



## Влияние ацетилцистеина и дексаметазона на антиоксидантный статус эритроцитов при экспериментальном иммуногенном увеите

В. Г. Мармыш<sup>1</sup>, В. Л. Красильникова<sup>2</sup>, С. Н. Ильина<sup>1</sup>, И. Э. Гуляй<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Установить влияние ацетилцистеина (АЦЦ) и дексаметазона на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в эритроцитах крови кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом (ЭИУ).

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 45 кроликах. Животные с ЭИУ получали в качестве лечения плацебо, АЦЦ, дексаметазон или комбинацию АЦЦ и дексаметазона. В эритроцитах крови кроликов определяли показатели ПОЛ (диеновые конъюгаты, триеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и АОЗ (активность каталазы, восстановленный глутатион, окисленный глутатион и их соотношение, супероксиддисмутаза).

**Результаты.** ЭИУ у кроликов сопровождался значимым увеличением показателей ПОЛ и угнетением АОЗ в эритроцитах крови. АЦЦ значительно снизил интенсивность окислительного стресса в эритроцитах, а также повысил показатели АОЗ, включая содержание восстановленного глутатиона. Дексаметазон привел к угнетению системы глутатиона. Сочетанное применение АЦЦ и дексаметазона выявило синергизм их фармакологического действия.

**Заключение.** ЭИУ у кроликов сопровождался системными проявлениями окислительного стресса. АЦЦ оказал выраженный антиоксидантный эффект на редокс-статус эритроцитов крови. Дексаметазон обладал ингибирующим действием на систему глутатиона. Сочетанное парентеральное введение АЦЦ и дексаметазона выявило их суммарный синергидный фармакологический эффект.

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

**Вклад авторов.** Мармыш В.Г., Красильникова В.Л., Ильина С.Н., Гуляй И.Э.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Мармыш В.Г., Красильникова В.Л., Ильина С.Н.: обзор публикаций по теме статьи; Красильникова В.Л.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры оториноларингологии и глазных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», № гос. регистрации 20190513, 01.01.2019–31.12.2021 гг.

**Для цитирования:** Мармыш ВГ, Красильникова ВЛ, Ильина СН, Гуляй ИЭ. Влияние ацетилцистеина и дексаметазона на антиоксидантный статус эритроцитов при экспериментальном иммуногенном увеите. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(3):79–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-11>

## Effects of N-acetylcysteine and dexamethasone on the antioxidant status of erythrocytes in experimental immunogenic uveitis

Vitali H. Marmysh<sup>1</sup>, Viktoria L. Krasilnikova<sup>2</sup>, Svetlana N. Ilyina<sup>1</sup>, Irina E. Gulyai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

### Abstract

**Objective.** To study the effect of N-acetylcysteine (NAC) and dexamethasone over the parameters of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defence (AOD) in erythrocytes of rabbits with experimental immunogenic uveitis (EIU).

**Materials and methods.** An experimental study was carried out on 45 rabbits. Animals with EIU were treated with placebo, NAC, dexamethasone, or a combination of NAC and dexamethasone. Parameters of lipid peroxidation (diene

conjugates, triene conjugates, malondialdehyde) and AOD (catalase activity, reduced glutathione, oxidized glutathione and their ratio, superoxide dismutase) were observed in blood erythrocytes of rabbits.

**Results.** EIU in rabbits was accompanied by a significant elevation of LPO parameters and inhibition of AOD in erythrocytes. NAC significantly reduced the intensity of oxidative stress in erythrocytes, and also increased the AOP parameters, including the content of reduced glutathione. Dexamethasone led to the inhibition of the glutathione system. The combined application of NAC and dexamethasone revealed the synergism of their pharmacological action.

**Conclusion.** EIU in rabbits is accompanied by systemic manifestations of oxidative stress. NAC has a pronounced antioxidant effect on the redox status of blood erythrocytes. Dexamethasone has an inhibitory effect on the glutathione system. The combined parenteral administration of NAC and dexamethasone revealed their combined synergistic pharmacological effect.

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

**Author contributions.** V. Marmysh, V. Krasilnikova, S. Ilyina, I. Gulyai: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data; V. Marmysh, V. Krasilnikova, S. Ilyina: reviewing publications on the topic of the article; V. Krasilnikova: checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This study was carried out within the research work of the Department of Otorhinolaryngology and Eye Diseases of the GrSMU, registration No. 20190513, 01.01.2019–12.31.2021.

