

## ВЛИЯНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА, ДЕКСАМЕТАЗОНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗ КРОЛИКОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИММУНОГЕННЫМ УВЕИТОМ

В. Г. Мармыш, И. А. Курстак

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



*Цель.* Изучить влияние и сравнить эффективность действия парентерального введения N-ацетилцистеина (АЦЦ) и дексаметазона в виде их монотерапии и сочетанного применения на течение экспериментального иммуногенного увеита и характер биохимических изменений в водянистой влаге передней камеры глаз кроликов.

*Материал и методы.* Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах (90 глаз). Из них 5 здоровых кроликов (интактные) были взяты для контроля биохимических показателей. У 40 кроликов моделировали острый иммуногенный увеит путем введения нормальной лошадиной сыворотки подкожно (5 мл) и интравитреально (0,07 мл). Животные с развившимся увеитом были разделены на 8 групп (по 5 животных в каждой). Первые 4 группы: контроль-1, опыт-1, контроль-3, опыт-3 получали, соответственно, ежедневные внутримышечные инъекции плацебо, АЦЦ, дексаметазона, сочетание АЦЦ и дексаметазона в течение 3 дней, после чего были выведены из эксперимента. Оставшиеся 4 группы – контроль-2, опыт-2, контроль-4, опыт-4 – получали, соответственно, ежедневные внутримышечные инъекции плацебо, АЦЦ, дексаметазон, сочетание АЦЦ и дексаметазона в течение 7 дней, после чего были выведены из эксперимента. Препараты в вышеуказанных группах применялись с момента интравитреальной инъекции лошадиной сыворотки.

При выведении из эксперимента производился забор влаги передней камеры глаза с последующим определением концентрации белка (альбумина), количества лейкоцитов.

*Результаты.* В экспериментальной модели иммуногенного увеита во влаге передней камеры глаз кроликов отмечался рост концентрации альбуминов, числа лейкоцитов. АЦЦ эффективно снижал уровень альбуминов и число лейкоцитов в водянистой влаге. Дексаметазон достоверно эффективнее, чем АЦЦ, уменьшал исследуемые показатели. Отмечен синергизм фармакологического действия при сочетанном применении АЦЦ и дексаметазона на уровень альбуминов и количество лейкоцитов во влаге передней камеры глаз кроликов с иммуногенным увеитом, при том что дозировка дексаметазона в опытных группах животных сочетанного применения с ацетилцистеином была снижена на 50% (составила 1 мг/кг массы тела).

*Выводы.* Парентеральное введение АЦЦ достоверно снижает интенсивность воспалительной реакции при экспериментальном иммуногенном увеите. Сочетанное парентеральное применение АЦЦ и дексаметазона позволило установить факт их синергического действия на интенсивность воспалительного процесса при ЭИУ у кроликов, что является объективным обоснованием для включения АЦЦ в комплексную терапию увеитов, что позволит снизить разовую или курсовую дозу дексаметазона и уменьшить риски развития побочных эффектов использования глюкокортикоидов.

**Ключевые слова:** экспериментальный иммуногенный увеит, N-ацетилцистеин, АЦЦ, дексаметазон, водянистая влага.

*Для цитирования:* Мармыш, В. Г. Влияние парентерального введения N-ацетилцистеина, дексаметазона на биохимические параметры в водянистой влаге передней камеры глаз кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом / В. Г. Мармыш, И. А. Курстак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 5. С. 519-525. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-519-525>

### Введение

Проблема увеита на современном этапе имеет огромную социальную и медицинскую значимость, что обусловлено широкой распространенностью заболевания, тяжелым рецидивирующим течением и его инвалидизирующим эффектом, преимущественным поражением лиц молодого и трудоспособного возраста. В развитых странах ежегодный уровень заболеваемости увеитами достигает 12-35 человек на 100 000 тысяч населения, при этом у 15% пациентов с тяжелой формой болезни развивается слепота на оба глаза, в 10-35% случаев выявляется слабовидение, а инвалидность по зрению достигает 35% случаев [1, 2].

