

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ТКАНЯХ ГЛАЗА ПРИ УВЕИТЕ



В. Г. Мармыш¹, В. Л. Красильникова², С. Н. Ильина¹, И. Э. Гуляй¹

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель. Изучить влияние ацетилцистеина (АЦЦ), дексаметазона и их сочетания на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в тканях заднего сегмента глаз кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах (90 глаз), из них 5 интактных. Животные с иммуногенным увеитом были разделены на 8 групп (по 5 животных в каждой), в которых применяли ежедневные внутримышечные инъекции плацебо, АЦЦ, дексаметазона или сочетания АЦЦ и дексаметазона в течение 3 либо 7 дней. В дальнейшем в тканях заднего сегмента глаз кроликов определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов, концентрацию восстановленного глутатиона, окисленного глутатиона и их соотношения, активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, а также общую антиоксидантную активность.

Результаты. Применение АЦЦ привело к достоверному снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов, а также значимому увеличению показателей антиоксидантной защиты. Дексаметазон оказал негативное воздействие на систему глутатиона в тканях глаза. Совместное применение АЦЦ и дексаметазона выявило синергизм их фармакологического действия и позволило повысить общий антиоксидантный потенциал терапии.

Выводы. Парентеральное введение АЦЦ оказало выраженный антиоксидантный эффект. Комбинированная терапия АЦЦ и дексаметазоном существенно повысила эффективность проводимого лечения. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат АЦЦ к применению в составе комплексной терапии увеитов.

Ключевые слова: ацетилцистеин, дексаметазон, экспериментальный иммуногенный увеит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Для цитирования: Сравнительная характеристика влияния ацетилцистеина и дексаметазона на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты в тканях глаза при увеите / В. Г. Мармыш [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 3. С. 297-303. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-297-303>.

Введение

Увеиты характеризуются широкой распространенностью (5-7% от всей офтальмологической патологии), сложностью патогенеза, хроническим течением, склонностью к рецидивам, развитием тяжелых осложнений (катаракта, глаукома, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки, ретиниты, субретинальные неоваскулярные мембраны и др.), высокой частотой развития слепоты (10-15%) и инвалидности по зрению (до 35%) [1]. Доминирующая роль иммуноопосредованных механизмов в патогенезе увеитов, сложность этиологической верификации, высокий процент увеитов, ассоциированных с системными неинфекционными заболеваниями существенно повышает роль патогенетической терапии, основу которой составляют глюкокортикостероиды [1, 2]. В то же время глюкокортикостероиды, обладая выраженным противовоспалительным действием, имеют целый ряд существенных побочных эффектов локального (катаракта, глаукома и др.) и системного характера (диабет, артериальная гипертензия, остеопороз, язвенная болезнь, активация эндогенной вирусной и бактериальной инфекции и др.) [3]. Поэтому поиск новых средств для лечения уве-

итов относится к числу актуальных проблем офтальмологии во всем мире.

Доказано, что определяющее значение в патогенезе увеита, вне зависимости от этиологического фактора, играет окислительный стресс (ОС), который через активные формы кислорода (АФК), азота (АФА) и другие свободно-радикальные соединения активирует ключевые транскрипционные факторы, такие как Nf-κB, AP-1, которые и запускают воспалительную реакцию в увеальном тракте через экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов, циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтазы и других факторов. Кроме того, ОС инициирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к повреждению мембран клеток [4, 5].

Известно, что ключевую роль в антиоксидантной защите (АОЗ) глаз играет глутатионовая система, включающая восстановленный глутатион (GSH) и глутатион-зависимые ферменты. GSH – основной эндогенный антиоксидант, выступающий в роли одной из ведущих детерминант клеточного редокс-гомеостаза [6]. Установлено, что при увеитах ОС приводит к значительному снижению внутриклеточного пула глутатиона,

значительно осложняя функционирование клеток, вплоть до развития апоптоза. Это патогенетически обосновывает включение в комплексную терапию увеитов активных антиоксидантов, эффективно влияющих на эндогенные механизмы регуляции редокс-гомеостаза клетки [4, 6, 7].

