УДК 617.7-001.4-002-092

Вплив парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону на вміст ейкозаноїдів у травмованому оці за проникного поранення склери, обтяженого введенням ендотоксину в склоподібне тіло

Я.І. ПЕНІШКЕВИЧ

Буковинська державна медична академія

THE INFLUENCE OF PARACETAMOL, DICLOFENAC AND DEXAMETHASONE ON EICOSANOIDS CONTENT IN EYES WITH A PENETRATING INJURY OF SCLERA, COMPLICATED BY ENDOTOXIN INJECTION INTO VITREOUS

PENISHKEVYCH YA.I.

Bucovinian State Medical Academy

Досліджено вплив парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону на динаміку змін вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока за проникної травми склери у кроликів, ускладненої введенням ендотоксину в склоподібне тіло. Встановлено, що парацетамол сприяє зниженню вмісту ПГЕ$_2$, 6-кето-ПГF$_{1\alpha}$, тромбоксану B$_2$ і лейкторієну B$_4$ у волозі передньої камери травмованого ока за збереження високого рівня ПГF$_{1\alpha}$. Диклофенак і дексаметазон зменшують кількість у травмованому оці прозапального ПГЕз і хемотаксичного лейкотрієну B$_4$. Диклофенак нормалізує рівень лейкотрієну B$_4$ у волозі передньої камери травмованого ока, а дексаметазон – 6-кето-ПГF$_{1\alpha}$, однак, обидва препарати призводять до значного зменшення інтраокулярного вмісту ПГF$_{2\alpha}$.

The influence of paracetamol, diclofenac and dexamethasone on the dynamics of eicosanoids content changes in the anterior chamber aqueous humor of rabbit eyes with a penetrating injury of sclera, complicated by endotoxin injection into vitreous was studied. It's summarized, that paracetamol promotes a decrease of PGE$_2$, 6-keto-PGF$_{1\alpha}$, thromboxane B$_2$ and leucotrien B$_4$ content in the anterior chamber aqueous humor of injured eyes with invariably high level of PGF$_{2\alpha}$. Diclofenac and dexamethasone decrease proinflammational PGE$_2$ and chemotactic leucotrien B$_4$levels in injured eyes. Diclofenac normalizes leucotrien B4 level in the anterior chamber aqueous humor of injured eyes, while dexamethasone – 6-keto-PGP$_{1\alpha}$. However, both drugs cause a considerable reduction of intraocular PGF$_{2\alpha}$ content.

Вступ. Відомо, що лікарськими засобами, що мають найбільш виражену протизапальну дію є глюкокортикоїди [1], які пригнічують активність фосфоліпази A$_2$, що запобігає утворенню простагландинів [2]. В офтальмологічній практиці кортикостероїди дозволяють значно знизити запальні ексудативні інтраокулярні прояви та розвиток внутрішньоочного фіброзу [3]. Водночас, тривале місцеве застосування глюкокортикоїдів у осіб зі спадковою схильністю може викликати підвищення внутрішньоочного тиску, а кортизонова катаракта розвивається як за системного, так і за локального застосування кортикостероїдних препаратів [4]. До інших офтальмологічних ускладнень глюкокортикоїдної терапії належать сповільнене загоєння рогівки після операцій або травм та прогресуюче стоншення строми рогівки, що може призвести до утворення виразки і перфорації внаслідок стимуляції колагенази [5]. Іншими засобами, що зменшують запальні явища, є нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП), механізм дії яких пов'язаний з гальмуванням циклооксигенази (ЦОГ) [6]. Протизапальні ефекти НСПЗП зумовлені пригніченням експресії ЦОГ-2 [7]. Крім того, в офтальмології широко використовуються препарати, які мають антиліпоксигеназні властивості, наприклад, кверцетин [8,9].

