

Експериментальні дослідження

УДК 617.721.6-002:612.085.1+616.12-008.331.1:617.72-085

Рівень неоптерину в передньому відділі ока при експериментальному увеїті, обтяженому очною гіпертензією, за умови впливу дипептиду карнозину

І. М. Михейцева, д-р біол. наук; Н. В. Бондаренко, аспірант; С. Г. Коломійчук, науков. співроб.;
Н. Б. Курильців, канд. мед. наук

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

Актуальність. В попередніх роботах нами було показано, що перебіг запального процесу при увеїтах на тлі очної гіпертензії (ОГ) був значно тяжчим, ніж при передньому увеїті з нормотензією, що значною мірою зумовлено більш виразною активацією ферментів, продукуючих активні форми кисню, та процесів пероксидації в структурах увеального тракту ока експериментальних тварин. Крім показників оксидативного стресу, нашу увагу привернув неоптерин в якості маркера ступеня запалення та вивчення ефективності його корекції дипептидом карнозином. Враховуючи недостатню кількість публікацій стосовно можливості використовувати неоптерин у якості діагностичного критерію при очних захворюваннях, особливо при увеїті з супутнім підвищеним офтальмотонусом, вивчення цього питання набуває актуального значення для офтальмології.

Мета – вивчити вплив дипептиду карнозину на рівень неоптерину в передньому відділі ока кроликів при експериментальному увеїті, обтяженому очною гіпертензією.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 44 (88 очей) кроликах породи «Шиншила»: в 1-й групі (n=10) моделювали ОГ, в 2-й групі (n=10) відтворювали алергічний неінфекційний увеїт, в 3-й групі (n=12) перед моделюванням алергічного неінфекційного увеїту викликали ОГ, в 4-й групі (n=12) після моделювання ОГ і увеїту кролики отримували 5% розчин карнозину у вигляді інстиляцій в кон'юнктивальну порожнину протягом 4 тижнів. Контрольна група (n=9) – інтактні кролики. В тканинах увеального тракту, камерній волозі та слюзовій рідині кролів визначали вміст неоптерину імуноферментним методом («Neopterin, ELISA Kit») згідно з протоколом виробника.

Результати. Виявлено підвищення маркера запалення неоптерину в тканинах увеального тракту, камерній волозі та слюзовій рідині тварин при моделюванні ОГ та більш виражене при передньому неінфекційному увеїті. Після моделювання неінфекційного увеїту на тлі ОГ отримали максимальне статистично значиме підвищення рівня неоптерину як по відношенню до контрольної групи (в тканині увеального тракту в 5,2 рази, в камерній волозі в 3,7 раз і в слюзовій рідині в 2,4 рази), так і по відношенню до 2 групи тварин з увеїтом – на 42,5% ($p<0,05$), на 28,5% ($p<0,05$) та на 23,6% ($p<0,05$), відповідно. Застосування карнозину в групі тварин з увеїтом на тлі ОГ сприяло зниженню рівня неоптерину в тканинах увеального тракту на 39,4%, в камерній волозі на 38,9% та слюзовій рідині на 30,2% відносно групи з переднім увеїтом та ОГ без лікування ($p<0,01$), залишаючись підвищеним відносно контролю, а саме: в 3,2, в 2,2 та в 1,7 разів відповідно.

Висновок. Зростання рівня неоптерину в тканинах увеального тракту ока та в камерній волозі свідчить про його вплив на перебіг запального процесу у тварин з увеїтом, особливо при поєднанні з ОГ. Підвищений рівень неоптерину в слюзовій рідині при увеїті можна вважати діагностичним маркером ступеня запалення в передньому відділі ока. Інстиляції карнозину вірогідно знижували рівень неоптерину в тканинах увеального тракту, в камерній волозі та слюзовій рідині кролів з увеїтом на тлі ОГ. Зміни рівня неоптерину зумовлені зниженням інтенсивності запальних процесів в передньому відділі ока.

Ключові слова:

неінфекційний увеїт, очна
гіпертензія, неоптерин,
карнозин, кролики

Актуальність. На сьогоднішній день проблема запальних процесів в передньому відділі ока являється актуальною медико-соціальною проблемою [1, 2]. Як правило увеїтами хворіють особи молодого та працездатного віку. Крім того, деякі ускладнення перебігу увеїту можуть викликати суттєве погіршення якості життя, в тому числі і сліпоту [3, 4].

