

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-118-122>



Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде глазных капель при ишемических процессах в глазу

Н.Б. Чеснокова¹, О.А. Кост², О.В. Безнос¹ ✉, А.В. Григорьев¹, П.В. Биневский², Т.А. Павленко¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

Цель работы — оценить влияние местного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприлата в виде глазных капель на интенсивность кровотока в сосудах глаза, выраженность гипоксии, активность АПФ и общую антиоксидантную активность (АОА) в водянистой влаге кроликов с экспериментальной ишемией глаза. **Материал и методы.** Транзиторную ишемию глаза у 30 кроликов породы шиншилла воспроизводили путем субконъюнктивального введения 0,2 мл 1 % фенилэфрина. Степень выраженности ишемии оценивали по величине минутного объема кровотока (МОК), который определяли с помощью офтальмоплетизмографии. Эналаприлат 0,125 % применяли в виде инстилляций. Активность АПФ в водянистой влаге измеряли спектрофлуорометрическим методом со специфическим субстратом 0,1 мМ Z-Phe-His-Leu. Выраженность гипоксии оценивали по уровню лактата в водянистой влаге, который измеряли ферментативным амперометрическим методом. Уровень АОА определяли путем регистрации кинетики хемилюминесценции в модельной системе «гемоглобин — H_2O_2 — люминол». **Результаты.** Однократная инстилляцией иАПФ в здоровый интактный глаз кролика вызывает уменьшение МОК и активности АПФ в водянистой влаге. При ишемии активность АПФ и уровень лактата в водянистой влаге увеличиваются, в то время как АОА снижается. Инстилляцией иАПФ на фоне ишемии приводит к нормализации МОК, активности АПФ, концентрации лактата и АОА в водянистой влаге. **Заключение.** При инстилляционном способе введения иАПФ способны проникать во внутренние структуры глаза. Инстилляцией иАПФ на фоне ишемии глаза вызывают значительное увеличение глазного кровотока и снижение повышенной при ишемии активности АПФ во внутриглазной жидкости. Противоишемический эффект иАПФ сопровождается антигипоксическим и антиоксидантным действием. Таким образом, иАПФ в виде глазных капель могут найти применение в офтальмологии в качестве противоишемического средства.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; гипоксия; ишемия глаза; водянистая влага; антиоксидантная активность; лактат; офтальмоплетизмография

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Безнос О.В., Григорьев А.В., Биневский П.В., Павленко Т.А. Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде глазных капель при ишемических процессах в глазу. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 118–22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-118-122>

Experimental evidence for the topical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in eye drops for eye ischemia treatment

Natalya B. Chesnokova¹, Olga A. Kost², Olga V. Beznos¹ ✉, Andrey V. Grigoryev¹, Peter V. Binevski², Tatyana A. Pavlenko¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Department of Chemistry, Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia
olval2011@mail.ru

Purpose: to evaluate the topical use effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (iACE) Enalaprilat in eye drops on eye blood flow volume, hypoxia degree, ACE activity, and total antioxidant activity (TAA) in aqueous humor of rabbits with experimental ocular ischemia. **Material and methods.** Transient ocular ischemia in 30 Chinchilla rabbits was induced by subconjunctivally injecting 0.2 ml of 1 % Phenylephrine. Ocular ischemia degree was assessed by the minute volume of blood flow (MBF), determined with the help of ophthalmic plethysmography. 0.125 % Enalaprilat was administered by instillations. ACE activity in aqueous humor was measured using a spectrofluorometric assay with 0.1 mM Z-Phe-His-Leu substrate; the degree of hypoxia was estimated by the level of lactate in aqueous humor, which was determined by the enzymatic amperometric method. TAA was determined by registering chemiluminescence kinetics in the hemoglobin-H₂O₂-luminol model system. **Results.** A single instillation of iACE in the intact rabbit eye caused a decline of MBF value and ACE activity in aqueous humor. In ocular ischemia, ACE activity and the lactate level in aqueous humor are increasing, while TAA is decreasing. Enalaprilat instillation in the eyes with ischemia lead to the normalization of MBF, ACE activity, lactate level and TAA in aqueous humor. **Conclusion.** Topical iACE in eye drops can penetrate eye tissues. Instillations of iACE during ischemia cause a remarkable increase of eye blood flow and reduce ACE activity, which is increased in ischemia. The anti-ischemic effect of iACE is accompanied by antihypoxant and antioxidant effects. Thus, iACE in eye drops can be used in ophthalmology as an anti-ischemic agent.

