

Питання клінічної офтальмології

УДК 615.322/.37:617.713/.721.6-002]-092.4

Молекулярні механізми імуномодуючої дії витягу полісахаридів алое та водного екстракту алое на маркери активації лімфоцитів CD 5+, CD 54+ (ICAM-1) in vitro в пацієнтів із неінфекційним увеїтом і вірусним кератитом

Г. С. Фесюнова, канд. біол. наук; Л. М. Величко, д-р мед. наук; О. В. Богданова, канд. біол. наук;
С. М. Кісіль, мол. наук. співроб.; Г. М. Цибуляк, мол. наук. співроб.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»
Одеса (Україна)

Актуальність. Розроблення очної лікарської форми на основі полісахаридів алое, які певною мірою визначають високу біологічну активність цієї рослини, є актуальним і перспективним напрямом фармакології.

Мета. Дослідити in vitro рівень експресії молекулярних маркерів активзації ендогенного процесу CD 5+ і міжклітинної адгезії CD 54+ на лімфоцитах периферичної крові хворих із неінфекційним увеїтом і вірусним кератитом під впливом витягу полісахаридів алое та водного екстракту алое.

Матеріал і методи. У роботі визначено абсолютний і відносний рівні експресії маркерів міжклітинних молекул адгезії та аутоагресії CD 54+, CD 5+ на лімфоцитах периферичної крові пацієнтів, хворих на гострий неінфекційний увеїт і гострий вірусний кератит, після інкубації з витягом полісахаридів алое та з водним екстрактом алое. Пацієнти були поділені на дві групи: 1 група – 10 хворих із запаленням судинного тракту ока (неінфекційний увеїт), 2 група – 17 хворих із вірусним кератитом. Вік пацієнтів дорівнював $49,87 \pm 3,89$ років. Контрольна група – 20 здорових донорів аналогічного віку.

Результати. У хворих на офтальмологічну патологію (неінфекційний увеїт і вірусний кератит) відзначається статистично значиме збільшення експресії молекулярного маркера аутоагресії CD 5+ і молекулярного маркера адгезії CD 54+ порівняно з показниками контрольної групи здорових осіб. Після інкубації лімфоцитів хворих на увеїт і вірусний кератит in vitro з витягом полісахаридів алое та з водним екстрактом алое показник CD 5+ статистично значимо знижувався в 1,6 та 1,9 раза відповідно. Рівень молекулярного маркера аутоагресії CD 54+ після інкубації з витягом полісахаридів алое в обох дослідних групах (з увеїтами та вірусними кератитами) статистично знизився в 1,4 раза відповідно. Після інкубації з водним екстрактом алое рівень CD 54+ в обох дослідних групах статистично знизився в 1,5 раза відповідно.

Висновок. Проведені дослідження виявили, що витяг полісахаридів алое й водний екстракт алое мають значну імуномодуючу дію, про що свідчить нормалізація відносної кількості маркерів адгезії та аутоагресії лімфоцитів периферичної крові пацієнтів, хворих на неінфекційний увеїт і вірусний кератит.

Ключові слова:

полісахариди алое, екстракт алое, маркери активації лімфоцитів CD 54+ (ICAM-1), CD 5+, імуномодуювальна дія in vitro, неінфекційний увеїт, вірусний кератит

Актуальність. Одними із надзвичайно відомих тканинних препаратів є біогенні стимулятори з рослини роду Алое, які виготовлені за методом В.П. Філатова. У медичній практиці використовують різні лікарські форми цієї рослини: сік алое (Succus Aloes), що містить 80% соку, зібраного зі свіжих листків, зовнішньо – під час лікування ран, опіків, запалень шкіри, внутрішньо – у разі хронічного гастриту зі зниженою кислотністю, ентероколіту; екстракт алое рідкий

(Extractum Aloes fluidum); екстракт алое рідкий для ін'єкцій (Extractum Aloes fluidum pro injectionibus) – при запальних захворюваннях органа зору, виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки; лінімент алое (Linimentum Aloes) зовнішньо – в разі опіків і лікування уражень шкіри під час променевої терапії;

сироп алое із залізом (*Sirupus Aloes cum ferro*), який стимулює кровотворення, – у разі гіпохромної анемії; таблетки алое, вкриті оболонкою (*Tablettae Aloes obductae*), що містять подрібнені консервовані листки алое, застосовують як біогенний стимулятор під час лікування захворювань очей [1–5].

