

Експериментальні дослідження

УДК 617.721.6.-002-008.331.1-085.272.4-092.9

Вплив карнозину на про-антиоксидантний стан переднього відділу ока при експериментальному увеїті з офтальмогіпертензією

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

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

Актуальність. Пошук засобів для підвищення ефективності лікування запальних захворювань очей, особливо при супутній патології, є актуальною проблемою для офтальмології.

Мета – вивчити ефективність застосування карнозину в корекції про-антиоксидантного балансу в передньому відділі ока кролів при експериментальному передньому увеїті на тлі підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ).

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 33 кроликах: перша група (9 тварин) – контрольні кролики, друга група (12 тварин) – перед моделюванням увеїту викликали офтальмогіпертензію (ОГ), третя група (12 тварин) – перед моделюванням увеїту викликали ОГ та інстилювали 5% розчин карнозину у кон'юнктивальну порожнину обох очей двічі на день протягом 4 тижнів. Неінфекційний увеїт моделювали у кроликів введенням альбуміну в передню камеру ока на фоні ОГ (у передню камеру очей вводили одноразово 0,1 мл 0,3% розчину карбомера). В тканинах увеального тракту (райдужка та циліарне тіло) та камерній волозі визначали активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, НАДН-оксидази та ксантиноксидази, вміст загального білка, малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК).

Результати. У тканинах увеального тракту тварин з ОГ та увеїтом при інстиляціях карнозину активність НАДН-оксидази та ксантиноксидази була знижена на 19,4% та 27,2% по відношенню до другої групи. Виявлено активуючий вплив карнозину на активність глутатіонпероксидази на 34,7%, супероксиддисмутази на 39,6% та каталази на 28,4%, а також зниження рівня МДА на 39,3% та ДК на 33,3% у порівнянні з групою без інстиляцій. У камерній волозі дослідних тварин отримано аналогічні зміни.

Висновок. Інстиляції карнозину сприяють корекції про-антиоксидантного балансу в тканинах ока кроликів з увеїтом на тлі ОГ. Для запобігання метаболічних порушень в тканинах ока доцільно включати в комплексну терапію увеїту при ОГ краплі на основі карнозину з антиоксидантною, протизапальною, мембрано-стабілізуючою дією.

Ключові слова:

неінфекційний увеїт, офтальмогіпертензія, антиоксидантні ферменти, пероксидація, карнозин

Актуальність. Запальні процеси в органі зору призводять до зниження гостроти зору, або навіть до розвитку сліпоти, впливаючи на працездатність людини та якість життя. В свою чергу це визначає соціальну та економічну проблему для суспільства. Тому фармако-терапія запальних захворювань ока, особливо які обтяжені супутньою патологією, за нашого часу являється актуальною проблемою для клінічної офтальмології [1, 2].

Для лікування запальних процесів при увеїті застосовують етіотропну та патогенетичну терапію, яка включає також імуносупресивні, стероїдні та нестероїдні протизапальні лікарські засоби [2-4]. Незважаючи на їх достатню ефективність, застосування кортикостероїдів та нестероїдних протизапальних препаратів

протягом тривалого періоду може призвести до розвитку метаболічних порушень або навіть до глаукоми та катаракти [5].

Тому, з метою зниження системних та місцевих ускладнень в передньому та задньому відділі ока при лікуванні неінфекційних увеїтів доцільно вивчати ефективність препаратів з іншими механізмами дії. Досліджується застосування біологічної терапії, наприклад, інгібітор некрозу пухлини-α [2, 6-8].

Слід зауважити, що посилення розвитку процесів оксидації та пероксидації, яке призводить до порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу, являється

ся патогенетичним чинником при запальних та дегенеративних процесах в оці, особливо на тлі підвищеного офтальмотонусу [9-16].

Тому цілком обґрунтовано включення до патогенетично орієнтованих засобів лікування зазначених патологій антиоксидантних засобів для нормалізації метаболічних порушень в тканинах ока – лікопіну [17], N-ацетилцистеїну [15], триметилгіліцину бетаїну [18] та інших сполук [9, 16, 19].

В попередніх дослідженнях нами виявлено, що оксидативний стрес з прігніченим антиоксидантним статусом в очах, є патогенетичним чинником, який за умови дії підвищеного офтальмотонусу сприяє більш тяжкому перебігу експериментального увеїту [13, 14, 20].

