

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.357:577.175.32].03:617.721.6-002].015.4

Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Бейшенова Г.А.

ВЛИЯНИЕ ИНСТИЛЛЯЦИЙ МЕЛАТОНИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ УВЕИТА И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Введение. Проблема лечения увеитов имеет важное медико-социальное значение в связи с высокой распространенностью увеитов, поражением лиц трудоспособного возраста. При увеите в тканях глаза увеличивается образование свободных радикалов, повышается интенсивность окислительных реакций, усиливающих изменения в иммунной системе, которые в свою очередь способствуют развитию окислительного стресса.

Цель – оценить и сравнить влияние инстилляций мелатонина, дексаметазона, а также их сочетания на характер клинического течения и на локальные метаболические процессы во влаге передней камеры при экспериментальном увеите у кроликов.

Материал и методы. У кроликов моделировали иммуногенный увеит путем подкожного, а затем интравитреального введения нормальной лошадиной сыворотки. Исследовали влияние инстилляций 0,1% раствора мелатонина, 0,4% раствора дексаметазона, а также их сочетания на течение увеита и биохимические показатели во влаге передней камеры: антиокислительную активность, содержание белка, α_2 -макроглобулина и лейкоцитов.

Результаты. Обнаружено, что инстилляции одного мелатонина, а также совместно с дексаметазоном при увеите у кроликов снижали остроту воспалительного процесса. Инстилляции мелатонина при остром увеите у кроликов в такой же степени, как и инстилляции дексаметазона снижали отек век и радужки. Наблюдался синергический эффект при совместном применении данных препаратов в отношении отека век, гиперемии конъюнктивы, отека роговицы и радужки. На 8-е сутки увеита во влаге передней камеры на фоне лечения инстилляциями мелатонина было достоверно снижено содержание белка и уровень α_2 -макроглобулина по сравнению с нелечеными животными, при лечении инстилляциями дексаметазона данные показатели снизились больше. В то же время инстилляции мелатонина несколько сильнее снизили количество лейкоцитов во влаге передней камеры, чем инстилляции дексаметазона. Важно, что инстилляции мелатонина в отличие от дексаметазона вызвали существенное повышение уровня антиокислительной активности во влаге передней камеры.

Обсуждение. Инстилляции мелатонина позволяют снизить интенсивность воспаления, повысить антиокислительный потенциал в тканях глаза и уменьшить проницаемость гематофтальмического барьера.

Заключение. Таким образом, включение инстилляций мелатонина в комплексную терапию увеитов позволяет повысить эффективность лечения данного заболевания.

Ключевые слова: увеит; мелатонин; дексаметазон; влага передней камеры; белок; антиокислительная активность; α_2 -макроглобулин; лейкоциты.

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Бейшенова Г.А. Влияние инстилляций мелатонина и дексаметазона на клиническое течение увеита и биохимические процессы во влаге передней камеры. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11(1): 27-32. DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-1-27-32.

Для корреспонденции: Бейшенова Гульмира Алимовна, аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, E-mail: tagaeva08@yandex.ru

Chesnokova N.B., Beznos O.V., Beyshenova G.A.

THE INFLUENCE OF MELATONIN AND DEXAMETHASONE INSTILLATIONS ON THE CLINICAL COURSE OF UVEITIS AND THE BIOCHEMICAL PROCESSES IN THE AQUEOUS HUMOUR OF THE ANTERIOR CHAMBER OF THE EYE

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow, 105062, Russian Federation

Introduction. The problem of the treatment of uveitis has the important socio-medical implications bearing in mind the high prevalence of this pathological condition frequently affecting the subjects of the employable age. Uveitis is characterized by the enhanced production of free radicals in the eye tissues and marked activation of oxidative reactions that gradually aggravate the pronounced changes in the immune system that, in their turn, promote the development of oxidative stress.

Aim. This study was designed to evaluate and compare the influence of melatonin and dexamethasone or their combination on the clinical symptoms and local metabolic processes in the aqueous humour of the anterior chamber of the rabbit eyes.

Materials and methods. The present study was based on the rabbit model of immunogenic anterior uveitis developed by the subcutaneous injections of the normal equine serum followed by its intravitreal administration. We investigated the influence of instillations of a 0.1% melatonin solution and a 0.4% dexamethasone solution or their combinations on the clinical course of uveitis and the biochemical processes in the aqueous humour of the anterior chamber of the eye including the anti-oxidative activity, total protein and alpha-2 macroglobulin contents as well as the leukocyte count.