Відомо, що між циклооксигеназним та ліпоксигеназним шляхами перетворення арахідонової кислоти існують антагоністичні взаємовідношення: пригнічення синтезу лейкотрієнів призводить до підсилення утворення ейкозаноїдів циклооксигеназ-

ної гілки – простагландинів і тромбоксанів та, навпаки, блокада ЦОГ супроводжується підвищенням синтезу лейкотрієнів [10]. Отже, для підвищення ефективності лікування травм ока необхідно мати чітке уявлення про вплив препаратів зазначених груп не тільки на окрему ланку окислювального метаболізму арахідонату, але і на інші основні шляхи утворення біологічно активних ліпідів.

Матеріали і методи. В роботі використано 25 очей 25 кроликів породи "Шиншила" (маса тіла 2,5-3,0 кг). Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне введення 1,5 мл 2 % розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25 % розчину дикаїну). Проникну травму склери виконували за асептичних умов сколеним лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розріз довжиною 4 мм. У склоподібне тіло вводили 100 нг ендотоксину Salmonella typhimurium в 0,1 мл фізіологічного розчину. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання склери) за асептичних умов. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2 % розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юнктивальну порожнину 0,25 % розчин дикаїну. Забір вологи передньої камери проводили за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцом у кількості 0,35 мл, під місцевою анестезією.

Консервативне лікування травми ока полягало в призначенні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1 % розчину парацетамолу, 0,1 % розчину диклофенаку або 0,1 % розчину дексаметазону впродовж двох тижнів. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закапували 20 % сульфацил натрію (альбуцид) (щоденні 3-кратні інстиляції).

Вміст у волозі передньої камери травмованого ока лейкотрієну B_4, простагландинів $E_{2\alpha}$, 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$ та тромбоксану B_2 визначали радіоімунологічним методом за допомогою реактивів фірми "Amersham" (Велика Британія). Екстракцію ейкозаноїдів проводили етилацетатом на мікроколонках C_8 Amprep (Велика Британія).

Результати досліджень опрацьовували методами статистичного аналізу за програмою "Excel-7" (Microsoft Office, США) на PC IBM 586.

Результати досліджень та їх обговорення. За проникної травми склери з інтравітреальним введенням ендотоксину грамнегативної мікрофлори на першу добу лікування (табл. 1) парацетамол зменшував кількість $ПГE_2$ у волозі передньої камери пораненого ока на 29,4 %, диклофенак – на 32,6 %, тоді як під впливом дексаметазону цей показник достовірних змін не зазнавав. Загалом, усі три препарати на першу добу лікування виявилися неефективними щодо корекції внутрішньоокулярного рівня $ПГE_2$, який залишався вищим за контроль у 4,8; 4,6 та 5,4 раза при використанні відповідно парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону. Вміст $ПГF_{2\alpha}$ у травмованому оці, який у псевдолікованих тварин відповідав контрольним величинам, знижувався відносно таких за дії парацетамолу і диклофенаку відповідно на 21,5 та 18,2 % та залишався сталим у разі лікування тварин дексаметазоном.

Диклофенак на першу добу спостереження нормалізував кількість 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$ у травмованому оці, парацетамол не впливав на рівень цього ейкозаноїду, а дексаметазон зменшував його на 36,9 %, тобто практично до контрольних величин. Тільки за дії парацетамолу вміст 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$ у волозі передньої камери пораненого ока залишався вищим за контроль (на 33,0 %). Водночас, інтраокулярний рівень тромбоксану B_2 перевищував контрольні величини при застосуванні всіх трьох препаратів: парацетамолу – на 91,2 %, диклофенаку – на 67,7 %, дексаметазону – в 2,3 раза, хоча і зменшувався порівняно з показниками у псевдолікованих тварин на 41,3, 48,6 та 30,5 %, відповідно.

Кількість лейкотрієну B_4 у волозі передньої камери травмованого ока при використанні парацетамолу на першу добу лікування збільшувалася на 71,0 % і перевищувала контроль у 8,7 раза. Диклофенак зменшував рівень цього ейкозаноїду на 53,1 %, але не нормалізував його – вміст лейкотрієну B_4 у травмованому оці залишався в 2,4 раза більшим, ніж у тварин контрольної групи. За дії дексаметазону внутрішньоочний рівень лейкотрієну B_4 достовірних змін не зазнавав і перевищував контроль у 3,4 раза.