Тому перед нами постало питання вивчення можливості застосування при моделюванні неінфекційного увеїту з підвищеним очним тиском сполуки з вираженою антиоксидантною властивістю дипептиду карнозину (β -аланіл-L-гістидин). Ця біологічно активна речовина була запропонована для профілактики хронічних захворювань. Карнозин є майже ідеальним антиоксидантним засобом завдяки тому, що має високу біодоступність, здатен перетинати гематоенцефалічний бар'єр та стабілізувати клітинні мембрани [21]. Вважається, що карнозин здатен запобігати хворобі завдяки багатогранній дії, маючи протизапальну, антиоксидантну, антиглікуючу, антиішемічну та хелатуючу властивість [22].

Мета роботи – вивчити ефективність застосування карнозину в корекції про-антиоксидантного балансу в передньому відділі ока кролів при експериментальному передньому увеїті на тлі підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ).

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проводили на кролях породи «Шиншила». Експеримент проведено згідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені 3-м Національним конгресом (Київ, 2007) та з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986).

Перша група (9 тварин) – контрольна група кролів, які не піддавалися ніякому впливу, у другій групі (12 тварин) перед моделюванням неінфекційного увеїту викликали офтальмогіпертензію (ОГ), третя група (12 тварин) – перед моделюванням неінфекційного увеїту викликали ОГ та інстилювали 5 % розчин β -аланіл-L-гістидину (карнозин) в кон'юнктивальну порожнину обох очей двічі на день протягом експерименту (4 тижні). Тварини в умовах віварію отримували їжу та питну воду *ad libitum*.

Неінфекційний увеїт моделювали у кролів введенням альбуміну в передню камеру ока [23], офтальмогіпертензію викликали одноразовим введенням в передню камеру очей 0,1 мл 0,3% розчину карбомеру

[24]. ВОТ у кролів вимірювали контактним тонометром Маклакова з плунжером вагою 7,5 г при місцевій анестезії 0,5 % алкаїном. Стан переднього відділу ока контролювали за допомогою біомікроскопії.

Тварин виводили з експерименту через 4 тижні після закінчення моделювання офтальмогіпертензії та увеїту в стані глибокого наркозу (1 мл 10 % розчину тіопенталу натрію на кг маси) методом повітряної емболії. Очі були енуклеювані на льоду при температурі від 0 °C до 5 °C.

Для біохімічних досліджень використовували тканини увеального тракту, а саме райдужку і цилиарне тіло, з яких готували гомогенат з 0,9 % розчином хлориду натрію в співвідношенні 1 : 9 (вага : об'єм), і камерну вологу. Отримані зразки центрифугували при 5 °C протягом 10 хв при 10000 об/хв.

В надосадовій рідині визначали активність антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази [25], каталази [26] і глутатіонпероксидази [27], ксантинооксидази [28], вміст загального білка [29], продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) [30]. Активність НАДН-оксидази [31] визначали у виділених мітохондріях тканин увеального тракту. Для цього використовували ресуспендований осад мітохондрій після диференційного центрифугування гомогенатів.

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

Результати

В результаті наших досліджень було встановлено, що при неінфекційному передньому увеїті на тлі офтальмогіпертензії у кролів в тканинах увеального тракту ока та камерній волозі відзначали посилення процесів пероксидації ліпідів (табл. 1, 2) та активацію ферментів НАДН-оксидази і ксантинооксидази, які продукують активні форми кисню (табл. 3).

Ці процеси, крім накопичення в очах продуктів перекисної оксидації ліпідів та реакційних вільних радикалів, призводили також до виснаження ферментативної антиоксидантної системи.

В цій групі тварин спостерігалось зниження активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази (табл. 4, 5) в порівнянні з контрольною групою тварин.

В попередній публікації нами було зазначено, що тривалі інстиляції в очі розчину карнозину під час перебігу переднього увеїту на тлі підвищеного ВОТ сприяли суттєвому поліпшенню клінічної картини як переднього, так і заднього відділів ока [20]. Відповідно в цій роботі під впливом тривалого введення у вигляді очних крапель карнозину експериментальних тварин ми спостерігали поліпшення метаболічного стану увеального тракту.