Водний екстракт алое за В. П. Філатовим містить комплекс біологічно активних компонентів із листків алое, без додавання натрію хлориду: оксиполіфеноли, антрахінони, флавоноїди, полісахариди, вітаміни (С, В1, В2, В6, В12, РР), пектат кальція, галактуровану кислоту, 16 вільних амінокислот, включаючи незамінні, 18 мікроелементів (кремній, магній, кальцій, залізо, марганець, мідь, кобальт тощо) [6–8].

Серед хімічних сполук рослин роду алое особливу увагу приділяють полісахаридам. Полісахарид ацеманан, що входить до складу алое вера, володіє проти-запальним, антибактеріальним, антиоксидантним, нейтропротекторним, остеогенним ефектами. Проявляє протівірусну та протипухлинну активність, завдяки активації імунної відповіді, володіє протигрибковою, гіпоглікемічною та гастропротекторною властивостями [9–12]. Показана ефективність застосування полісахариду ацеманану з алое вера в разі афтозних виразок у ротовій порожнині [13]. Гелеві екстракти з листя *Aloe barbadensis* Miller та *Aloe arborescens* Miller мають антимікробні властивості, водночас, грампозитивні мікроорганізми більш чутливі, ніж грамотрибні [14]. В Україні препарати з рослини алое деревоподібного (*Folia Aloe arborescens* Miller) широко застосовують у хірургії, гастроентерології, дерматології, пульмонології та офтальмології [15].

Ін'єкційну форму екстракту алое застосовують у разі прогресуючої короткозорості, міопічного хоріоретиніту, блефариту, кон'юнктивіту, кератиту, іриту, помутніння склоподібного тіла, а також виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (у складі комплексної терапії) [16].

У разі пігментної дегенерації сітківки, вікової макулопатії, атрофічної форми вікової макулодистрофії для судинорозширювального ефекту та стимулювання метаболічних процесів використовують електрофорез із сумішшю екстракту алое, 0,5% розчину нікотинової кислоти, 0,5% аскорбінової кислоти; для розсмоктування ексудатів у передній камері, склоподібному тілі – електрофорез з екстрактом алое, фібринолізином, лідазою; для розсмоктування фібрину в передній камері, гемофтальму – електрофорез з екстрактом алое, фібринолізином, лідазою; під час лікування глаукоми й офтальмогіпертензії – електрофорез з екстрактом алое; для стимуляції зорових функцій – електрофорез з екстрактом алое, нікотиновою кислотою та дротаверином тощо [17].

З огляду на вищезазначене, розроблення очної лікарської форми на основі полісахаридів алое, які певною мірою визначають високу біологічну активність

цієї рослини, є актуальним і перспективним напрямом фармакології.

Ми вивчили молекулярні механізми регуляції імунної відповіді лімфоцитів за різної патології – увеїтів [18], вірусних кератитів [19], онкологічних захворювань [20].

Раніше було показано, що в разі клінічно визначеного активного запалення відзначається збільшення експресії обох досліджуваних маркерів активації (CD 54+, CD 5+), що може бути одним із показників запального процесу [21].

CD 54+ (ICAM-1) є глікопротеїном клітинної поверхні з молекулярною масою 60–114 кДа, складається з 5 Ig-подібних доменів, що належать до суперроду Ig. CD 54+, експресується на імунних, ендотеліальних та епітеліальних клітинах, індукується різними запальними цитокінами (інтерлейкіном-1-бета (IL-1 β), інтерфероном гамма (IFN γ) або фактором некрозу пухлини (TNF α), слугує як молекула й сигнальний рецептор у багатьох типах клітин, щоб викликати запальні реакції, ініціювати дозвіл запалення та загоєння. Рецептор CD 5+ є членом суперсімейства білкових рецепторів, що експресуються на Т- й В-лімфоцитах. CD 5+ відіграє роль ключового імуномодулятора як при гомеостатичних, так і при запальних станах і вважається маркером аутоімунної агресії.

Проведені раніше дослідження виявили імуномодулюючі ефекти біологічних препаратів з алое на імунокомпетентні клітини – лімфоцити та нейтрофіли [22].

