

Дискуссионные вопросы патогенетического лечения туберкулезных увеитов

Т.Е. Александрова¹, Н.С. Ходжаев²

¹ ФГБУ «Туберкулезный санаторий "Выборг-3"» Минздрава России, Выборг

² ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

В статье обсуждаются перспективные подходы к патогенетическому лечению увеитов туберкулезной этиологии с позиций концепции свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты. Представлен обзор лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время, а также перспективных молекул, обладающих оксидантной и антиоксидантной активностью, изученных в эксперименте.

Ключевые слова: туберкулезный увеит, микобактерия туберкулеза, окислительный стресс, воспаление, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 3: 75–79

Туберкулезный увеит — это гранулематозное воспаление в различных отделах увеального тракта, вызванное гематогенным заносом возбудителя, с рецидивирующим или вялотекущим течением и с вторичным поражением других оболочек. Начинается с бугорковых казеозно-некротических очагов в сосудистой оболочке, которые в дальнейшем частично или полностью инкапсулируются с сохранением в них персистирующих микобактерий туберкулеза. Под влиянием различных провоцирующих факторов инкапсулированные очаги проявляются клинически выраженным увеитом. Лечение туберкулезного увеита комплексное. Длительная этиотропная противотуберкулезная химиотерапия является основополагающей. Вместе с тем сложный патогенез заболевания обуславливает необходимость применения разнообразной патогенетической терапии. В современной медицинской практике используются лечебные подходы, основанные на биологической концепции свободнорадикального окисления липидов активными формами кислорода [1–4]. Эти молекулы путем химических превращений способны повреждать ядерную и митохондриальную ДНК [4–7], белки дыхательной электрон-транспортной цепи митохондрий [8–10], стимулировать апоптоз, изменять структуру ли-

пидного и белкового компонентов клеточных мембран [11], а также влиять на клеточное деление [12].

Установлена важная роль активных форм кислорода в патогенезе туберкулеза любой локализации. Определены активированные кислородные метаболиты, обуславливающие бактерицидную функцию организма хозяина при туберкулезе: O_2^- , 1O_2 , H_2O_2 , HO , OCl^- , RO_2 , NO [13]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что активные формы азота более эффективно угнетают жизнеспособность микобактерий, чем активные формы кислорода (O_2^- , H_2O_2). Было подтверждено в эксперименте: инкубация чувствительного лабораторного штамма H37Rv и дикого, резистентного к изониазиду и рифампицину штамма *M. Tuberculosis* (МБТ) в атмосфере с оксидом азота (NO) в течение 24 часов приводит к гибели 80 % бактерий, в течение 48 часов — к 100 %, при этом токсический эффект NO одинаково проявлялся в отношении как чувствительных, так и устойчивых к лекарствам микобактерий. Предполагается, что в отношении МБТ цитотоксический эффект оксида азота связан с нитрозилированием железосерных групп в клеточных ферментах, включая Fe-СОД. Микобактерия туберкулеза синтезирует две изоформы супероксиддисмутазы (СОД): Fe-СОД и Zn-СОД — и экспортирует их на периферию клеточной стенки