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що найбільш розповсюдженою формою цього захворювання є передні увеїти в більшості випадків неінфекційної природи [5-7]. Існує багато наукових публікацій, присвячених поєднанню патологій, в яких значна роль в розвитку ускладнень при дегенеративних та запальних процесах надається підвищеному офтальмотонусу [8-10].

Розвитку запальних процесів в оці на тлі очної гіпертензії сприяє значний дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантній системі і розвиток оксидативного стресу, який характерний, зокрема, як для глаукоми, так і для увеїту [11-14].

В попередніх роботах нами було показано, що перебіг запального процесу при увеїтах на тлі очної гіпертензії був значно тяжчим, ніж при передньому увеїті з нормотензією [15], що значною мірою було зумовлено більш виразною активацією ферментів, продукуючих активні форми кисню, та процесів пероксидації в структурах увеального тракту ока експериментальних тварин [16].

Важливим інструментом в діагностиці захворювання є визначення характерних біомаркерів. Стосовно запальних процесів відома велика їх кількість, але далеко не усі є достатньо інформативними. Крім компонентів оксидативного стресу, які в надлишкових концентраціях виявляють патогенну дію та ще в більшій мірі індують запалення, в тканинах ока і в біологічних рідинах при увеїті виявляються суттєві зміни цитокінового та хемокинового профілю [17, 18]. Але, враховуючи їх певні особливості, такі як недовговічність та паракринна дія, вони не завжди можуть бути надійним маркером ступеня запального процесу в біологічних рідинах, в тому числі в слезовій рідині [19, 20]. Тому нашу увагу привернув неоптерин в якості маркера ступеня запалення та ефективності його корекції.

Цю сполуку вважають маркером активації клітинного імунітету при низці патологій. Це стабільний низькомолекулярний гетероциклічний продукт моноцитів, макрофагів та інших клітин [20, 21]. Враховуючи роль імунних механізмів в патогенезі увеїтів, а також наявність даних щодо кореляції між рівнем неоптерину та запальним процесом при цьому захворюванні [22, 23], визначення рівня неоптерину може являтися важливим маркером ступеня запального процесу при увеїті [20, 24]. Враховуючи недостатню кількість публікацій стосовно можливості використовувати цей показник у якості діагностичного критерію при очних захворюваннях, особливо при увеїті з супутнім підвищеним офтальмотонусом, вивчення цього питан-

ня набуває актуального значення як для наукових цілей так і для практичної офтальмології. В літературі є дані про підвищення рівню неоптерину при увеїтах різної етіології, який може корелювати з перебігом цього захворювання [20, 25].

Існуючі препарати для лікування увеїтів часто мають значні побічні ефекти та недостатньо ефективні для запобігання ускладнень при лікуванні запальних процесів в оці, в тому числі і при очній гіпертензії (ОГ). Для зменшення цього явища при виборі тактики терапії слід враховувати як патогенетичні механізми розвитку цих патологічних станів, так і можливість підвищення співвідношення ефективність/побічна дія [26, 27]. Тому, в наших дослідженнях ми використали природну сполуку дипептид β -аланіл-L-гістидин (карнозин), який крім антиоксидантних властивостей, має широкий спектр біологічної дії на структури ока при лікуванні різних хвороб запального та дегенеративного характеру [28] для з'ясування його впливу на рівень неоптерину як маркера запалення.

Мета. Вивчити вплив дипептиду карнозину на рівень неоптерину в передньому відділі ока кроликів при експериментальному увеїті, обтяженому очною гіпертензією.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження на 44 (88 очей) кроликах породи «Шиншила» (масою 3-3,5 кг) проведені 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).

В 1-й групі (10 тварин) моделювали ОГ, в 2-й групі (10 тварин) відтворювали неінфекційний увеїт, в 3-й групі (12 тварин) перед моделюванням неінфекційного увеїту викликали ОГ, в 4-й групі (12 тварин) після моделювання ОГ і увеїту кролики отримували карнозин. Контрольна група (9 тварин) – інтактні кролики. Всі тварини містилися в умовах віварію, отримували їжу та питну воду *ad libitum*.