Особенности анатомического строения глаза и его иммунологическая привилегированность,

недостаточная изученность и сложность этиопатогенеза увеитов, многообразие их клинических форм значительно усложняют выбор тактики лечения пациентов, обуславливают актуальность поиска эффективных средств воздействия на основные патогенетические механизмы увеита. По данным литературы, в возникновении и развитии многих патологических процессов, в том числе воспалительных, иммунологических и дегенеративно-дистрофических заболеваний органа зрения, фундаментальным и универсальным механизмом является окислительный стресс [3, 4, 5].

При этом установлено, что при увеитах уровень окислительного стресса имеет высокую корреляцию с интенсивностью воспалительной реакции в глазу [6, 7].

Ключевую роль в антиоксидантной защите глаза играет глутатионовая система, в состав которой входят сам глутатион и глутатионзависимые ферменты (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза). Глутатион – основной эндогенный антиоксидант, занимающий центральное место в антирадикальной, антиперекисной защите клетки, в биотрансформации и нейтрализации ксенобиотиков, в конъюгации эндогенных токсических соединений и выступающий в роли одной из ведущих детерминант клеточного редокс-гомеостаза [4, 8, 9].

Установлено, что при увеитах, сопровождающихся оксидативным стрессом, вне зависимости от этиологического фактора отмечается существенное снижение внутриклеточного пула глутатиона, значительно осложняющее функционирование клеток вплоть до развития апоптоза [4, 5].

Запас глутатиона в организме не может пополняться извне, так как мембраны клеток плохо проницаемы для него. Анализ научных данных свидетельствует о том, что для восполнения истощенных запасов глутатиона в клетке наиболее эффективный препарат – производное L-цистеина – N-ацетилцистеин (АЦЦ).

Комплексное лечение увеитов, как правило, включает применение антибиотиков, глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), иммунодепрессантов и цитостатиков [1, 6, 10].

Однако глюкокортикоиды, обладая выраженным противовоспалительным действием, имеют целый ряд существенных побочных эффектов, приводящих к тяжелым осложнениям локального (развитие катаракты, глаукомы и др.) и системного характера (артериальная гипертензия, диабет, синдром Кушинга, остеопороз). Побочное действие оказывают и НПВС, особенно на желудочно-кишечный тракт. К значительным нарушениям иммунного статуса может привести терапия цитостатиками, иммунодепрессантами [6, 11].

Учитывая, что окислительный стресс – важнейший патогенетический фактор, запускающий повреждение тканей глаза и развитие воспаления при увеите на фоне истощения эндогенных запасов антиоксидантов, особенно внутриклеточного пула восстановленного глутатиона, включение антиоксидантных препаратов в комплексную терапию увеитов позволит в значительной степени повысить эффективность проводимого лечения данной патологии [4, 5, 12, 13].

Следует подчеркнуть, что перспективным препаратом для восполнения внутриклеточного запаса глутатиона и коррекции окислительного стресса признан АЦЦ, реализующий свои свойства через прямой и непрямой антиокислительный механизм [13, 14, 15].

Однако в литературе нет сведений о парентеральном применении АЦЦ для коррекции окислительного стресса в тканях глаза при увеите, отсутствуют данные, указывающие на способность ацетилцистеина проникать через гемато-

офтальмический барьер. Представляет интерес изучение возможности сочетанного применения глюкокортикоида дексаметазона, как базового средства, и антиоксиданта ацетилцистеина в комплексной терапии увеитов.

**Цель** – изучить влияние и сравнить эффективность действия парентерального введения АЦЦ и дексаметазона в виде их монотерапии и сочетанного применения на течение экспериментального иммуногенного увеита и характер биохимических изменений в водянистой влаге передней камеры глаз кроликов.

### **Материал и методы**

Все эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным. Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах (90 глаз) породы шиншилла, массой 2,5-3,0 кг. Все кролики были мужского пола и находились на стандартном рационе питания. Животные были разделены на 9 групп (по 5 кроликов в каждой). Для контроля биохимических показателей взяты 5 здоровых кроликов (интактные). У остальных животных (40 кроликов) воспроизводили экспериментальный иммуногенный увеит (ЭИУ) путем двукратного введения нормальной лошадиной сыворотки (НПО ФГУП Микроген, Россия): первую дозу (5 мл) вводили подкожно с целью сенсibilизации, вторую дозу (0,07 мл) – интравитреально в оба глаза, на девятые сутки после первой [16].