Мета роботи. Дослідити *in vitro* рівень експресії молекулярних маркерів активації аутоімунного процесу CD 5+ і міжклітинної адгезії CD 54+ на лімфоцитах периферичної крові хворих з неінфекційним увеїтом і вірусним кератитом під впливом витягу полісахаридів алое й водного екстракту алое.

Матеріал і методи

Витяг суми полісахаридів алое (в перерахунку на ацеманан) отримували так. Відбирали 2,0 г маси свіжого листа алое деревоподібного, попередньо різаного й розтертого, поміщали в конічну колбу, додавали 10 мл води дистильованої. Пробу витримували протягом 8 годин при кімнатній температурі й за періодичного збовтування (кожні 30 хвилин), після чого пробу залишали на 16 годин при температурі +4° С і фільтрували крізь паперовий фільтр. До 1 мл отриманого витягу додавали 9 мл спирту етилового 96%, попередньо охолодженого до температури +4° С, поміщали в полімерну центрифужну пробірку й негайно центрифугували при швидкості 8000 оборотів на хвилину протягом 30 хвилин. Надосадову рідину обережно декантували, а осад на дні пробірки ресуспендували в 10 мл 0,2 М розчину натрію хлориду, відфільтровували крізь паперовий фільтр, розливали в ємності й автоклаували.

Водний екстракт алое готували після попередньої консервації його листя в темряві при температурі плюс

4 – 8° С протягом 10 діб. Лист подрібнювали, екстрагували трикратно дистильованою водою при співвідношенні сировини й води 1:1,5; 1:1; 1:0,5. Після кожної екстракції кип'ятили 3–5 хвилин, віджимали та приєднували до попереднього розчину [23]. Отриманий концентрат у заданому розведенні використовують для одержання різних лікарських форм: сухого й водного екстрактів алоє для ін'єкцій, прийому усередину, інгаляції, електрофорезу, таблеток, капсул, мазей, свічок, очних плівок, а також біокомпонентів, харчових добавок і збагачення напоїв.

У лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» обстежено 27 пацієнтів. Вони були поділені на дві групи: 1 група – 10 хворих із запаленням судинного тракту ока (гострий неінфекційний увеїт), 2 група – 17 хворих із гострим вірусним кератитом. У групи не входили пацієнти, в анамнезі яких був цукровий діабет, вагітність, гострий запальний процес внутрішніх органів. Збір крові проводили до призначення лікування. Вік пацієнтів дорівнював $49,87 \pm 3,89$ років. Контрольну групу становили 20 здорових донорів аналогічного віку.

У роботі передбачено заходи щодо забезпечення безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їхніх прав, людської гідності й моральних норм, відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України. Усі пацієнти підписували проінформовану згоду на опрацювання результатів аналізів.

Молекулярні маркери активації лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл імуногістохімічним методом – ПАП-методом [24]. Збір крові проводили з ліктьової вени одноразовою вакуумною системою, 4–5 мл гепаринізованої крові розбавляли 0,9% розчином NaCl у 2 рази. Етапи даної методики полягають у наступному: одержання лімфоцитарної

суспензії шляхом центрифугування (розчин фіколу щільністю $1,076 \text{ г/см}^3$) і дворазового очищення клітин шляхом центрифугування з фізіологічним розчином. Мікроскопували при збільшенні об'єктива X 80, окуляра X 15. Клітини, які містять антиген, що зв'язується з пероксидазою хрину, мають по краю цитоплазми темний обідок коричневого кольору.

Для оцінювання специфічної чутливості лімфоцитів до витягу полісахаридів алоє й водного екстракту алоє використовували комплексну методику оцінювання індивідуальної чутливості до них методом паралельних проб, яка розроблена та запатентована раніше в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» [25]. Суть методу полягає в отриманні суспензії лімфоцитів, їх культивуванні з досліджуваним препаратом (паралельна інкубація при температурі 37°C протягом 1 години), подальшому дослідженні активності молекулярних маркерів за допомогою імуногістохімічного ПАП-методу й моноклональних антитіл.