Запас глутатиона в организме не может пополняться извне, так как мембраны клеток плохо проницаемы для него. Анализ научных данных свидетельствует о том, что наиболее эффективный препарат, способный восполнять истощенные запасы GSH, – производное L-цистеина – ацетилцистеин (АЦЦ). АЦЦ имеет прямые антиоксидантные свойства, так как он непосредственно нейтрализует АФК и АФА, благодаря наличию активной тиольной группы. Непрямое антиоксидантное действие АЦЦ реализуется через восполнение пула GSH [6, 8]. Следует подчеркнуть, что АЦЦ обладает антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием благодаря своей способности оказывать влияние на внутриклеточные метаболические процессы, модулировать активность ключевых транскрипционных факторов и сигнальных путей (Nf-kb, AP-1, Nrf2, MAPK и др.) [8].

Однако в литературе нет сведений о парентеральном применении АЦЦ в виде монотерапии, а также его комбинированном введении с дексаметазоном для коррекции ОС в тканях заднего сегмента глаза при увеите. Известно, что при заднем увеите в воспалительный процесс зачастую вовлекаются стекловидное тело, сетчатка, зрительный нерв с развитием витреита, ретинита, ретиноваскулита, нейроuveита, приводящих к существенным нарушениям зрительных функций [9]. В связи с этим представляет интерес изучить активность процессов ПОЛ, состояние АОЗ в тканях заднего сегмента глаз кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом (ЭИУ) и провести сравнительную оценку эффективности парентерального введения АЦЦ в виде монотерапии, а также в комбинации с дексаметазоном, в коррекции ОС в исследуемых тканях.

Цель – изучить влияние АЦЦ, дексаметазона и их сочетания на показатели ПОЛ и АОЗ в тканях заднего сегмента глаз кроликов с экспериментальным ЭИУ.

Материал и методы

Все эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным. Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах (90 глаз) мужского пола, массой 2,5-3,0 кг. 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 ЭИУ путем двукратного введения нормальной лошадиной сыворотки: первую дозу (5 мл) вводили подкожно с целью сенсibilизации, вторую дозу (0,07 мл) – интравитреально в оба глаза на девятые сутки после первой [10].

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, АЦЦ (40 мг/кг), дексаметазона (2 мг/кг) или их сочетания (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 идентичную терапию 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.

Сразу после вывода животных из эксперимента выполнялась энуклеация глазных яблок, разделение глазных яблок на передний и задний сегменты по линии экватора с последующим определением показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в тканях заднего сегмента глаза (гомогенатах).

Уровень активности свободнорадикальных процессов и ПОЛ, а также состояние системы АОЗ в тканях глаза оценивались путем определения содержания продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), малонового диальдегида (МДА), концентрации восстановленного глутатиона (GSH), окисленного глутатиона (GSSG) и их соотношения (GSH/GSSG), активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, а также общей антиоксидантной активности (ОАА) в тканях глаз на третьи и на седьмые сутки эксперимента. Измерения производили при помощи спектрофлуорометра CM2203 «СОЛАР», спектрофотометра PV1251C «СОЛАР».

Статистическую обработку полученных экспериментальных результатов выполняли при помощи программных пакетов Statistica 10.0 с использованием апостериорных парных сравнений по критерию Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера, U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

ЭИУ у кроликов протекал в виде острого экссудативного воспаления увеального тракта и характеризовался статистически значимым прогрессирующим ростом концентрации продуктов ПОЛ, особенно высотоксичного МДА, в тканях заднего сегмента глаза, а также снижением активности ферментативного звена АОЗ (каталазы, СОД), истощением эндогенных запасов GSH, снижением ОАА тканей глаз на третьи и седьмые сутки в сравнении с группами интактных кроликов (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о развитии в тканях заднего сегмента глаза ОС с декомпенсацией системы АОЗ, что согласуется с выводами других исследователей, указывающих, что интенсификация процессов свободнорадикального окисления и

