

Моделирование аутоиммунного увеита в условиях экспериментальной глаукомы

ДЖАВАДОВА Г.Ч., диссертант. <https://orcid.org/0009-0006-3689-2233>

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра офтальмологии,
AZ 1007, Азербайджанская Республика, Баку, ул. Миргасымова, 1.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Джавадова Г.Ч. Моделирование аутоиммунного увеита в условиях экспериментальной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2024; 23(2):64-69.

Резюме

ЦЕЛЬ. В условиях экспериментальной глаукомы создать модель увеита и изучить некоторые иммунологические показатели крови.

МЕТОДЫ. Эксперимент проводили на 24 половозрелых кроликах породы «шиншилла», разделенных на 2 группы. В группе I (16 глаз) моделировали стероидную глаукому. Для создания модели животным в 2 раза в день закапывали по 1 капле 0,1% дексаметазона в течение 30 дней. В группе II на фоне экспериментальной стероидной глаукомы выполняли сенсibilизацию нормальной лошадиной сывороткой (НЛС) (16 кроликов). В правый глаз животных группы II для создания модели увеита вводили разрешающую дозу НЛС (16 глаз). Правый глаз (16 глаз) составил подгруппу 1, левый глаз (16 глаз) — подгруппу 2 (контрольную).

Из ушной вены всех животных брали кровь. Пробу 1 составили образцы от животных группы I, пробу 2 и 3 — образцы от животных группы II после сенсibilизации и после развития увеита, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 3 дня после введения разрешающей интравитреальной дозы в правом глазу наблюдали клиническую картину увеита.

В пробах 2 и 3, соответственно, содержание лейкоцитов увеличилось на 95,9% ($p<0,001$) и 90,8% ($p<0,001$); содержание нейтрофилов понизилось на 22% ($p=0,417$) и повысилось на 105,8% ($p<0,001$), общая гемолитическая способность комплемента понизилась на 84,4% ($p<0,001$) и 84,3% ($p<0,001$), количество циркулирующих иммунных комплексов понизилось на 99,1% ($p<0,001$) и 96,9% ($p<0,001$), количество Т-лимфоцитов повысились на 120,5% ($p<0,001$) и 116,8% ($p<0,001$), а В-лимфоцитов — на 93,0% ($p<0,001$) в обеих пробах, IgE — в 5,3 раза ($p<0,001$) и 6,5 раза ($p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученная модель увеита в условиях экспериментальной глаукомы позволит более подробно изучить важные звенья патологического процесса в глазу и экстраполировать полученные сведения в клиническую практику с целью повышения эффективности и безопасности патогенетически ориентированного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: увеит, глаукома, лейкоциты, нейтрофилы, общая гемолитическая способность комплемента, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, IgE.

ORIGINAL ARTICLE

Modeling of autoimmune uveitis in experimental glaucoma

JAVADOVA G.Ch., degree candidate at the Academic Department of Ophthalmology.

<https://orcid.org/0009-0006-3689-2233>

Azerbaijan Medical University, 1 Mirqasimov St., Baku, Republic of Azerbaijan, AZ 1007.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Javadova G.Ch. Modeling of autoimmune uveitis in experimental glaucoma. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2024; 23(2):64-69.

Для контактов:

Джавадова Гюнеш Чингиз кызы, e-mail: rjafarova@bk.ru

Статья поступила: 01.11.2023

Принята в печать: 20.11.2023

Article received: 01.11.2023

Accepted for printing: 20.11.2023

Abstract

PURPOSE. To create a model of uveitis in conditions of experimental glaucoma and to study various immunological blood parameters.

METHODS. The experiment was conducted on 24 sexually mature Chinchilla rabbits, divided into 2 groups. In group I (16 eyes), steroid glaucoma was modeled. To create the model, the animals were instilled with 1 drop of 0.1% dexamethasone 2 times a day for 30 days. In group II, sensitization with normal horse serum (NHS) was performed in addition to experimental steroid glaucoma modeling (16 rabbits). To create a model of uveitis, a resolving dose of NHS was injected into the right eye of the animals of group II (16 eyes). The right eye (16 eyes) constituted subgroup 1, the left eye (16 eyes) — subgroup 2 (control).