Моделювання неінфекційного увеїту проводили за пропонуванням нами методом за умов попередньої сенсibilізації тварин та введення альбуміну з сироватки бика в дозі 5 мг [29]. Для моделювання ОГ в передню камеру очей тварин одноразово вводили 0,1 мл 0,3% розчину карбомеру. Карнозин застосовували у вигляді інстиляцій 5% розчину препарату в кон'юнктивальну порожнину обох очей двічі на день протягом 4 тижнів експерименту.

При моделюванні неінфекційного увеїту та ОГ тварини піддавалися загальній анестезії шляхом введення кетаміну 50 мг/кг, місцево застосовували очні краплі 0,5% розчину прокаїну гідрохлориду за 1 хвилину до введення. Усім тваринам проводились біомікроскопія, офтальмоскопія, тонометрія контактним тонометром

Маклакова з плунжером вагою 7,5 г при місцевій анестезії 0,5% алкаїном.

Забір біологічних зразків для визначення рівня неоптерину в тканині увеального тракту, камерній волозі та слюзовій рідині кроликів проводили через 4 тижні після закінчення моделювання неінфекційного увеїту та ОГ.

Сльозову рідину збирали за допомогою складеної полоски з фільтрувальної папи «Фільтрак» шириною 5 мм і довжиною 40 мм, яка знаходилась між повікою та рогівкою протягом 1 хв. Після змочування слюзову рідину з полоски елюювали в фізіологічному розчині. Отриманий елюат центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Для біохімічних досліджень використовували надосадову рідину.

Тварини отримували 1 мл 10% розчину тіопенталу натрію на кг маси і в стані глибокого наркозу вводились з експерименту шляхом повітряної емболії. З енукейованих очей тварин, які знаходились на льоду при температурі від 0 °С до 5 °С, відбирали шприцем камерну вологу та виділяли тканину увеального тракту, з якої готували гомогенат. Після центрифугування в надосадовій рідині визначали рівень неоптерину.

Вміст неоптерину визначали імуноферментним методом, застосовуючи набір «Neopterin, ELISA Kit» згідно з протоколом виробника.

Результати експериментальних досліджень обробляли за допомогою параметричних методів статистичного аналізу з використанням пакета Statistica 5.5

Результати

В експериментальних групах при моделюванні неінфекційного увеїту, очної гіпертензії та їх поєднання було виявлено підвищення маркера запалення неоптерину різного ступеня виразності. Після моделювання очної гіпертензії (1-а група) було встановлено підвищення рівня неоптерину у кроликів як в тканинах увеального тракту (на 29,4%), так і в біологічних рідинах – камерній волозі (на 23,8%) та слюзовій рідині (на 18,7%) відносно контролю (табл. 1).

Моделювання переднього увеїту (2-а група) призвело до суттєвого зростання вмісту неоптерину – на 265,0% в тканині увеального тракту, на 184,1% в камерній волозі та на 96,3% в слюзовій рідині по відношенню до контрольної групи тварин ($p < 0,001$).

Таблиця 1. Вплив карнозину на вміст неоптерину в тканині увеального тракту, камерній волозі та слюзовій рідині ока тварин з переднім увеїтом на тлі очної гіпертензії

Статистичні показники	Контроль n=9	ОГ n=10	Увеїт n=10	ОГ + увеїт, n=12	Карнозин + ОГ + увеїт, n=12
Тканина увеального тракту, нмоль/г					
M	226,72	293,48	827,46	1179,13	714,52
m	17,14	25,53	72,54	104,32	70,23
p	-	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
%	100,0	129,4	365,0	520,1	325,7
p ₁	-	-	-	<0,05	>0,05
% ₁	-	-	100,0	142,5	86,4
p ₂	-	-	-	-	<0,01
% ₂	-	-	-	100,0	60,6
Камерна волога, нмоль/л					
M	4,78	5,92	13,58	17,45	10,67
m	0,34	0,40	1,13	1,42	1,03
p	-	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
%	100,0	123,8	284,1	365,1	223,2
p ₁	-	-	-	<0,05	>0,05
% ₁	-	-	100,0	128,5	78,6
p ₂	-	-	-	-	<0,01
% ₂	-	-	-	100,0	61,1
Сльозова рідина, нмоль/л					
M	1,34	1,59	2,63	3,25	2,27
m	0,10	0,14	0,23	0,29	0,18
p	-	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
%	100,0	118,7	196,3	242,5	169,4
p ₁	-	-	-	<0,05	>0,05
% ₁	-	-	100,0	123,6	86,3
p ₂	-	-	-	-	<0,01
% ₂	-	-	-	100,0	69,8