для защиты от токсического действия фагоцитов. На сегодня механизм действия изоформ СОД по защите микобактерии не выяснен. Предполагается, что за единую систему ответа микобактерии на окислительный стресс отвечает ген *oxyR*-регулон. Возможно участие этого гена в развитии лекарственной устойчивости к изониазиду — основному этиотропному препарату в химиотерапии туберкулеза. Установлено, что, попадая в бактерии, изониазид должен пройти стадию окисления с участием молекулярного кислорода, эта реакция катализируется пероксидазами. В активном окисленном состоянии изониазид ингибирует активность ферментов, отвечающих за синтез главного компонента клеточной стенки микобактерии — миколовой кислоты. Можно полагать, что этим обусловлен предел эффективности этиотропной химиотерапии туберкулеза любой локализации. В целом итоги исследований, выполненных на экспериментальном и клиническом материале, свидетельствуют о том, что исход взаимодействия между фагоцитом и возбудителем туберкулеза зависит от функционального состояния макрофага и биологических свойств микобактерии. Попадая в фагосому, МБТ активирует механизмы, направленные на выживание возбудителя внутри фагосомы: блокирует созревание фагосомы, предупреждая тем самым закисление ее содержимого, являющегося губительным для МБТ [14, 15]. Возбудитель переходит в персистирующее состояние, временно утрачивает вирулентность и контагиозность. Кроме того, клеточная стенка МБТ содержит много SH-групп, что делает ее устойчивой к перекисному окислению липидов (ПОЛ), поэтому преодолеть столь изощренную систему защиты с помощью активированных кислородных метаболитов макрофагам часто не удается. Поэтому с клинико-морфологических позиций при туберкулезе имеет место проблема незавершенного фагоцитоза. Установлены механизмы патогенеза прогрессирующего туберкулеза: некроз и апоптоз, происходящие параллельно. На сегодня общепринятая точка зрения: апоптоз инфицированных микобактериями макрофагов приводит к гибели возбудителя (инволютивное течение), в то время как в результате некроза в среду (ткани пораженного органа) выбрасываются живые микобактерии, способные заражать окружающие клетки, что приводит к диссеминации инфекции [14].

В работе отечественных исследователей с клинико-лабораторных позиций изучали прооксидантный статус организма при разных вариантах течения туберкулеза [16]. Обследовали 2 группы больных активным туберкулезом легких: с остро прогрессирующим и с инфильтративным — благоприятным течением. Выявлено, что при обоих вариантах течения туберкулеза в мононуклеарах и нейтрофилах периферической крови возрастали показатели антиоксидантной защиты в виде СОД и каталазы, а также повышалось содержание NO и активированных кис-

лородных метаболитов. Собственно бактерицидную защиту обеспечивают циркулирующие нейтрофилы и мононуклеары периферической крови, в которых резко нарастает продукция активных форм кислорода и NO при встрече со специфическим объектом фагоцитоза. Вместе с тем установлено, что при остро прогрессирующем течении специфического воспаления перманентное напряжение мононуклеаров и нейтрофилов истощает их функциональные резервы, и ответ клеток на встречу со специфическим возбудителем оказывается сниженным. Появляется дисбаланс между генерацией активных форм кислорода и уровнем антиоксидантной защиты. Воздействию активированных кислородных метаболитов начинают подвергаться клетки организма хозяина. Таким образом, как благоприятное течение с клиническим излечением, так и остро прогрессирующее течение заболевания имеют в патогенезе окислительный стресс и снижение антиоксидантной защиты. Полученные результаты изучения тонких механизмов патогенеза туберкулезного воспаления можно экстраполировать на патоморфологический процесс в увеальном тракте и рассматривать как основание для практических рекомендаций, направленных на повышение эффективности лечения туберкулезного поражения [14]. Наряду с этиотропной химиотерапией необходима патогенетическая терапия в активной фазе воспаления. Последняя может быть определена как направленное воздействие активными формами кислорода или азота на МБТ путем использования лекарственных форм этих реагентов.

Туберкулезное воспаление неизбежно переходит в инволютивную стадию рубцевания (дегенеративный исход) с образованием обширных дистрофических изменений в тканях вокруг воспалительного очага. К настоящему времени накоплены факты, свидетельствующие о том, что при любом патологическом процессе дегенеративно-дистрофические изменения в тканях, органах и организме в целом сопровождаются окислительным стрессом [10, 17–22]. Последний принято рассматривать как результат нарушения баланса между продукцией оксидантов и активностью системы антиоксидантной защиты [18, 23, 24]. Недостаток низкомолекулярных антиоксидантов, таких как аскорбат, β -каротин, α -токоферол, способствует усилению свободнорадикального окисления [25]. Однако практически не известно, как изменяется содержание этих соединений в организме с течением времени, тем более что эти вещества являются нутриентами, т. е. поступают в организм извне, и их содержание легко может быть поэтому восполнено, но это все-таки не останавливает атрофию тканей.