Results. It was shown that instillation of melatonin either alone or in a combination with the dexamethasone solution reduced the severity of the inflammatory processes associated with uveitis. Melatonin, similar to dexamethasone, decreased palpebral oedema and iridial swelling. The two medication instilled successively produced a synergic effect on palpebral oedema, conjunctival hyperemia, corneal and iridial oedema. A significant decrease of protein and alpha-2 macroglobulin levels in comparison with the same values in the aqueous humour of the anterior chamber of the eye of the untreated animals was documented within 8 days after the induction of experimental uveitis. The similar effects of dexamethasone was even more pronounced. At the same time, the instillation of melatonin more significantly than that of dexamethasone reduced the number of leukocytes in the aqueous humour of the anterior chamber. It is worthwhile to note that instillations of melatonin, unlike those of dexamethasone, caused a significant increase in the anti-oxidative activity in the aqueous humour of the anterior chamber.

Discussion. The instillations of melatonin make it possible to reduce the intensity of the inflammatory processes associated with experimental uveitis, enhance the anti-oxidative potential in the eye tissues, and decrease the permeability of the blood-ocular barrier.

Conclusion. It is concluded that the introduction of melatonin instillations in the combined treatment of uveitis may improve the effectiveness of therapy of this condition.

Keywords: uveitis; melatonin; dexamethasone; aqueous humour; protein; anti-oxidative activity; alpha-2 macroglobulin; leukocytes.

For citation: Chesnokova N.B., Beznos O.V., Beyshenova G.A. The influence of melatonin and dexamethasone instillations on the clinical course of uveitis and the biochemical processes in the aqueous humour of the anterior chamber of the eye (an experimental study). (in Russ.). *Rossiyskaya pediatricheskaya ofial' mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology)*. 2016; 11(1): 27-32. DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-1-27-32.

For correspondence: Beyshenova Gulmira Alimovna, post-graduate student, Department of Retinal and Optic Nerve Pathology, The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow, 105062, Russian Federation. E-mail: tagaeva08@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Contribution: concepts and design of the research – Chesnokova N.B.; data processing – Beznos O.V., Beyshenova G.A.; statics – Beznos O.V.; text – Beyshenova G.A.; text editing – Chesnokova N.B.

Received 24 November 2015

Accepted 18 January 2016

Введение. Пациенты с увеитами и их осложнениями составляют от 5 до 18 % больных глазных стационаров. При тяжелых формах заболевания слепота на оба глаза развивается в 10–15%, а инвалидность по зрению составляет около 30% [1, 2]. Полиэтиологичность увеитов и сложность их патогенеза существенно затрудняют выбор препаратов для лечения. В настоящее время кортикостероидные препараты занимают ведущее место в лечении эндогенных увеитов у взрослых и детей. Однако при длительном применении препаратов этой группы, особенно в больших дозировках, частота развития побочных эффектов достигает 50% [3–5].

Основные патогенетические факторы увеита можно разделить условно на инфекционные, аутоиммунные, а также неизвестной природы. Все они приводят к усилению образования цитокинов и хемокинов, которые в свою очередь усиливают в тканях глаза образование свободных радикалов (СР) [8]. Повышается интенсивность окислительных реакций, что усиливает изменения в иммунной системе и ведет к усугублению окислительного стресса, то есть образуется замкнутый круг [6–8]. Происходит истощение эндогенного анти-

оксидантного потенциала [9]. Выявлена корреляция между стадией течения увеита и состоянием локальных и системных антиоксидантных резервов [10]. Экспериментально доказано, что основная роль в развитии осложнений увеита (катаракта, глаукома, дегенерация сетчатки) принадлежит активации реакций свободнорадикального окисления и накоплению СР [11, 12]. Вышесказанное указывает на целесообразность применения антиоксидантов в комплексной терапии увеитов. Однако препараты антиоксидантного действия пока еще не нашли широкого применения в комплексном лечении этого заболевания глаз.

В этом плане большой интерес представляет гормон Мелатонин, который обладает обширным спектром биологического действия, в том числе сильными антиоксидантными свойствами. Мелатонин является акцептором свободных радикалов как кислородного, так и азотного NO_2^* ; а также карбонатного радикала CO_3^* . Мелатонин также снижает уровень высокотоксичного пероксинитрита. При этом у него есть особенность, выделяющая его из ряда других антиоксидантов, – отсутствие прооксидантных свойств даже в больших кон-

центрациях [13]. Мелатонин способен усиливать экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, -супероксиддисмутазу, глутатион-пероксидазу, глутатион-редуктазу и каталазу [14]. Он также является ингибитором циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы [15] и снижает интенсивность воспаления, блокируя факторы транскрипции, активирующие экспрессию генов провоспалительных цитокинов [16].