При інстиляціях карнозину у кролів з переднім увеїтом і офтальмогіпертензією рівень продуктів ПОЛ малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів в тка-

нинах увеального тракту вірогідно зменшувався на 39,3% і 33,3% порівняно з групою без лікування. В камерній волозі ці зміни становили 30,9% та 29,9% відповідно (табл. 1, 2). У порівнянні з контрольними значеннями у здорових тварин ця різниця не була статистично достовірною.

Дані про вплив карнозину на активність проксидантних ферментів НАДН-оксидази і ксантинооксидази в тканинах увеального тракту ока при експериментальному увеїті на тлі офтальмогіпертензії представлені в табл. 3.

В групі тварин з ОГ і увеїтом при інстиляціях карнозину зберігався дещо підвищений вміст НАДН-оксидази (на 21,9%, $p > 0,05$) і ксантинооксидази (на 19,2%, $p > 0,05$) в тканинах увеального тракту ока відносно контролю. Але, при порівнянні з даними групи тварин без інстиляцій карнозину, рівень активності НАДН-оксидази і ксантинооксидази в тканинах увеального тракту був вірогідно знижений на 19,4% ($p < 0,05$) і 27,2% ($p < 0,01$), відповідно.

Таким чином, тривале місцеве застосування карнозину при експериментальному неінфекційному передньому увеїті в умовах підвищеного ВОТ сприяло зниженню рівня накопичення в тканинах переднього відділу ока кролів продуктів перекисного окислення ліпідів та зменшувало спроможність створення реакційних вільних радикалів при зменшенні активності прооксидантних ферментів.

Оцінюючи вплив карнозину на активність антиоксидантних ферментів в увеальному тракті тварин з ОГ і увеїтом, слід зазначити його виразний активуючий ефект (табл. 4). При інстиляціях карнозину активність глутатіонпероксидази була вище ніж в групі без лікування на 34,7% ($p < 0,05$), супероксиддисмутази – на 39,6% ($p < 0,01$), каталази – на 28,4% ($p < 0,05$) (табл. 4). Відносно контролю активність ферментів в тканинах увеального тракту тварин при застосуванні дипептиду на тлі офтальмогіпертензії і увеїту була дещо знижена: глутатіонпероксидази на 32,3% ($p < 0,01$) супероксиддисмутази на 36,2% ($p < 0,001$) та каталази 29,1% ($p < 0,01$).

В камерній волозі ока тварин з ОГ і увеїтом отримані аналогічні зміни активності антиоксидантних ферментів, а саме: активність глутатіонпероксидази

Таблиця 1. Вплив карнозину на вміст малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в тканинах увеального тракту ока при передньому увеїті та офтальмогіпертензії у кролів

Досліджувані показники	Стат. показники	Контроль (n=9)	Умови експерименту	
			ОГ + увеїт (n=12)	ОГ + увеїт + карнозин (n=12)
Малоновий діальдегід нмоль/г	M±m	428,23±30,47	826,73±57,12	502,14±48,70
	p1	-	<0,001	>0,05
	%1	100,0	193,1	117,3
	p2	-	-	<0,001
	%2	-	100,0	60,7
Дієнові кон'югати нмоль/г	M±m	85,46±6,78	144,52±10,03	96,42±8,43
	p1	-	<0,001	>0,05
	%1	100,0	169,1	112,8
	p2	-	-	<0,01
	%2	-	100,0	66,7

Примітки тут і в таблицях 2-5: p1 - рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи "Контроль"; p2 - рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи "ОГ+увеїт".

ОГ – офтальмогіпертензія; n – кількість очей; M – середнє значення показника; m – похибка середнього значення.

Таблиця 2. Вплив карнозину на вміст малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів в камерній волозі ока при передньому увеїті та офтальмогіпертензії у кролів

Досліджувані показники	Стат. показники	Контроль (n=9)	Умови експерименту	
			ОГ + увеїт (n=12)	ОГ + увеїт + карнозин (n=12)
Малоновий діальдегід нмоль/л	M±m	53,40±3,62	89,20±6,14	61,62±5,24
	p1	-	<0,001	>0,05
	%1	100	167,0	115,4
	p2	-	-	<0,01
	%2	-	100,0	69,1
Дієнові кон'югати нмоль/л	M±m	26,15±1,50	40,36±2,46	28,29±2,37
	p1	-	<0,001	>0,05
	%1	100	154,3	108,2
	p2	-	-	<0,01
	%2	-	100,0	70,1