**For citation:** *Marmysh VH, Krasilnikova VL, Ilyina SN, Gulyai IE. Effects of N-acetylcysteine and dexamethasone on the antioxidant status of erythrocytes in experimental immunogenic uveitis. Health and Ecology Issues. 2022;19(3):79–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-11>*

## Введение

Актуальность проблемы воспалительных заболеваний сосудистого тракта органа зрения определяется их высокой распространенностью, тяжестью и рецидивирующим характером течения, поражением функционально важных структур глаза, ростом заболеваемости среди лиц молодого и трудоспособного возраста. При тяжелых формах заболевания слепота развивается в 10–15 % случаев, а инвалидизация по зрению достигает 30 % [1]. В ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований было выявлено, что вне зависимости от этиологического фактора ведущую роль в патогенезе увеитов играет окислительный стресс (ОС), который характеризуется как местными, так и системными проявлениями.

Известно, что система транспорта кислорода, кислород-связывающие свойства крови играют большую роль в механизмах поддержания прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме человека [2]. В физиологических условиях эритроциты осуществляют инактивацию продуктов ОС за счет высокой внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и глутатион-зависимых ферментов, тиоредоксина, витаминов С и Е, а также супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, метогемоглютинредуктазы, оксидоредуктазы плазматической мембраны. При этом именно система глутатиона играет основную роль в антиоксидантном потенциале эритроцитов и является важнейшим фактором в регуляции и контроле фундаментальных клеточных процессов, включающих экспрессию ключевых

генов [3, 4]. Существует мнение, что уровень GSH в эритроцитах может служить маркером статуса GSH в организме в целом, при этом указывается, что диапазон значений редокс-потенциала GSH эритроцитов аналогичен его показателям и в других дифференцированных клетках [5].

Общепризнано, что воспалительная реакция инициируется ОС через активацию важнейших транскрипционных факторов (Nf-kB, AP-1 и др.), вызывающих экспрессию провоспалительных интерликинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  и др.), молекул адгезии, ферментов, запускающих воспаление [6, 7]. Учитывая, что окислительный стресс является важнейшим патогенетическим механизмом, запускающим повреждение тканей глаза и развитие воспаления при увеите на фоне истощенных запасов эндогенных антиоксидантов, особенно внутриклеточного пула GSH, включение антиоксидантных препаратов в комплексную терапию увеитов является патогенетически обоснованным и позволит повысить эффективность проводимого лечения данной патологии [6, 7, 8].

Анализ полученных данных свидетельствует, что для восполнения запасов GSH в клетке наиболее перспективным препаратом является АЦЦ. АЦЦ обладает прямыми (через непосредственную нейтрализацию активных форм кислорода и азота) и непрямыми (через восстановление внутриклеточного пула GSH) антиоксидантными свойствами [9]. Также АЦЦ способен непосредственно влиять на внутриклеточные метаболические процессы и воздействовать на эндогенные механизмы регуляции клеточного

редокс-гомеостаза и воспалительного ответа через модификацию активности ключевых транскрипционных факторов (Nf-kB, AP-1, Nrf2) [8, 9].

Учитывая, что при увеите воспалительный процесс характеризуется не только локальными изменениями, но и системными проявлениями ОС, представляет интерес изучить уровень активности процессов ПОЛ и показателей АОЗ в эритроцитах крови кроликов с ЭИУ, сравнить эффективность действия АЦЦ, дексаметазона в виде монотерапии и их сочетанного парентерального введения в коррекции окислительного стресса и воспалительной реакции у животных с ЭИУ.

### Цель исследования

Установить уровень активности процессов ПОЛ и показателей АОЗ эритроцитов у кроликов с ЭИУ и оценить степень эффективности воздействия на эти процессы парентерального введения АЦЦ, дексаметазона в виде монотерапии и их сочетанного применения.

### Материалы и методы

Все эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным и одобрены биоэтической комиссией УО «Гродненский государственный медицинский университет». Исследование проведено на 45 кроликах 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 (Контроль-1). У остальных животных (40 кроликов) воспроизводили ЭИУ по методу Нероева В. В. [10].