На третю добу лікування (табл. 2) під впливом усіх трьох інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти спостерігалося різке зменшення кількості $ПГE_2$ у травмованому оці: парацетамол знижував її в 5,2 раза, диклофенак – у 7,6 раза, дексаметазон – у 2,4 раза. Проте нормалізація інтраокулярного вмісту $ПГE_2$ відбувалася тільки за дії диклофенаку, тоді як при використанні парацетамолу і дексаметазону цей показник на третю добу спостереження перевищував контрольні величини відповідно на 44,0 % та в 3,1 раза. Парацетамол зменшу-

Таблиця 1. Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою склери, обтяженою інтравітреальним введенням ендотоксину на 1 добу спостереження (x±8x)

Період	1-ша доба спостережень				
Серія	$ПГЕ_2$	$ПГГ_{2\alpha}$	$6КПГ\text{-}F_{1\alpha}$	$ТхВ_2$	$ЛТВ_4$
Контроль, n=5	39,45±1,88	348,56±11,59	13,75±0,99	10,83±0,78	2,25±0,17
Травма (плацебо), n=5 *1 група*	269,45±24,73 p<0,001	394,72±33,40	17,84±1,36 p<0,05	35,30±3,24 p<0,001	11,47±2,16 p<0,01
Травма + парацетамол, n=5 *2 група*	190,35±16,22 p<0,001 p_1<0,05	273,61±21,36 p<0,02 p_1<0,02	18,29±1,25 p<0,05 -	20,71±1,83 - p<0,05 p_1<0,01	19,61±1,38 p<0,001 p_1<0,02
Травма + диклофенак, n=5 *3 група*	181,56±15,48 p<0,001 p_1<0,02	285,19±23,54 p<0,05 p_1<0,05	16,53±1,61	18,15±1,48 p<0,01 p_1<0,01	5,38±0,82 p<0,01 p_1<0,05 p_2<0,001
Травма + дексаметазон, n=5 *4 група*	212,32±19,52 p<0,001	318,48±26,37	11,26±0,94 p_1<0,01 p_2<0,01 p_3<0,05	24,52±2,14 p<0,001 p_1<0,05 p_3<0,05	7,55±0,94 p<0,001 p_2<0,001

Примітки. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи; n – кількість спостережень.

Таблиця 2. Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою склери, обтяженою інтравітреальним введенням ендотоксину на 3 добу спостереження (x±Sx)

Період	3-тя доба спостережень				
Серія	$ПГЕ_1$	$ПГГ_{1\alpha}$	$6КПГ\text{-}F_{1\alpha}$	$ТхВ_2$	$ЛТВ_4$
Контроль, n=5	44,26±1,96	312,98± 12,74	17,41±1,77	12,39±1,10	2,02±0,15
Травма (плацебо), n=5 *1 група*	332,56±29,40 p<0,001	416,51±32,77 p<0,02	22,36±1,53	46,88±4,10 p<0,001	26,60±2,45 - p<0,001
Травма + парацетамол, n=5 *2 група*	63,73±5,81 p<0,02 p_1<0,001	294,72±19,60 p_1<0,02	29,88±2,61 p<0,01 p_1<0,05	22,17±1,81 p<0,01 p_1<0,001	16,45±1,57 p<0,001 p_1<0,01
Травма + диклофенак, n=5 *3 група*	43,96±2,94 p_1<0,001 p_2<0,02	50,92±3,86 p<0,001 p_1<0,001 p_2<0,001	23,50±2,17	47,52±3,94 p<0,001 p_2<0,001	8,46±1,33 p<0,01 p_1<0,001 p_2<0,01
Травма + дексаметазон, n=5 *4 група*	139,31±14,45 p<0,001 p_1<0,001 p_2<0,01 $p_3$0,001	120,76±8,24 p<0,001 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3<0,001	14,93±1,45 p_1<0,01 p_2<0,01 p_3<0,02	19,16±1,77 ' p<0,02 p_1<0,001 p_3<0,001	11,90±1,84 p<0,001 p_1<0,01

Примітки. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи; n – кількість спостережень.