Таблиця 3. Вплив карнозину на активність НАДН-оксидази і ксантинооксидази в тканинах увеального тракту ока при передньому увеїті та офтальмогіпертензії у кролів

Досліджувані показники	Стат. показники	Контроль (n=9)	Умови експерименту	
			ОГ + увеїт (n=12)	ОГ + увеїт + карнозин (n=12)
НАДН-оксидаза, нкат/мг білка	M±m	0,092±0,006	0,139±0,009	0,112±0,008
	p1	-	<0,001	>0,05
	%1	100	151,1	121,7
	p2	-	-	<0,05
	%2	-	100,0	80,6
Ксантинооксидаза, нкат/мг білка	M±m	0,036±0,002	0,059±0,004	0,043±0,003
	p1	-	<0,001	>0,05
	%1	100	163,9	119,4
	p2	-	<0,05	<0,01
	%2	-	122,9	72,8

була підвищена на 44,3% ($p<0,01$), супероксиддисмутази – на 27,9% ($p<0,05$), каталази – на 29,4% ($p<0,05$) відносно групи без лікування (табл. 5). Порівнюючи відповідні показники з контролем слід зазначити, що активність глутатіонпероксидази була все ж таки знижена на 25,0% ($p<0,05$) супероксиддисмутази – на 27,7% ($p<0,01$), а каталази – на 17,5% ($p>0,05$).

Підсумовуючи можна зробити висновок, що незважаючи на дещо знижену відносно контролю активність антиоксидантних ферментів в передньому відділі ока тварин з увеїтом на тлі ОГ і лікуванням карнозином, отримані дані свідчать про достатню виразну ефективність інстиляцій карнозину для підвищення активності цих ферментів і корекції про-антиоксидантного балансу в тканинах ока цих тварин.

Обговорення

Патогенетичні особливості розвитку очних хвороб запального та дегенеративного характеру, в тому числі і неінфекційного увеїту, ускладненому підвищенням офтальмотонусом, свідчать, що активація вільно-радикальних процесів на тлі виснаження антиоксидантної системи в тканинах увеального тракту ока являється суттєвим тригером розвитку метаболічних порушень, функціональних та структурних змін в оці [11, 15, 20, 32, 33].

Тому ми досліджували дипептид карнозин з метою вивчення коригуючого впливу цієї сполуки з антиоксидантними властивостями [34-37] на ферментативну ланку антиоксидантної системи, активність ферментів, продукуючих активні форми кисню, та вміст продуктів пероксидації в тканинах переднього відділу ока кролів при експериментальному увеїті на тлі підвищеного ВОТ. Була доведена спроможність цієї сполуки зменшити виразність оксидативного стресу в увеальному тракті, спричиненого запаленням в структурах очей та ускладненого високим очним тиском.

В молекулі дипептиду карнозину (β -аланіл-L-гістидину) серед його складових саме імідазольна частина (L-гістидин) являється основним активним компонентом, який відповідає за фізіологічні та біохімічні властивості [35].

Серед різноманіття дії карнозину [35], крім хелатуючих властивостей, тобто здатності утворювати з іонами двовалентних металів комплекси [38], цінним є можливість цього дипептиду взаємодіяти з карбонілами [39], що важливо в умовах розвитку карбо-

Таблиця 4. Вплив карнозину на активність антиоксидантних ферментів в тканинах увеального тракту ока при передньому увеїті та офтальмогіпертензії у кролів

Досліджувані показники	Стат. показники	Контроль (n=9)	Умови експерименту	
			ОГ + увеїт (n=12)	ОГ + увеїт + карнозин (n=12)
Глутатіонпероксидаза (нкат/мг білка)	M±m	0,780±0,052	0,392±0,032	0,528±0,047
	p1	-	<0,001	<0,01
	%1	100,0	50,3	67,7
	p2	-	-	<0,05
Супероксиддисмутаза (ум.од./мг білка)	M±m	2,32±0,16	1,06±0,07	1,48±0,12
	p1	-	<0,001	<0,001
	%1	100,0	45,7	63,8
	p2	-	-	<0,01
Каталаза (нкат/мг білка)	M±m	1,34±0,09	0,74±0,05	0,95±0,07
	p1	-	<0,001	<0,01
	%1	100,0	55,2	<0,05
	p2	-	-	128,4
	%2	-	100,0	