Blood was taken from the ear vein of all animals. Sample 1 consisted of specimens from animals in group I, samples 2 and 3 — specimens from animals in group II after sensitization and after uveitis development, respectively.

RESULTS. Clinical picture of uveitis was observed in the right eye 3 days after injecting the resolving intravitreal dose.

The following changes were noted in samples 2 and 3, respectively: the leukocyte content increased by 95.9% ($p<0.001$) and 90.8% ($p<0.001$); the neutrophil content decreased by 22% ($p=0.417$) and increased by 105.8% ($p<0.001$), total hemolytic complement capacity decreased by 84.4% ($p<0.001$) and 84.3% ($p<0.001$), the number of circulating immune complexes decreased by 99.1% ($p<0.001$) and 96.9% ($p<0.001$), the number of T-lymphocytes increased by 120.5% ($p<0.001$) and 116.8% ($p<0.001$), and B-lymphocytes — by 93.0% ($p<0.001$) in both samples, IgE — by 5.3 times ($p<0.001$) and 6.5 times ($p<0.001$).

CONCLUSION. The obtained model of uveitis in conditions of experimental glaucoma will allow a more detailed study of the important links of the pathological process in the eye, and to extrapolate the obtained data to clinical practice in order to improve the effectiveness and safety of pathogenetically oriented treatment.

KEYWORDS: uveitis, glaucoma, leukocytes, neutrophils, total hemolytic complement activity, T-lymphocytes, B-lymphocytes, IgE.

Воспалительный процесс в глазу (увеит) может развиваться как реакция на многие факторы инфекционной, аллергической и травматической этиологии [1, 2]. Во многих случаях патогенетической основой служит аутоиммунный процесс, который запускается Th-1 клетками опосредовано через каскад реакций, в которых триггером служит воспалительный процесс [3, 4]. Серьёзным осложнением увеита считается макулярный отек (МО), который при хроническом течении у 35% пациентов приводит к значительному снижению зрения, снижая качество жизни вплоть до инвалидности [5]. Патогенетический механизм МО связан с цитокинами, которые вызывают нарушение проницаемости гематоретинального барьера, вследствие чего в районе фовеа в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях в межклеточном пространстве скапливается жидкость. Это обнаруживают в виде просачивания флюоресцеина на ангиограммах или в виде увеличения толщины сетчатки на оптической когерентной томографии [6]. Строение макулярной области, характеризующееся очень высокой плотностью и метаболической активностью клеток, которые образуют толстые и скошенные слои в направлении фовеа, и почти параллельные сетчатке в зоне фовеа, образуют потенциальные резервуары для накопления внесосудистой жидкости. А отсутствие сосудов уменьшает отток накопившейся жидкости, что в конечном итоге приводит к МО. Жидкость может накапливаться как внутри, так и вне клеток ткани сетчатки. Причем внеклеточный отек связан с нарушением проницаемости гематоретинального барьера (ГРБ) эндотелиальных клеток сосудов сетчатки, так и пигментного эпителия сетчатки по механизмам осмотического и гидростатического давления, которые при воспалении увеличиваются

в 2–3 раза. Начавшийся воспалительный процесс также провоцирует нарушение метаболизма клеток ГРБ, запускает каскадный лавинообразный механизм оксидативного стресса с развитием перекисного окисления липидов клеточных мембран. Это, в свою очередь, приводит к повреждению ионных каналов, высвобождению медиаторов воспаления и свободно-радикальных соединений, что еще больше усугубляет воспалительный процесс и приводит к усилению уже имеющегося отека. [5].

Внутриклеточный отек при воспалении в основном связан с ишемией, гипоксией и повреждением белка мембраны глиальных клеток — аквапорина-4, что приводит к нарушению проницаемости K^+ - и Na^+ -каналов и повышению их концентрации в клетке. При этом, вследствие повышения относительной осмолярности цитоплазмы, происходит приток жидкости в клетку и развивается внутриклеточный отек. Глутамат и другие воспалительные компоненты, такие как ангиотензин II, фактор роста эндотелия сосудов, простагландины, цитокины, хемокины, матричные металлопротеазы, интерлейкины, Р- и Е-селектины и др. играют важную роль в развитии внутриклеточного отека. Простагландин Е1 повышает проницаемость гематоретинального барьера, тем самым провоцируя развитие МО по механизмам, описанным выше [3, 5]. Поэтому, по мнению ряда ученых, препараты аналогов простагландинов (АПГ), широко применяемые при глаукоме, могут провоцировать развитие МО при периперационном применении при хирургии катаракты. Так, механическое повреждение при фактоэмульсификации сопровождается воспалительным процессом и нарушает проницаемость гематоретинального барьера, в результате чего АПГ, проникая в сетчатку, повышают вероятность развития постоперационного МО [7].