Выявлена прямая зависимость между уровнем генерации активированных кислородных метаболитов и интенсивностью метаболизма ткани (тканевым дыханием) [26]. В тканях с интенсивным метаболизмом чрезмерное образование активных

форм кислорода приводит к развитию окислительного стресса, что характерно для ряда патологических состояний [27]. В этой связи обращает на себя внимание работа отечественных авторов [28], где на основании экспериментальных и клинических исследований глаукома рассматривается как частный дистрофический процесс в тканях глаза, фактором патогенеза которого является окислительный стресс и истощение антиоксидантной защиты. Поэтому становится очевидной целесообразность применения лекарственных препаратов антиоксидантного действия при дегенеративно-дистрофических исходах туберкулезных увеитов. Последнее обстоятельство наиболее актуально для хориоретинитов, так как эти поражения влекут утрату рецептивных полей сетчатки.

Сегодня перечень препаратов-антиоксидантов, используемых в клинической практике, достаточно ограничен. Клиническая классификация этих препаратов пока не разработана, но с практической точки зрения принято разделять их по механизму действия [29]. Выделяют следующие группы.

1. Препараты, предотвращающие образование или непосредственно взаимодействующие с активными метаболитами кислорода, тем самым ингибирующие начальные этапы ПОЛ (СОД, убихинон, унитиол, витамины А, С, Е).

2. Препараты, взаимодействующие с гидроперекисями липидов и ингибирующие конечные этапы ПОЛ (убихинон, унитиол, эмоксипин, витамины А, С, Е).

3. Препараты, способствующие синтезу и образованию эндогенных антиоксидантов (селен).

Наибольшее распространение в России и за рубежом получил витамин Е (токоферола ацетат) и витамин С (аскорбиновая кислота).

Из ферментных антиоксидантов разработаны и применяются препараты на основе СОД. Благодаря способности фермента эффективно снижать уровень супероксид-анион-радикала и предотвращать образование других, более реакционно способных метаболитов кислорода (гидроксильного радикала и синглетного кислорода), этому антиоксиданту принадлежит ключевая роль среди ферментных аналогов. Также СОД предотвращает накопление нейтрофилов в очаге воспаления и секрецию ими лизосомальных ферментов, разрушающих собственные ткани организма, а также снижает инактивацию NO. Есть мнение о перспективности использования лекарственных препаратов на основе СОД в качестве противовоспалительного средства, поскольку, за счет химических свойств молекулы СОД, у них есть преимущества перед неферментными антиоксидантами [29]. В клинической практике применяется отечественный препарат Эрисод в виде глазных капель. Последний хорошо проникает в ткани, депонируется в сетчатке и сосудистой оболочке и медленно выводится из глаза [30]. Эрисод выпускается в виде лиофили-

зированного порошка по 400 000 ЕД и 1 600 000 ЕД в ампулах и флаконах. Для приготовления глазных капель содержимое ампулы или флакона разводят в 2 мл физиологического раствора *ex tempore*.

Относительно недавно внимание офтальмологов привлек отечественный биоантиоксидант Гистохром. Препарат получен в Тихоокеанском институте биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН и представляет собой водный раствор эхинохрома — хиноидного пигмента морских беспозвоночных, относящихся. Механизм действия не до конца ясен, но установлено, что эхинохром (2, 3, 5, 6, 8-пентагидроксиэтил-1, 4-нафтохинон) связывает свободные радикалы и выступает как хелатор катионов Fe^{2+} . Опосредованно ингибирует неферментное перекисное окисление мембранных липидов клеток, происходящее в зоне ишемического или воспалительного повреждения ткани. Гистохром разрешен для субконъюнктивальных и парабульбарных инъекций. Выпускается в виде 0,02 % раствора в ампулах по 1 мл. В отечественной практике препарат использовали комплексно в сочетании с операциями на стекловидном теле у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией и рецидивирующим гемофтальмом [31]. Авторы публикаций констатировали нейропротекторное, геморезорбционное, дезагрегационное и опосредованное гемостатическое действие препарата.