Таблица 1. – Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОЗ в тканях заднего сегмента глаз интактных кроликов и кроликов с ЭИУ без лечения, Ме (Q1; Q3)

Table 1. – Comparative characteristics of LPO and AOD parameters in the tissues of the posterior segment of the eyes of intact rabbits and rabbits with EIU without treatment, Me (Q1; Q3)

Показатель \ Группа	Интактные	Контроль-1 ЭИУ 3 суток, плацебо	Контроль-2 ЭИУ 7 суток, плацебо
ДК, мкмоль/г	12,59 (12,24; 13,17)	30,82 (29,7; 32,26) *	34,16 (33,30; 35,33) *
ТК, мкмоль/г	6,81 (6,54; 7,08)	11,90 (11,26; 12,98) *	14,31 (13,92; 14,84) *
МДА, мкмоль/г	1,91 (1,81; 2,11)	11,94 (11,86; 12,51) *	14,64 (13,96; 15,01) *
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ /мин/мг белка	25,54 (24,95; 26,12)	16,32 (15,38; 16,42) *	11,22 (10,61; 11,75) *
ОАА, %	49 (48; 50)	32 (31; 33) *	24 (23; 24) *
GSH, мкмоль/г	49,01 (48,19; 49,67)	35,16 (34,8; 35,63) *	28,55 (27,64; 29,19) *
GSSG, мкмоль/г	0,46 (0,45; 0,46)	0,54 (0,52; 0,55) *	0,58 (0,57; 0,58) *
GSH/GSSG	107,45 (105,63; 108,45)	65,83 (65,26; 66,03) *	49,06 (48,01; 49,79) *
СОД, у. е. на 1 мг белка	0,124 (0,123; 0,126)	0,272 (0,266; 0,274) *	0,081 (0,078; 0,083) *

Примечание – * – $p \leq 0,001$ при сравнении с группой “интактные”

Таблица 2. – Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОЗ в тканях заднего сегмента глаз кроликов с ЭИУ на третьи сутки воспалительного процесса в разных группах, Ме (Q1; Q3)

Table 2. – Comparative characteristics of LPO and AOD parameters in the tissues of the posterior segment of the eyes of rabbits with EIU on the 3rd day of the inflammatory process in different groups, Me (Q1; Q3)

Показатель \ Группа	Контроль-1 (плацебо, ЭИУ 3 суток)	Контроль-3 (дексаметазон, ЭИУ 3 суток)	Опыт-1 (АЦЦ, ЭИУ 3 суток)	Опыт-3 (АЦЦ+дексаметазон, ЭИУ 3 суток)
ДК, мкмоль/г	30,82 (29,7; 32,26)	27,48 (26,84; 28,18) *	22,65 (20,41; 23,14) * ^o	17,55 (16,92; 17,6) * ^{oγ}
ТК, мкмоль/г	11,90 (11,26; 12,98)	10,56 (9,86; 10,84) *	8,23 (7,9; 8,83) * ^o	6,69 (6,34; 7,21) * ^{oγ}
МДА, мкмоль/г	11,94 (11,86; 12,51)	8,79 (8,686; 9,112) *	6,80 (6,572; 7,056) * ^o	3,92 (3,89; 3,96) * ^{oγ}
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ / мин/мг белка	16,32 (15,38; 16,42)	18,14 (17,08; 18,56) *	20,76 (20,61; 21,15) * ^o	22,31 (21,99; 22,68) * ^{oδ}
ОАА, %	32 (31; 33)	26 (25; 27) *	42 (41; 43) * ^o	39 (39; 40) * ^{oγ}
GSH, мкмоль/г	35,16 (34,8; 35,63)	30,50 (29,83; 30,85) *	49,51 (48,64; 49,84) * ^o	41,62 (40,94; 42,32) * ^{oγ}
GSSG, мкмоль/г	0,54 (0,52; 0,546)	0,51 (0,502; 0,52) [∞]	0,47 (0,47; 0,48) * ^o	0,47 (0,46; 0,48) * ^o
GSH/GSSG	65,83 (65,26; 66,03)	59,76 (58,51; 59,98) *	104,15 (103,49; 105,79) * ^o	88,61 (87,73; 89) * ^{oγ}
СОД, у. е. на 1 мг белка	0,272 (0,266; 0,274)	0,238 (0,237; 0,241) *	0,198 (0,196; 0,211) * ^o	0,201 (0,194; 0,205) * ^o