Keywords: angiotensin-converting enzyme; angiotensin-converting enzyme inhibitors; hypoxia; ocular ischemia; aqueous humor; antioxidant activity; lactate; ophthalmic plethysmography

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Chesnokova N.B., Kost O.A., Beznos O.V., Grigoryev A.V., Binevski P.V., Pavlenko T.A. Experimental evidence for the topical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in eye drops for eye ischemia treatment. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 118-22 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-118-122>

Ишемия тканей глаза является ведущим звеном патогенеза многих заболеваний, таких как ретинопатии различной этиологии, глаукома, травмы глаза, ишемический синдром и др. [1, 2]. Она приводит к тканевой гипоксии, окислительному стрессу и может провоцировать патологическую неоваскуляризацию сетчатки и гибель ганглиозных клеток [3].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важнейшую роль в регуляции кровообращения. Ключевым компонентом РАС является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — Zn-карбоксипептидаза с двумя каталитическими центрами. АПФ катализирует образование вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II) из ангиотензина I (АТ I) и расщепление вазодилататора брадикинина. Сочетание этих факторов приводит в конечном счете к уменьшению интенсивности кровотока [4].

Ингибиторы АПФ (иАПФ) широко используются для лечения артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. В последнее время появляется все больше сведений о функциональном значении локальной РАС в глазу, где ее компоненты синтезируются и работают независимо от циркуляторной РАС [7, 8]. Известно, что инстилляции иАПФ снижают внутриглазное давление (ВГД) [9, 10]. Это означает, что они способны проникать в ткани глаза не только из кровотока, но и с поверхности глаза,

проходя через конъюнктиву, склеру и роговицу. Ранее нами было показано, что иАПФ в виде глазных капель уменьшают воспаление и ускоряют восстановление кровообращения в зоне послеожоговой ишемии при щелочном ожоге глаза [11].

ЦЕЛЬ работы — оценить влияние иАПФ в виде глазных капель на интенсивность кровотока в глазу, выраженность ишемии и тканевой гипоксии, активность АПФ и антиоксидантный потенциал водянистой влаги на модели транзиторной ишемии глаза у кроликов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 кроликах породы шиншилла, самцах массой 2,0–2,5 кг. Животные содержались в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и корму. Все эксперименты проводились согласно положениям об использовании животных в офтальмологических исследованиях ARVO.

Транзиторную ишемию глаза индуцировали путем субконъюнктивального введения 0,2 мл фенилэфрина 1 % (мезатон, ОАО «Дальхимфарм», Россия) под местной анестезией оксибупрокаинном 0,4 % (инокаин, Sentiss Pharma, Индия) [12].

Во всех экспериментах ишемию вызывали в обоих глазах, иАПФ закапывали в один глаз, парный служил контро-

лем (инстилляцией буферного раствора). В проведенных нами ранее исследованиях наиболее выраженный противоишемический эффект наблюдался после двукратной инстилляцией иАПФ: сразу после индукции ишемии и через 15 мин. Данный режим был использован и в настоящем эксперименте.

Для количественной оценки выраженности ишемии использовали офтальмоплетизмограф ОП-А (СКТБ «Оптимед», Россия). Метод офтальмоплетизмографии (ОПГ) основан на регистрации пульсовых колебаний объема глазного яблока в течение сердечного цикла, возникающих как следствие пульсации внутриглазных сосудов. Колебания регистрировали с помощью датчиков, установленных на роговице глаза. Датчики фиксировали на роговице обоих глаз, и запись вели одновременно. Перед измерением однократно вводили ветранквил 1 % (Ceva Sante Animale, France) 0,09 мл/кг, внутримышечно. Введение седативного препарата обеспечивает стабильные значения частоты пульса и артериального давления, а низкая подвижность животного позволяла проводить ОПГ в течение 3 ч. После завершения сеанса плетизмографии глаза обрабатывали антибиотиком.

