



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45856

(13) A

(51) 6 G09B23/28, 23/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ УВЕЇТУ

1

2

(21) 2001075329

(22) 25 07 2001

(24) 15 04 2002

(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р.

(72) Бездтко Павло Андрійович, Панченко Микола
Володимирович, Дурас Інна Григорівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб моделювання увеїту, що включає вве-
дження хімічної сполуки в передню камеру ока, який
відрізняється тим, що проводять пункцію перед-
ньої камери ока і вводять в передню камеру 0,2 мл
0,005% розчину латанопросту (ксалатану)

Винахід належить до медицини, а саме до оф-
тальмології, і може бути застосований для моде-
лювання увеїту.

Увеїти є тяжкою патологією органа зору, що
призводять до сліпоти та інвалідності за зором.

Недостатня ефективність лікування хворих з
увеїтами потребує розробки і випробовування но-
вих препаратів. Загальноприйнятим є випробову-
вання нових лікарських препаратів і способів ліку-
вання на моделях увеїту, тому моделювання
захворювання на тваринах, що найбільш точно
відтворює клінічні особливості захворювання у
людей, є актуальною задачею.

Для моделювання увеїтів застосовують вве-
дження в тканини та середовища ока різноманітних
мікроорганізмів та їх токсинів.

Описані увеїти, отримані при введенні в пе-
редню камеру ока та в склисте тіло очей кролів,
морських свинок, мавп вірусу грипа, герпеса,
стрептокока, стафілокока, пневмокока, бацили
Коха, клебсієли, токсоплазми та ін. (Зайцева Н.С.,
Кацнельсон Л.А. Увеиты - Москва Медицина,
1984 - 320с, Ryan E.H., Mizener J.B. Tissue plas-
minogen activator and Staphylococcus epidemidis
endophthalmitis // Archives of Ophthalmology -
1993 - V 111 - №8 - P 1117-1122). Увеїти викли-
кають у тварин також за допомогою токсинів грам-
негативних бактерій (Guex-Crosier Y., Pittet N.,
Herbert C.P. The effect of thalidomide and supidine
on endotoxin - induced uveitis in rats // Graefes Ar-
chive for Clinical & Experimental Ophthalmology -
1995 - V 233 - №2 - P 90-93), навіть при підшкір-
ному введенні.

Так, наприклад, експериментальний увеїт у
мишей може бути викликаний підшкірним вве-
дженням 0,3мг ендотоксину Salmonella

typhimurium lipopolysaccharide (LPS) в 0,1мл
(Shen D., Chang M., Matteson D., Buggage R., Koz-
hich A., Chi-Chao Chan. Biphasic Ocular Inflamma-
tory Response to Endotoxin - Induced Uveitis in the
Mouse // Archives of Ophthalmology - 2000 - V
118 - P 521-527).

Токсико - алергічний увеїт може бути виклика-
ний у тварин шляхом введення розрешаючої дози
антигену в тканини ока після попередньої їх сенсі-
білізації. Наприклад, вторинний (рецидивуючий)
токсико-алергічний увеїт у кролів викликають на-
ступним чином. Проводять сенсібілізація організ-
му кроля шляхом введення стерильної нормальної
кінської сироватки в крайову вену вуха в кількості
1,0 мл протягом 5 днів з інтервалом в 24 години.
Через 10-13 днів під час піку концентрації антитіл
до даного антигену, вводять розрешаючу дозу (0,1-
0,2 мл) нормальної кінської сироватки в передню
камеру ока. Увеїт, що виникає через 3-4 доби, лі-
кують за допомогою мідріатиків і кортикостероїдів
до одужання, після чого повторно вводять 0,1-
0,2мл нормальної кінської сироватки в передню
камеру ока. Наступного дня розвивається картина
вторинного (рецидивуючого) увеїту, що характери-
зувався більш швидким наростанням клінічних
симптомів та переважно тяжким перебігом (Пень-
ков М.А., Сайтов М.А., Панченко Н.В. Спосіб мо-
делювання токсико - алергічного увеїта -
Авторское свидетельство на изобретение
№601629 от 22 06 90 г.)

Для викликання аутоімунного увеїту викорис-
товують антигени кришталика (Augustin A.,
Spritznas M., Sekundo W., Koch F., Lutz J., Meller D.,
Grus F., Wegener A., Blumenroder S. Effects of al-
lopurinol and steroids on inflammation and oxidative
tissue damage in experimental lens induced uveitis a

(13) A

(11) 45856

(19) UA

biochemical and morphological study // *British Journal of Ophthalmology* - 1996 - V 80 - P 451-457), судинної оболонки ока, сітківки

Так, експериментальний аутоімунний увеоретиніт викликають введенням екстракту сітківки у щурів (Lalotou B, Liversidge J, Forrester J, Dick A. Interphotoreceptor retinoid binding protein is a potent tolerogen in Lewis rat: suppression of experimental autoimmune uveoretinitis is retinal antigen specific // *British Journal of Ophthalmology* - 1997 - V 81 - P 61-67), S - антигена сітківки у щурів (Charteris D G, Lightman S L. Comparison of the expression of interferon gamma, IL2, IL4, and lymphotoxin mRNA in experimental autoimmune uveoretinitis // *British Journal of Ophthalmology* - 1994 - V 78 - №10 - P 786-790), мавп (Roberge F, de Smet M, Benichou J, Kriete M, Raber J, Hakimic J. Treatment of uveitis with recombinant human interleukin - 13 // *British Journal of Ophthalmology* - 1998 - V 82 - P 1195 - 1198). При цьому розвивається клінічна картина заднього увеїту і ретиніту.