Животные с развившимся увеитом были разделены на 8 групп (по 5 в каждой). Первые 4 группы: Контроль-1 (К-1), Опыт-1 (О-1), Опыт-2 (О-2), Опыт-3 (О-3) получали соответственно ежедневные внутримышечные инъекции плацебо, дексаметазона (2 мг/кг), АЦЦ (40 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-4 (О-4), Опыт-5 (О-5), Опыт-6 (О-6) получали идентичную терапию в течение 7 дней, после чего были выведены из эксперимента. В группах, получавших комбинацию АЦЦ и дексаметазона (О-3, О-4), изучалось наличие их фармакологического синергизма, а снижение в этих группах дозировки дексаметазона на 50 % (1 мг/кг) в сравнении с группами, получавшими монотерапию дексаметазоном (2 мг/кг), позволило установить потенциальную возможность уменьшения терапевтической дозы глюкокортикоидов в комплексной терапии увеитов.

Интенсивность ОС в эритроцитах оценивали путем определения содержания продуктов ПОЛ:

диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), малонового диальдегида (МДА). Состояние ферментативных и неферментативных компонентов АОЗ оценивали по активности каталазы, содержанию восстановленного глутатиона (GSH), окисленного глутатиона (GSSG), их соотношения (GSH/GSSG), содержанию СОД. Измерения проводили при помощи спектрофлуометра SM2203 «СОЛАР», спектрофотометра PV1251С «СОЛАР» по стандартизированным методикам.

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

### Результаты и их обсуждение

ЭИУ у кроликов протекал в виде острого экссудативного воспаления увеального тракта и сопровождался значимым прогрессирующим ростом концентрации продуктов ПОЛ (ДК, ТК, МДА) в эритроцитах, а также снижением активности и истощением запасов эндогенных антиоксидантов (GSH, каталазы, СОД) на 3-и и 7-е сутки в сравнении с группами интактных кроликов ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). Значительный рост концентрации продуктов ПОЛ, особенно высокотоксичного МДА — в 3,3 раза на 7-е сутки ( $p < 0,05$ ), имеющийся дисбаланс в функционировании ферментов СОД/каталаза, существенное снижение уровня GSH ( $p < 0,05$ ) со значительным повышением его окисленной формы ( $p < 0,05$ ), уменьшение показателя GSH/GSSG ( $p < 0,05$ ) значимо свидетельствовало о развитии в эритроцитах окислительного стресса.

Рост образования липоперекисей является следствием ОС, развивающегося в организме кроликов при ЭИУ на системном уровне. Очевидно, что истощенная антиоксидантная защита не в состоянии локализовать существенно возросшую активность процессов перекисидации липидов, что согласуется с выводами других исследователей [7, 11].

Выявленные закономерности подводят к выводу о необходимости коррекции системных проявлений ОС при ЭИУ лекарственными средствами с выраженной антиоксидантной активностью.

Сравнительный анализ полученных экспериментальных данных в группах, получавших в качестве терапии АЦЦ (О-2, О-5), и группах, получавших плацебо (К-1, К-2), показал, что ежедневное парентеральное введение АЦЦ позволило эффективно снизить выраженность окислительного стресса и повысить антиоксидантный потенциал эритроцитов как на 3-и, так и на 7-е сутки воспалительного процесса (таблицы 2 и 3). В частности, наблюдалось зна-

чимое снижение концентрации продуктов ПОЛ ( $p < 0,05$ ), особенно МДА, в 1,6 раза на 3-и сутки ( $p < 0,05$ ) и в 3,2 раза на 7-е сутки ( $p < 0,05$ ), который является важным маркером эндогенной интоксикации. Также имело место статистически значимое повышение активности каталазы на 3-и и 7-е сутки ( $p < 0,05$ ), СОД — на 7-е сутки ( $p < 0,05$ ). Особо следует отметить, что парентеральное введение АЦЦ животным с ЭИУ обе-

спечило восполнение в эритроцитах истощенных запасов глутатиона, о чем свидетельствует достоверное увеличение концентрации его восстановленной формы (GSH) и статистически значимое снижение уровня его окисленной формы (GSSG), а также значимое повышение соотношения GSH / GSSG, отражающего редокс-статус эритроцитов (таблицы 2 и 3) как на 3-и ( $p < 0,05$ ), так и на 7-е сутки ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОЗ в эритроцитах крови интактных кроликов и кроликов с ЭИУ без лечения, Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Table 1. Comparative characteristics of LPO and AOD parameters in blood erythrocytes of intact rabbits and rabbits with EIU without treatment, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