Глаукомный процесс сам также может оказывать влияние на проницаемость гематоретинального барьера. Несмотря на то, что морфологические изменения сосудов при глаукоме не столь выражены, все же происходит нарушение гемодинамики сетчатки. Ишемия с реперфузией в результате повышенного офтальмотонуса приводят к нарушению функций K^+ -каналов ГРБ [8]. Воспалительный процесс усиливает эти изменения, способствующие развитию МО. При этом АПГ повышают вероятность развития МО. Наличие воспалительного процесса и сенсibilизация организма также может влиять на МО при глаукоме [8]. Несмотря на изученность проблемы, многие его аспекты, особенно в части развития МО при увеитах в глазу у больных глаукомой требуют дальнейшего изучения. Нет однозначного ответа на вопрос о роли периперационного применения АПГ в развитии МО после фактоэмульсификации у больных с первичной открытоугольной глаукомой.

Цель настоящего исследования — в условиях экспериментальной глаукомы создать модель увеита и изучить некоторые иммунологические показатели крови.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на 24 половозрелых кроликах (48 глаз) породы «шиншилла» весом 2,5–3,0 кг. Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение исследования согласовано с Биоэтическим комитетом Азербайджанского Медицинского Университета. Выбор кроликов как экспериментальных животных для моделирования у них глаукомы основывался медико-биологической целесообразностью.

Критерии включения животных в эксперимент: половозрелый возраст, отсутствие выделений из конъюнктивальной полости, покраснений глаза, зрачков с адекватной реакцией на свет, отсутствие миоза или мидриаза, отсутствие ран и повреждений шерстяного покрова.

Животные были разделены на 2 группы.

Группа I — животные, у которых моделировали стероидную глаукому (8 кроликов, 16 глаз). Для создания модели глаукомы животным 2 раза в день закапывали в глаз по 1 капле раствора 0,1% дексаметазона (К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния) в течение 30 дней. Ежедневно в 9 часов утра у животных определяли уровень ВГД.

Группа II — животным на фоне экспериментальной стероидной глаукомы и ВГД до 29 мм рт.ст. после вымывания дексаметазона в течение 2 недель выполняли сенсibilизацию нормальной лошадиной

сывороткой (НЛС) (16 кроликов). С целью сенсibilизации животным с офтальмогипертензией подкожно вводили 5 мл НЛС, а еще через 5 дней внутримышечно вводили 1 мл НЛС [9].

В правый глаз животных группы II через 9 дней после последней сенсibilизирующей инъекции интравитреально вводили 0,07 мл разрешающей дозы НЛС (16 глаз). В левый глаз закапывали в качестве плацебо натуральную слезу (Tears naturale®, Alcon-Couvreur N.V., S.A., Бельгия).

Таким образом, в группе II правый глаз животных (16 глаз) составил 1-ю подгруппу, левый глаз (16 глаз) — 2-ю (контрольную).

Через 3 дня после интравитреального введения в правый глаз разрешающей дозы НЛС наблюдали клиническую картину увеита, которая заключалась в помутнении и отеке роговицы, появлении преципитатов, помутнений в передней камере, гипопиона, синехий, окклюзии зрачка, отека радужки и расширения ее сосудов, витреита.

Из ушной вены всех животных забирали кровь для лабораторных анализов. Кровь, взятая у животных группы I отмечена как проба 1; у животных группы II до развития увеита — как проба 2; у животных группы II после развития увеита — как проба 3.

Уровень ВГД измеряли портативным пневмотонометром Топо-Pen X (Reichert, США). Стойкое повышение ВГД до 29 мм. рт.ст. и выше указывало на развитие модели глаукомы. Полученная таким образом модель по многим показателям, в том числе морфологическим и клиническим, близка к глаукоме человека [10].

Офтальмологический осмотр переднего отдела глаза, глазного дна, сетчатки выполняли портативным офтальмоскопом (Welch Allyn, США).