Примітки: n – кількість тварин; p – рівень вірогідності по відношенню до контролю; p₁ – рівень вірогідності по відношенню до групи «увеїт»; p₂ – рівень вірогідності по відношенню до групи «ОГ+увеїт».

Оцінюючи зміни рівня неоптерину в досліджуваних зразках у тварин після моделювання переднього увеїту на тлі очної гіпертензії (3-я група), слід зазначити ще більш виражене підвищення цього показника як по відношенню до контрольної групи (в тканині увеального тракту в 5,2 рази, в камерній волозі в 3,7 раз і в сльозовій рідині в 2,4 рази), так і по відношенню до 2 групи тварин з увеїтом – на 42,5% ($p < 0,05$), на 28,5% ($p < 0,05$) та на 23,6% ($p < 0,05$), відповідно.

Застосування дипептиду карнозину в 4-й групі, в якій увеїт моделювали на тлі очної гіпертензії, в значній мірі сприяло зниженню рівня неоптерину у зразках, що вивчалися. Так, в тканинах увеального тракту вміст неоптерину було знижено на 39,4%, в камерній волозі – на 38,9% та сльозовій рідині – на 30,2% відносно 3-ї групи з переднім увеїтом та очною гіпертензією без лікування ($p < 0,01$). При цьому, незважаючи на суттєве зниження вмісту неоптерину в тканинах увеального тракту, в камерній волозі та сльозовій рідині при застосуванні карнозину на тлі запального процесу в передньому відділі ока, який супроводжувався очною гіпертензією, рівень досліджуваного показника залишався вірогідно підвищеним відносно контролю, а саме: в 3,2, в 2,2 та в 1,7 разів відповідно ($p < 0,001$).

Обговорення

Нами встановлено підвищення рівня неоптерину в тканинах і рідині переднього відділу ока та сльозі кролів при моделюванні неінфекційного увеїту. При цьому встановлено, що високий очний тиск сприяв підвищенню концентрації маркера запалення. Раніше нами була встановлена потенціуюча дія офтальмогіпертензії на оксидативний стрес [16] на тлі виснаження ферментативної антиоксидантної системи [30].

Окислювальний стрес потенціює зростання рівня неоптерину. У недавньому дослідженні встановлено, що у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією концентрація неоптерину, яка збільшує цитотоксичний потенціал активованих макрофагів і дендритних клітин за рахунок стимуляції окисного стресу, була підвищена в порівнянні з контрольною групою [31].

Як було відзначено в недавніх дослідженнях [32] при інфекційному увеїті збільшувався вміст в сироватці крові таких показників як гамма-інтерферон, карбонільні групи білків, малоновий діальдегід і неоптерин. При цьому тяжкість запального процесу корелювала з цими маркерами. Автори підкреслюють, що визначення маркерів запалення, в тому числі неоптерину, в камерній волозі очей пацієнтів стало б цінним діагностичним профілем. У цьому дослідженні у тварин з переднім увеїтом ми показали збільшення вмісту неоптерину в біологічних рідинах ока – камерній волозі і сльозі. Це безсумнівно може зіграти позитивну роль в розробці методів діагностики та ефективності лікування увеїтів.

При цьому в нашому дослідженні при активації запального процесу особливо значне зростання рівня неоптерину спостерігалось в тканинах увеального тракту

тварин. Раніше було показано, що запальне захворювання ясен характеризується посиленою інфільтрацією макрофагів в уражений пародонт, тому неоптерин, що є маркером активації макрофагів, може концентруватися на більш високих рівнях саме в тканинах [33]. У наших даних спостерігається подібна картина. У тканинах увеального тракту зазначено максимальний вміст маркера запалення в порівнянні з біологічними рідинами сльозою і камерною вологою.