Основной показатель ОПГ, используемый в исследовании, — минутный объем кровотока (МОК) — суммарная величина объема крови, протекающей во время сердечного цикла через системы цилиарных и ретинальных сосудов за минуту.

В качестве ингибитора АПФ использовали эналаприлат 0,125 % (энап, KRKA, Slovenia), который закапывали по 40 мкл в глаз. В качестве плацебо использовали физиологический раствор, pH которого доводили до $7,0 \pm 0,1$.

Водянистую влагу забирали путем парацентеза под местной анестезией оксибупрокаином 0,4 % (инокаин, Sentiss Pharma, India).

Степень гипоксии оценивали по уровню лактата в водянистой влаге, который определяли ферментативным амперометрическим методом на анализаторе Biosen (EKF, Германия). Общую антиоксидантную активность (АОА) в водянистой влаге измеряли хемилюминесцентным методом с использованием модельной системы «гемоглобин — H_2O_2 — люминол» [13] с регистрацией на хемилюминометре

Lum-1200 (ООО «ДИСофт», Россия). В качестве стандарта для построения калибровочной кривой использовали тролокс (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-carboxylic acid, Sigma-Aldrich, США), АОА выражали в мкМ тролокса.

Активность АПФ в водянистой влаге определяли спектрофлуориметрическим методом со специфическим субстратом Z-Phe-His-Leu (Bachem, Швейцария) [14] с регистрацией на многофункциональном фотометре для микропланшетов Infinite M-200 (Tecan, Австрия).

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, входящих в стандартный комплект Microsoft Office, а также статистического пакета Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Все данные представлены в виде $M \pm m$. При сравнении экспериментальных групп использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Однократная субконъюнктивная инъекция фенилэфрина 1 % вызывала снижение МОК. Минимальное значение отмечалось через 90 мин (рис. 1, А), после чего МОК в глазу с ишемией вновь увеличивался, но спустя 3 ч еще не достигал уровня контрольного глаза.

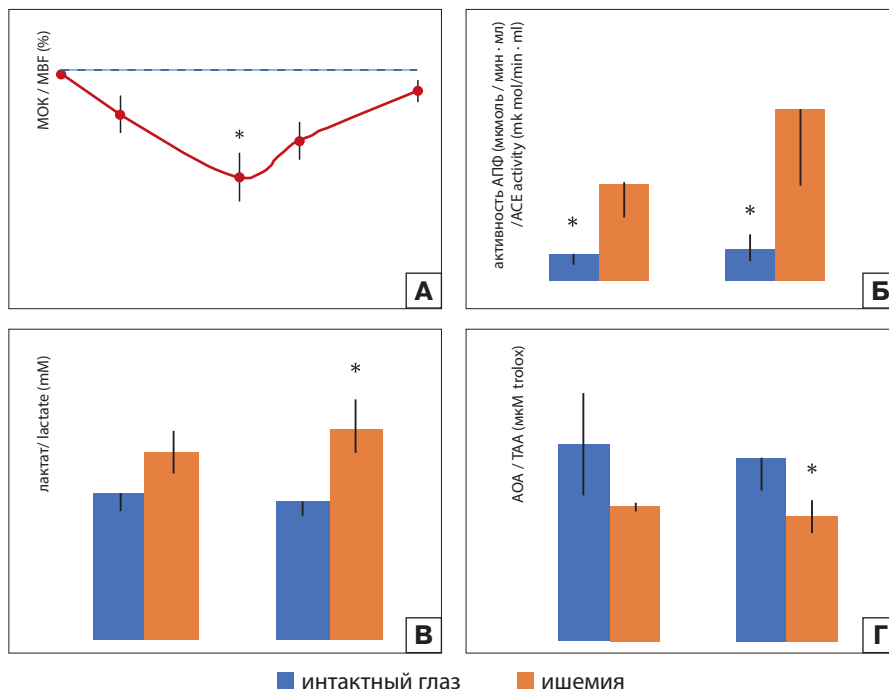
Анализ водянистой влаги, взятой спустя 2 и 3 ч после индукции ишемии, показал, что транзиторная ишемия глаза сопровождается значительным увеличением активности АПФ и концентрации лактата и одновременным снижением АОА (рис. 1, Б—Г).