В крови определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов, лимфоцитов (ферментативный колориметрический метод на анализаторе FP-901 Labsystems Oy, Финляндия), количество лейкоцитов и нейтрофилов (Auto Hematology Analyzer RT-7600, Rayto, КНР). Компоненты комплемента определяли по гемолитической активности.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы вариационного (U-Mann-Whitney), дисперсионного (F-Fisher), дискриминантного (Pearson Chi-Square) анализа с помощью статистических пакетов MS EXCEL-2016 и IBM Statistics SPSS-22.

Результаты и обсуждение

На следующий день после введения разрешающей дозы НЛС в правый глаз животных II группы, ранее сенсibilизированных сывороткой, отмечены клинические признаки развития увеита. Исследование роговицы в этот период показало помутнение у всех животных (16 глаз), отек роговицы (16 глаз),

Таблица. Изменение иммунных показателей в крови животных на фоне экспериментальной глаукомы, сенсибилизации нормальной лошадиной сывороткой и экспериментального увеита.

Table. Changes in blood immune parameters in animals with experimental glaucoma, sensitized by normal horse serum, and with experimental uveitis.

		Проба 1 / Sample 1	Проба 2 / Sample 2	Проба 3 / Sample 3
Кол-во проб / Number of specimens		16	16	16
Лейкоциты <i>Leukocytes</i> 10 ⁹ /л	Среднее / Mean	7,07	13,85	13,49
	Стандартная ошибка среднего / Standard error of mean	0,04	0,47	0,19
	Минимум / Minimum	6,90	10,20	12,20
	Максимум / Maximum	7,50	17,10	14,80
	Медиана / Median	7,00	14,20	13,70
	25-й перцентиль / 25th percentile	6,95	12,65	12,85
	75-й перцентиль / 75th percentile	7,15	15,10	14,05
Нейтрофилы <i>Neutrophils</i> 10 ⁹ /л	P ₁		<0,001	<0,001
	P ₂			0,291
	Среднее / Mean	17,3	16,7	35,6
	Стандартная ошибка среднего / Standard error of mean	0,4	0,5	0,4
	Минимум / Minimum	14,5	12,1	33,2
	Максимум / Maximum	20,1	21,3	38,1
	Медиана / Median	17,1	16,7	35,6
Комплемент У.Е. <i>Complement, c.u.</i>	25-й перцентиль / 25th percentile	16,3	15,8	34,9
	75-й перцентиль / 75th percentile	18,6	17,6	36,5
	P ₁		0,417	<0,001
	P ₂			<0,001
	Среднее / Mean	7,07	1,10	1,11
	Стандартная ошибка среднего / Standard error of mean	0,04	0,02	0,02
	Минимум / Minimum	6,90	1,00	1,00
Максимум / Maximum	Максимум / Maximum	7,50	1,20	1,20
	Медиана / Median	7,00	1,10	1,10
	25-й перцентиль / 25th percentile	6,95	1,00	1,00
	75-й перцентиль / 75th percentile	7,15	1,20	1,20
	P ₁		<0,001	<0,001
	P ₂			0,841
	Среднее / Mean	17,28	0,16	0,54
ЦИК У.Е. <i>Circulating immune complexes, c.u.</i>	Стандартная ошибка среднего / Standard error of mean	0,39	0,00	0,02
	Минимум / Minimum	14,50	0,15	0,40
	Максимум / Maximum	20,10	0,18	0,60
	Медиана / Median	17,10	0,16	0,55
	25-й перцентиль / 25th percentile	16,30	0,15	0,50
	75-й перцентиль / 75th percentile	18,60	0,17	0,60
	P ₁		<0,001	<0,001
Т-Лимфоциты <i>T-lymphocytes</i> 10 ⁹ /л	P ₂			<0,001
	Среднее / Mean	2,20	4,85	4,77
	Стандартная ошибка среднего / Standard error of mean	0,15	0,16	0,15
	Минимум / Minimum	1,20	3,90	3,90
	Максимум / Maximum	3,00	5,90	5,90
	Медиана / Median	2,15	4,85	4,70
	25-й перцентиль / 25th percentile	1,75	4,40	4,40
В-Лимфоциты <i>B-lymphocytes</i> 10 ⁹ /л	75-й перцентиль / 75th percentile	2,80	5,15	5,05
	P ₁		<0,001	<0,001
	P ₂			0,650
	Среднее / Mean	2,86	5,52	5,52
	Стандартная ошибка среднего / Standard error of mean	0,23	0,29	0,29
	Минимум / Minimum	1,40	3,80	3,80
	Максимум / Maximum	4,30	7,30	7,30
ИгЕ кЕдА/л кUA/L	Медиана / Median	2,85	5,40	5,40
	25-й перцентиль / 25th percentile	1,95	4,50	4,50
	75-й перцентиль / 75th percentile	3,80	6,50	6,50
	P ₁		<0,001	<0,001
	P ₂			1,000
	Среднее / Mean	0,23	1,21	1,49
	Стандартная ошибка среднего / Standard error of mean	0,02	0,09	0,14
ИгЕ кЕдА/л кUA/L	Минимум / Minimum	0,00	0,50	0,56
	Максимум / Maximum	0,35	2,17	2,89
	Медиана / Median	0,22	1,19	1,28
	25-й перцентиль / 25th percentile	0,19	1,00	1,20
	75-й перцентиль / 75th percentile	0,29	1,30	1,74
	P ₁		<0,001	<0,001
	P ₂			0,065