Примечание – сравнительный анализ проведен с использованием апостериорных попарных сравнений по критерию Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера, * – $p \leq 0,005$ при сравнении с Контроль-1, [∞] – $p \leq 0,05$ при сравнении с Контроль-1, ^o – $p \leq 0,005$ при сравнении с Контроль-3, ^γ – $p \leq 0,005$ при сравнении с Опыт-1, ^δ – $p \leq 0,05$ при сравнении с Опыт-1

ПОЛ – один из ведущих патогенетических механизмов повреждения высокодифференцированных клеток сетчатки (палочек, колбочек, нейронов) при увеитах [4, 11].

В группах животных, получавших в качестве лечения АЦЦ (О-1, О-2), отмечено достоверное снижение концентрации продуктов ПОЛ, а также статистически значимое увеличение показателей АОЗ в сравнении с группами, получавшими плацебо (табл. 2 и 3). Следует отметить, что нейтрализация МДА в данных группах напрямую связана с действием GSH, уровень которого был существенно пополнен с помощью парентерального введения АЦЦ (табл. 2 и 3). Одновременно с ростом уровня GSH имелось достоверное снижение содержания окисленной формы глутатиона (GSSG) и существенное возрастание крайне важного индикатора редокс-гомеостаза клетки – отношения GSH/GSSG, что указывает

на восстановление резервов АОЗ в тканях заднего сегмента глаз кроликов в условиях значительной функциональной нагрузки [12]. Парентеральное введение АЦЦ существенно повлияло на активность ферментного звена АОЗ: достоверно увеличилась активность каталазы на третьи и седьмые сутки, а также СОД – на седьмые сутки, что в совокупности с восполнением пула GSH привело к росту ОАА на третьи и седьмые сутки ЭИУ. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, указывающих, что активация системы АОЗ, сопровождающаяся повышением уровня GSH, оказывала выраженный нейропротекторный эффект, защищая нейроны от гибели [13]. Это подчеркивает особую значимость эндогенного пула GSH при задних увеитах, когда в воспалительный процесс вовлекается сетчатка с высокочувствительным нейрорецепторным аппаратом.

Таблица 3. – Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОЗ в тканях заднего сегмента глаз кроликов с ЭИУ на седьмые сутки воспалительного процесса в разных группах, Ме (Q1; Q3)
Table 3. – Comparative characteristics of LPO and AOD parameters in the tissues of the posterior segment of the eyes of rabbits with EIU on the 7th day of the inflammatory process in different groups, Me (Q1; Q3)

Группа / Показатель	Контроль-2 (плацебо, ЭИУ 7 суток)	Контроль-4 (дексаметазон, ЭИУ 7 суток)	Опыт-2 (АЦЦ, ЭИУ 7 суток)	Опыт-4 (АЦЦ+дексаметазон, ЭИУ 7 суток)
ДК, мкмоль/г	34,16 (33,3; 35,33)	23,22 (22,05; 23,54) *	17,53 (17,22; 18,98) *°	13,21 (12,7; 13,51) *°γ
ТК, мкмоль/г	14,31 (13,92; 14,84)	9,97 (9,4; 10,7) *	7,71 (7,27; 8,31) *°	6,32 (6,18; 6,53) *°γ
МДА, мкмоль/г	14,64 (13,96; 15,01)	7,14 (6,91; 7,78) *	3,85 (3,71; 4,17) *°	2,15 (2,04; 2,16) *°γ
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ / мин/мг белка	11,22 (10,61; 11,75)	19,12 (18,91; 19,36) *	23,65 (23,19; 24,22) *°	26,71 (26,43; 27,61) *°γ
ОАА, %	24 (23; 24)	21 (20; 22) °	46 (45; 46) *°	39 (38; 39) *°γ
GSH, мкмоль/г	28,55 (27,64; 29,19)	22,21 (20,91; 22,83) *	52,44 (51,67; 52,89) *°	43,96 (42,74; 44,94) *°γ
GSSG, мкмоль/г	0,58 (0,57; 0,58)	0,49 (0,48; 0,49) *	0,46 (0,46; 0,46) *°	0,44 (0,43; 0,44) *°γ
GSH/GSSG	49,06 (48,01; 49,79)	45,51 (45,33; 46,28) *	113,50 (113,08; 114,57) *°	100,88 (99,4; 101,84) *°γ
СОД, у. е. на 1 мг белка	0,081 (0,078; 0,083)	0,197 (0,192; 0,199) *	0,184 (0,178; 0,187) *°	0,130 (0,129; 0,132) *°γ