Инстилляцией иАПФ в интактный глаз кролика вызывала значительное, статистически достоверное ($p < 0,01$) увеличение МОК по сравнению с парным глазом, в который закапывали плацебо (рис. 2, А). Активность АПФ в водянистой влаге, взятой через 3 ч после инстилляцией, оказалась в 4,6 раза ниже, чем в контрольном глазу ($p < 0,01$) (рис. 2, Б).

В эксперименте, в котором изучалось влияние инстилляцией эналаприлата на развитие ишемии глаза, ишемию индуцировали в обоих глазах кролика. В один глаз закапывали эналаприлат 1,25 %, а парный служил контролем. На фоне

Рис. 1. Динамика показателей, характеризующих развитие ишемии, в водянистой влаге кролика через 120 и 180 мин после индукции транзиторной ишемии глаза: МОК (А), концентрация АПФ (Б), концентрация лактата (В), АОА (Г). Здесь и на рисунках 2 и 3: МОК — минутный объем кровотока, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АОА — антиоксидантная активность. * — $p < 0,01$

Fig. 1. Dynamics of some parameters indicating ischemia in the rabbit eye 120 and 180 minutes after the induction of transitory ocular ischemia: MBF (A), ACE concentration (B), lactate concentration (B) and TAA (Г) in aqueous humor. In A red curve — ischemic eye, blue curve — intact eye. Red bars — ischemic eye, blue bars — intact eye. * — $p < 0.01$. Here and in figures 2 and 3: MBF — minute blood flow, ACE — angiotensin-converting enzyme, TAA — total antioxidant activity; whiskers — SEM



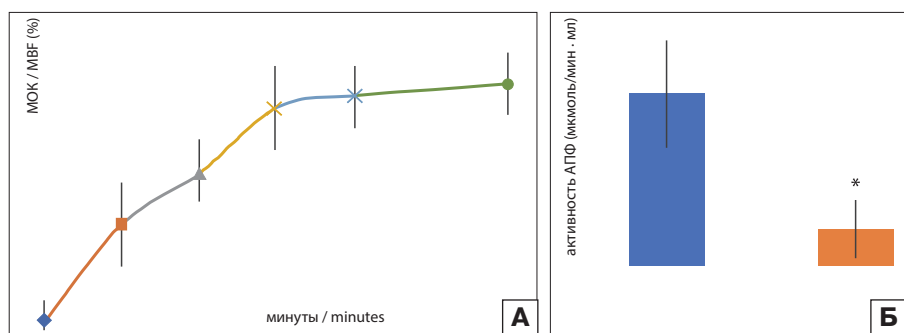


Рис. 2. Влияние однократной инстилляцией 1,25 % эналаприлата в глаз здорового кролика на МОК (А) и активность АПФ в водянистой влаге (Б). * — $p < 0,05$

Fig. 2. Effect of the single instillation of 0,04 ml of 1,25 % Enalaprilat on the ocular minute blood flow (A) and on the ACE activity (B) in the aqueous humor of healthy rabbit. * — $p < 0.05$

инстилляций эналаприлата МОК снижался значительно меньше, чем в контрольном глазу ($p < 0,01$ через 120 мин) (рис. 3, А). Активность АПФ в водянистой влаге снижалась более чем на 3 ч ($p < 0,01$), а повышения концентрации лактата и снижение АОА не наблюдались (рис. 3, Б—Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ренин-ангиотензиновая система является одной из ключевых протеолитических систем, контролирующей широкий спектр физиологических процессов, в том числе регуляцию кровообращения. Согласно современным представлениям, в организме функционирует не только системная РАС, но и локальные тканевые РАС [15, 16].