Для лечения ЭИУ использовались фармакологические препараты ацетилцистеин (ацетилцистеин 20% раствор по 5,0 мл в ампулах; производитель – РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) и дексаметазон (дексаметазон 0,4% раствор по 1,0 мл в ампулах; производитель – РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь).

Животные с развившимся увеитом были разделены на 8 групп (по 5 животных в каждой). Первые 4 группы: контроль-1 (К-1), опыт-1 (О-1), контроль-3 (К-3), опыт-3 (О-3) получали, соответственно, ежедневные внутримышечные инъекции плацебо (физ. р-р 0,9%), АЦЦ (40 мг/кг) [17], дексаметазона (2 мг/кг) [18], комбинации АЦЦ и дексаметазона (АЦЦ 40 мг/кг, дексаметазон 1 мг/кг) в течение 3 дней, после чего были выведены из эксперимента. Оставшиеся 4 группы: контроль-2 (К-2), опыт-2 (О-2), контроль-4 (К-4), опыт-4 (О-4) получали, соответственно, ежедневные внутримышечные инъекции плацебо, АЦЦ (40 мг/кг), дексаметазон (2 мг/кг), комбинации АЦЦ и дексаметазона (АЦЦ 40 мг/кг, дексаметазон 1 мг/кг) в течение 7 дней, после чего были выведены из эксперимента. Следует отметить, что в группах с комбинированной терапией (О-3, О-4) дозировка дексаметазона была снижена на 50% (1 мг/кг) в сравнении с группами, получавшими монотерапию дексаметазоном (2 мг/кг), с целью выяснения наличия синергизма фармакологического действия вышеуказанных препаратов и перспективности уменьшения терапевтической дозы глюкокортикоидов. Пре-

параты в вышеуказанных группах применялись с момента интравитреальной инъекции лошадиной сыворотки.

При выведении из эксперимента производился забор влаги передней камеры глаза с последующим определением концентрации белка (альбумина) и количества лейкоцитов, характеризующих степень воспалительной реакции в глазу.

Подсчет количества лейкоцитов в водянистой влаге передней камеры глаза кролика осуществлялся в камере Горяева унифицированным способом, описанным В. С. Камышниковым и соавт. [19].

Количественное определение белка (альбумина) в жидкости передней камеры глаза определяли методом спектрофотометрии с использованием набора реагентов для определения альбумина фирмы «Анализ Мед Пром» (Беларусь) на оборудовании Architect с8000 (США).

Статистическую обработку результатов исследований проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0 с использованием непараметрических методов статистического анализа.

### Результаты и обсуждение

После интравитреального введения разрешающей дозы антигена у кроликов развивался иммунный воспалительный процесс в глазу, который протекал как острое экссудативное воспаление всех отделов увеального тракта со значительным увеличением числа лейкоцитов, возрастанием концентрации альбуминов во влаге передней камеры в сравнении с интактными животными (табл. 1).

Альбумины плазмы – основные низкомолекулярные белки крови, которым свойственно сравнительно легко проникать через стенки капилляров в ткани, что характеризует их как весьма чувствительный показатель в оценке состояния проницаемости гематоофтальмического барьера. Резкое возрастание, в сравнении с интактными животными, уровня альбуминов, числа лейкоцитов во влаге передней камеры глаз кроликов с ЭИУ (К-1, К-2) свидетельствует

**Таблица 1.** – Сравнительная характеристика показателей числа лейкоцитов, концентрации альбуминов во влаге передней камеры глаз интактных кроликов и кроликов с ЭИУ без лечения, на третьи и седьмые сутки воспалительного процесса; Ме (Q1; Q3)

**Table 1.** – Comparative characteristics of the indicators of the number of leukocytes, the concentration of albumin in the moisture of the anterior chamber of the eyes of intact rabbits and rabbits with EIU without treatment, on the 3rd and 7th days of the inflammatory process; Me (Q1; Q3)