вав внутрішньоочний рівень $ПГГ_{2\alpha}$ на 29,2 % і нормалізував його, тоді як диклофенак і дексаметазон викликали надмірне зниження кількості в травмованому оці $ПГГ_{2\alpha}$ – у 8,2 та 3,4 раза, відповідно, що спричиняло зменшення цього показника відносно контролю відповідно в 6,1 раза та на 61,4 %.

На третю добу лікування парацетамол підвищував вміст 6-кето-$ПГГ_{1\alpha}$ у волозі передньої камери травмованого ока на 33,6 %. За використання диклофенаку і дексаметазону рівень 6-кето-$ПГГ_{1\alpha}$ достовірно від контрольних показників не відрізнявся та був найменшим у разі застосування

дексаметазону. Жоден з препаратів на третю добу спостереження не викликав нормалізації кількості в травмованому оці тромбоксану B_2, яка в тварин, що отримували парацетомол, диклофенак і дексаметазон, перевищувала контрольні величини відповідно у 1,8; 3,8 та 1,6 раза, хоча порівняно з показниками у псевдолікованих тварин парацетамол знижував інтраокулярний рівень тромбоксану B_2 в 2,1, а дексаметазон – у 2,4 раза.

Вміст лейкотрієну B_4 у волозі передньої камери ока під впливом парацетамолу зменшувався на 38,2 %, диклофенаку – в 3,1 раза, дексаметазону – в 2,2 раза, але нормалізації на третю добу лікування не зазнавав і перевищував контрольні показники в 8,1; 4,2 та 5,9 раза, відповідно.

Наприкінці спостереження кількість $ПГЕ_2$ у травмованому оці знижувалася за дії парацетамолу на 67,2 %, диклофенаку – в 7,0 разів, дексаметазону – в 2,1 раза, однак, залишалася більшою за контроль відповідно на 43,2; 37,5 та 110,0 %. Усі три препарати значно зменшували внутрішньоочний рівень $ПГF_{2\alpha}$: парацетамол – у 2,3 раза, диклофенак – у 12,3 раза, дексаметазон – у 4,4 раза, що призводило до зниження цього показника відносно контрольних величин на 47,9 %, у 10,2 та 3,7 раза, відповідно.

На чотирнадцяту добу лікування (табл. 2) під впливом парацетамолу відбувалося підвищення вмісту 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$ у волозі передньої камери травмованого ока в 2,2 раза, диклофенак не змінював інтраокулярний рівень цього ейкозаноїду, який залишався більшим за контроль на 50,5 %, а дексаметазон зменшував кількість 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$ на 33,4 % і нормалізував її. Водночас, парацетамол викликав майже триразове зниження вмісту тромбоксану B_2 у травмованому оці, диклофенак не впливав на цей показник, а дексаметазон зменшував його в 2,3 раза. Однак, за дії всіх трьох інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти кількість тромбоксану B_2 у травмованому оці наприкінці другого тижня лікування перевищувала таку в контрольних тварин: при застосуванні: парацетамолу – на 60,0 %, диклофенаку – в 3,5 раза, дексаметазону – на 86,8 %.

Таблиця 3. Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою склери, обтяженою інтравітреальним введенням ендотоксину на 14 добу спостереження (x±Sx)