В глазу обнаружено много компонентов РАС [17, 18], что предполагает активную работу этой системы в данном органе как в норме, так и при патологии. Ее ключевой фермент АПФ был найден в слезе, сетчатке, цилиарном теле, водянистой влаге, радужке, хориоиде, конъюнктиве и склере [8]. Установлена связь локальной РАС глаза со многими заболеваниями [18, 19]. Ингибиторы АПФ могут стать перспективными лекарственными средствами для лечения заболеваний глаз.

При системном применении иАПФ должны преодолеть гематофтальмический барьер, поэтому проникают в глаз в низкой концентрации. При заболеваниях глаз предпочтительно их местное применение, что позволит избежать системных побочных эффектов и достичь необходимой концентрации в тканях глаза. Мы показали эффективность применения иАПФ

в виде глазных капель при экспериментальном щелочном ожоге роговицы [20]. На модели сочетанного щелочного ожога роговицы и конъюнктивы инстилляцией иАПФ также значительно ускорили восстановление кровообращения в зоне послеожоговой ишемии конъюнктивы [11].

Показано, что ишемия сетчатки у мышей, индуцированная повышением ВГД, приводила к усилению продукции активных форм кислорода и появлению многочисленных клеток, несущих рецепторы АТ I. Предварительное введение иАПФ препятствовало усилению окислительного стресса, блокировало стимуляцию экспрессии рецепторов АТ I и уменьшало повреждение сетчатки, вызванное ишемией [21].

В основе модели ишемии, используемой в нашей лаборатории, лежит спазм кровеносных сосудов, вызванный субконъюнктивальным введением фенилэфрина. Уменьшение МОК продолжается не менее 2 ч и сопровождается значительным повышением активности АПФ в водянистой влаге, что в свою очередь приводит к увеличению активности мощного вазоконстриктора АТ II. Ишемия вызывает рост концентрации лактата в водянистой влаге, что свидетельствует о развитии гипоксии, и уменьшение общей АОА вследствие активации свободнорадикальных процессов и активного расходования антиоксидантов. После инстилляций иАПФ на фоне ишемии мы не наблюдали повышения активности АПФ. Этот эффект подкреплялся антигипоксическим действием (что доказывает отсутствие повышения концентрации лактата) и подавлением окислительного стресса (отсутствие снижения АОА).

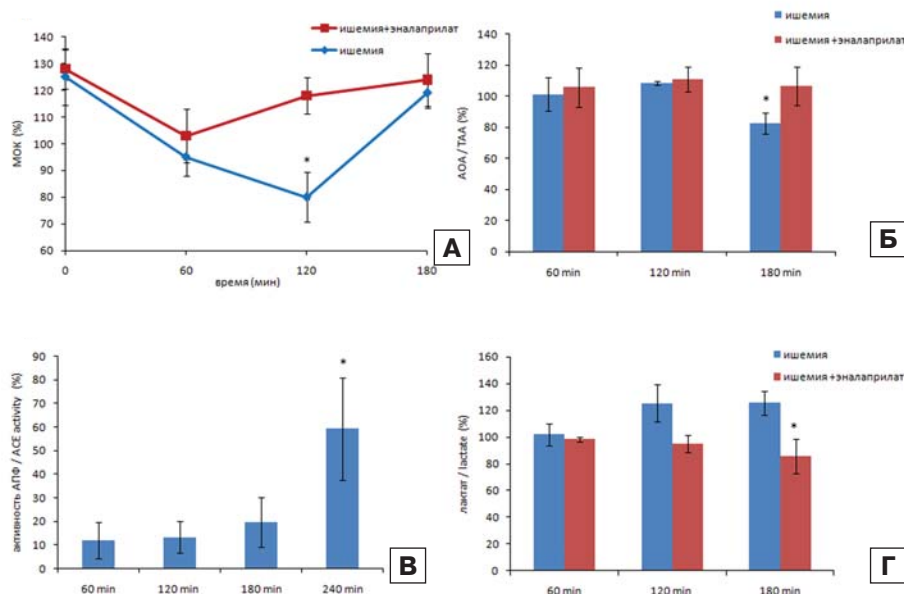


Рис. 3. Влияние инстилляций 1,25 % эналаприлата на фоне экспериментальной ишемии глаза на МОК (А), АОА (Б), активность АПФ (В), концентрацию лактата (Г) в водянистой влаге. * — $p < 0,01$