Группы Признак	Интактные	Контроль-1 (ЭИУ + плацебо, трое суток)	Контроль-2 (ЭИУ + плацебо, семь суток)
Лейкоциты, кол-во лейк. в 1 мкл влаги ПК	0 (0; 1)	286 (274; 297) *	275 (268; 287) *
Альбумин, мг/мл	1,0 (1; 1,2)	69,2 (67,8; 70,3) *	60,7 (59,3; 62,1) *

Примечание – сравнительный анализ произведен с использованием U-критерия Манна-Уитни;  
\* –  $p \leq 0,001$  при сравнении с группой “интактные”

о повышенной проницаемости кровеносных капилляров с нарушением гематоофтальмического барьера и развитии интенсивного воспалительного процесса в глазу.

Как следует из полученных данных, в группах животных, получавших в качестве лечения ежедневные внутримышечные инъекции АЦЦ, как на третьи (О-1), так и на седьмые сутки (О-2) степень выраженности воспалительного процесса была достоверно ниже, чем в соответствующих контрольных группах, получавших плацебо (К-1 и К-2): количество лейкоцитов уменьшилось в 1,6 раза на третьи сутки и в 2,9 раза – на седьмые сутки; концентрация альбуминов снизилась в 2,4 раза на третьи сутки и в 3,7 раза – на седьмые сутки. Таким образом, АЦЦ при парентеральном введении кроликам с ЭИУ проявил противовоспалительную активность, достоверно снижая во влаге передней камеры уровень альбуминов и количество лейкоцитов. Полученные нами результаты согласуются с научными данными о противовоспалительном действии АЦЦ при других патологиях [13, 20].

Парентеральное введение дексаметазона кроликам с ЭИУ оказало значительный противовоспалительный эффект уже на ранних сроках (трое суток), а также в течение последующих семи суток течения увеита (табл. 2, 3). Противовоспалительный эффект дексаметазона оказался достоверно выше, чем у ацетилцистеина, по всем исследуемым показателям как на третьи, так и на седьмые сутки (табл. 2, 3).

Известно, что дексаметазон обладает эффективным противовоспалительным действием, особенно при его парентеральном введении, однако как глюкокортикоид, он сохраняет и прооксидантные свойства, негативно влияющие на степень противовоспалительной активности и развитие побочных эффектов [5, 6, 11].

Основываясь на результатах проведенного нами эксперимента с парентеральным применением антиоксиданта АЦЦ, проявившего противовоспалительные свойства у кроликов с ЭИУ, представляло интерес изучить наличие возможного синергизма действия при совместном применении его с дексаметазоном за счет

повышения антиоксидантного потенциала глюкокортикоида, и перспективу уменьшения терапевтической дозы дексаметазона, а, следовательно, степени риска возникновения его побочных эффектов. С этой целью в экспериментальных группах кроликов с ЭИУ (О-3 и О-4) лечение проводилось путем сочетанного парентерального введения АЦЦ и декса-

**Таблица 2.** – Сравнительная характеристика показателей числа лейкоцитов, концентрации альбуминов во влаге передней камеры глаз кроликов с ЭИУ на третьи сутки воспалительного процесса; Ме (Q1; Q3)

**Table 2.** – Comparative characteristics of the indicators of the number of leukocytes, the concentration of albumin in the moisture of the anterior chamber of the eyes of rabbits with EIU on the 3rd day of the inflammatory process; Me (Q1; Q3)

Группы Признак	Контроль-1 (плацебо)	Опыт-1 (АЦЦ)	Контроль-3 (ДЕКС)	Опыт-3 (АЦЦ+ДЕКС)
Лейкоциты, кол-во лейкоц. в 1 мкл влаги ПК	286 (274; 297)	174 (168; 181) *	94 (91; 109) * °	57 (52; 62) * ° γ
Альбумины, мг/мл	69,2 (67,8; 70,3)	28,4 (28,1; 28,9) *	15,5 (15,2; 15,8) * °	8,9 (8,4; 9,2) * ° γ