Період	14-та доба спостережень				
Серія	ПГЕ;	ПГР2„	6КПГ-Р„„	ТхВг	ЛТВ4
Контроль, n=5	50,17±3,22	362,33^13,75	12,56±1,15	9,55±0,96	2,97±0,31
Травма (плацебо), n=5 *1 група*	218,92±17,68 p<0,001	435,72±39,30	15,69±1,34	41,74±3,58 p<0,001	13,83±1,2? p<0,00]
Травма + парацетамол, n=5 *2 група*	71,83±б,39 p<0,02 p_1<0,001	188,60±15,81 p<0,001 p_1<0,001	34,88±4,05 p<0,001 p_1<0,01	15,28±1,33 p<0,01 p_1<0,001	6,22±0,85 p<0,02 p_1<0,01
Травма + диклофенак, n=5 *3 група*	31,37±3,92 p<0,01 p_1<0,001 p_2<0,001	35,48±4,12 p<0,001 p_1<0,001 p_2<0,001	18,90±1,79 p<0,02	33,55±4,60 p<0,001 p_2<0,01	4,10±0,8б p_1<0,001
Травма + дексаметазон, n=5 *4 група*	106,28±9,16 p<0,001 p_1<0,001 p_2<0,02 p_3<0,001	98,70±7,50 p<0,001 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3<0,001	10,45±1,22 p,<0,05 p_2<0,001 p_3<0,01	17,84±1,59 p<0,01 p_1<0,001 p_3<0,02	7,63±0,95 p<0,01 p_1<0,01 p_3<0,05

Примітки. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 1-ої групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 2-ої групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин 3-ої групи; n – кількість спостережень.

На чотирнадцяту добу лікування найбільш ефективним щодо корекції внутрішньоочного рівня лейкотрієну B_4 виявився диклофенак, при застосуванні якого кількість лейкотрієну B_4 достовірно від контрольних показників не відрізнялася. Парацетамол і дексаметазон зменшували вміст цього ейкозаноїду в травмованому оці відповідно в 2,2 раза та на 44,8 %, проте внутрішньоочна кількість лейкотрієну B_4 залишалася більшою, ніж у контрольних тварин – у 2,2 та 2,6 раза, відповідно.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури. Так, Tsuji F. et al. [11] показали, що клітинна інфільтрація тканин ока кролика, яка розвивається після введення 1 мкг ендотоксину, супроводжується значним збільшенням інтраокулярного вмісту простагландину E_2. За результатами дослідження Neveh N. et.al. [12] у кроликів при ендотоксин-індукованому увеїті вміст простагландину E_2 в склоподібному тілі через 36 год зростає в 7 разів, а рівень лейкотрієну B_4 зазнає п'ятиразового збільшення. При застосуванні інгібіторів 5-ліпоксигенази при ендотоксин-індукованому увеїті відбувається зменшення інтраокулярних рівнів простагландину E_2 та лейкотрієну B_4 у хоріоциліарному комплексі [13].

Крім того, отримані пріоритетні дані щодо впливу парацетамолу на окислювальний метаболізм арахідонової кислоти за проникної травми склери з введенням ендотоксину в склоподібне тіло – вперше з'ясовано, що місцеве застосування парацетамолу знижує рівень у травмованому оці прозапальних ейкозаноїдів і тромбоксану B_2 за збереження високого рівня $ПГF_{2\alpha}$.

Про важливість останнього факту свідчать повідомлення літератури. За даними McKibbin M.,Menage M.J. [14], $ПГF_{2\alpha}$. У хворих на глаукому значно зменшується внутрішньоочний тиск, що зумовлено підвищенням увеосклерального відтоку [15]. Sagara T. et al. [16] наводять дані імуногістохімічних досліджень про те, що зниження внутрішньоочного тиску під впливом $ПГF_{2\alpha}$ супроводжується редукцією колагену в структурах увеосклерального тракту. Місцеве призначення $ПГF_{2\alpha}$ зменшує вміст колагенів I, III і IV типів у циліарному м'язі і склері, що прилягає. Крім того, гіпотензивна дія латанопросту поєднується з покращенням діяльності оптичного нерва [17] та збільшенням увеосклерального дренажу [16].

Висновки. 1.За проникної травми склери, ускладненої введенням ендотоксину грамнегативної мікрофлори в склоподібне тіло, парацетамол сприяє зниженню вмісту $ПГE_2$, 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$, тромбоксану B_2 і лейкторієну B_4 у волозі передньої камери травмованого ока за збереження високого рівня $ПГF_{2\alpha}$.