Таблиця 5. Вплив карнозину на активність антиоксидантних ферментів в камерній волозі ока при передньому увеїті та офтальмогіпертензії у кролів

Досліджувані показники	Стат. показники	Контроль (n=9)	Умови експерименту	
			ОГ + увеїт (n=12)	ОГ+ увеїт + карнозин (n=12)
Глутатіонпероксидаза (нкат/мг білка)	M±m	0,152±0,013	0,079±0,006	0,114±0,009
	p1	-	<0,001	<0,05
	%1	100	52,0	75,0
	p2	-	-	<0,01
Супероксиддисмутаза (ум. од./мг білка)	M±m	16,04±1,20	9,07±0,70	11,60±0,85
	p1	-	<0,001	<0,01
	%1	100	56,5	72,3
	p2	-	-	<0,05
Каталаза (нкат/мг білка)	M±m	0,160±0,012	0,102±0,008	0,132±0,010
	p1	-	<0,001	>0,05
	%1	100	63,8	82,5
	p2	-	-	<0,05
	%2	-	100,0	129,4

нілового стресу при різних патологічних станах. Так, карнозин може реагувати з різними альдегідами, в тому числі з метилгліоксалем, знижуючи пошкодження глікації та пригнічує токсичність білкових карбонілів, утворюючи білкові карбоніл-карнозинові аддукти [36, 40-42].

Текст виділений зеленим доцільно перемістити у вступ, а в обговорення додати більш зрівняння та співставлення власних даних з вже існуючими в літературі.

Згідно дослідженням *in vivo*, тривале введення карнозину протягом місяця віковим щурам призводило до зниження продуктів пероксидації в сироватці та підвищення рівня відновленого глутатіону в еритроцитах [43]. Тому карнозин та його похідні можна вважати перспективними засобами для запобігання ускладнень при різних патологічних станах, викликаних окислювальним стресом [32, 34, 36, 37].

Попередній прийом карнозину при моделюванні хвороби Паркінсона у мишей значно послаблював втрату глутатіону, зберігав активність антиоксидантних ферментів, зменшував окислювальний стрес та знижував рівень запальних цитокінів [44].

Згідно отриманих нами даних застосування карнозину також викликало зниження рівня малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, зменшення активності НАДН-оксидази і ксантиоксидази в тканинах переднього відділу ока кроликів з неінфекційним увеїтом на тлі підвищеного ВОТ. Крім того, в наших дослідженнях карнозин сприяв суттєвому підвищенню активності глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази та каталази в тканинах увеального тракту та камерній волозі ока при передньому увеїті та офтальмогіпертензії у кроликів.

Крім того, за нашою попередньою публікацією інстиляції карнозину вірогідно знижували рівень неоптерину в тканинах увеального тракту, в камерній волозі та сльозовій рідині кроликів з увеїтом на тлі підвищеного офтальмотонуса, що свідчить про зниження інтенсивності запальних процесів в передньому відділі ока [20, 45].

Таким чином доведено, що застосування карнозину у вигляді тривалих очних інстиляцій сприяє корекції про-антиоксидантного балансу в передньому відділі ока при експериментальному неінфекційному увеїті на тлі підвищеного офтальмотонуса. Тому вважаємо за доцільне для запобігання метаболічних порушень в передньому відділі ока включати в комплексну терапію неінфекційного увеїту, особливо обтяженого високим очним тиском, препарати з антиоксидантною дією. Краплі на основі карнозину могли би бути в цих випадках препаратом першого вибору, виконуючи антиоксидантну, протизапальну, мембрано-стабілізуючу функцію.