Примечание – сравнительный анализ произведен с использованием апостериорных попарных сравнений по критерию Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера; \* –  $p \leq 0,001$  при сравнении с Контроль-1, ° –  $p \leq 0,001$  при сравнении с Опыт-1, γ –  $p \leq 0,001$  при сравнении с Контроль-3

**Таблица 3.** – Сравнительная характеристика показателей числа лейкоцитов, концентрации альбуминов и С-реактивного белка во влаге передней камеры глаз кроликов с ЭИУ на седьмые сутки воспалительного процесса; Ме (Q1; Q3)

**Table 3.** – Comparative characteristics of the indicators of the number of leukocytes, the concentration of albumin and C-reactive protein in the moisture of the anterior chamber of the eyes of rabbits with EIU on the 7th day of the inflammatory process; Me (Q1; Q3)

Группы Признак	Контроль-2 (плацебо)	Опыт-2 (АЦЦ)	Контроль-4 (ДЕКС)	Опыт-4 (АЦЦ+ДЕКС)
Лейкоциты, кол-во лейкоц. в 1 мкл влаги ПК	275 (268; 287)	93 (89; 102) *	57 (53; 61) * °	3 (2; 4) ° γ
Альбумины, мг/мл	60,7 (59,3; 62,1)	16,6 (16,4; 16,8) *	8,5 (8,4; 9,1) * °	1,8 (1,7; 2,2) ° γ

Примечание – сравнительный анализ произведен с использованием апостериорных попарных сравнений по критерию Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера; \* –  $p \leq 0,001$  при сравнении с Контроль-2, ° –  $p \leq 0,001$  при сравнении с Опыт-2, γ –  $p \leq 0,001$  при сравнении с Контроль-4

метазона. Однако дозировка дексаметазона в этих опытных группах была уменьшена на 50% (1 мг/кг) в сравнении с группами животных с ЭИУ (К-3, К-4), где дексаметазон назначался в виде монотерапии (2 мг/кг), дозировка АЦЦ при этом оставалась прежней (40 мг/кг), как и в группах, где АЦЦ применялся в виде монотерапии. Сравнительный анализ результатов (табл. 2, 3) показал, что противовоспалительный эффект сочетанного применения АЦЦ и дексаметазона в указанных дозировках достоверно выше по сравнению с контрольными группами животных (К-3 К-4), получавших дексаметазон в виде монотерапии. Так, на третьи сутки эксперимента количество лейкоцитов в 1 мкл влаги ПК уменьшилось с 94 до 57, концентрация альбуминов уменьшилась с 15,5 мг/мл до 8,9 мг/мл; на седьмые сутки количество лейкоцитов в 1 мкл влаги ПК уменьшилось с 57 до 3, концентрации альбуминов – с 8,5 мг/мл до 1,8 мг/мл.

Таким образом, сочетанное применение АЦЦ и дексаметазона позволило установить факт синергического действия этих препаратов на интенсивность воспалительного процесса при ЭИУ у кроликов. Установлено, что уменьшение наполовину дозы дексаметазона в сочетании с парен-

теральным введением антиоксиданта ацетилцистеина не снизило противовоспалительную эффективность дексаметазона, а, наоборот, сочетание АЦЦ с дексаметазоном привело к потенцированию противовоспалительного действия дексаметазона, а также к уменьшению его прооксидантных свойств. Это согласуется с данными литературы, где указывается, что АЦЦ, наряду с его антиоксидантным действием, реализуемым через прямой антиоксидантный механизм, а также через механизмы воздействия на транскрипционные факторы (NF-κB, AP-1, Nrf2), запускающие генетически детерминированные механизмы антиоксидантной защиты и воспаления, обладает противовоспалительным и имму-

номодулирующим эффектом как *in vitro*, так и *in vivo* [4, 6, 12].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о противовоспалительных свойствах АЦЦ при лечении ЭИУ у кроликов и подтверждают значимую эффективность сочетанного парентерального применения АЦЦ и дексаметазона, проявивших синергизм фармакологического действия на локальный воспалительный процесс при ЭИУ. Полученные данные – объективное обоснование для включения АЦЦ в комплексную терапию увеитов, а сочетанное применение АЦЦ и дексаметазона позволяет снизить терапевтическую дозу дексаметазона и тем самым уменьшить риски развития побочных эффектов использования глюкокортикоидов.