Показатель \ Группа	Интактные	Контроль-1 (ЭИУ 3 суток, плацебо)	Контроль-2 (ЭИУ 7 суток, плацебо)
ДК, мкмоль/л	51,96 (51,56; 52,48)	80,02 (79,82; 80,07)*	88,25 (87,85; 89,24)*
ТК, мкмоль/л	27,20 (27,18; 28,31)	50,18 (50,18; 51,82)*	65,04 (64,98; 65,89)*
МДА, мкмоль/л	5,48 (5,25; 6,16)	14,47 (14,42; 14,68)*	18,10 (17,89; 18,36)*
Каталаза, нмоль $H_2O_2$ /мин/г Hb	63,08 (61,46; 63,42)	50,86 (49,92; 51,28)*	43,68 (42,88; 44,14)*
GSH, мкмоль/г Hb	74,21 (72,14; 74,87)	62,35 (61,86; 63,27)*	51,12 (50,23; 52,82)*
GSSG, мкмоль/г Hb	1,54 (1,48; 1,59)	3,76 (3,68; 3,81)*	5,17 (4,95; 5,29)*
GSH/GSSG	48,19 (46,25; 50,59)	16,52 (16,01; 17,19)*	10,15 (9,82; 10,47)*
СОД, у. е. на 1 г Hb	1,16 (1,14; 1,20)	1,85 (1,76; 1,85)*	1,22 (1,21; 1,22)*

\*  $p < 0,05$  — при сравнении с интактными животными

Таким образом, выявленное в ходе экспериментального исследования влияние АЦЦ на прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов крови кроликов с ЭИУ объективно отражает антиоксидантную активность этого препарата на системном уровне и обосновывает целесообразность его парентерального применения для коррекции системных проявлений ОС при увеитах, что согласуется с данными, представленными исследователями при других патологических состояниях [8, 9].

В соответствии с поставленной целью нами была проведена сравнительная оценка эффективности воздействия на исследуемые показатели ПОЛ и АОЗ антиоксиданта АЦЦ и глюкокортикоидов дексаметазона в виде монотерапии и их сочетанного применения. При парентеральном введении дексаметазона в дозировке 2 мг/кг кроликам с ЭИУ (таблицы 2 и 3) концентрация продуктов ПОЛ в эритроцитах на 3-и (О-1) и 7-е (О-4) сутки течения увеита значительно снизилась, в сравнении с соответствующими группами, получавшими плацебо ( $p < 0,05$ ), что

во многом обусловлено мембраностабилизирующим эффектом глюкокортикоидов на клеточные и субклеточные мембраны митохондрий, лизосом. На состоянии АОЗ дексаметазон оказал разнонаправленный эффект. Следует особо подчеркнуть, что на фоне терапии дексаметазоном установлено значимое прогрессирующее снижение уровня GSH в сравнении с группами животных, получавших плацебо ( $p < 0,05$ ), что указывает на явное ингибирующее действие дексаметазона, оказываемое на систему GSH. Полученные результаты подтверждаются рядом исследователей, указывающих, что дексаметазон обладает прооксидантными свойствами, снижает внутриклеточное содержание GSH через ингибирование ферментов, участвующих в его синтезе, в частности  $\gamma$ -глутамилцистеин-синтетазы [12]. А глутатионовая система, как известно, является ключевым компонентом редокс-статуса эритроцитов и играет ведущую роль в инактивации продуктов окислительного стресса, что обеспечивается в физиологических условиях высокой концентрацией GSH в эритроцитах [13].



Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОЗ в эритроцитах крови кроликов на 3-и сутки ЭИУ в разных группах, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Table 2. Comparative characteristics of LPO and AOD parameters in blood erythrocytes of rabbits on the 3<sup>rd</sup> day of EIU in different groups, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Показатель \ Группа	Контроль-1 (плацебо, 3 суток)	Опыт-1 (дексаметазон, 3 суток)	Опыт-2 (АЦЦ, 3 суток)	Опыт-3 (АЦЦ + дексаметазон, 3 суток)
ДК, мкмоль/л	80,02 (79,82; 80,07)	71,80 (71,12; 72,42)*	62,63 (62,03; 62,93)*°	57,83 (57,49; 58,21)*°γ
ТК, мкмоль/л	50,18 (50,18; 51,82)	44,23 (43,92; 45,12)*	37,27 (36,73; 38,55)*°	31,07 (30,44; 32,05)*°γ
МДА, мкмоль/л	14,47 (14,42; 14,68)	12,15 (11,42; 12,89)*	8,96 (8,65; 9,18)*°	6,94 (6,65; 7,25)*°γ
Каталаза, нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин/г Hb	50,86 (49,92; 51,28)	53,23 (52,26; 54,06)*	57,54 (57,1; 58,76)*°	60,64 (58,36; 61,14)*°
GSH, мкмоль/г Hb	62,35 (61,86; 63,27)	53,35 (52,64; 56,14)*	68,72 (68,18; 69,23)*°	67,58 (67,24; 68,73)*°
GSSG, мкмоль/г Hb	3,76 (3,68; 3,81)	3,15 (3,11; 3,23)*	2,53 (2,46; 2,65)*°	2,02 (1,98; 2,08)*°γ
GSH/GSSG	16,58 (16,01; 17,19)	16,57 (16,30; 18,05)	27,36 (26,30; 27,72)*°	33,07 (32,33; 33,46)*°γ
СОД, у. е. на 1 г Hb	1,85 (1,76; 1,85)	1,63 (1,62; 1,63)*	1,52 (1,5; 1,53)*°	1,29 (1,28; 1,31)*°γ

\*  $p < 0,05$  — при сравнении с Контроль-1;

°  $p < 0,05$  — при сравнении с Контроль-3;

γ  $p < 0,05$  — при сравнении с Опыт-1

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОЗ в эритроцитах крови кроликов на 7-е сутки ЭИУ в разных группах, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Table 3. Comparative characteristics of LPO and AOD parameters in blood erythrocytes of rabbits on the 7<sup>th</sup> day of EIU in different groups, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Показатель \ Группа	Контроль-2 (плацебо, 7 суток)	Опыт-4 (дексаметазон, 7 суток)	Опыт-5 (АЦЦ, 7 суток)	Опыт-6 (АЦЦ + дексаметазон, 7 суток)
ДК, мкмоль/л	88,25 (87,85; 89,24)	67,28 (66,98; 67,72)*	56,78 (56,62; 57,29)*°	52,14 (51,65; 52,56)*°γ
ТК, мкмоль/л	65,04 (64,98; 65,89)	37,68 (36,95; 37,85)*	31,44 (30,20; 32,53)*°	27,64 (26,76; 27,71)*°γ
МДА, мкмоль/л	18,10 (17,89; 18,36)	9,12 (9,10; 9,26)*	6,42 (6,34; 6,52)*°	5,64 (5,47; 5,74)*°γ
Каталаза, нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин/г Hb	43,68 (42,88; 44,14)	51,02 (50,66; 52,08)*	60,60 (60,16; 61,48)*°	59,40 (58,46; 61,74)*°
GSH, мкмоль/г Hb	51,12 (50,23; 52,82)	42,63 (41,34; 45,88)*	76,42 (75,24; 77,15)*°	70,25 (69,97; 71,59)*°γ
GSSG, мкмоль/г Hb	5,17 (4,95; 5,29)	2,91 (2,89; 2,96)*	1,97 (1,89; 2,05)*°	1,43 (1,37; 1,48)*°γ
GSH/GSSG	10,15 (9,82; 10,47)	15,09 (14,75; 15,50)*	38,01 (37,28; 40,82)*°	50,06 (47,47; 50,07)*°γ
СОД, у. е. на 1 г Hb	1,22 (1,21; 1,22)	1,29 (1,28; 1,3)*	1,44 (1,43; 1,46)*°	1,39 (1,38; 1,41)*°

\*  $p < 0,05$  — при сравнении с Контроль-2;

°  $p < 0,05$  — при сравнении с Контроль-4;

γ  $p < 0,05$  — при сравнении с Опыт-2

Попарные сравнения исследуемых показателей в группах животных, получавших АЦЦ (О-2, О-5), с группами животных, получавших дексаметазон (О-1, О-4), позволили установить, что парентеральное введение АЦЦ оказало более выраженное антиоксидантное действие на процессы свободно-радикального окисления и неферментативные компоненты АОЗ в эритроцитах в сравнении с дексаметазоном (таблицы 2 и 3) ( $p < 0,05$ ).