Антиоксидантными свойствами обладают и некоторые метаболиты мелатонина. За счет их антиоксидантная активность, проявляемая мелатонином *in vivo*, существенно выше таковой *in vitro* [17].

Имеются литературные данные о том, что мелатонин *in vivo* эффективнее витамина Е, β-каротина и витамина С [17].

В экспериментальных исследованиях показано, что мелатонин играет защитную роль при таких заболеваниях глаз как кератиты, катаракта, глаукома, ретинопатия недоношенных, ишемически-реперфузионных повреждениях [18].

Кукнер А. и соавт. установили, что инъекция мелатонина (10 мг/кг) внутривнутрибрюшинно значительно уменьшает отек сетчатки при экспериментальном увеите у морских свинок [19].

Sande P.H. и соавт. исследовали терапевтический эффект подкожного введения микросфер с мелатонином при увеите у хомяков. Было выявлено, что мелатонин снижал ликидиз белков в передней отрезок глаза, уменьшал клинические признаки воспаления. Мелатонин значительно снижал повышенный при увеите уровень активности NO-синтазы, ФНОα, нуклеарного фактора κВ [20].

Вышесказанное свидетельствует о возможности применения мелатонина для лечения увеита, однако действие мелатонина при введении в виде инстилляций не изучено.

Целью работы явилось изучение влияния инстилляций мелатонина в сравнении с инстилляциями дексаметазона, а также их совместного применения на характер клинического течения и на локальные метаболические процессы во влаге передней камеры при экспериментальном увеите у кроликов.

Материал и методы. Работа выполнена на 20 кроликах (40 глаз) породы шиншилла, самцах, массой 2 кг. Была использована модель иммуногенного увеита, для постановки которой вначале проводится первичная сенсibilизация организма путем подкожного введения 5 мл нормальной лошадиной сыворотки, а затем последующее через 10 дней интравитреальное введение 0,070 мл разрешающей дозы антигена [21]. В качестве местной анестезии использовали Алкаин (0,5% проксиметакаин).

Животные были разделены на 5 групп (по 8 глаз в группе). Животные 1-й группы получали инстилляцию 0,1% раствора мелатонина в фосфатном буфере рН 7,4 с ДМСО (Sigma-Aldrich; ЕС № 200-797-7); 2-й – инстилляцию 0,4% раство-

ра дексаметазона (раствор для инъекций 4мг/мл; CPSCOUYI Pharmaceutical, КНР; ЛСР-006923/10 от 21.07.10); 3-й – инстилляцию 0,4% раствора дексаметазона и 0,1% раствора мелатонина с интервалом не менее 60 минут; 4-й – фосфатный буфер рН7,4 (ЕС № 230-907-9), содержащий ДМСО в том же соотношении, что использовалось при разведении мелатонина; 5-ю группу составили здоровые животные. Инстилляцию проводили 3 раза в день по 30 мкл в оба глаза в течение 7 дней, начиная со дня введения разрешающей дозы лошадиной сыворотки.

Клиническую оценку течения увеита проводили ежедневно на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е и 7-е сутки путем биомикроскопии с помощью щелевой лампы. В условных баллах по принятой в лаборатории шкале оценивали выраженность отека и гиперемии век и бульбарной конъюнктивы, отека радужки и роговицы, количество фибрина в передней камере глаза, наличие задних синехий, интенсивность неоваскуляризации роговицы.

На 7-е сутки увеита у всех животных забирали влагу передней камеры глаза (ВПК) путем парацентеза под местной анестезией Алкаин (0,5% проксиметакаин). Во ВПК определяли содержание лейкоцитов, затем ее центрифугировали и супернатант использовали для биохимических исследований: концентрацию общего белка определяли по методу Лоури [22]; антиокислительную активность (АОА) – по параметрам кинетики хемилюминесценции в модельной системе гемоглобин-Н₂O₂-люминол [23]; уровень α₂-макроглобулина (α₂-МГ) определяли спектрофотометрически со специфическим субстратом п-бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилид (БАПНА) [24]; лейкоциты определяли микроскопически. Для контроля действия внешних факторов на биохимические показатели исследовали ВПК у здоровых животных. Повторный забор водянистой влаги у одного и того же животного не проводили.