Література

1. **Зборовская А. В.** Применение биологической терапии в лечении увеитов. Современные тенденции / А. В. Зборовская, А. В. Дорохова // Офтальмол. журн. – 2017. – № 5. – С. 60-65.
2. **Крахмалева Д. А.** Современные тенденции в лечении увеитов / Д. А. Крахмалева, Е. А. Пивин, С. В. Труфанов, С. А. Маложен // Офтальмология. Восточная Европа. – 2017. – № 2. – С.113-119.
3. **Relhan N.** Intraocular sustained-release steroids for uveitis / N. Relhan, S. Yeh, T. A. Albini // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2015. – V. 55. – P. 25–38.
4. **Jabs D. A.** Immunosuppression for the Uveitides / D. A. Jabs // *Ophthalmology.* – 2018. – V. 125, № 2. – P. 193-202.
5. **Friedman D. S.** Risk of elevated intraocular pressure and glaucoma in patients with uveitis: results of the multicenter uveitis steroid treatment trial / D. S. Friedman, J. T. Holbrook, H. Ansari et al. // *Ophthalmology.* – 2013. – V. 120, № 8. – P. 1571-1579.
6. **Gallego-Pinazo R.** Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis / R. Gallego-Pinazo, R. Dolz-Marco, S. Martínez-Castillo et al. // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* – 2013. – V. 12, № 1. – P. 38-45.
7. **Панченко Н. В.** Динамика изменений базиса стекловидного тела при увеите, леченном адалимумабом / Н. В. Панченко, Т. А. Храмова, А. В. Литвищенко и др. // Офтальмол. журн. – 2015. – № 6. – С. 64 - 67.
8. **Lerman M. A.** The Future Is Now: Biologics for Non-Infectious Pediatric Anterior Uveitis / M. A. Lerman, C. E. Rabinovich // *Paediatr. Drugs.* – 2015. – V. 17, № 4. – P. 283-301.
9. **Yadav U. C.** Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications / U. C. Yadav, N. M. Kalariya, K. V. Ramana // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – V. 18, № 6. – P. 931–942.
10. **Njie-Mbye Ya Fatou.** Lipid peroxidation: pathophysiological and pharmacological implications in the eye / Ya Fatou Njie-Mbye, M. Kulkarni-Chitnis, C. A. Opere et al. // *Front Physiol.* – 2013. – V. 4. – 10 pages. doi: 10.3389/fphys.2013.00366.
11. **Yadav U. C. S.** Oxidative Stress-Induced Lipid Peroxidation: Role in Inflammation. In: Rani V., Yadav U. (eds) *Free Radicals in Human Health and Disease*: Springer, New Delhi, 2015. – P. 119-129. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2035-0_9.
12. **Nita M.** The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults / M. Nita, A. Grzybowski // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2016. Article ID 3164734, 23 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3164734>.
13. **Михейцева І. М.** Стан процесів оксидації 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.
14. **Михейцева І. М.** Вплив високого внутрішньоочного тиску на ферментативну антиоксидантну систему тканин увеального тракту ока кроликів при експериментальному алергічному увеїті / І. М. Михейцева, Н. В. Бондаренко, С. Г. Коломійчук та ін. // Офтальмол. журн. – 2019. – № 4. – С. 57-63.
15. **Sheng-Min Hsu.** Suppression of the Reactive Oxygen Response Alleviates Experimental Autoimmune Uveitis in Mice / Sheng-Min Hsu, Chang-Hao Yang, Yu-Ti Teng et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, № 9. – 15 pages. doi:10.3390/ijms21093261
16. **Витовская О. П.** Перспективы применения современных антиоксидантов в лечении хронических заболеваний глаз / О. П. Витовская, Л. Д. Пичкур // Офтальмол. журн. – 2020. – № 3. – С. 42-46.
17. **Göncü T.** Anti-inflammatory effect of lycopene on endotoxin-induced uveitis in rats / Tuğba Göncü, Elif Oğuz, Hatice Sezen et al. // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2016. – V. 79, № 6. – P. 357-362