Статистичну обробку проводили з використанням програми STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc). Використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

У контрольній групі здорових осіб відносний рівень експресії маркера активації аутоімунного процесу (CD 5+) на лімфоцитах периферичної крові становив $10,33 \pm 1,96\%$ з абсолютним значенням $152,11 \pm 10,13$ кл/мкл (табл. 1).

Виявлено статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення відсоткових та абсолютних показників молекулярного маркера активації аутоімунного процесу CD 5+ в обох групах пацієнтів.

Дослідження лімфоцитів пацієнтів 1-ї групи методом паралельних проб виявило, що після інкубації

Таблиця 1. Показники експресії молекулярного маркера аутоагресії CD 5+ на лімфоцитах периферичної крові в здорових осіб (контрольна група) й у пацієнтів, хворих на неінфекційний увеїт і вірусний кератит, до й після інкубації з витягом полісахаридів алоє та водним екстрактом алоє ($M \pm m$)

| Маркери субпопуляції лімфоцитів периферичної крові | Контрольна група, n=20 | 1 група – увеїт, n=10 | 2 група – вірусний кератит, n=17 |
|--|------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| CD 5+ %, відносна кількість | $10,33 \pm 1,96$ | $25,17 \pm 0,96^*$ | $27,82 \pm 0,57^*$ |
| CD 5+, абсолютна кількість, кл/мкл | $152,11 \pm 10,13$ | $463,83 \pm 48,54^*$ | $556,18 \pm 43,11^*$ |
| CD 5+ %, відносна кількість після інкубації з витягом полісахаридів алоє | $9,3 \pm 1,2$ | $15,4 \pm 1,7 \#$ | $16,5 \pm 1,2^{**}$ |
| CD 5+ %, відносна кількість після інкубації з водним екстрактом алоє | $8,9 \pm 1,6$ | $13,4 \pm 2,1 \#$ | $14,8 \pm 0,9^{**}$ |

Примітка: * – рівень значущості відмінностей між контрольною та 1 і 2 групами ($p < 0,05$); # – рівень значущості відмінностей між вихідними даними 1 групи й після інкубації з дослідними зразками ($p < 0,05$); ** – рівень значущості відмінностей між вихідними даними 2 групи й після інкубації з дослідними зразками ($p < 0,05$); n – кількість пацієнтів; M – середнє значення показника; m – помилка середнього значення показника.

Таблиця 2. Показники експресії молекулярного маркера міжклітинної адгезії CD 54⁺ на лімфоцитах периферичної крові пацієнтів, хворих на неінфекційний увеїт і вірусний кератит, до й після культивування з витягом полісахаридів алоє та водним екстрактом алоє (M±m).

| Маркери субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові | Контрольна група, n=20 | 1 група – увеїти, n=10 | 2 група – вірусні кератити, n=17 |
|---|------------------------|------------------------|----------------------------------|
| CD 54 ⁺ %, відносна кількість | 14,2±3,1 | 28,67±0,67* | 27,94±0,7* |
| CD 54 ⁺ , абсолютна кількість, кл/мкл | 165,11±32,1 | 596,29±48,95 | 520,67±35,47 |
| CD 54 ⁺ %, відносна кількість після інкубації з витягом полісахаридів алоє | 13,8±1,1 | 20,4±2,7# | 19,5±1,6** |
| CD 54 ⁺ %, відносна кількість після інкубації з водним екстрактом алоє | 13,2±1,3 | 19,2±1,1# | 18,8±1,9** |

Примітка: * – рівень значущості відмінностей між контрольною та 1 і 2 групами (p<0,05); # – рівень значущості відмінностей між вихідними даними 1 групи й після інкубації з дослідними зразками (p<0,05); ** – рівень значущості відмінностей між вихідними даними 2 групи й після інкубації з дослідними зразками (p<0,05); n – кількість пацієнтів; M – середнє значення показника; m – помилка середнього значення показника.

з витягом полісахаридів алоє та з водним екстрактом алоє показник CD 5⁺ статистично значуще знижувався в 1,6 раза до рівня 15,4±1,7%, в 1,9 раза – до 13,4±2,1% відповідно.