У групі з відтворенням очної гіпертензії без клінічних проявів запалення також відзначалося деяке підвищення рівня неоптерину. Ми пояснюємо цей факт наступними механізмами. Високий внутрішньоочний тиск сприяє активації процесів оксидативного стресу і таким чином здатний індукувати запалення, маркер якого неоптерин, і підвищується при офтальмогіпертензії. Ці незначні зміни запального статусу переднього відділу ока і було зафіксовано нами в цій групі. У той же час запалення супроводжується активацією вільно-радикального окислення, яке відіграє одну з провідних ролей в патогенезі запального процесу [34,35]. Як нами було показано раніше, наявність ОГ викликала обтяження перебігу запального процесу в увеальній тканині, а також погіршувало показники оксидативного стресу при увеїті [15,16,30].

Дані, отримані нами при застосуванні дипептида карнозину в групі моделювання увеїту і офтальмогіпертензії, свідчать про істотний протизапальний ефект цієї речовини в передньому відділі ока в умовах моделювання поєднаної патології. Опубліковані нами раніше дані [15] свідчать, що карнозин сприяв суттєвому зменшенню інтенсивності патологічних змін в тканинах ока при моделюванні неінфекційного увеїту на тлі ОГ. Стосовно протизапальної дії карнозину опубліковані дослідження, які вказують на його ефективне застосування при комплексному лікуванні кератитів, яке сприяє прискоренню реепіталізації [38]. Раніше висловлювалася думка, що ця сполука здатна запобігати також хронічному перебігу вікових та діабетозалежних очних захворювань дегенеративного характеру завдяки його антиоксидантним, антиглікатним і хелатуючим властивостям [36].

Відомо, що дипептид карнозин як антиоксидант захищає клітини тканин від патогенної дії окислювального стресу та підвищує їх стійкість при функціональних навантаженнях, зумовлених віком та патологічними змінами [37].

У більш ранніх роботах було продемонстровано позитивну дію карнозину при загоєнні ран рогівки [39], тканини легень [40], пародонту [41].

Наші експериментальні дані свідчать про підвищення рівня неоптерину в камерній волозі, сльозі та тканинах увеального тракту очей тварин з неінфекційним переднім увеїтом. Підвищений внутрішньоочний тиск сприяв ще більшому рівню цього маркера запалення у вивчених зразках. Рівень неоптерину в тканинах увеального тракту ока та в камерній волозі свід-

чить про наявність суттєвого окислювального стресу та його вплив на перебіг запального процесу у тварин з увеїтом, особливо при поєднанні з очною гіпертензією. Підвищений рівень неоптерину в слюзовій рідині при передньому увеїті можна вважати ефективним діагностичним маркером ступеня запалення в передньому відділі ока.

За умови курсового введення антиоксиданту карнозину отримано статистично достовірне зниження рівня неоптерину в тканинах увеального тракту, в камерній волозі та слюзовій рідині кролів з експериментальним переднім увеїтом на тлі очної гіпертензії. Виявлені в наших дослідженнях зміни рівня неоптерину зумовлені зниженням інтенсивності запальних процесів в передньому відділі ока.

Вважаємо за доцільне використовувати визначення рівня неоптерину в слюзі в якості стабільного біомаркера ступеня запалення переднього відділу ока, який дозволяє проводити моніторинг перебігу переднього увеїту та оцінювати ефективність його терапії. В якості ефективного протизапального засобу при передньому увеїті на тлі очної гіпертензії, який знижує рівень маркера запалення неоптерину в увеальному тракті, може бути рекомендовано природний антиоксидант карнозин.