Величину оптической плотности образцов измеряли на микропланшетном фотометре Synergy MX (Bio-Tek, США). Кинетику хемилюминесценции регистрировали на хемилюминесцентном регистраторе “Биотокс-7” (НПО “Энергия”). Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов программ Excel и Statistica. Достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95% оценивали с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента. Для оценки различий между группами по клиническим признакам увеита был применен непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни.

Результаты. После интравитреального введения разрешающей дозы лошадиной сыворотки у животных наблюдалась характерная клиническая картина острого увеита. Нами выявлено, что инстилляцией одного мелатонина, а также совместно с дексаметазоном снизили остроту воспалительного процесса у кроликов. По действию на отек

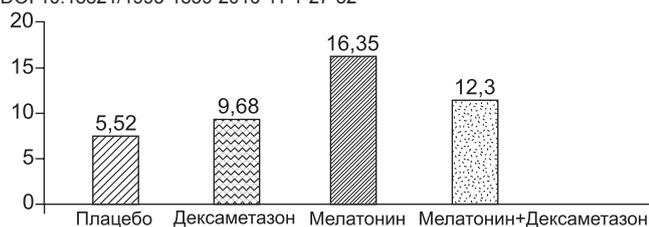


Рис. 2. Влияние инстилляций мелатонина, дексаметазона, а также их сочетания на уровень АОА во влаге передней камеры на 8-е сутки экспериментального увеита у кроликов. По оси абсцисс – группы экспериментальных животных; по оси ординат – значение в процентах от здоровых животных.

век лечение инстилляциями дексаметазона было сопоставимо с применением инстилляций мелатонина (рис. 1, а, см. вклейку). Наблюдался синергический эффект дексаметазона и мелатонина на протяжении всего периода наблюдения ($p \leq 0,05$). Гиперемию конъюнктивы инстилляцией дексаметазона снижали несколько лучше, чем инстилляцией мелатонина (рис. 1, б, см. вклейку). Также наблюдался синергический эффект от совместного применения двух препаратов на протяжении всего периода наблюдения.

Под действием мелатонина отек роговицы нарастал медленнее, но с 3-х по 7-е сутки инстилляцией дексаметазона более эффективно снижали отек роговицы, чем мелатонина ($p \leq 0,05$). Наблюдался синергический эффект от совместного применения мелатонина и дексаметазона на протяжении острого периода воспаления (рис. 1, в, см. вклейку), тогда как на 7-е сутки эффект от лечения дексаметазоном был сопоставим с эффектом совместного применения двух препаратов ($p \leq 0,05$).

Наблюдалось невыраженное синергическое действие мелатонина и дексаметазона в отношении отека радужки ($p \leq 0,05$). Применение инстилляций одного дексаметазона было сопоставимо с применением инстилляций мелатонина (рис. 1, г, см. вклейку). На протяжении всего периода наблюдения замечено, что инстилляцией дексаметазона лучше снижали содержание фибрина в ВПК, чем мелатонин. Совместное применение инстилляций двух препаратов было сопоставимо с лечением инстилляциями одного дексаметазона (рис. 1, д, см. вклейку).

Интенсивность неоваскуляризации роговицы была менее выражена у животных, получавших дексаметазон. Совместное применение инстилляций двух препаратов было сопоставимо с лечением инстилляциями одного дексаметазона (рис. 1, е, см. вклейку).

Анализ биохимических параметров в ВПК показал, что на 8-е сутки у всех животных с увеитом АОА была значительно ниже нормы. В группе животных, получавших инстилляцию плацебо, она была снижена в 18 раз по сравнению с нормой, лечение мелатонином вызвало повышение АОА почти в 3 раза по сравнению с животными, получавшими инстилляцию плацебо ($p \leq 0,05$), тогда как лечение дексаметазоном повысило АОА в 1,8 раза по сравнению с животными, получавшими

инстилляцию плацебо ($p \leq 0,05$). Сочетание препаратов дало повышение АОА в 2,2 раза по сравнению с инстилляциями плацебо ($p \leq 0,05$).

На 8-е сутки воспалительного процесса концентрация общего белка в ВПК у нелеченных животных превышала норму примерно в 10 раз ($p \leq 0,05$). У животных, получавших мелатонин, концентрация общего белка в ВПК превышала норму в 7,7 раза ($p \leq 0,05$), а дексаметазон – в 5,4 раза ($p \leq 0,05$). У животных, леченных сочетанием препаратов, концентрация белка в ВПК превышала норму в 7 раз ($p \leq 0,05$).