В экспериментальных группах О-3, О-6 изучались возможности проявления фармакологического синергизма действия на системном уровне при сочетанном парентеральном введении АЦЦ и дексаметазона. При этом доза дексаметазона в этих группах была уменьшена на 50 % в сравнении с дозировкой, используемой в группах, получавших монотерапию дексаметазоном, и составила 1 мг/кг веса. Это позволило нам изучить потенциальную возможность для снижения терапевтической дозы глюкокортикоидов в такой комбинации препаратов при лечении увеитов. Проведенные попарные сравнения исследуемых показателей ПОЛ и АОЗ в группах, получавших комбинированную терапию (О-3, О-6), и группах, получавших монотерапию АЦЦ (О-2, О-5) и дексаметазоном (О-1, О-4), позволили установить, что эффективность коррекции ОС в группах, получавших комбинацию АЦЦ и дексаметазона, была более значимой, чем при монотерапии АЦЦ ( $p < 0,05$ ) и монотерапии дексаметазоном ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, сравнительный анализ результатов лабораторных исследований показал, что комбинированная терапия ЭИУ, основанная на противовоспалительном эффекте дексаметазона и выраженном антиоксидантном действии АЦЦ, обеспечила синергидный антиокислительный эффект, лежащий в основе противовоспалительного механизма при ЭИУ [7].

АЦЦ сам непосредственно, а также через эффективное восполнение внутриклеточного пула GSH в условиях окислительного стресса ингибирует повышенную активность Nf-kB и модулирует активность других транскрипционных факторов и сигнальных путей (AP-1, MAPK, Nrf2 и др.), играющих важнейшую роль в регулировании редокс-гомеостаза клетки и развитии воспалительной реакции, в том числе и на системном уровне. Синергидный эффект АЦЦ и дексаметазона, на

наш взгляд, объясняется тем, что АЦЦ нивелирует прооксидантное действие дексаметазона, а также компенсирует его ингибирующее действие на систему глутатиона эритроцитов [8, 14].

Результаты проведенного исследования служат основанием для рекомендации к включению АЦЦ в состав комплексной терапии увеитов, базовым компонентом которой является дексаметазон, а также объективно обосновывают потенциальную возможность снижения разовой или курсовой дозы глюкокортикоидов, что позволит уменьшить число их побочных эффектов и улучшить функциональные результаты лечения.

## Заключение

1. Развитие ЭИУ у кроликов сопровождается ОС на системном уровне, который характеризуется значимым ростом в эритроцитах крови продуктов ПОЛ, дисбалансом в активности ферментативного звена АОЗ и прогрессирующим истощением внутриклеточного пула восстановленного глутатиона, ростом уровня его окисленной формы ( $p < 0,05$ ).

2. Парентеральное введение АЦЦ животным с ЭИУ оказало выраженный антиоксидантный эффект на редокс-статус эритроцитов крови, что обосновывает патогенетическую целесообразность применения данного препарата для коррекции системных проявлений окислительного стресса при увеитах.

3. Дексаметазон обладает ингибирующим действием на систему GSH, что проявилось в значимом снижении содержания GSH в эритроцитах крови кроликов ( $p < 0,05$ ).

4. Сочетанное парентеральное введение АЦЦ и дексаметазона выявило их суммарный синергидный фармакологический эффект, который проявился эффективной коррекцией ОС в эритроцитах, что указывает на перспективность применения данной комбинации препаратов в лечении увеитов.

5. Подтвержденная в ходе эксперимента эффективность сочетанной терапии, включающей парентеральное введение АЦЦ и дексаметазона в уменьшенной по сравнению с монотерапией дексаметазоном дозировке, обосновывает потенциальную возможность для снижения разовой или курсовой дозы глюкокортикоидов, применяемых в лечении увеитов.

## Список литературы

1. Плеханов АН, Фомина АС, Сверкунова ОП, Иванова ЮВ. Аутоиммунные увеиты. Обзор. Офтальмология. 2019;16(1):5-11.  
DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-5-11>

2. Глебов АН, Шульга ЕВ, Зинчук ВВ. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного

стресса, индуцированного липополисахаридом. Гродно: ГрГМУ; 2011.

3. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids*. 2012;736837.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/736837>

4. Tsantes AE, Bonovas S, Travlou A, Sitaras NM. Redox imbalance, macrocytosis, and RBC homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(7-8):1205-1216.  
DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1205>
5. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-1338.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.08.021>
6. Aranda ML, Fleitas MFG, Dieguez H, et al. Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):951-962.  
DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170113122120>
7. 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. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(24):2865-2883.  
DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20171246>
8. Pei Y, Liu H, Yang Y, Yang Y, Jiao Y, Tay FR et al. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxid Med Cell Longev*. 2018:2835787.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2835787>
9. 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: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>
10. Нероев ВВ, Давыдова ГА, Перова ТС. Моделирование иммуногенного увеита у кроликов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;142(11):598-600.
11. 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*. 2016:3164734.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3164734>
12. 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):L80-L86.  
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.1998.275.1.L80>
13. Букко ИВ, Полонецкий ЛЗ, Мойсеёнок АГ. Глутатион эритроцитов, показатели окислительного стресса и воспаления при острых коронарных синдромах. Артериальная гипертензия. 2014;20(3):172-181.
14. Feng YL, Tang XL. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1. *Chem Biol Interact*. 2014;207:26-31.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.11.004>

## References

1. Plehanov AN, Fomina AS, Sverkunova OP, Ivanova JV. Autoimmune uveitis. Review. *Ophthalmology*. 2019;16(1):5-11. (in Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-5-11>
2. Glebov AN, Shulga EV, Zinchuk VV. The role of oxygen-binding properties of blood in the development of oxidative stress induced by lipopolysaccharide. Grodno: GrSMU; 2011. (in Russ.).
3. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids*. 2012:736837.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/736837>
4. Tsantes AE, Bonovas S, Travlou A, Sitaras NM. Redox imbalance, macrocytosis, and RBC homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(7-8):1205-1216.  
DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1205>
5. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-1338.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.08.021>
6. Aranda ML, Fleitas MFG, Dieguez H, et al. Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):951-962.  
DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170113122120>
7. 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. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(24):2865-2883.  
DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20171246>
8. Pei Y, Liu H, Yang Y, Yang Y, Jiao Y, Tay FR et al. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxid Med Cell Longev*. 2018:2835787.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2835787>
9. 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: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>
10. Nerоев ВВ, Давыдова ГА, Перова ТС. Modeling of immunogenic uveitis in rabbits. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;142(11):598-600. (in Russ.).
11. 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*. 2016:3164734.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3164734>
12. 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):L80-L86.  
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.1998.275.1.L80>
13. Букко ИВ, Полонецкий ЛЗ, Мойсеёнок АГ. Erythrocyte glutathione, indicators of oxidative stress and inflammation in acute coronary syndromes. *Arterial hypertension*. 2014;20(3):172-181. (in Russ.).
14. Feng YL, Tang XL. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1. *Chem Biol Interact*. 2014;207:26-31.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.11.004>

## Информация об авторах / Information about authors

**Мармыш Виталий Геннадьевич**, ассистент кафедры оториноларингологии и глазных болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8986-1362>

e-mail: [vitalarmysh@gmail.com](mailto:vitalarmysh@gmail.com)

**Красильникова Виктория Леонидовна**, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-2616>

e-mail: [krasilnikova\\_vik@mail.ru](mailto:krasilnikova_vik@mail.ru)

**Vitali H. Marmysh**, Assistant Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology and Eye Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8986-1362>

e-mail: [vitalarmysh@gmail.com](mailto:vitalarmysh@gmail.com)

**Viktoria L. Krasilnikova**, DMedSc, Professor of the Department of Ophthalmology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-2616>

e-mail: [krasilnikova\\_vik@mail.ru](mailto:krasilnikova_vik@mail.ru)

**Ильина Светлана Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и глазных болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-0635>

e-mail: [skolotsei@rambler.ru](mailto:skolotsei@rambler.ru)

**Гуляй Ирина Эдвардовна**, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6070-6230>

e-mail: [irinagulyai@gmail.com](mailto:irinagulyai@gmail.com)

**Svetlana N. Ilyina**, PhD (Med), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Eye Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-0635>

e-mail: [skolotsei@rambler.ru](mailto:skolotsei@rambler.ru)

**Irina E. Gulyai**, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Research Laboratory, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6070-6230>

e-mail: [irinagulyai@gmail.com](mailto:irinagulyai@gmail.com)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding autor

**Мармыш Виталий Геннадьевич**

e-mail: [vitalimarmysh@gmail.com](mailto:vitalimarmysh@gmail.com)

**Vitali H. Marmysh**

e-mail: [vitalimarmysh@gmail.com](mailto:vitalimarmysh@gmail.com)

*Поступила в редакцию / Received 20.05.2022*

*Поступила после рецензирования / Accepted 05.07.2022*

*Принята к публикации / Revised 16.08.2022*