У 2-й групі пацієнтів (вірусний кератит) відносна й абсолютна кількість CD 5⁺ була вищою за рівень аналогічного показника в 1-й групі пацієнтів і становила 27,82±0,57% і 556,18±43,11 кл/мкл відповідно. Після проведення аналогічних досліджень методом паралельних проб у 2-й групі виявили, що рівень молекулярного маркера аутоагресії CD 5⁺ після інкубації з дослідними зразками статистично значуще знизився в 1,7 раза і становив 16,5±1,2% (інкубація з витягом полісахаридів алоє) і в 1,9 раза – 14,8±0,9% (інкубація з водним екстрактом алоє).

Отже, доведено, що обидва досліджувані зразки мають десенсибілізуювальну дію.

У контрольній групі здорових осіб показник маркера міжклітинної адгезії (CD 54⁺) становив 14,2±3,1% та 165,11±32,1 кл/мкл відповідно (табл. 2).

У 1-й групі пацієнтів (з неінфекційним увеїтом) відносна й абсолютна кількість CD 54⁺ була достовірно вища, ніж у контрольній групі, і становила 28,67±0,67% і 596,29±48,95 кл/мкл. У 2-й групі пацієнтів (із вірусним кератитом) відносна й абсолютна кількість CD 54⁺ також була достовірно вищою, ніж у контрольній групі (27,94±0,7% і 520,67±35,47 кл/мкл відповідно).

Після проведення аналогічних досліджень методом паралельних проб виявили, що рівень молекулярного маркера аутоагресії CD 54⁺ після інкубації з витягом полісахаридів алоє в обох дослідних групах (із неінфекційним увеїтом і вірусним кератитом) статистично знизився в 1,4 раза відповідно. Після інкубації з водним екстрактом алоє рівень CD 54⁺ в обох дослідних групах статистично знизився в 1,5 раза відповідно. Дослідження показали, що витяг полісахаридів алоє й

водний екстракт алоє мають значну десенсибілізуювальну дію на маркери адгезії та аутоагресії.

Обговорення

У роботі вивчено імуномодулюючу дію витягу полісахаридів і водного екстракту лікарської рослини алоє деревоподібного *in vitro*.

У низці робіт [11, 26] узагальнено дані про біологічну активність полісахариду ацеманану, яка досліджена *in vitro*, *in vivo*, а саме наявність імунорегулюючої, протиракової, антиокислювальної, ранозагоювальної, нейропротекторної, противірусної дій тощо. Один із основних біоактивних полісахаридів ацеманан, виділений з екстракту алоє вера, має помітну інгібуючу дію на цитокіновий шторм, викликаний запаленням, *in vitro* [27]. Протизапальний ефект доведено в разі використання електрофорезу алоє під час лікування хворих із наслідками задніх увеїтів туберкульозної етіології [28].

В експериментальних дослідженнях *in vitro* проаналізовано різні комерційні екстракти алоє барбаденсис і з'ясовано, що всі вони відрізняються фітохімічним складом, по-різному впливають на активацію, проліферацію, апоптоз і загибель Т-клітин крові людини, але це не пов'язано з вмістом ацеманану [29]. З огляду на вищезазначене, важливо визначити, чи впливатимуть отримані нами екстракти на запальний процес. Витяг полісахаридів і водний екстракт алоє деревоподібного вперше тестували на клітинах крові хворих на неінфекційний увеїт і вірусний кератит, тому вибрано молекулярні маркери аутоімунного (CD 5⁺) і запального (CD 54⁺) процесів.

У пацієнтів із неінфекційним увеїтом і вірусним кератитом відзначали статистично значуще збільшення експресії молекулярного маркера аутоагресії CD 5⁺ і молекулярного маркера адгезії CD 54⁺ порівняно з показниками контрольної групи здорових осіб. Після інкубації з витягом полісахаридів алоє рівень молекулярного маркера міжклітинної адгезії CD 54⁺ статис-

тично значуще знизився в пацієнтів із неінфекційним увеїтом на 29%, а в пацієнтів із вірусним кератитом – на 30%. Після інкубації з водним екстрактом алое рівень маркера міжклітинної адгезії CD 54+ в обох дослідних групах статистично значуще знизився на 33% відповідно. Показники молекулярного маркера аутоагресії CD 5+ після інкубації з витягом полісахаридів статистично значуще знизилися на 39% у пацієнтів із неінфекційним увеїтом і на 41% у пацієнтів із вірусним кератитом. Після інкубації з водним екстрактом алое рівень маркера аутоагресії CD 5+ в обох дослідних групах статистично значуще знизився на 47% відповідно.