### Выводы

1. Парентеральное введение ацетилцистеина кроликам с ЭИУ достоверно снижает интенсивность воспалительной реакции, что указывает на противовоспалительный эффект ацетилцистеина при данной патологии.

2. Дексаметазон (2 мг/кг) при его парентеральном введении обладает более выраженным,

в сравнении с АЦЦ (40 мг/кг), противовоспалительным действием при ЭИУ у кроликов.

3. Сочетанное парентеральное применение АЦЦ (40 мг/кг) и дексаметазона (1 мг/кг) позволило установить факт их синергического действия на интенсивность воспалительного процесса при ЭИУ у кроликов, которое было достоверно выше по эффективности в сравнении с группой животных с ЭИУ, получавших дексаметазон в виде монотерапии (2 мг/кг).

### Литература

1. Дроздова, Е. А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов / Е. А. Дроздова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016, № 3. – С. 155-159.
2. Uveitis im Kindes- und Jugendalter: Ergebnisse einer Pilotstudie / K. Böttner [et al.] // *Klin Monbl Augenheilkd.* – 2017. – Vol. 234, № 9. – P. 1174-1178. – doi: 10.1055/s-0042-120276.
3. 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. – Vol. 2016. – P. 3164734. – doi: 10.1155/2016/3164734.
4. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease / L. Ung [et al.] // *Clinical Sci.* – 2017. – Vol. 131, № 24. – P. 2865-2883. – doi: 10.1042/CS20171246.
5. 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. – Vol. 18, № 6. – P. 931-942. – doi: 10.2174/092986711794927694.
6. Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases / M. L. Aranda [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* – 2017. – Vol. 15, № 7. – P. 951-962. – doi: 10.2174/1570159X15666170113122120.
7. Gloire, G. Redox regulation of nuclear post-translational modifications during NF-kappaB activation / G. Gloire, J. Piette // *Antioxid. Redox Signal.* – 2009. – Vol. 11, № 9. – P. 2209-2222. – doi: 10.1089/ars.2009.2463.
8. Калинина, Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // *Успехи биологической химии.* – 2014. – Т. 54. – С. 299-348.
9. Glutathione. Biochemistry, mechanisms of action and biotechnological implications // *Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action / É. C. Pavarino [et al.]*; ed.:
10. N. Labrou, E. Fliemetakis. – New York. – 2013. – Ch. 1. – P. 3-33
11. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy / R. J. Barry [et al.] // *Clin Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 2014, № 8. – P. 1891-1911. – doi: 10.2147/OPHTH.S47778.
12. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction / T. Iuchi [et al.] // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92, № 1. – P. 81-87. – doi: 10.1161/01.res.0000050588.35034.3c.
13. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects / Y. Pei [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 2835787. – doi: 10.1155/2018/2835787.
14. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine / Y. Samuni [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1830, № 8. – P. 4117-4129. – doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
15. Rushworth, G. F. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits / G. F. Rushworth, I. L. Megson // *Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 141, № 2. – P. 150-159. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
16. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress / G. Raghu [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 1202-1224. – doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
17. Нероев, В. В. Моделирование иммуногенного увеита у кроликов / В. В. Нероев, Г. А. Давыдова, Т. С. Перова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 598-600.
18. Sciuto, A. M. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury / A. M. Sciuto, H. H. Hurt // *Inhal Toxicol.* – 2004. – Vol. 16, № 8. – P. 565-580. – doi: 10.1080/08958370490442584.
19. Ohia, E. O. Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits / E. O. Ohia, M. Mancino, P. S. Kulkarni // *J Ocul Pharmacol.* – 1992. – Vol. 8, № 4. – P. 295-307. – doi: 10.1089/jop.1992.8.295.
20. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 736 с.
21. N-acetylcysteine supplementation reduces oxidative stress for cytosine arabinoside in rat model / Y. I. Balci [et al.] // *Int Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 209-214. – doi: 10.1007/s10792-016-0259-7.