Fig. 3. Effect of the instillation of 0,04 ml of 1.25 % Enalaprilat to the rabbit eye with experimental ischemia on the minute blood flow (A), total antioxidant activity (Б), ACE activity (В), lactate concentration (Г) in the aqueous humor. In A): blue curve — ischemic eye, red curve — ischemic eye after enalaprilat instillation. In Б) and Г): blue bars — ischemic eye, red bars — ischemic eye after Enalaprilat instillation. * — $p < 0.01$

Давно известно, что иАПФ способны снижать ВГД [9, 10]. Этот факт вкпе с представленными данными об антиишемическом действии эналаприлата свидетельствует о том, что иАПФ, применяемые в виде глазных капель, способны проникать во внутренние структуры глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инстиляция иАПФ на фоне ишемии глаза вызывают значительное усиление глазного кровотока и снижение повышенной в результате ишемии активности АПФ во внутриглазной жидкости. Противоишемический эффект иАПФ сопровождается антигипоксическим и антиоксидантным действием. При инстиляционном способе введения иАПФ способны проникать во внутренние структуры глаза. Таким образом, иАПФ в виде глазных капель могут найти применение в офтальмологии в качестве противоишемических лекарственных средств.

Литература/References

- Rivera J.C., Dabouz R., Noueihed B., et al. Ischemic retinopathies: oxidative stress and inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 3940241. doi: 10.1155/2017/3940241
- Terelak-Borys B., Skonieczna K., Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome - a systematic review. *Med. Sci. Monit.* 2012; 18 (8): RA138-44. doi: 10.12659/msm.883260
- Aouiss A., Idrissi A.D., Kabine M., Zaid Y. Update of inflammatory proliferative retinopathy: Ischemia, hypoxia and angiogenesis. *Curr. Res. Transl. Med.* 2019; 67 (2): 62–71. doi:10.1016/j.retram.2019.01.0
- Sturrock E.D., Anthony S., Danilov S.M. Peptidyl-dipeptidase A/angiotensin I-converting enzyme. In: Rawlings N.D., Salvesen G., eds. *Handbook of Proteolytic Enzymes*, 3rd ed. Oxford: Academic Press; 2012.
- Jobs A., Abidin A., de Waha-Thiele S., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in hemodynamic congestion: a meta-analysis of early studies. *Clin. Res. Cardiol.* 2019; 108 (11): 1240–8. doi: 10.1007/s00392-019-01456-4
- Dézi C.A., Szentes V. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on prothrombotic processes and myocardial infarction risk. *Amer. J. Cardiovasc. Drugs.* 2016; 16 (6): 399–406. doi: 10.1007/s40256-016-0185-0
- Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system - Focus on eye. *The Open Ophthalmol. J.* 2017; 11: 122–42. doi: 10.2174/1874364101711010122
- White A.J.R., Cheruvu S.C., Sarris M. et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (1): 59–66. doi: 10.1177/1470320314549791
- Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Никольская И.И. и др. Влияние местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на внутриглазное давление, гидродинамику глаза и активность ангиотензинпревращающего фермента в слезе и водянистой влаге (экспериментальное исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2009; 2 (1): 42–9. [Chesnokova N.B., Kost O.A., Nikolskaya I.I., et al. The impact of topical application of angiotensin-converting enzyme inhibitors on intraocular pressure, eye hydrodynamics and the activity of angiotensin-converting enzyme in the tear and aqueous humor. An experimental study. *Russian ophthalmological journal.* 2009; 2 (1): 42–9 (in Russian)].
- Shah G.B., Sharma S., Mehta A.A., Goyal R.K. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36 (2): 169–75.
- Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Никольская И.И. и др. Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения ишемии тканей глаза на модели постожоговой ишемии конъюнктивы. *Вестник офтальмологии.* 2008; 124 (4): 28–31. [Chesnokova N.B., Kost O.A., Nikolskaya I.I., et al. Experimental rationale for local use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of ocular tissue ischemia on a model of postburn conjunctival ischemia. *Vestnik Oftal'mologii.* 2008; 124 (4): 28–31 (in Russian)].
- Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Мустафаева К.Н. Способ моделирования ишемии глаза. Патент РФ № 2620014; 2017. [Chesnokova N.B., Grigoryev A.V., Mustafayeva K.N. The way of eye ischemia modelling. Patent RF № 2620014; 2017 (in Russian)].
- Гулидова О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И., Чеснокова Н.Б. Изменение антиоксидантной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз. *Бюлл. экспер. биол. мед.* 1999; 128 (11): 571–4. [Gulidova O.V., Lubitsky O.B., Klebanov G.I., Chesnokova N.B. Changes of tears antioxidant activity in experimental eye burns. *Bulleten' Experimental'noy Biologii i Mediciny.* 1999; 128 (11): 571–4 (in Russian)]. doi:10.1007/bf02433426
- Piquilloud T., Reinharz A., Roth M. Studies on the angiotensin converting enzyme with different substrates. *Biochim. Biophys. Acta.* 1970; 206 (1): 136–42.
- Ehlers M.R., Riordan J.F. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. *Biochemistry.* 1989; 28 (13): 5311–8.
- Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (3): 747–803. doi:10.1152/physrev.00036.2005
- Igić R. Four decades of ocular renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems (1977–2017). *Exp. Eye Res.* 2018; 166: 74–83. doi: 10.1016/j.exer.2017.05.007
- Choudhary R., Singh M., Kapoor M.S., Singh A., Bodakhe S.H. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J. Curr. Ophthalmol.* 2016; 29 (1): 7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009
- Giese M.J., Speth R.C. The ocular renin-angiotensin system: a therapeutic target for the treatment of ocular disease. *Pharmacol. Ther.* 2014; 142 (1): 11–32. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.002
- Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Никольская И.И. и др. Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении воспалительных процессов в глазу. *Вестник офтальмологии.* 2008; 124 (2): 16–9. [Chesnokova N.B., Kost O.A., Nikolskaya I.I., et al. Experimental rationale for local use of angiotensin-converting enzyme in the treatment of inflammatory processes in the eye. *Vestnik Oftal'mologii.* 2008; 124 (2): 16–19 (in Russian)].
- Fukuda D., Enomoto S., Nagai R., Sata M. Inhibition of rennin-angiotensin system attenuates periaortic inflammation and reduces atherosclerotic lesion formation. *Biomed. Pharmacother.* 2009; 63 (10): 754–61. doi: 10.1016/j.biopha.2009.02.006