Результати експериментальних досліджень указують на доцільність подальшого вивчення фармакологічної ефективності витягу полісахаридів алое та водного екстракту алое *in vivo*, оскільки біорегулювальна терапія є важливим компонентом сучасного лікування. Розроблення очної лікарської форми на основі активного фармацевтичного інгредієнта – виділеної, збагаченої та очищеної фракції полісахаридів алое деревоподібного, які певною мірою визначають високу біологічну активність цієї рослини, дасть можливість знайти надійний і зручний метод стандартизації за кількісним вмістом діючої речовини, відповідно до вимог сучасної належної практики. У сучасних фармакопеях різних країн до офтальмологічних засобів висуваються такі самі вимоги, як і до ін'єкційних розчинів: вони повинні максимально очищатися від механічних і мікробних забруднень, мати точну концентрацію речовин, бути ізотонічними, стерильними і стабільними тощо.

Таким чином, дослідження виявили, що витяг полісахаридів алое й водний екстракт алое мають значну імуномодулюючу дію, про що свідчить нормалізація відносної кількості маркерів адгезії та аутоагресії лімфоцитів периферичної крові пацієнтів, хворих на неінфекційний увеїт і вірусний кератит.

Література

1. **Аряєв МЛ**, редактор. Державний формуляр лікарських засобів. К., 2018. 1222 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів України. [Інтернет]. Доступ: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
3. **Wisher D, Martindale**. The Complete Drug Reference. In: 37th ed. J Med Libr Assoc. [Internet]; 2012 Jan; 100(1):75–6.
4. Міжнародна Наукова Рада з Алое. Доступно: <https://www.IASC.COM>.
5. **Mulay S., Ogale S**. Quality Control Study in Various Nutra-ceutical Aloe vera Formulations. Acta Scientific Pharmaceutical Sciences. 2018. 2; 8:3-9.
6. **Kurizaki A, Watanabe T, Devkota HP**. Chemical Constituents From the Flowers of Aloe arborescens. Natural Product Communications. 2019;14(5).
7. **Olenikov DN, Ibragimov TA, Chelombit'ko VA**. Chemical composition of Aloe arborescens and its change by bio-stimulation. Chem Nat Comp. 2009. 45: 478–482.
8. **Hirata T, Suga T**. Biologically active constituents of leaves and roots of Aloe arborescens var. Natalensis. Z Naturforsch C Biosci. 1977 Sep-Oct;32(9-10):731-4.
9. **Sierra-García GD, Castro-RR, González-HA, Lara-AJ, Chávez-MA**. Acemannan, an Extracted Polysaccharide from Aloe vera: A Literature Review. Natural Product Communications. 2014 Aug; 9(8): 1217-21.
10. **Mukherjee PK, Nema NK, Maity N, Mukherjee K, Harwansh RK**. Phytochemical and Therapeutic Profile of Aloe vera. Journal of Natural Remedies. 14(1):1-26.
11. **Liu C, Cui Y, Pi F, Cheng Y, Guo Y, Qian H**. Extraction, Purification, Structural Characteristics, Biological Activities and Pharmacological Applications of Acemannan, a Polysaccharide from Aloe vera: A Review. Molecules. 2019 Apr 19;24(8):1554.
12. **Heř M, Dziedzic K, Górecka D, Jędrusek-Golińska A, Gujska E**. Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants – A Review. Plant Foods for Human Nutrition. 2019 Jun 18;74(3):255–65.
13. **Bhalang K, Thunyakitpisal P, Rungsiriratean N**. Acemannan, a Polysaccharide Extracted from Aloe vera, Is Effective in the Treatment of Oral Aphthous Ulceration. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2013 May;19(5):429–34.
14. **Pellizzoni M, Růžicková G, Libor Kalhotka, Lucini L**. Antimicrobial activity of different Aloe barbadensis Mill. and Aloe arborescens Mill. leaf fractions. Journal of Medicinal Plants Research. 2012 Mar 16;6(10):1975–81.
15. **Атаунех ХЕ, Пугачова КС**. Біогенні стимулятори і використання алое деревовидного у фармації. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках; 2016 Груд 2–3; Київ. Київ: Київський медичний науковий центр; 2016, с.99–101.
16. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЛОЕ ЕКСТРАКТ. Доступ: <https://helsi.me/liki/kyiv/aloe-extract/29409/instruction>
17. «Про затвердження протоколів санаторно-курортного лікування дітей в санаторно-курортних закладах України», наказ МОЗ України від 28.05.2009 № 364.
18. **Velychko LM, Velychko LM, Zborovska OV, Kuryltsiv NB, Bogdanova OV**. Expression of lymphocyte activation markers CD 54 (ICAM-1), CD 5, CD 95 (FAS) and neutrophil activation marker CD15 in the peripheral blood of patients with intermediate uveitis and healthy individuals. J.ophthalmol. (Ukraine). 2021;6:16-20
19. **Velychko L**. The level of of activated lymphocytes molecular markers expression in peripheral blood in patients with uveal melanoma in varying efficiency preserving therapy. J.ophthalmol.(Ukraine). 2013 Oct 14;45(5):9–13.
20. **Khramenko NI, Gaidamaka TB, Drozhzhyna GI, Velychko LN, Bogdanova AV**. ICAM-1 expression on blood lymphocytes in patients with stromal herpes keratitis at different periods of disease. J.ophthalmol. (Ukraine).2020;3:23-8.
21. **Khramenko N, Velychko L, Konovalova N, Bogdanova O, Dumbrăveanu LG, Bobescu DV**. Features of hemodynamic and immunological parameters in patients with recurrent uveitis complicated by hypertension, Fuchs heterochromic uveitis and Posner-Schlossman syndrome. Romanian Journal of Ophthalmology. 2023 Jan-Mar 12;67(1): 20-32.
22. **Дегтяренко ТВ, Макулькин РФ**. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность: В 2 т. Одесса: Маяк;1997, 384 с.
23. **Сотнікова ОП, Абрамова ГБ, Соколова БН, Лотош ТД, Шеріна НМ**, винахідники; ДУ «Інститут очних хвороб