Примечание – сравнительный анализ проведен с использованием апостериорных попарных сравнений по критерию Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера, * – $p \leq 0,005$ при сравнении с Контроль-2, ° – $p \leq 0,05$ при сравнении с Контроль-2, ° – $p \leq 0,005$ при сравнении с Контроль-4, ° – $p \leq 0,05$ при сравнении с Контроль-4, γ – $p \leq 0,005$ при сравнении с Опыт-2

В соответствии в поставленной целью нами также изучена сравнительная эффективность действия АЦЦ, дексаметазона в виде монотерапии и их сочетанного применения, в коррекции активности окислительного стресса в тканях заднего сегмента глаз кроликов с ЭИУ (табл. 2 и 3). При парентеральном введении дексаметазона в дозировке 2 мг/кг массы кроликам с ЭИУ (К-3, К-4) концентрация продуктов ПОЛ в тканях глаз достоверно снизилась на третьи и седьмые сутки течения увеита (табл. 2 и 3), что во многом обусловлено мембраностабилизирующим эффектом глюкокортикостероидов на клеточные и субклеточные мембраны митохондрий, лизосом. На состояние антиоксидантной системы тканей глаза дексаметазон оказал разнонаправленное действие. Важно, что на фоне терапии дексаметазоном установлено статистически значимое прогрессирующее снижение уровня GSH в сравнении с группами, получавшими плацебо (табл. 2 и 3), что указывает на явное ингибирующее действие дексаметазона, оказываемое на систему глутатиона. Полученный результат подтверждается данными ряда исследователей, указывающих на свойство дексаметазона снижать содержание GSH в тканях через ингибирование ферментов, участвующих в его синтезе, в частности γ -глутамилцистеинсинтетазы [14, 15]. На фоне терапии дексаметазоном статистически достоверно снизился также уровень ОАА в сравнении с контрольными группами животных (К-1, К-2), что подтверждает наличие у дексаметазона прооксидантных свойств [16]. Парентеральное введение АЦЦ оказало достоверно более выраженное антиоксидантное воздействие (О-1, О-2) на показатели ПОЛ и АОЗ в сравнении с группами животных, получавших монотерапию дексаметазоном.

В экспериментальных группах кроликов О-3, О-4 изучались возможности проявления фармакологического синергизма действия при сочетанном парентеральном применении АЦЦ и дексаметазона, при этом дозировка дексаметазона в этих группах была снижена на 50% и составила 1 мг/кг веса. Парные сравнения показателей ПОЛ, АОЗ между группами, получавшими в качестве терапии АЦЦ (О-1, О-2), дексаметазон (К-3, К-4) и их комбинацию (О-3, О-4), убедительно показали, что эффективность коррекции ОС при сочетанном применении АЦЦ и дексаметазона (1 мг/кг) была достоверно более значимой, чем при монотерапии дексаметазоном (2 мг/кг) или АЦЦ (табл. 2 и 3). Полученные результаты коррелируют с данными литературы, указывающими на наличие синергизма терапевтического действия данных препаратов при других патологических состояниях [16, 17, 18]. Так, в группах животных, получавших комбинацию АЦЦ и дексаметазона, установлено достоверно более существенное снижение содержания продуктов ПОЛ в сравнении с остальными группами (табл. 2 и 3). Особо следует отметить, что АЦЦ позволил нивелировать прооксидантное, а также ингибирующее систему глутатиона действие дексаметазона, что проявилось в достоверном повышении содержания GSH в тканях, повышении ОАА в сравнении с группами, получавшими монотерапию дексаметазоном (табл. 2 и 3).