Примечание: P₁ — достоверность различий по сравнению с пробой 1, P₂ — достоверность различий по сравнению с пробой 2.

Note: P₁ — significance of differences compared to sample 1, P₂ — significance of differences compared to sample 2.

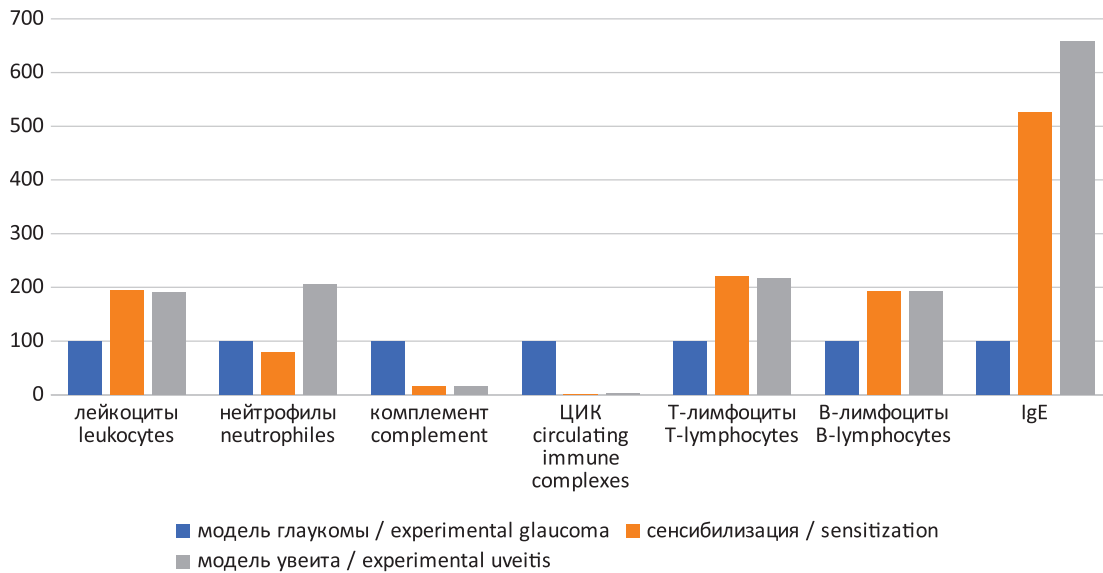


Рисунок. Изменение иммунных показателей крови животных на фоне экспериментальной глаукомы, сенсibilизации и модели увеита.

Figure. Changes in blood immune parameters in animals with experimental glaucoma, after sensitization, and with experimental uveitis.

преципитаты (8 глаз); в передней камере отмечали помутнение (10); гипопион (4 глаза); в области зрачка отмечены синехии (единичные на 7 и множественные на 2 глазах); окклюзия зрачка (1 глаз); отек радужки и расширение ее сосудов (3 глаза); витреит (10 глаз). Таким образом, клиническая картина подтверждала развитие патологии.