- і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», патентовласник. Спосіб одержання концентрованого екстракту алое. Патент України № 7042. 2005 Черв 6.
24. **Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорна ВА, Крячок ІА.** Діагностична імуноцитохімія пухлин.-Київ: Моріон; 2003.
25. **Величко ЛМ, Богданова ОВ,** винахідники; ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», патентовласник. Спосіб дослідження рецептормодифікуючого впливу фармакологічних імуноотропних препаратів (Аміксин ІС) на маркери активації клітин. Патент України № 103483. 2015.
26. **Bai Y, Niu Y, Qin S, Guowu Ma.** A New Biomaterial Derived from Aloe vera-Acemannan from Basic Studies to Clinical Application. *JPharmaceutic.* 2023 Jul 9;15(7):1913.
27. **Li L, Xu W, Luo Y, Lao C, Tong X, Du J, et al.** Aloe polymeric acemannan inhibits the cytokine storm in mouse pneumonia models by modulating macrophage metabolism. *Carbohydr Polym.* 2022 Dec 1;297:120032.
28. **Коновалова НВ.** Применение экстракта алое и пеловита в лечении хориоретинитов туберкулезной этиологии. *Офтальмол. журн.* 2011(2): 23-6.
29. **Ahluwalia B, Magnusson MK, Larsson F, Savolainen O, Ross AB, Öhman L.** Differences in Metabolite Composition of Aloe barbadensis Mill. Extracts Lead to Differential Ef-

fects on Human Blood T Cell Activity In Vitro. *Molecules.* 2022 Oct 6;27(19):6643.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Фесюнова Галина Степанівна – *filatovscience@ukr.net*

Внесок кожного автора в роботу: Фесюнова Г.С. – розробка концепції, проектування, аналіз і інтерпретація даних, підготовка і написання рукопису; Величко Л.М. – розробка концепції, проектування, аналіз і інтерпретація даних, рецензування рукопису; Богданова О.В. – збір даних і проведення досліджень, аналіз даних, рецензування; Кісіль С.М. – збір даних і проведення досліджень, аналіз даних, рецензування; Цибуляк Г.М. – збір даних і проведення досліджень. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки: відсутні.

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

Надійшла 05.12.2023