18. **Choi Y.** Attenuation of Experimental Autoimmune Uveitis in Lewis Rats by Betaine / Y. Choi, K. Jung, Hyo Jin Kim et al. // *Exp. Neurobiol.* – 2021. – V. 30, № 4. P. 308-317.
19. **Chen S.-J.** Effects of Fucoxanthin Dampen Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Action and Elevated Intraocular Pressure by Activating Nrf2 Signaling and Generating Reactive Oxygen Species / S.-J. Chen, T.-B. Lin, H.-Y. Peng et al. // *Antioxidants.* – 2021. – V. 10. – 14 p.
20. **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.
21. **Prokopieva V. D.** Use of Carnosine for Oxidative Stress Reduction in Different Pathologies / V. D. Prokopieva, E. G. Yarygina, N. A. Bokhan, S. A. Ivanova // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2016. – 8 p.
22. **Menon K.** Effects of supplementation with carnosine and other histidine-containing dipeptides on chronic disease risk factors and outcomes: protocol for a systematic review of randomised controlled trials / K. Menon, A. Mousa, B. de Courten // *B. M. J. Open.* – 2018. – Vol. 8. .
23. 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». – № заяв. у 2019 00513; заявл. 17.01.2019; опубл. 10.10.2019, Бюл. № 19.
24. **Xu Y.** A study of experimental carbomer glaucoma and other experimental glaucoma in rabbits / Y. Xu, Z. Chen, J. Song // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2002. – V. 38, № 3. – P. 172-175.
25. **Макаренко Е. В.** Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени / Е. В. Макаренко // *Лаб. дело.* – 1988. – № 11. – С. 48-50.
26. **Королюк М. А.** Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-18.
27. **Модель М. А.** К определению активности глутатионпероксидазы / М. А. Модель // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – № 4. – С. 132 - 133.
28. **Fried R., Fried L.** Xanthin-Oxydase (Xanthin-Dehydrogenase) / R. Fried, L. Fried // In: H. U. Bergmeyer. *Methoden der enzymatischen analyse.* - Berlin: Academic Verlag, 1984. –B. I. – S. 625 - 629.
29. **Larson E.** Artificial reductant enhancement of the Lowry method for protein determination / E. Larson, B. Howlet, A. Jagendorf // *Analytical Biochemistry.* – 1986. – V. 155. – P. 243 - 248.
30. **Орехович В. Н.** Современные методы в биохимии / В. Н.Орехович. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
31. **Рыбальченко В. К.** Структура и функции мембран / В. К. Рыбальченко // – К.: Вища школа, 1988. – 312 с.
32. **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 / M. A. Babizhayev // *BVA Clin.* – 2016. – V.19. – P.49-68.
33. **Nita M.** The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults / M. Nita, A. Grzybowski // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2016.
34. **Boldyrev A. A.** Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector: from molecular mechanisms to clinical trials / A. A. Boldyrev, S. L. Stvolinsky, T. N. Fedorova, Z. A. Suslina // *Rejuvenation Res.* – 2010. –V. 13. – P. 156-158.
35. **Boldyrev A. A.** Physiology and Pathophysiology of Carnosine / A. A. Boldyrev, G. Aldini, W. Derave // *Physiol. Rev.* – 2013. – V. 93. – P. 1803-1845.
36. **Cararo J. H** Carnosine and Related Peptides: Therapeutic Potential in Age-Related Disorders / J. H. Cararo, G. da C. Ferreira // *Aging and Disease.* – 2015. – V. 6, № 5. – P. 369-379.
37. **Babizhayev M. A.** Biological activities of the natural imidazole-containing peptidomimetics N-acetylcarnosine, carnosine and L-carnosine in ophthalmic and skin care products / M. A. Babizhayev // *Life Sci.* – 2006. – V. 78. – P. 2343-2357.
38. **Baran E. J.** Metal complexes of carnosine / E. J. Baran // *Biochemistry.* – 2000. – V. 65. – P. 789-797.
39. **Vistoli G.** Exploring the space of histidine containing dipeptides in search of novel efficient RCS sequestering agents / G. Vistoli, D. De Maddis, V. Straniero et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 66. – P. 153-160.
40. **Hipkiss A. R.** Aging, Proteotoxicity, Mitochondria, Glycation, NAD and Carnosine: Possible Inter-Relationships and Resolution of the Oxygen Paradox / A. R. Hipkiss // *Front Aging Neurosci.* – 2010. – V. 2. – 6 pages. doi: 10.3389/fnagi.2010.00010.
41. **Hipkiss A. R.** Carnosine and protein carbonyl groups: a possible relationship / A. R. Hipkiss // *Biochemistry* – 2000 – V. 65. – P. 771-778.
42. **Pepper E. D.** Antiglycation effects of carnosine and other compounds on the long-term survival of *Escherichia coli* // E. D. Pepper, M. J. Farrell, G. Nord, S. E. Finkel // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2010. – V. 76. P. 7925-7930.
43. **Aydin A. F.** Effect of carnosine treatment on oxidative stress in serum, apoB-containing lipoproteins fraction and erythrocytes of aged rats / A. F. Aydin, Z. Küskü-Kiraz, S. Doğru-Abbasoğlu, M. Uysal // *Pharmacol. Rep.* – 2010. – V. 62. – P. 733-739.
44. **Tsai S. J.** Antioxidative and anti-inflammatory protection from carnosine in the striatum of MPTP-treated mice / S. J. Tsai, W. W. Kuo, W. H. Liu, M. C. Yin // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – V. 58, № 21. – P. – 11510-11516.
45. **Михейцева І. М.** Рівень неоптерину в передньому відділі ока при експериментальному увеїті, обтяженому очною гіпертензією, за умови впливу дипептиду карнозину / І. М. Михейцева, Н.В. Бондаренко, С. Г. Коломійчук, Н. Б. Курильців // *Офтальмол. журн.* – 2021. – № 5. – С. 64-70.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор для переписки: Коломійчук Сергій Григорович, fiatovbiochem@ukr.net,