Лабораторные исследования крови животных показало (таблица), что у животных 1-й подгруппы II группы (проба 2) по сравнению с показателями I группы (проба 1) содержание лейкоцитов увеличивается на 95,9% ($p < 0,001$), содержание нейтрофилов понижилось на 22% ($p = 0,417$). Во 2-ой подгруппе II группы (3 проба) количество лейкоцитов повысилось на 90,8% ($p < 0,001$), нейтрофилов — на 105,8% ($p < 0,001$).

Определение общей гемолитической способности комплемента показало, что во 2-й пробе он понижился на 84,4% ($p < 0,001$), оставаясь практически на таком же уровне в третьей пробе (84,3%, при $p < 0,001$). Содержание ЦИК, соответственно, понижалось на 99,1% ($p < 0,001$) и 96,9% ($p < 0,001$). При этом содержание Т-лимфоцитов во 2-й и 3-й пробах повышалось, соответственно, на 120,5% ($p < 0,001$) и 116,8% ($p < 0,001$), а В-лимфоцитов — на 93,0% ($p < 0,001$) в обеих пробах. Более активно возросло содержание в крови IgE. Его содержание во 2-й пробе увеличилось в 5,3 раза ($p < 0,001$), а в 3-й пробе — в 6,5 раз ($p < 0,001$).

Графическое изображение (рисунок) полученных данных показывает динамику изменений. Общее количество лейкоцитов было на уровне референсных значений на фоне экспериментальной глаукомы, однако, при сенсibilизации животных

НЛС их число повышается и на 10 день эксперимента достоверно превышает исходный уровень, а на 3 день после введения разрешающей дозы НЛС интравитреально в правый глаз он снижается на 5,1% ($p = 0,291$), оставаясь повышенным по сравнению с референсными данными. Как видно из таблицы, это изменение статистически не подтверждается ($p > 0,005$). Пониженное содержание нейтрофилов на фоне сенсibilизации в дальнейшем на фоне развития увеита увеличивается по сравнению с пробой 2 на 127,8% ($p < 0,001$). Гемолитическая активность комплемента, которая значительно снижалась в период сенсibilизации, оставалась практически на том же уровне на фоне развившегося увеита ($p = 0,841$). Сильно сниженное в период сенсibilизации содержание в крови ЦИК повысилось почти в 3 раза на фоне увеита, достигая значений 0,54 У.Е. ($p < 0,001$). Несмотря на значительный рост этого показателя, он был ниже исходных показателей на 96,9% ($p < 0,001$). Количество Т- и В-лимфоцитов было повышено как в период сенсibilизации, так и в разгар увеита. Содержание IgE в крови, значительно повышенное во 2-й пробе в период сенсibilизации животных НЛС, продолжало повышаться и на 3-й день с момента введения в правый глаз разрешающей дозы НЛС увеличилось на 121,7%, что, однако, не было достоверно ($p = 0,065$).

Как видно из полученных результатов, НЛС, являясь антигеном, при инъекции под кожу провоцирует выработку антител. При повторном введении внутримышечно происходит реакция антиген-антитело, что приводит к образованию иммунных комплексов, обладающих сродством к тканям. Происходит сенсibilизация организма, в крови

повышаются иммунные показатели. При введении разрешающей интравитреальной дозы в глазу развивается воспалительный процесс — увеит. Показатели иммунной активации при этом остаются на высоком уровне. Развитие воспалительного процесса в глазу развивается на фоне повышенного иммунного статуса организма, так как орган зрения имеет иммунную привилегированность [11, 12]. Инфекционные и системные заболевания организма, сопряженные с иммунной системой, могут привести к развитию воспалительного поражения глаза в виде увеита [12]. Механическое поражение при офтальмологических операциях также могут приводить к развитию воспалительного процесса, изменять проницаемость ГРБ и запускать каскадный механизм развития МО [5, 12].