Mermoud A et al (1994), показано, що аутоімунний увеїт у щурів, викликаний введенням S-антигену, починаючи з 6 доби після його введення ускладнюється достовірним підвищенням внутрішньочного тиску, яке обумовлене спочатку підвищенням продукції внутрішньочної рідини (стадія офтальмоптерензії), до якого потім внаслідок запального процесу приєднується порушення її відтоку, після чого настає стадія анатомічних наслідків увеїту із змінним внутрішньочним тиском (Mermoud A, Baerveldt G, Mickler D S, Wu G S, Rao N A. Animal model for uveitic glaucoma // *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology* - 1994 - V 32 - №9 - P 553-560). Даний спосіб дозволяє моделювати увеїт, ускладнений офтальмоптерензією.

Fleisher L et al (1995) показано, що при введенні інтерлейкіну - 1 -бета і фактору некроза пухлини - альфа експериментальний передній увеїт проходить дві стадії перша (24 години) в значній мірі обумовлена циклооксигеназною реакцією (і подавляється інгібітором циклооксигенази - індометацином), друга (24-48 годин) - не залежить від циклооксигенази (Fleisher L, Ferrell J, McGahan C. Mediators of the ocular inflammatory response to interleukin - 1 beta plus tumor necrosis factor - alpha // *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology* - 1995 - V 33 - №2 - P 94-100).

Gwon A et al (1993) запропонували модель увеїта, ускладненого катарактою. Автори викликали даний увеїт шляхом введення неспецифічного мітогена імунокомпетентних клітин (T - і деяких B - лімфоцитів) - конкаваліна А в передню камеру або в склисте тіло. При цьому в усіх очах виник помірно виражений передній увеїт, який за три місяці призводив до виникнення задньої субкапсулярної катаракти, клінічно і гістологічно подібної до такої у людей (Gwon A, Mantras C, Gruber L, Cunanan C. Concanavalin A - induced posterior subcapsular cataract: a new model of cataractogenesis // *Investigative Ophthalmology & Visual Science* - 1993 - V 34 - №13 - P 3483-3488).

Таким чином, введенням конкаваліна А в передню камеру ока або в склисте тіло можна викли-

кати передній увеїт, ускладнений катарактою.

Цей спосіб моделювання увеїта, вибраний нами як прототип, є найбільш близьким до технічної суті та отриманого результату.

Даний спосіб моделювання увеїту, що включає введення хімічної сполуки в передню камеру ока є найбільш близьким по клінічній картині до увеїту у людей.

Відповідно до сказаного вище, задачею цього винаходу є розширення арсеналу моделей увеїтів, зокрема моделювання увеїту, ускладненого набряком сітківки в макулярній області.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі моделювання увеїту, що включає введення хімічної сполуки в передню камеру ока, відповідно винаходу, проводять пункцію передньої камери ока і вводять в передню камеру 0,2мл 0,005% розчину латанопроста (ксалатану).

Введення латанопросту (ксалатану) для моделювання увеїту застосовано нами тому, що він являє собою аналог простагландину F2-альфа, а простагландини відіграють велику роль у розвитку запального процесу, так як вони є вазодилататорами, посилюють хемотаксис лейкоцитів, викликають зміни проникливості судин, структурні порушення тканин райдужки та гематофтальмічного бар'єру. При увеїтах виявлено підвищення вмісту простагландинів в тканинах ока, де вони можуть синтезуватися. Стимуляція синтезу простагландинів відбувається при інфекціях, травмах (в тому числі - при пункції передньої камери) (Зайцева Н С, Кацнельсон Л А. Увеиты - Москва Медицина, 1984 - С 68-69).

Вибір латанопросту (ксалатану) для моделювання увеїту був обумовлений також і результатами спостережень слідуючих авторів.

Fechtner R et al (1998) описали виникнення переднього увеїту після інстиляцій латанопросту в 5 очах 4 пацієнтів з глаукомою, який проходив після відміни препарату та проведеного лікування, і з'являвся знову при повторному застосуванні латанопросту (Fechtner R, Khouri A, Zimmerman T, Feldman R, Kulkarni P, Michael A, Realini T, Warwar R. Anterior uveitis associated with latanoprost // *American Journal of Ophthalmology* - 1998 - №1 - P 37-41).