Вклад авторов в работу: Н.Б. Чеснокова — концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование; О.А. Кост — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; О.В. Безнос — проведение исследований, статистическая обработка данных, написание текста, подготовка иллюстраций; А.В. Григорьев, П.В. Бинеvский, Т.А. Павленко — проведение исследований.

Authors' contribution: N.B. Chesnokova — concept and design of the research, article writing and editing; O.A. Kost — concept and design of the research, article editing; O.V. Beznos — data collection and processing, writing of the article, preparation of illustrations; A.V. Grigoryev, P.V. Binevski, T.A. Pavlenko — data collection and processing.

Поступила: 07.09.2021. Переработана: 30.09.2021. Принята к печати: 06.10.2021

Originally received: 07.09.2021. Final revision: 30.09.2021. Accepted: 06.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии

Андрей Владимирович Григорьев — канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

Ольга Алексеевна Кост — канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник кафедры химической энзимологии

Петр Витальевич Бинеvский — канд. хим. наук, старший научный сотрудник кафедры химической энзимологии

Для контактов: Ольга Валерьевна Безнос, olval2011@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogrozskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, chief specialist, department of pathophysiology and biochemistry

Olga V. Beznos — researcher, department of pathophysiology and biochemistry

Andrey V. Grigoryev — Cand. of Med. Sci., head of clinical diagnostic laboratory

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry

Department of Chemistry, Moscow State University, GSP-1, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Olga A. Kost — Cand. of Chem. Sci., leading researcher, department of chemical enzymology

Peter V. Binevski — Cand. of Chem. Sci., senior researcher, department of chemical enzymology

Contact information: Olga V. Beznos, olval2011@mail.ru