Одним из важных механизмов антиоксидантного действия соединений неферментной природы является их способность взаимодействовать со свободными радикалами кислорода. Так, в качестве блокаторов, способных ингибировать синглетный кислород, выступают жирорастворимые витамины группы А (каротиноиды). Эффективный блокатор синглетного кислорода — β -каротин. При взаимодействии с β -каротиноидами синглетный кислород переходит в триплетное состояние. Одна молекула β -каротина способна инактивировать около 1 000 молекул 1O_2 [32–34]. Кроме каротиноидов, к числу блокаторов синглетного кислорода относятся токоферолы и гистидин, аскорбиновая и мочевиная кислоты, таурин. Последний непосредственно реагирует с активными формами кислорода, образуя менее реакционно способные соединения и защищая тем самым клетки от повреждения [35, 36].

В эксперименте на модели ишемического поражения сетчатки было показано ингибирующее влияние α -липоевой кислоты на NO-синтазу, регуляцию митохондриального окисления в нейронах под влиянием этого реагента, что выражалось в виде усиления амплитуды а- и b-волны на ретинограмме [37]. По мнению автора публикации, α -липоевая кислота обладает нейропротекторным эффектом и является перспективным лекарственным препаратом антиоксидантного действия.

Другой подход к воздействию на окислительный стресс при острой и хронической патологии глаз

предполагает направленную регуляцию метаболизма оксида азота NO путем введения доноров NO или ингибиторов NO — синтетаз [38]. По мнению авторов, в качестве этих реагентов могут быть использованы: L-аргинин, нитропруссид натрия, нитроглицерин, никотиновая кислота, СОД, кортикостероиды.

Среди лекарственных средств, которые могут обладать антиоксидантными свойствами, представляют интерес нейропептиды. В эксперименте показано модулирующее влияние дельта-сониндуцирующего пептида на активность пероксидаз [10]. Антиоксидантная активность установлена у мелатонина — нейrogормона эпифиза [39, 40].

В настоящее время привлекают внимание антирадикальные свойства эндогенного пептида карнозина, который способен воздействовать на разные стадии свободнорадикального и перекисного окисления и нейтрализовать практически все основные активные формы кислорода. Это важно для тканей, которые бедны СОД, аскорбатом и α -токоферолом, но для которых существует повышенная опасность окислительного стресса (нервные клетки, мышечная ткань), где именно карнозин способен обеспечить полноценную защиту от свободнорадикального окисления. Карнозин связывает пероксильный и гидроксильный радикалы, предохраняя от окисления липиды, белки мембран и ядерную ДНК [41].

В экспериментальных моделях показано, что ДНК митохондрий, выделенных из тканей женских особей, в меньшей степени, чем с ДНК мужских особей, подвержена окислительным повреждениям [42], что связывают с антиоксидантным действием эстрогенов, индуцирующих активность Mn-СОД и глутатион-пероксидазы [27, 43].

Современная экспериментальная и клиническая практика показывает, что имеющиеся препараты более или менее эффективно влияют на отдельные звенья свободнорадикального окисления и должны применяться в комплексной терапии. На основе изученных патогенетических механизмов туберкулеза представляется актуальным применение в комплексном лечении туберкулезных увеитов в активной фазе воспаления окислителей — активных форм кислорода или азота путем их адресного воздействия на возбудителя на фоне этиотропной химиотерапии. По-видимому, эти лечебные мероприятия правомерно рассматривать и как предотвращение рецидивов. По достижении клинического излечения целесообразно применение антиоксидантных препаратов для сведения к минимуму процессов рубцевания и заживления с минимальными дегенеративными изменениями.

Литература/References

1. Hauptman N., Grimsby J., Shin J.C., Cadenas E. The metabolism of tyramine by monoamine oxidase A/B causes oxidative damage to mitochondrial DNA. Arch. Biochem. Biophys. 1996; 335: 295–304.
2. Скулачев В.П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы:

биохимическое обоснование концепции Вейсмана. Биохимия. 1997; 62(11): 1369–99.

Skulachov V.P. Aging body — a special biological function, and not the result of failure of complex living system: a biochemical study of the Weismann concept. Biokhimiya. 1997; 62(11): 1369–99 (In Russian).

3. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and biology of aging. Nature. 2000; 408(9): 239–47.
4. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. Санкт-Петербург: Медицинская пресса; 2006. Dubinina E.E. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical aspects. S.-Petersburg: Medical press; 2006 (In Russian).
5. Sohal R.S. Hydrogen peroxide production by mitochondria may be a biomarker of aging. Mech. Aging Dev. 1991; 60: 189–98.
6. Sohal R.S., Dubey A. Mitochondrial oxidative damage, hydrogen peroxide release, and aging. Free Rad. Biol. Med. 1994; 16: 621–6.
7. Richter C., Park J.W., Ames B.N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1998; 85: 6465–7.
8. Thang Y., Marciat O., Giulivi C., et al. The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. J. Biol. Chem. 1990; 265: 16330–6.
9. Cadenas E., Davies K.J.A. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging. Free Rad. Biol. Med. 2000; 29 (3–4): 222–30.
10. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. Санкт-Петербург: Наука; 2003. Khavinson V.H., Barinov V.A., Arutjunjan A.V., Malinin V.V. Free-radical oxidation and aging. S.-Petersburg: Science; 2003 (In Russian).
11. Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science. 1995; 267: 1456–62.
12. Cross A.R., Jones O.T. Enzymatic mechanisms of superoxide production. Biochem. Biophys. Acta. 1991; 1057: 281.
13. Краснов В.А., Зенков Н.А., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005; 9: 9–17. Krasnov V.A., Zenkov N.A., Kolpakov A.R., Men'shnikova E.B. Activated oxygen metabolites in tuberculosis. Problemy tuberkuljoza i boleznej ljogkikh. 2005; 9: 9–17 (In Russian).
14. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2009; 11: 3–8. Erokhin V.V. On some mechanisms of the pathogenesis of tuberculosis. Tuberkuljoz i bolezni ljogkikh. 2009; 11: 3–8 (In Russian).
15. Clark R.A. The human neutrophil respiratory burst oxidase. J. Infect. Dis. 1990; 161: 1140.
16. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Серебряная Б.А. Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующих остро прогрессирующему течению туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006; 8: 53–7. Kaminskaja G.O., Abdullaev R.Ju., Serebrjanaja B.A. Qualitative assessment of metabolic changes that accompany acutely progressive pulmonary tuberculosis. Problemy tuberkuljoza i boleznej ljogkikh. 2006; 8: 53–7 (In Russian).
17. Harman D. Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry. J. Geront. 1956; 11: 298–300.
18. Davies K.J.A. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. Biochem. Soc. Symp. 1995; 61: 1–31.
19. Kachiwata S.J., Harris S.E., Wright A.F., et al. Genetic influences on oxidative stress and their association with normal cognitive aging. Neurosci. Lett. 2005; 386: 116–20.
20. Stojan G.M., Atanasiu V., Virgolici B. The oxidative hypothesis of senescence. J. Postgrad. Med. 2007; 53: 207–13.
21. Valko M., Leibfriz D., Moncol D., et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2007; 39: 44–84.

22. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., и др.* Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Изд-во «Арта»; 2008.
Men'shnikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. et al. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Arta; 2008 (In Russian).
23. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН. 1998; 7:43–50.
Vladimirov Ju.A. Free radicals and antioxidants. Vestnik RAMN. 1998; 7: 43-50 (In Russian).
24. *Dröge W.* Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002; 82(1): 47–95.
25. *Ames B.N.* Supplements and tuning up metabolism. *J. Nutr.* 2004; 134: 31645–85.
26. *Vercellotti G.M.* A balanced budget-evaluating the iron economy. *Clin. Chem.* 1996; 42: 657.
27. *Sies H.* Oxidative stress - from basic research to clinical application. *Amer. J. Med.* 1991; 91(Suppl. 3C): 31–8.
28. *Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Чекмарева Л.Т., Малышев В.В.* Дифференциальная диагностика редких форм глаукомы. Иркутск; 2004.
Shchuko A.G., Jur'eva T.N., Chekmarjeva L.T., Malyshev V.V. Differential diagnosis of rare forms of glaucoma. Irkutsk; 2004 (In Russian).
29. *Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В.* Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). Санкт-Петербург; 2003.
Shanin Ju.N., Shanin V.Ju., Zinov'ev E.V. Antioxidant therapy in clinical practice (theoretical rationale and strategy for conducting). Sankt-Petersburg; 2003 (In Russian).
30. *Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В.* Офтальмофармакология. Руководство для врачей. Москва; 2005.
Egorov E.A., Astakhov Ju.S., Stavickaja T.V. Ophthalmopharmacology. Guide for Physicians. Moscow; 2005. (In Russian).
31. *Тахчиди Х.П., Метаев С.А., Кагиров Р.Р. и др.* Патогенез диабетической ретинопатии, осложненной геморрагическим синдромом, и методы ее лечения. Новое в офтальмологии. 2003; 1: 30–8.
Takhchidi Kh.P., Metaev S.A., Kagirov R.R. et al. The pathogenesis of diabetic retinopathy complicated by hemorrhagic syndrome, and methods of treatment. *Novoe v oftal'mologii.* 2003; 1: 30–8 (In Russian).
32. *Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А.* Активные формы кислорода и их роль в организме. Успехи биологической химии. 1990; 31: 180–208.
Osipov A.N., Azizova O.A., Vladimirov Ju.A. Reactive oxygen species and their role in the body. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 1990; 31: 180–208 (In Russian).
33. *Anderson R., Mandal N.* Anti-oxidant and anti-inflammatory compounds in retinal degeneration studies from molecular mechanisms to therapeutic strategies. In: Proc. of the 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics. Italy; 2009: 107.
34. *Bernstein P., Li B., Aihua L., Vachalli P.* Development of improved animal models for the study of nutritional interventions against retinal disease. In: Proc. of the 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics. Italy; 2009: 108.
35. *Pasantes-Morales H., Wright C., Canll G.* Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron-ascorbate induced damage. *Biochem. Pharmacol.* 1985; 34: 2205–7.
36. *Cotgreave S., Moldeus P., Orrenius S.* Host biochemical defense mechanisms against prooxidants. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998; 28: 189–212.
37. *Osborn N.* Mitochondria in cell death and use of alfa-lipoic acid for neuroprotection. In: Proc. of the 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics. Italy; 2009: 109.
38. *Нероев В.В., Давыдова Г.А., Перова Т.С.* Применение доноров оксида азота и ингибиторов NO-синтазы при увеитах, травмах и другой офтальмопатологии. Клиническая офтальмология. 2005; 6(4): 172–4.
Neroev V.V., Davydova G.A., Perova T.S. The use of nitric oxide donors and inhibitors of NO-synthase uveitis, trauma and other ophthalmopathology. *Klinicheskaja oftal'mologija.* 2005; 6(4): 172–4 (In Russian).
39. *Pierrefiche G., Topall G., Cauboin G., et al.* Antioxidant activity of melatonin in mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1993; 80: 211–23.
40. *Tan D.X., Reiter R.J., Chen L.D., et al.* Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole. *Carcinogenesis.* 1994; 15: 215–8.
41. *Болдырев А.А.* Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. Москва: Изд-во МГУ; 1998.
Boldyrev A.A. Carnosine. The biological significance and possible application in medicine. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1998 (In Russian).
42. *Proteggente A. R., England T.G., Rehman A., et al.* Gender differences in steady-state levels of oxidative damage to DNA in healthy individuals. *Free Radic. Res.* 2002; 36: 157–62.
43. *Borras C., Sastre J., Garsia-Sala D., et al.* Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 43: 546–52.

Debated issues of pathogenetic treatment of tuberculous uveitis

T.E.Aleksandrova¹, N.S. Khodzhaev²

¹Vyborg-3 tuberculosis sanatorium, Leningrad region, Russia

²S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Moscow, Russia
glaztb-188800-alexandrowa@ya.ru

Abstract. The paper discusses promising approaches to pathogenetic treatment of tuberculous uveitis from the standpoint of the concept of free radical oxidation of lipids and antioxidant protection. An overview of medications currently used is provided. An experiment aimed at finding promising molecules with oxidative and antioxidant activity is reported

Keywords: tuberculous uveitis, Mycobacterium tuberculosis, oxidative stress, inflammation, free-radical oxidation, antioxidants.

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 3: 75–9

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-3-75-79

Адрес для корреспонденции: 188800 Ленинградская область, ФГБУ «Туберкулезный санаторий "Выборг-3"» Минздрава России
glaztb-188800-alexandrowa@ya.ru