Нами было отмечено, что на 8-е сутки экспериментального увеита уровень α_2 -МГ в ВПК у нелеченных животных был в 5 раз выше нормы ($p \leq 0,05$), у животных, леченных мелатонином – выше нормы в 4,3 раза ($p \leq 0,05$), дексаметазоном – в 2,5 раза ($p \leq 0,05$), сочетанием препаратов – в 4,6 раза ($p \leq 0,05$).

У нелеченных животных на 8-е сутки увеита количество лейкоцитов во влаге передней камеры было в 12,5 раз больше, чем у здоровых животных ($p \leq 0,05$). Инстилляцией мелатонина у леченных животных снизили количество лейкоцитов в 2,2 раза по сравнению с нелечеными ($p \leq 0,05$), тогда как инстилляцией дексаметазона – в 1,8 ($p \leq 0,05$).

Обсуждение. Инстилляцией мелатонина при остром увеите у кроликов в такой же степени, как и инстилляцией дексаметазона уменьшают отек век и радужки. Наблюдается синергический эффект при совместном применении этих препаратов в отношении отека век, гиперемии конъюнктивы, отека роговицы и радужки.

Значительное снижение АОА в ВПК у животных с увеитом на 8-е сутки, свидетельствует о развитии выраженного окислительного стресса при данном заболевании. Лечение инстилляциями мелатонином вызвало большее повышение АОА, чем лечение дексаметазоном. Лечение сочетанием препаратов дало промежуточное повышение АОА. Таким образом, применение инстилляций мелатонина позволило повысить антиокислительный потенциал дексаметазона (рис. 2).

Повышение концентрации общего белка в ВПК у животных на 8-е сутки воспалительного процесса отражает выраженное нарушение гематофтальмического барьера и говорит о повышенной проницаемости сосудов. Лечение инстилляциями дексаметазона, также как и мелатонина снижало содержание общего белка в ВПК. Дексаметазон больше снижал содержание белка в ВПК, по сравнению с мелатонином, а сочетание их не усиливало эффекта.

Известно, что содержание α_2 -МГ возрастает в острый период воспаления. Этот белок является, во-первых, ингибитором сериновых протеаз, которые во множестве активируются при воспалении, а во-вторых, переносчиком ряда факторов иммунной системы [25], что важно при данной модели увеита. Лечение инстилляциями дексаметазона, также

как и мелатонина снижало уровень α_2 -МГ в ВПК. В данном случае дексаметазон лучше снижал уровень α_2 -МГ, чем мелатонин, а сочетание двух препаратов не давало синергического эффекта.

Повышение количества лейкоцитов в ВПК у животных на 8-е сутки увеита также отражает степень остроты воспалительного процесса. Противовоспалительный эффект мелатонина по этому показателю оказался незначительно выше, чем у дексаметазона. По этому показателю синергического действия мелатонина и дексаметазона при совместном применении двух препаратов отмечено не было.

Заключение

Включение местного применения 0,1% раствора мелатонина в виде глазных капель в комплексную терапию увеитов может позволить повысить эффективность лечения данного заболевания. Лечение мелатонином способствует уменьшению выраженности клинических признаков воспаления. Результаты биохимического исследования влаги передней камеры на 8-е сутки воспаления свидетельствуют об увеличении местного антиокислительного потенциала и уменьшении проницаемости гематофтальмического барьера под влиянием лечения мелатонина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Долевое участие авторов: концепция и дизайн исследования – Н.Б. Чеснокова; сбор и обработка материала – О.В. Безнос, Г.А. Бейшенова; статистическая обработка – О.В. Безнос; написание текста – Г.А. Бейшенова; редактирование – Н.Б. Чеснокова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Н.С. Итоги и перспективы развития иммунологических исследований в офтальмологии. В кн.: *Материалы Научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии»*. М.: 1995: 189–217.
2. Катаргина Л.А., Хватова А.В. *Эндогенные увеиты у детей и подростков*. М.: Медицина; 2000.
3. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 13-е изд. Харьков: Торсинг; 1997; т. 2.
4. Fujikawa L.S., Meisler D.M., Nozik R.A. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. A complication of short-term systemic corticosteroid use. *Ophthalmology*. 1983; 90 (10): 1239–42.
5. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye disease. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114 (8): 1000–1.
6. Srivastava S.K., Ramana K.V. Focus on molecules: nuclear factor-kappa B. *Exp. Eye Res.* 2009; 88: 2–3.
7. Guha M., Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal.* 2001; 13: 85–94.
8. Yadav U.C.S., Kalarya N.M., Ramana K.V. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18 (6): 931–2.
9. Бабенкова И.В., Комаров О.С., Теселкин Ю.О., Макашова Н.В. Принципы оценки состояния свободнорадикальных процессов в офтальмопатологии и эффективность антиоксидантной терапии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2005; 2 (41): 46–9.
10. Катаргина Л.А., Сидорова Т.В., Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П. Клиническое значение антиоксидантной активности сыворотки крови и слезной жидкости при эндогенных увеитах у детей. *Вестник офтальмологии*. 2003; 2: 20–1.
11. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М.: Наука; 1972.
12. Кравчук Е.А. Роль свободнорадикального окисления в пато-