### References

1. Drozdova EA. Voprosy klassifikacii i jepidemiologii uveitov. *RMZh. Klinicheskaja oftalmologija.* 2016;3:155-159. (Russian).
2. Böttner K, Mussinghoff P, Meyer zur Horste M, Heinz C, Heiligenhaus A. Uveitis im Kindes- und Jugendalter: Ergebnisse einer Pilotstudie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(9):1174-1178. doi: 10.1055/s-0042-120276.
3. Nita M, Grzybowski A. 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. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3164734. doi: 10.1155/2016/3164734.
4. Ung L, Pattamatta U, Carnt N, Wilkinson-Berka JL, Liew G, White AJR. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clinical Sci.* 2017;131(24):2865-2883. doi: 10.1042/CS20171246.

5. Yadav UC, Kalariya NM, Ramana KV. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. *Curr Med Chem*. 2011;18(6):931-942. doi: 10.2174/092986711794927694.
6. Aranda ML, Fleitas MFG, Dieguez H, Iaquinandí A, Sande PH, Dorfman D, Rosenstein RE. Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):951-962. doi: 10.2174/1570159X15666170113122120.
7. Gloire G, Piette J. Redox regulation of nuclear post-translational modifications during NF-kappaB activation. *Antioxid. Redox Signal*. 2009;11(9):2209-2222. doi: 10.1089/ars.2009.2463.
8. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Rol glutationa, glutationtransferazy i glutaredoksina v reguljacii redoks-zavisimyh processov. *Uspehi biologicheskoy himii*. 2014;54:299-348. (Russian).
9. Pavarino ÉC, Russo A, Galbiatti ALS, Almeida WP, Bertollo EMG. Glutathione. Biochemistry, mechanisms of action and biotechnological implications. In: Labrou N, Fletmetakis E, editors. *Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action*. New York; 2013. Ch. 1; p. 3-33.
10. Barry RJ, Nguyen Q, Lee R, Murray P, Denniston A. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*. 2014;2014(8):1891-1911. doi: 10.2147/OPHTH.S47778.
11. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2003;92(1):81-87. doi: 10.1161/01.res.0000050588.35034.3c.
12. Pei Y, Liu H, Yang Yi, Yang Y, Jiao Y, Tay FR, Chen J. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:2835787. doi: 10.1155/2018/2835787.
13. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(8):4117-4129. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
14. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150-159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
15. Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, Jaeschke H, Marenzi G, Richeldi L, Wen FQ, Nicoletti F, Calverley PMA. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(8):1202-1224. doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
16. Neroev VV, Davydova GA, Perova TS. Modelirovanie immunogennogo uveita u krolikov. *Bulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Byulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny]. 2006;142(11):598-600. (Russian).
17. Sciuto AM, Hurt HH. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal Toxicol*. 2004;16(8):565-580. doi: 10.1080/08958370490442584.
18. Ohia EO, Mancino M, Kulkarni PS. Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits. *J Ocul Pharmacol*. 1992;8(4):295-307. doi: 10.1089/jop.1992.8.295.
19. Kamyshnikov VS. Metody klinicheskikh laboratornyh issledovanij. Moskva: MEDpress-inform; 2016. 736 p. (Russian).
20. Balci YI, Acer S, Yagci R, Kucukatay V, Sarbay H, Bozkurt K, Polat A. N-acetylcysteine supplementation reduces oxidative stress for cytosine arabinoside in rat model. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):209-214. doi: 10.1007/s10792-016-0259-7.

## THE EFFECT OF N-ACETYLCYSTEINE AND DEXAMETHASONE PARENTERAL ADMINISTRATION ON THE BIOCHEMICAL PROCESSES IN THE AQUEOUS HUMOR OF THE ANTERIOR CHAMBER OF THE EYES IN RABBITS WITH EXPERIMENTAL IMMUNOGENIC UVEITIS

**V. G. Marmysh, I. A. Kurstak**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*Objective.* To evaluate the impact and compare the efficiency of parenteral administration of N-acetylcysteine (NAC) and dexamethasone when used as monotherapy or combination therapy in the treatment of experimental immunogenic uveitis (EIU) in rabbits, as well as to explore the changes of biochemical parameters in the aqueous humor of the eyes in experimental animals.