Література

1. **Катаргина Л. А.** Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л. А. Катаргина, А. В. Хватова – М: Медицина, 2000. – С. 320.
2. **Gonzalez M. M.** Epidemiology of uveitis in a US population-based study / M. M. Gonzalez, M. M. Solano, T. C. Porco et al. // J. Ophthalmic. Inflamm. Infect. – 2018. – V. 8, № 1. – P. 6.
3. **Chang J. H.** Uveitis: A global perspective / H. J. Chang, D. Wakefield // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2002. – V. 10. – P. 263-279.
4. **Durrani O. M.** Uveitis: A Potentially Blinding Disease / O. M. Durrani, C. A. Meads, P. I. Murray // Ophthalmologica. – 2004. – V. 218. – P. 223-236.
5. **Anesi S. D.** Anterior uveitis: etiology and treatment / S. D. Anesi, C. S. Foster // Advanced Ocular Care. – 2011. – V. 2. – P. 32-34.
6. **Дроздова Е. А.** Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов / Е. А. Дроздова // Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 155-159.
7. **Hosseini S. M.** Patterns of Uveitis at a Tertiary Referral Center in Northeastern Iran / S. M. Hosseini, N. Shoeibi, R. Ebrahimi, M. Ghasemi // J. Ophthalmic. Vis. Res. – 2018. – V. 13, № 2. – P. 138-143.
8. **Aman R.** Ocular hypertension and hypotony as determinates of outcomes in uveitis / R. Aman, S. B. Engelhard, A. Bajwa et al. // Clin. Ophthalmol. – 2015. – V. 9. – P. 2291-2298.
9. **Baneke A. J.** The Pathogenesis of Raised Intraocular Pressure in Uveitis / A. J. Baneke, K. S. Lim, M. Stanford // Curr. Eye Res. – 2016. – V. 41, № 2. – P. 137-149.
10. **Красножан О. В.** Особенности системного профиля интерлейкинов у пациентов с глаукомой и миопией средней высокой степени / О. В. Красножан, Н. С. Луценко, Д. Г. Жабоедов, Н. Ф. Ефименко // Офтальмология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 471-480.
11. **Ельский В. Н.** Дизрегуляторные аспекты глаукомного процесса (обзор литературы и собственных исследований) / В. Н. Ельский, И. Н. Михейцева // Журн. НАМН Украины. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 235-244.
12. **Yadav U. C. S.** Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications / U. C. S. Yadav, N. M. Kalarya, K. V. Ramana // Curr. Med. Chem. – 2011. – V. 18, № 6. – P. 931-942.
13. **Чеснокова, Н. Б.** Окислительный стресс при увеите и его коррекция антиоксидантным ферментом супероксиддисмутазой (экспериментальное исследование) / Н. Б. Чеснокова, В. В. Нероев, О. В. Безнос и др. // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, № 5. – С. 30-35.
14. **Sunil S. Adv.** Aqueous humor protein dysregulation in primary angle-closure glaucoma / S. Adv. Sunil, Jin Wei, Jingru Qian et al. // Int. Ophthalmol. – 2019. – V. 39, № 4. – P. 861-871.
15. **Михейцева І. М.** Клінічна картина увеїту на тлі офтальмогіпертензії у кроликів та корекція його перебігу дипептидом карнозин / І. М. Михейцева, Н. В. Бондаренко, С. Г. Коломійчук // Офтальмол. журн. – 2021. – № 1. – С. 55-61.
16. **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.
17. **Ooi K. G. J.** Cytokines and chemokines in uveitis – is there a correlation with clinical phenotype? / K. G. J. Ooi, G. Galatowicz, V. L. Calder, S. L. Lightman // Clin. Med. Res. – 2006. – V. 4, № 4. – P. 294-309.
18. **Takase H.** Capacity of ocular infiltrating T helper type 1 cells of patients with non-infectious uveitis to produce chemokines / H. Takase, S. Sugita, C. Taguchi et al. // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – V. 90, № 6. – P. 765-768.
19. **Караулов А. В.** Цитокины: биологическое действие и клиническое применение / А. В. Караулов, О. В. Калюжин // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. – М.: РАЕН. – 2000. – Т. 1. – С. 193-205.
20. **Дикинов З. Х.** Молекулярные маркеры воспаления при эндогенном увеите / З. Х. Дикинов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 3. – С. 22-26.
21. **Свиридов Е. А.** Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355-390.
22. **Caspi R. R.** A look at autoimmunity and inflammation in the eye / R. R. Caspi // J. Clin. Invest. – 2010. – V. 120, № 9. – P. 3073-3083.
23. **Serif N.** Evaluation of Neopterin Levels in an Endotoxin-Induced Experimental Uveitis Model / N. Serif, G. Gurelik, M. Hasanreisoglu et al. // Seminars in Ophthalmology. – 2016. – V. 31, № 3. – P. 256-260.
24. **Чернышева А. Д.** Значение неоптерина в этиологической диагностике эндогенных увеитов / А. Д. Чернышева, А. Л. Онищенко, А. В. Колбаско, Г. С. Суржикова. – Вестник офтальмологии. – 2011. – № 2. – С. 25-29.
25. **Palabiyik S. S.** Neopterin Release and Tryptophan Degradation in Patients with Uveitis / S. S. Palabiyik, S. Keles, G. Girgin et al. – Current Eye Res. – 2016–V. 41, № 11. – P. 1513-1517.