Таким образом, сочетанное применение АЦЦ и дексаметазона в сниженной дозировке, через синергизм и взаимодополняемость их фармакологического действия позволило повысить общий антиоксидантный, а, следовательно, и противовоспалительный потенциал терапии. Полученные данные служат основанием для рекомендации к применению данной комбинации

препаратов в комплексной терапии увеитов, а также обосновывают потенциальную возможность снижения разовой или курсовой дозы глюкокортикостероидов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза.

Выводы

1. ЭИУ сопровождался развитием в заднем сегменте глаз ОС с ростом содержания продуктов ПОЛ, прогрессирующим истощением эндогенных антиоксидантов.

2. Парентеральное введение АЦЦ оказало выраженный антиоксидантный эффект, позволило эффективно восполнить сниженный внутриклеточный пул GSH в тканях заднего сегмента глаза.

3. Комбинированная терапия ЭИУ, включающая парентеральное введение АЦЦ и дексаметазона, существенно повысила эффективность проводимого лечения через проявленный синергидный эффект используемых препаратов.

4. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат АЦЦ к применению в составе комплексной терапии увеитов, а также обосновывают потенциальную возможность снижения дозировки применяемых глюкокортикостероидов, что позволит значительно уменьшить риски развития их побочных эффектов и повысить функциональный результат лечения.

Литература

1. Аутоиммунные увеиты. Обзор / А. Н. Плеханов [и др.] // *Офтальмология*. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 5-11. – doi: 10.18008/1816-5095-2019-1-5-11. – edn: ZAQJSX.
2. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy / R. J. Barry [et al.] // *Clin Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 8. – P. 1891-1911. – doi: 10.2147/OPHTH.S47778.
3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Москва : Новая волна, 2020. – 1216 с.
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. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis / L. J. Su [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 5080843. – doi: 10.1155/2019/5080843.
6. Мармыш, В. Г. Роль системы глутатиона в поддержании редокс-гомеостаза и антиоксидантной защиты при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения / В. Г. Мармыш // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 382-391. – doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-382-391. – edn: JWEWJC.
7. Yadav, U. C. Regulation of NF- κ B-induced inflammatory signaling by lipid peroxidation-derived aldehydes / U. C. Yadav, K. V. Ramana // *Oxid Med Cell Longev*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 690545. – doi: 10.1155/2013/690545.
8. Красильникова, В. Л. Ацетилцистеин: биологическая активность и потенциальные терапевтические возможности применения в клинике / В. Л. Красильникова, В. Г. Мармыш // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 577-586. – doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-6-577-586. – edn: WHLDIX.
9. Устинова, Е. И. К классификации эндогенных увеитов / Е. И. Устинова // *Офтальмологические ведомости*. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 74-80. – doi: 10.17816/OV9274-80. – edn: WBZVWN.
10. 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. – edn: HVTZBL.
11. 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.
12. McBean, G. J. Cysteine, Glutathione, and Thiol Redox Balance in Astrocytes / G. J. McBean // *Antioxidants*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 62. – doi: 10.3390/antiox6030062.
13. Protective Role of Glutathione in the Hippocampus after Brain Ischemia / Y. Higashi [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 7765. – doi: 10.3390/ijms22157765.
14. Differential regulation of glutathione by oxidants and dexamethasone in alveolar epithelial cells / I. Rahman [et al.] // *Am J Physiol*. – 1998. – Vol. 275, № 1. – P. 80-86. – doi: 10.1152/ajplung.1998.275.1.L80.
15. Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures / R. Patel [et al.] // *J Neurochem*. – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 118-125. – doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.00948.x.
16. Feng, Y. L. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1 / Y. L. Feng, X. L. Tang // *Chem Biol Interact*. – 2014. – Vol. 207. – P. 26-31. – doi: 10.1016/j.cbi.2013.11.004.
17. N-Acetylcysteine combined with Dexamethasone treatment improves sudden sensorineural hearing loss and attenuates hair cell death caused by ROS stress / X. Bai [et al.] // *Front Cell Dev Biol*. – 2021. – Vol. 9. – P. 659486. – doi: 10.3389/fcell.2021.659486.
18. N-acetylcysteine protects pancreatic islet against glucocorticoid toxicity / L. P. Roma [et al.] // *Redox Rep*. – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 173-180. – doi: 10.1179/1351000211Y.0000000006.