Внесок кожного автора в роботу: Михейцева І.М. – концепція; написання проектування, рецензування та редагування; Коломійчук С.Г. – моделювання цукрового

діабету II типу, написання/ Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Декларація про конфлікт інтересів. Автори за-свідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи ма-теріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Джерела підтримки. Відсутні.

Відмова від відповідальності: представлені у статті міркування є виключно авторськими, а не є офіційною позицією фонду чи установи.

Абревіатури: ВОГ – внутрішньоочний тиск; ОГ – офтальмогіпертензія; ПОЛ – перекисне окислен-ня ліпідів, МДА – малоновий діальдегід; ДК – дієнові кон'югати

Надійшла 12.06.2022

Влияние карнозина на про-антиоксидантное состояние переднего отдела глаза при экспериментальном увеите с офтальмогипертензией

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

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

Актуальность. Поиск средств для повышения эффек-тивности лечения воспалительных заболеваний глаз, особенно при сопутствующей патологии, является ак-туальной проблемой для офтальмологии.

Цель – изучить эффективность применения карнози-на в коррекции про-антиоксидантного баланса в пе-реднем отделе глаза кроликов при экспериментальном переднем увеите на фоне повышенного внутриглазного давления.

Материал и методы. Исследование проведено на 33 кроликах: первая группа (9 животных) – контрольные кролики, вторая группа (12 животных) – перед моде-лированием увеита вызывали офтальмогипертензию (ОГ), третья группа (12 животных) – перед моделиро-ванием увеита вызвали ОГ и инстиллировали 5% рас-твор карнозина в конъюнктивальную полость обоих глаз дважды в день в течение 4 недель. Неинфекцион-ный увеит моделировали у кроликов введением альбу-мина в переднюю камеру глаза на фоне ОГ (в переднюю глазную камеру вводили однократно 0,1 мл 0,3% рас-твора карбомера). В тканях увеального тракта (ра-дужка и цилиарное тело) и камерной влаге определяли активность супероксиддисмутазы, каталазы, глута-

тионпероксидазы, НАДН-оксидазы и ксантинооксида-зы, содержания общего белка, малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов.

Результаты. В тканях увеального тракта живот-ных с ОГ и увеитом при инстилляциях карнозина ак-тивность НАДН-оксидазы и ксантинооксидазы была снижена на 19,4% и 27,2% по отношению ко второй группе. Выявлено активирующее влияние карнозина на активность глутатионпероксидазы на 34,7%, су-пероксиддисмутазы на 39,6% и каталазы на 28,4%, а также снижение уровня МДА на 39,3% и ДК на 33,3% по сравнению с группой без инстилляций. В камерной влаге экспериментальных животных получены анало-гичные изменения.

Вывод. Инстилляцией карнозина способствуют кор-рекции про-антиоксидантного баланса в тканях глаза кроликов с увеитом на фоне ОГ. Для предотвращения метаболических нарушений в тканях глаза целесоо-бразно включать в комплексную терапию увеита при ОГ капли на основе карнозина с антиоксидантным, противовоспалительным, мембрано-стабилизирую-щим действием.

Ключевые слова: неинфекционный увеит, офтальмогипертензия, антиоксидантные ферменты, пероксидация, карнозин