26. **Leung E. W.** Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients / E. W. Leung, F. A. Medeiros, R. N. Weinreb // J. Glaucoma. – 2008. – V. 17, № 5. – P. 350-355.
27. **Крахмалева Д. А.** Современные тенденции в лечении увеитов / Д. А. Крахмалева, Е. А. Пивин, С. В. Труфанов, С. А. Маложен // Офтальмология. – 2017. – V. 14, № 2. – С. 113-119.
28. **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.
29. Патент № 137107, Україна, МПК (2019.01) A61K 9/00 Спосіб моделювання неінфекційного увеїту на тлі офтальмогіпертензії / І.М. Михайцева, С.Г. Коломійчук, Н.В. Бондаренко, Т.І. Сіроштаненко; Власник Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». – № заяв. у 2019 00513; заявл. 17.01.2019; опубл. 10.10.2019, Бюл. № 19.
30. **Михайцева І. М.** Вплив високого внутрішньоочного тиску на ферментативну антиоксидантну систему тканин увеального тракту ока кроликів при експериментальному алергічному увеїті / І. М. Михайцева, Н. В. Бондаренко, С. Г. Коломійчук та ін. // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 57-63.
31. **Smukowska-Gorynia A.** Neopterin as a biomarker in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / A. Smukowska-Gorynia, J. Marcinkowska, E. Chmara et al., Respiration. – 2018. – V. 96, № 3. – P. 222-230.
32. **Kashyap B.** Ophthalmic Presentation of Disseminated Tuberculosis with Relapse-Immunological Profile / B. Kashyap, N. Goyal, G. K. Das et al. // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2018. – V. 33, № 4. – P. 483-486.
33. **Prasanna J. S.** Neopterin as a diagnostic biomarker for diagnosis of inflammatory diseases like periodontitis / Prasanna J. S., Sumadhura C., Karunakar P. – J. Oral Res. Rev. – 2017. – V. 9. – P. 45-49.
34. **Zenkov N. K.** Oxidative stress: Biochemical and pathophysiological aspects / Zenkov N. K., Lankin V. Z., Men-shchikova E. B. – Москва: MAIK «Nauka/Interperiodica», 2001. – 343 p.
35. **Хурцилавы О. Г.** Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монография / Под ред. О. Г. Хурцилавы, Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. – 340 с.
36. **Boldyrev A. A.** Physiology and pathophysiology of carnosine / A. A. Boldyrev, G. Aldini, W. Derave // Physiol. Rev. – 2013. – V. 93. P. 1803-1845.
37. **Болдырев, А. А.** Карнозин: эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма / А. А. Болдырев, С. Л. Стволинский, Т. Н. Федорова // Усп. физиол. наук. – 2007. – № 38 (3). – С. 57-71.
38. **Майчук Ю. Ф.** Эффективность применения капель карнозина в терапии заболеваний и при эксимерлазерной хирургии роговицы / Ю. Ф. Майчук, В. В. Куренков, Д. Ю. Майчук и др. // Офтальмол. журн. – 2000. – № 4. – С. 24-25.
39. **Шехтер А. Б.** Метод лечения ран / А. Б. Шехтер, С. А. Силаева, Р. К. Абоянц и др. // Авторское свидетельство № 491184/14, СССР. – 1991.
40. **Перельман М. И.** Влияние карнозина на заживление раны легкого / М. И. Перельман, З. Х. Корнилова, В. С. Пауков и др. // Бюлл. эксп. биол. мед. – 1989. – Т. 108, №9. – С. 352-355.
41. **Селезнев Д. А.** Применение препарата карнозин для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта при ортопедическом лечении: дис....канд. мед. наук. – Москва., 2006. – 144 с.