References

1. Plehanov AN, Fomina AS, Sverkunova OP, Ivanova JuV. Autoimmunnye uveity. Obzor [Autoimmune uveitis. Review]. *Oftalmologija* [Ophthalmology]. 2019;16(1):5-11. doi: 10.18008/1816-5095-2019-1-5-11. edn: ZAQJSX. (Russian).
2. Barry RJ, Nguyen QD, Lee RW, Murray PI, Denniston AK. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1891-1911. doi: 10.2147/OPHTH.S47778.
3. Mashkovskij MD. Lekarstvennye sredstva. Moskva: Novaja volna; 2020. 1216 p. (Russian).
4. Ung L, Pattamatta U, Carnit 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. Su L-J, Zhang J-H, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, Jiang F, Peng Z-Y. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5080843. doi: 10.1155/2019/5080843.
6. Marmysh VG. Rol sistemy glutationa v podderzhanii redoks-gomeostaza i antioksidantnoj zashhity pri vospalitel'nyh i degenerativno-distroficheskikh zabolevaniyah organa zrenija [The role of the glutathione system

- in maintaining redox-homeostasis and antioxidant protection in inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2021;19(4):382-391. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-382-391. edn: JWEWJC. (Russian).
7. Yadav UC, Ramana KV. Regulation of NF- κ B-induced inflammatory signaling by lipid peroxidation-derived aldehydes. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:690545. doi: 10.1155/2013/690545.
 8. Krasilnikova VL, Marmysh VG. Acetilcistein: biologicheskaia aktivnost' i potencial'nye terapevticheskie vozmozhnosti primeneniia v klinike [Acetylcysteine: biological activity and potential clinical applications]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2021;19(6):577-586. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-6-577-586. edn: WHLDIX. (Russian).
 9. Ustinova EI. K klassifikacii jendogennykh uveitov [To the endogenous uveitis classification]. *Oftalmologicheskie vedomosti* [Ophthalmology Journal]. 2016;9(2):74-80. doi: 10.17816/OV9274-80. edn: WBZWVN. (Russian).
 10. Neroev VV, Davydova GA, Perova TS. Modelirovanie immunogenogo uveita u krolikov. *Bulleten jeksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2006;142(11):598-600. edn: HVTZBL. (Russian).
 11. 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.
 12. McBean GJ. Cysteine, Glutathione, and Thiol Redox Balance in Astrocytes. *Antioxidants*. 2017;6(3):62. doi: 10.3390/antiox6030062.
 13. Higashi Y, Aratake T, Shimizu T, Shimizu S, Saito M. Protective Role of Glutathione in the Hippocampus after Brain Ischemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7765. doi: 10.3390/ijms22157765.
 14. Rahman I, Bel A, Mulier B, Donaldson K, MacNee W. Differential regulation of glutathione by oxidants and dexamethasone in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol*. 1998;275(1):80-86. doi: 10.1152/ajplung.1998.275.1.L80.
 15. Patel R, McIntosh L, McLaughlin J, Brooke S, Nimon V, Sapolsky R. Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures. *J Neurochem*. 2002;82(1):118-125. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.00948.x.
 16. Feng YL, Tang XL. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1. *Chem Biol Interact*. 2014;207:26-31. doi: 10.1016/j.cbi.2013.11.004.
 17. Bai X, Chen S, Xu K, Jin Y, Niu X, Xie L, Qiu Y, Liu X-Z, Sun Y. N-Acetylcysteine combined with Dexamethasone treatment improves sudden sensorineural hearing loss and attenuates hair cell death caused by ROS stress. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:659486. doi: 10.3389/fcell.2021.659486.
 18. Roma LP, Oliveira CAM, Carneiro EM, Albuquerque GG, Boschero AC, Souza KLA. N-acetylcysteine protects pancreatic islet against glucocorticoid toxicity. *Redox Rep*. 2011;16(4):173-180. doi: 10.1179/1351000211Y.0000000006.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF N-ACETYLCYSTEINE AND DEXAMETHASONE EFFECTS ON THE INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENCE IN EYE TISSUES IN UVEITIS