Литература

1. Kalogeropoulos D, Barry R, Kalogeropoulos C. La asociación entre microbioma intestinal y uveítis autoimmune. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2022; 97(5):264-275. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2021.01.019>
2. Paladino R., Miller S., Kleiber K., Byers D. Resveratrol reverses the effect of TNF- α on inflammatory markers in a model of autoimmune uveitis. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020; 36:101137. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101137>
3. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В. и др. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал глаукома* 2017; 16(1):85-99.
4. Zhou M., Qu R., Yin X. Qiu V. et al. Prednisone acetate modulates Th1/Th2 and Th17/Treg cell homeostasis in experimental autoimmune uveitis via orchestrating the Notch signaling pathway. *International Immunopharmacology* 2023; 116:109809 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109809>
5. Ильинская Е.В., Ядыкина Е.В. Патогенез развития макулярной отека при воспалительных заболеваниях глаз (обзор литературы). *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области* 2015; 4(11):24-27.
6. Tomkins-Netzer O., Lightman S., Drye L. Kempen J. et al. Outcome of treatment of uveitic macular edema. The multicenter uveitis steroid treatment trial: 2-year results. *Ophthalmology* 2015; 122: 2351-2359. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.036>
7. Еричев В.П. Простагландины в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2022; 138(1):107-114. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138011107>
8. Martinez L., Shiga Y., Villafranca-Baughman D., Cueva Vargas Jorge L. et al. Neurovascular dysfunction in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 2023; 97:101217. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2023.101217>
9. Аксенова С.В., Пятаев Н.А., Малькина М.В., Лакштанкина Н.В. и др. Сравнительная оценка двух методов моделирования аутоиммунного увеита. *Вестник Мордовского Университета* 2017; 27(3):428-438.
10. Fini M.E., Schwartz S.G. Gao X. Jeong Sh. et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017; 56:58-83. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.003>
11. Yazici D., Ogulur I., Pat Y. The epithelial barrier: The gateway to allergic, autoimmune, and metabolic diseases and chronic neuropsychiatric conditions. *Seminars in Immunology* 2023; 70:101846 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101846>
12. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(5):805-816. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.111029>

Заключение

Проведенные исследования по созданию модели увеита в условиях экспериментальной глаукомы дают возможность более подробно изучить важные звенья патологического процесса в глазу. Это позволит экстраполировать полученные сведения в клиническую практику с целью повышения эффективности и безопасности патогенетически ориентированного лечения.

Участие автора:

Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание статьи, редактирование: Джавадова Г.Ч.

References

1. Kalogeropoulos D, Barry R, Kalogeropoulos C. La asociación entre microbioma intestinal y uveítis autoimmune. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2022; 97(5):264-275. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2021.01.019>
2. Paladino R., Miller S., Kleiber K., Byers D. Resveratrol reverses the effect of TNF- α on inflammatory markers in a model of autoimmune uveitis. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020; 36:101137. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101137>
3. Elichev V.P., Petrov S.Yu., Subbot A.M., Volzhanin A.V. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2017; 16(1):85-99.
4. Zhou M., Qu R., Yin X. Qiu V. et al. Prednisone acetate modulates Th1/Th2 and Th17/Treg cell homeostasis in experimental autoimmune uveitis via orchestrating the Notch signaling pathway. *International Immunopharmacology* 2023; 116:109809 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109809>
5. Ilinskaya E.V., Yadykina E.V. Pathogenesis of the development of macular edema in inflammatory eye diseases (review). *Vestnik Soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2015; 4(11): 24-27.
6. Tomkins-Netzer O., Lightman S., Drye L. Kempen J. et al. Outcome of treatment of uveitic macular edema. The multicenter uveitis steroid treatment trial: 2-year results. *Ophthalmology* 2015; 122: 2351-2359. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.036>
7. Elichev V.P. Prostaglandins in ophthalmology. *Vestnik oftalmologii* 2022; 138(1):107-114. <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138011107>
8. Martinez L., Shiga Y., Villafranca-Baughman D., Cueva Vargas Jorge L. et al. Neurovascular dysfunction in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 2023; 97:101217. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2023.101217>
9. Aksenova S.V., Pyataev N.A., Malkina M.V., Lakshtankina N.V. i dr. Comparative evaluation of two methods for modeling autoimmune uveitis. *Vestnik Mordovskogo Universiteta* 2017; 27(3):428-438.
10. Fini M.E., Schwartz S.G. Gao X. Jeong Sh. et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017; 56:58-83. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.09.003>
11. Yazici D., Ogulur I., Pat Y. The epithelial barrier: The gateway to allergic, autoimmune, and metabolic diseases and chronic neuropsychiatric conditions. *Seminars in Immunology* 2023; 70:101846 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101846>
12. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106(5):805-816. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.111029>