генезе заболеваний глаз. *Вестник офтальмологии*. 2004; 5: 48–51.

13. Tan D.X. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002; 2: 181–97.
14. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martin V. et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal Res.* 2004; 36: 1–9.
15. Deng W.G., Tang S.T., Tseng H.P., Wu K.K. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood*. 2006; 108: 518–24.
16. Li J.H. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF-kappaB activation in rats with colitis. *Mediat. Inflamm.* 2005; 4: 185–93.
17. Reiter R.J., Manchester L.C., Tan D-X. Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection. *Curr. Neuropharmacol.* 2010; 8 (3): 194–210.
18. Siu A.W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M., Tan D.-X., Reiter R.J. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *J. Pineal Res.* 2006; 40: 101–9.
19. Kukner A., Colakoglu N., Serin D., Alagoz G., Celebi S., Kukner A.S. Effects of intraperitoneal vitamin E, melatonin and aprotinin on leptin expression in the guinea pig eye during experimental uveitis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2006; 84: 54–61.
20. Sande P.H., Fernandez D.C., Aldana Marcos H.J., Chianelli M.S., Aisemberg J., Silberman D.M. et al. Therapeutic effect of melatonin in experimental uveitis. *Am. J. Pathol.* 2008; 173 (6): 1702–13.
21. Нероев В.В., Давыдова Г.А., Перова Т.С. Моделирование иммунного увеита у кроликов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006; 142 (11): 598–600.
22. Lowry O.H., Rozebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265–75.
23. Гулидова О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И., Чеснокова Н.Б. Изменение антиоксидантной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999; 128 (11): 571–4.
24. Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П. *Исследование суммарной активности трипсиноподобных протеиназ и антипротеолитической активности в слезной жидкости при воспалительных заболеваниях глаз для выбора рациональной терапии: Методические рекомендации*. М.: Минздравмедпром РФ; 1995.
25. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор – α_2 -макроглобулин (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 11: 18–22.

