальмол. журн. – 2006. – № 6. – С.46–49.
16. **Babizhayev M. A.** N-alpha-acetylcarnosine is a prodrug of L-carnosine in ophthalmic application as antioxidant / M. A. Babizhayev, V. N. Yermakova, N. L. Sakina // Clin. Chim. Acta. – 1997. – V.18, № 259 (1-2). – P.199–205.
17. **Min J.** Differential neuroprotective effects of carnosine, anserine, and N-acetyl carnosine against permanent focal ischemia / J. Min, M. C. Senut, K. Rajanikant, E. Greenberg et al. // J. Neurosci. Res. – 2008. – V. 86, № 13. – P. 2984–2991.
18. **Оганесян А. А.** Эффективность N-ацетилкарнозина при диабетической ретинопатии / А. А. Оганесян, А. Г. Минасян, В. М. Сейранян, В. Е. Аюпян // Мед. наука Армении НАН РА. – 2009. – № 2. – С. 57–67.
19. **Ярыгина Е. Г.** Окислительный стресс и его коррекция карнозином / Е. Г. Ярыгина, В. Д. Прокопьева, Н. А. Бохан // Успехи современного естествознания. – 2015. – №4. – С.106-113.
20. **Babizhayev M. A.** Generation of reactive oxygen species in the anterior eye segment. synergistic codrugs of N-acetylcarnosine lubricant eye drops and mitochondria-targeted antioxidant act as a powerful therapeutic platform for the treatment of cataracts and primary open-angle glaucoma // BBA Clin. – 2016. – Vol.19. –P.49–68.
21. **Савко В. В.** Влияние аллергического увеита на показатели перекисного окисления липидов камерной влаги при экспериментальной глаукоме / В. В. Савко, Хелифи Аmani, Т. В. Пархоменко // Офтальмол. журн. – 2010. – №6. – С. 52–54.
22. **Rosen G.M., Pou S., Ramos C.L., Cohen M.S. Britigan B.** Free radicals and phagocytic cells // The FASEB Journal. – 1995. – Vol. 9(1). – P. 200–209.
23. **Карбышев М. С., Абдуллаев Ш. П.**, под общей редакцией д.м.н. проф. Шестопалова А. В. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие // ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – М. – 2018. - 60 с.
24. **Савко В. В.** Перекисное окисление липидов и состояние ферментативной антиоксидантной системы при экспериментальной гипертензии у животных с аллергическим увеитом при применении липофлавона и ацетилцистеина / В. В. Савко, Хелифи Аmani // Офтальмол. журн. – 2011. – № 4. – С. 61–66.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 20.08.2020

Клиническая картина увеита на фоне офтальмогипертензии у кроликов и коррекция его течения дипептидом карнозин

Михейцева И. Н., Бондаренко Н. В., Коломийчук С. Г., Сироштаненко Т. И.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины; Одесса (Украина)

Введение. По данным наших предыдущих исследований, внутриглазное давление может быть фактором, способствующим развитию осложнений при воспалительных процессах в переднем отделе глаза. Принимая во внимание участие свободно-радикальных процессов в патогенезе увеита целесообразным является применение препаратов с антиоксидантными свойствами. Природный дипептид - карнозин (дипептид β-аланил-L-гистидин) имеет высокую биодоступность и мембраностабилизирующее действие, относится к низкомолекулярным гидрофильным антиоксидантам прямого действия, хотя способен оказывать и косвенное влияние на систему антирадикальной защиты организма, а также влиять на процессы воспаления.

Цель – изучение особенности клинического течения экспериментального переднего увеита, развившегося на фоне офтальмогипертензии (ОГ) и его коррекция дипептидом карнозином.

Материал и методы. Исследования были проведены на 34 кроликах, распределенных на три группы: в 1-й (n=10) – моделировали аллергический увеит, во 2-й (n=12) – перед моделированием увеита вызывали ОГ, в 3-й (n=12) после моделирования ОГ и увеита проведение лечение карнозином.

Моделирование аллергического увеита проводили по предлагаемому нами методом путем введения альбумина из сыворотки быка в дозе 5 мг, при условии предыдущей сенсибилизации животных. Для моделирования ОГ в переднюю камеру глаза однократно вводили 0,1 мл 0,3% раствора карбомера. Введение карнозина осуществляли путем инстилляций 5% раствора препарата в конъюнктивальный мешок обоих глаз дважды в день в течение 4 недель эксперимента. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли контактным тонометром Маклакова с плунжером весом 7,5 г при местной анестезии 0,5% алкаином, также проводили биомикроскопию, офтальмоскопию. В камерной влаге животных количество лейкоцитов определяли микроскопически, а содержание общего белка по методу Lowry.

Результаты. Особенности клинического течения переднего увеита, развившегося на фоне ОГ, характеризовались наличием достоверных изменений основных клинических признаков при сравнении 1-й и 2-й экспериментальных групп: по инъекции сосудов конъюнктивы и склеры ($p=0,0001$), характеру преципитатов ($p=0,0009$), содержанию передней камеры ($p=0,0034$), характеру задних синехий ($p=0,0025$), помутнением стекловидного тела ($p=0,0338$) и патологией глазного дна ($p=0,0001$).

Даже в относительно отдаленные сроки течения переднего увеита у кроликов (четыре недели наблюдения) в камерной влаге отмечалось существенно повышенное количество лейкоцитов, которых во 2-й группе было на 14,3% больше, чем в 1-й ($p>0,05$). Общий белок в камерной влаге 2-й группы был выше, чем в 1-й – на 27,5%.

Сравнение основных клинических признаков переднего и заднего отделов глаза показало, что течение воспалительного процесса при увеитах на фоне ОГ было значительно тяжелее, чем при переднем увеите с нормотензией.

Установлено, что местное введение в конъюнктивальный мешок глаза в течение 4-х недель раствора карнозина - дипептида с антиоксидантными свойствами - вызывало в 3-й группе существенное снижение воспалительного процесса в переднем и заднем отделах глаза, что способствовало улучшению клинической картины и снижению изученных клинических показателей, восстановлению гематоокулярного барьера и транспортной функции цилиарного тела (снижение количества лейкоцитов на 45,8% и уровня общего белка на 31,6% в камерной влаге по отношению к группе животных без карнозина, $p<0,01$).

Вывод. Включение карнозина в комплексную терапию при воспалительных процессах глаза при повышенном офтальмотонусе может существенно повысить терапевтическую эффективность лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: передний увеит, офтальмогипертензия, карнозин, кролики