V. G. Marmysh¹, V. L. Krasilnikova², S. N. Ilyina¹, I. E. Gulyai¹

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Objective. To study the effects of N-acetylcysteine (NAC), dexamethasone and their combination on the parameters of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense (AOD) in the posterior segment tissues of rabbit eye under experimental immunogenic uveitis (EIU).

Material and methods. The experimental study was carried out on 45 rabbits (90 eyes), 5 of which were intact. The animals with EIU were divided into 8 groups (5 animals each) in which daily intramuscular injections of placebo, NAC, dexamethasone or a combination of NAC and dexamethasone were used for 3 or 7 days. Subsequently the content of LPO products, concentration of reduced glutathione, oxidized glutathione and their ratios, activity of superoxide dismutase and catalase enzymes as well as the total antioxidant activity were determined in the posterior segment tissues of the rabbit eyes.

Results. Application of NAC led to a significant decrease in the concentration of LPO products, as well as a significant elevation of AOD parameters. Dexamethasone had a negative effect on the glutathione system in the tissues of the eye. The combined use of NAC and dexamethasone revealed the synergism of their pharmacological action and made it possible to increase the overall antioxidant potential of the therapy.

Conclusion. NAC parenteral administration showed a pronounced antioxidant effect. Combination therapy with NAC and dexamethasone significantly increased effectiveness of the treatment. The data obtained allows recommending NAC administration as part of the complex therapy of uveitis.

Keywords: N-acetylcysteine, dexamethasone, experimental immunogenic uveitis, lipid peroxidation, antioxidant defense.

For citation: Marmysh VG, Krasilnikova VL, Ilyina SN, Gulyai IE. Comparative characteristics of N-acetylcysteine and dexamethasone effects upon the indicators of oxidative stress and antioxidant defence in eye tissues in uveitis. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(3):297-303. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-297-303>.

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

Красильникова Виктория Леонидовна / Krasilnikova Viktoria, email: krasilnikova_vik@mail.ru

Ильина Светлана Николаевна / Ilyina Svetlana, email: ophthalmology@grsmu.by

Гуляй Ирина Эдвардовна / Gulyai Iryna, email: irinagulyai@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6070-6230

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 09.03.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2022

НАШИ ИЗДАНИЯ

С.С.Василевский
Л.А.Пирогова

Рефлекторный массаж кистей и пальцев рук



Монография

Василевский, С. С. Рефлекторный массаж кистей и пальцев рук : монография / С. С. Василевский, Л. А. Пирогова ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра медицинской реабилитации. – Гродно : ГрГМУ, 2022. – 114 с. – ISBN 978-985-595-694-6.

В монографии подробно изложены анатомия кисти, топография точек классических акупунктурных меридианов, а также топография внемеридианных и дополнительных точек на кисти. Достаточно полно освещена диагностика заболеваний кисти и функциональные тесты исследования кисти. Описаны методики применения мануальной терапии и массажа кисти.

Книга предназначена для врачей рефлексотерапевтов, мануальных терапевтов, неврологов, терапевтов, травматологов, реабилитологов.