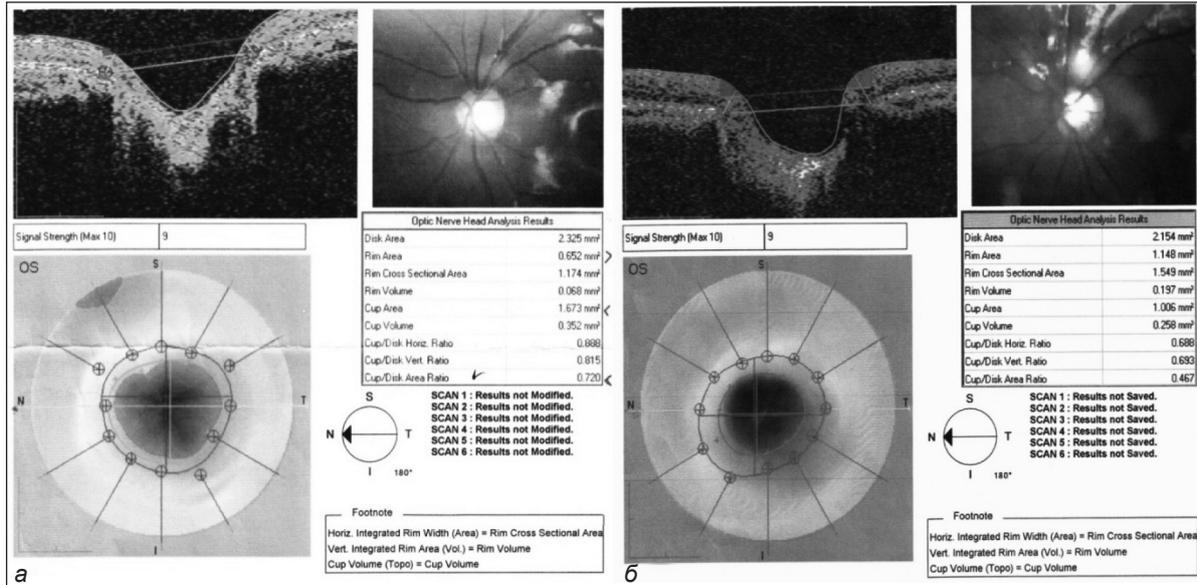
REFERENCES

1. Zaytseva N.S. Results and prospectives of the development of immunological testing in ophthalmology. In: *Actual Methods of Ophthalmology. [Aktual'nye metody oftal'mologii]*. Moscow; 1995: 189–217. (in Russian)
2. Katarгина L.A., Khvatova A.V. *Endogenous Uveitis in Children and Adolescents. [Endogennye uveity u detey i podrosrkov]*. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
3. Mashkovskiy M.D. *Medical preparations. [Meditsinskiye preparaty]*. 13-th Ed. Khar'kov: Torsing; 1997; Vol. 2. (in Russian)
4. Fujikawa L.S., Meisler D.M., Nozik R.A. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. A complication of short-term systemic corticosteroid use. *Ophthalmology*. 1983; 90 (10): 1239–42.
5. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye disease. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114 (8): 1000–1.
6. Srivastava S.K., Ramana K.V. Focus on molecules: nuclear factor-kappa B. *Exp. Eye Res.* 2009; 88: 2–3.
7. Guha M., Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal.* 2001; 13: 85–94.
8. Yadav U.C.S., Kalarya N.M., Ramana K.V. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18 (6): 931–2.
9. Babenkova I.V., Komarov. O.S., Teselkin Yu.O., Makashova N.V. Principles of estimation of the free-radical processes rate

- in ophthalmic pathology and antioxidant therapy effectiveness. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2005; 2 (41): 46–9. (in Russian)
10. Katargina L.A., Sidorova T.V., Chesnokova N.B., Kuznetsova T.P. The clinical value of the antioxidative activity of blood serum and lacrimal fluid at endogenous uveitis in children. *Vestnik oftal'mologii*. 2003; 2: 20–1. (in Russian)
 11. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. *Lipid peroxidation in biological membranes. [Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh]*. Moscow: Nauka; 1972. (in Russian)
 12. Kravchuk E.A. Role of free-radical oxidation in the pathogenesis of eye diseases. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 5: 48–51. (in Russian)
 13. Tan D.X. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002; 2: 181–97.
 14. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martin V. et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal Res.* 2004; 36: 1–9.
 15. Deng W.G., Tang S.T., Tseng H.P., Wu K.K. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood*. 2006; 108: 518–24.
 16. Li J.H. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF-kappaB activation in rats with colitis. *Mediat. Inflamm.* 2005; 4: 185–93.
 17. Reiter R.J., Manchester L.C., Tan D-X. Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection. *Curr. Neuropharmacol.* 2010; 8 (3): 194–210.
 18. Siu A.W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M., Tan D.-X., Reiter R.J. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *J. Pineal Res.* 2006; 40: 101–9.
 19. Kukner A., Colakoglu N., Serin D., Alagoz G., Celebi S., Kukner A.S. Effects of intraperitoneal vitamin E, melatonin and aprotinin on leptin expression in the guinea pig eye during experimental uveitis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2006; 84: 54–61.
 20. Sande P.H., Fernandez D.C., Aldana Marcos H.J., Chianelli M.S., Aisemberg J., Silberman D.M. et al. Therapeutic effect of melatonin in experimental uveitis. *Am. J. Pathol.* 2008; 173 (6): 1702–13.
 21. Neroev V.V., Davydova G.A., Perova T.S. Modelling of immunogenic uveitis in rabbits. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006; 142 (11): 598–600. (in Russian)
 22. Lowry O.H., Rozebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265–75.
 23. Gulidova O.V., Lyubitskiy O.B., Klebanov G.I., Chesnokova N.B. Changes of antioxidant activity in tears in experimental eye burns. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1999; 128 (11): 571–4. (in Russian)
 24. Chesnokova N.B., Kuznetsova T.P. *Investigation of Total Activity of Trypsin-like Proteinases and Antiproteolytic Activity in Tears in Inflammatory Eye Diseases for the Rational Therapy: Methodical Recommendations*. Moscow; 1995. (in Russian)
 25. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G. Universal regulator – α_2 -macroglobulin: a review. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; 11: 18–22. (in Russian)

Поступила 24.11.15

Принята к печати 18.01.16



Оптическая когерентная томография ДЗН больного М., 9 лет. Диагноз «Первичная инфантильная глаукома, развитая стадия (гониодисгенез I степени) правого глаза, далекозашедшая стадия (гониодисгенез II степени) оперированная левого глаза», а – левый глаз до операции, б – 6 мес спустя после операции.