Gallanan D et al (1998) описують два випадки виникнення кістозного макулярного набряку внаслідок застосування латанопросту (з приводу глаукоми) і вважають, що він міг виникнути внаслідок простагландин - подібної дії латанопросту (Gallanan D, Fellman R, Savage J. Latanoprost - associated cystoid macular edema // *American Journal of Ophthalmology* - 1998 - №1 - P 134-135).

Miyake K et al (1999) встановлено, що застосування аналога простагландину - латанопросту для зниження внутрішньочного тиску після видалення катаракти з імплантацією ІОЛ в ранньому післяопераційному періоді в очах з офтальмоптерензією та глаукомою, збільшує порушення гематофтальмічного бар'єру та підвищує частоту ангіографічних ознак формування набряку макулярної області (Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost Accelerates Disruption of the Blood - Aqueous Barrier and the Incidence of Angiographic Cystoid Macular Edema in Early

Postoperative Pseudophakias // Archives of Ophthalmology - 1999 - V 117 - P 34-40)

Спосіб моделювання увеїту виконується наступним чином після епібульбарної анестезії 0,3% розчином дикаїна виконують пункцію передньої камери ока і вводять в передню камеру 0,2мл 0,005% розчину латанопроста (ксалатана)

Дані про застосування латанопроста (ксалатана) для моделювання увеїту при дослідженні вітчизняної і закордонної патентної і медичної інформації не зустрічаються, що підтверджує новизну способу, і отже останній відповідає критерію винаходу

Спосіб моделювання увеїту проводили на 12 кролях породи "Шиншила" вагою 2000-3000г Латанопрост (ксалатан) вводили в передню камеру правого ока (ліве служило контролем) Через 5-6 годин після введення латанопросту в передню камеру розвивалась клінічна картина переднього увеїта, яка характеризувалась наявністю перикорнеальної ін'єкції очного яблука, опалесценції вологи передньої камери, набряком райдужки В подальшому (на 2-3 добу) в передній камері з'являвся екссудат, екссудативні нашарування на задній поверхні рогівки або на поверхні райдужки, з'являвся ослаблений рефлекс з очного дна із - за нижніх потьмарень в передній третині склистого тіла Розвиток увеїту супроводжувався набряком центральних відділів сітківки (включаючи макулярну область)

При гістологічному дослідженні енуклеїзованих очей (після виведення кролів з експерименту методом повітряної емболії) встановлено наявність запального процесу в райдужці та війковому тілі, також наявність набряку центральних відділів сітківки (включаючи макулярну область)

Таким чином, шляхом пункції передньої камери ока і введення в передню камеру 0,2мл 0,005% розчину латанопроста (ксалатана) можна моделювати у кроля увеїт, ускладнений набряком центральних відділів сітківки (включаючи макулярну область), подібний до такого у людей

Спосіб ілюструється прикладом

Приклад №1

Протокол досліді №3 18 04 2001 9-00 Кролю

породи «Шиншила», сірого кольору вагою 2450г під епібульбарною анестезією (розчином дикаїну 0,5%) на 12-00 виконана пункція педньої камери правого ока (ліве око - контроль) і введено в передню камеру 0,2мл 0,005% розчину латанопроста (ксалатана) 16 04 2001 14-00 5 годин після початку досліді Ліве око спокійне Праве око помірно виражена перикорнеальна ін'єкція очного яблука, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, опалесценція вологи передньої камери Зіниця овальної форми, райдужка зі «стушованим» малюнком Рефлекс з очного дна розовий, сітківка в центральних відділах набрякла

Діагноз Передній увеїт правого ока, ускладнений набряком сітківки в центральних відділах 16 04 2001 21-00 12 годин після початку досліді Ліве око спокійне Праве око виражена перикорнеальна ін'єкція очного яблука, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, опалесценція вологи 9 передньої камери, екссудативні нашарування по краю зіниці на 16-00-17-00 Зіниця овальної форми, райдужка зі «стушованим» малюнком Рефлекс з очного дна розовий, сітківка в центральних відділах набрякла 17 04 2001 10-00 Початок другої доби досліді Ліве око спокійне Праве око виражена перикорнеальна ін'єкція очного яблука, передня камера середньої глибини, екссудативні нашарування на райдужці та екссудат в області зіниці Зіниця овальної форми, реакції на світло ослаблені (із-за задніх синехій), райдужка набрякла Рефлекс з очного дна ослаблений (із-за потьмарень в передній третині склистого тіла), деталі очного дна ніби «оповиті туманом», набряк сітківки в центральних відділах 18 04 2001 9-00 Третя доба досліді Ліве око спокійне Праве око перикорнеальна ін'єкція очного яблука, екссудативні нашарування на райдужці та екссудат в області зіниці утримуються Рефлекс з очного дна ослаблений, набряк сітківки утримується

Наведений приклад показує, що при пункції передньої камери ока і введення в передню камеру 0,2мл 0,005% розчину латанопроста (ксалатана) у кроля розвивається помірно виражений передній увеїт, ускладнений набряком центральних відділів сітківки (включаючи макулярну область)

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул Сім'ї Хохлових, 15, м Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул Артема, 77, м Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71