*Material and Methods.* An experimental study was performed on 45 rabbits (90 eyes). Of these 5 healthy intact rabbits (10 eyes) served as a control group. Acute immunogenic uveitis was caused in 40 rabbits by injecting normal horse serum subcutaneously (5 ml) and then intravitreally (0.07 ml). The animals with experimental uveitis were divided into 8 groups (5 animals each). The first 4 groups – control-1, experiment-1, control-3, experiment-3 – received daily intramuscular injections of placebo, NAC, dexamethasone or a combination of NAC and dexamethasone respectively for 3 days, and thereafter they were withdrawn from the experiment. The remaining 4 groups – control-2, experiment-2, control-4, experiment-4 received, respectively, daily intramuscular injections of placebo, NAC, dexamethasone, a combination of NAC and dexamethasone for 7 days, and after that they were also withdrawn from the experiment. The drugs in the aforementioned groups were used from the moment of the horse serum intravitreal injection.

*When withdrawing animals from the experiment, aqueous humor was taken from the anterior chamber of their eyes, followed by the evaluation of protein (albumin) concentration and the number of leukocytes.*

*Results.* A significant elevation of albumin and the number of leukocytes in the aqueous humor of the eyes in the rabbits with experimental immunogenic uveitis was noted. NAC effectively reduced the level of albumin and the number of leukocytes in the aqueous humor. Dexamethasone showed more efficacy in reducing the investigated

aqueous humor biochemical parameters than NAC. Nevertheless, a synergism of the pharmacological action of NAC and dexamethasone was detected, since their combination had the greatest potency in reduction of albumin level and the number of leukocytes in the aqueous humor of the eyes in the rabbits with experimental immunogenic uveitis, even though the dosage of dexamethasone in the groups with combined (NAC and dexamethasone) therapy was reduced by 50% (1 mg / kg body weight).

**Conclusion.** Parenteral administration of NAC significantly reduces inflammation in EIU. Combination of NAC and dexamethasone showed synergy of action in reducing the intensity of inflammatory process in rabbits with EIU, which is an objective rationale for including NAC in the complex therapy of uveitis, which in turn will reduce a single or course dose of dexamethasone and lower the risks of side effects caused by glucocorticoids.

**Keywords:** experimental immunogenic uveitis, N-acetylcysteine, NAC, dexamethasone, aqueous humor.

**For citation:** Marmysh VG, Kurstak IA. The effect of N-acetylcysteine, Dexamethasone parenteral administration on the local biochemical processes in the aqueous humor of the eyes in the rabbits with experimental immunogenic uveitis. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(5):519-525. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-519-525>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах/About the authors**

Мармыш Виталий Геннадьевич / Marmysh Vitali, email: vitalimarmysh@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8986-1362

Курстак Ирина Андреевна / Kurstak Iryna, email: ishchurko@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4002-9839

Поступила / Received: 18.06.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.09.2021



*Спортивная медицина : учебное пособие для слушателей факультета повышения квалификации, клинических ординаторов / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра медицинской реабилитации ; [Л. А. Пирогова, С. С. Василевский, А. С. Ярош, В. В. Бут-Гусаим, Н. П. Велитченко]. – Гродно : ГрГМУ, 2021. – 223 с. : рис., цв. ил., табл. – Библиогр.: с. 192-194. – ISBN 978-985-595-570-3.*

В учебном пособии «Спортивная медицина» в необходимом объеме изложены задачи спортивной медицины, влияние физической нагрузки на организм человека, патологические состояния в спорте, психологическая подготовка спортсменов. Приведены методы реабилитации при травмах опорно-двигательного аппарата, методы мануальной терапии, кинезиотейпирования.

Учебное пособие предназначено для слушателей факультета повышения квалификации и клинических ординаторов.