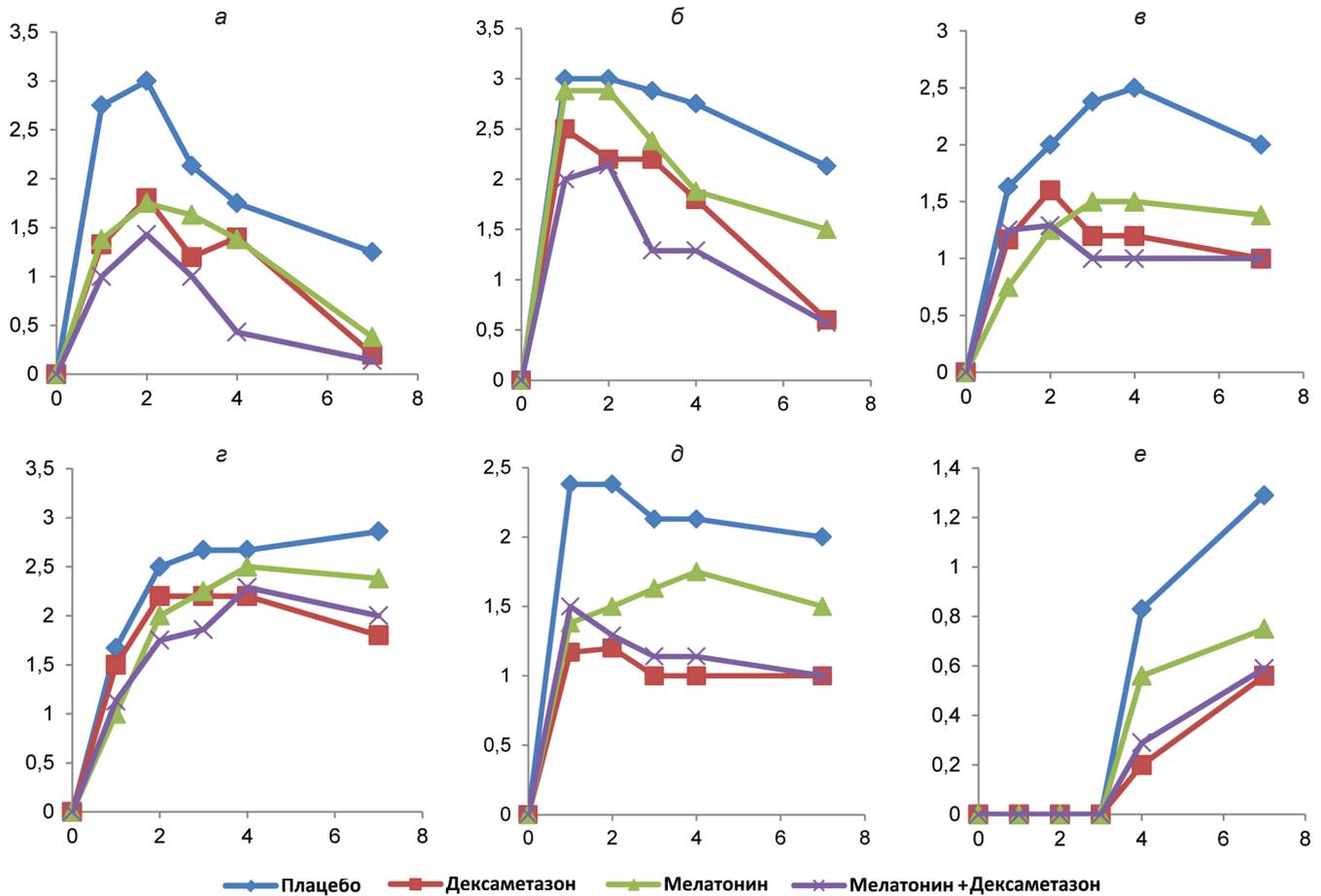


Рис. 1. Влияние инстилляций мелатонина, дексаметазона, а также их сочетания на клиническую картину экспериментального увеита у кроликов.

а – отек век; б – гиперемия конъюнктивы; в – отек роговицы; г – отек радужки; д – фибрин в передней камере глаза; е – неоваскуляризация роговицы.

По оси абсцисс – продолжительность течения увеита в сутках; по оси ординат – степень выраженности признака в условных баллах.