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

Поступила 05.03.2021

Уровень неоптерина в переднем отделе глаза при экспериментальном увеите, отягощенном глазной гипертензией, при условии влияния дипептида карнозина

Михайцева И. М., Бондаренко Н. В., Коломийчук С. Г., Курильцев Н. Б.

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

Актуальность. В предыдущих работах нами было показано, что течение воспалительного процесса при увеитах на фоне глазной гипертензии (ГГ) было значительно тяжелее, чем при переднем увеите с нормотонзией, что в значительной степени обусловлено более выразительной активацией ферментов, продуцирующих активные формы кислорода, и процессов пероксидации в структурах увеального тракта глаза экспериментальных животных. Кроме показателей оксидативного стресса, наше внимание привлек неоптерин в качестве маркера степени воспаления и эффективности его коррекции дипептидом карнозином. Учитывая недостаточное количество публикаций о возможности использовать неоптерина в качестве

диагностического критерия при глазных заболеваниях, особенно при увеите с сопутствующим повышенным офтальмотонусом, изучение этого вопроса приобретает актуальное значение для офтальмологии.

Цель – изучить влияние дипептида карнозина на уровень неоптерина в переднем отделе глаза кроликов при экспериментальном увеите, отягощенном глазной гипертензией.

Материал и методы. Исследование проведено на 44 (88 глаз) кроликах породы «Шиншилла»: в 1-й группе (n=10) моделировали ГГ, во 2-й группе (n=10) воспроизводили неинфекционный увеит, в 3-й группе (n=12) перед моделированием неинфекционного увеита вызывали ГГ, в 4-й группе (n=12) после моделирования ГГ и

увеита кролики получали 5% раствор карнозина в виде инстилляций в конъюнктивальную полость в течение 4 недель. Контрольная группа (n=9) – интактные кролики. В тканях увеального тракта, камерной влаги и слезной жидкости кроликов определяли содержание неоптерина иммуноферментным методом («Neopterin, ELISA Kit») согласно протоколу производителя.

Результаты. Выявлено повышение маркера воспаления неоптерина в тканях увеального тракта, камерной влаги и слезной жидкости животных при моделировании ГГ и более выраженное при переднем неинфекционном увеите. После моделирования переднего увеита на фоне ГГ получили максимальное достоверное повышение уровня неоптерина как по отношению к контрольной группе (в ткани увеального тракта в 5,2 раза, в камерной влаге в 3,7 раз и в слезной жидкости в 2,4 раза), так и по отношению ко 2 группе животных с увеитом - на 42,5% ($p<0,05$), на 28,5% ($p<0,05$) и на 23,6% ($p<0,05$), соответственно. Применение карнозина в группе животных с увеитом на фоне ГГ способ-

ствовало снижению уровня неоптерина в тканях увеального тракта на 39,4%, в камерной влаге на 38,9% и слезной жидкости на 30,2% относительно группы с передним увеитом и ГГ без лечения ($p<0,01$), оставаясь достоверно повышенным относительно контроля, а именно: в 3,2, в 2,2 и в 1,7 раза, соответственно.

Вывод. Рост уровня неоптерина в тканях увеального тракта глаза и в камерной влаге свидетельствует о его влиянии на течение воспалительного процесса у животных с увеитом, особенно при сочетании с ГГ. Повышенный уровень неоптерина в слезной жидкости при увеите можно считать диагностическим маркером степени воспаления в переднем отделе глаза. Инстилляцией карнозина достоверно снижали уровень неоптерина в тканях увеального тракта, в камерной влаге и слезной жидкости кроликов с увеитом на фоне ГГ. Изменения уровня неоптерина в наших исследованиях обусловлены снижением интенсивности воспалительного процесса в переднем отделе глаза.

Ключевые слова: неинфекционный увеит, глазная гипертензия, неоптерин, карнозин, кролики