2.Диклофенак і дексаметазон зменшують кількість у травмованому оці прозапального $ПГE_2$ і хемотаксичного лейкотрійну B_4.

3.Диклофенак нормалізує рівень лейкотрієну B_4 у волозі передньої камери травмованого ока, а дексаметазон – 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$, однак, обидва препарати призводять до значного зменшення інтраокулярного вмісту $ПГF_{2\alpha}$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрущенко Е.В., Красовская Е.А. Клиническая фармакология в терапевтической практике. – К.: Вища школа, 1992. – 367 с.
2. Чернов Ю.Н., Батищева Г.А., Васин М.В. Физиологическая роль й фармакологическая коррекция эффектов простаноидов й лейкотриенов // Фармакол. й токсикол. – 1990. – Т.53, №6. – С. 64-71
3. Park S., Samity N., Rouff K. Effect of intravitreal dexamethasone in treatment of pneumococcal endofhthalmitis in rabbits // Arch. Ophthalmol. – 1995. – V.113. – P. 1324-1368.
4. Hodge W.G.,Whitcher J.P., Satariano W. Risk factors for age-related cataracts // Epidemiol. Rev. – 1995. – V. 17, №2. – P. 336-346.
5. Solomon A., Solberg Y., Belkin M., et al Effect of corticosteroids on healing ofthe corneal endotelium in cast //Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1997. – V.235, №5. – P. 325-329.
6. Гундорова Р.А. Научно-клинические направлення в изучении проблемы травм органа зрения // Вестн. офтальмол. – 1994. – Т.110, № 1. – С. 6-7.
7. Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды: 50 лет применения в ревматологии // Тер. архив. – 1999. – Т.71, №5. – С. 5-9.
8. Гюрджян Т.А. Новые аспекты медикаментозной терапии воспалительных заболеваний глаз // Труды VII сьезда офтальмологов России. – Ч. 2. – Москва, 2000. – С. 144-145.
9. Красновид Т.А., Пенішкевич Я.І., Ковиліна І.В. Ефективність застосування парацетамолу для профілактики ускладнень післяопераційного та посттравматичного запального процесу ока // Праці конференції офтальмологів, происв'яченої 125-річчю з дня народження акад. В.П. Філатова. – Одеса, 2000. – С. 244-245.
10.Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В., Семенова Й.А. Биохемилюминесцентный анализ фармакотерапевтической активности ацетилсалициловой кислоты в комбинации с кверцетином при гипоксическом синдроме // Эксперим. и клин. фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 62-64.
11.Tsuji F., Sawa K., Ikuse T., et al.The effect of betamethasone derivativeson endotoxin-induced uveitis in guinea pigs // Inflamm. Res. – 1997. – V.46, №12. – P. 486-490.
12.Naveh N., Nussbaum A., Desatnik N., et al.Angiogenic activity of vitreous extract obtained from rabbit eyes with endotoxin-induced uveitis // Ophthalmic Res. – 1995. – V.27, №1. – P. 23-31.
I3.Bellot J.L.,Palmero M., Alcoriza N.Concomitant treatment with a 5-lipoxygenase imhibitor improves the anti-inflammatory effect of the early phase of endotoxin-induced uveitis in the rabbit // Ophthalmic Res. – 1997. – V 29, №4. - P. 227-236.
14.Mc Kibbin M.,Menage M.J. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma // Eya. – 1999. – №13, Pt.1. – P. 31-34.
15.isenberg D.L.,CamrasC.B. A preliminary risk-benefit assessment of latanoprostand unoprostone in open-angle glaucoma and ocular hypertension // Drug Saf. – 1999. –V 20, №6. – P. 505-514.
16.SagaraT., Gaton D.D., Lindsey J.D. et al. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces cjllagen types I, II, III and IV in the monkey uveoscleralo utflow pathway // Arch. Ophthalmol. – 1999. – V.117, №6. – P. 794-801.
17.Vetruggno M., Cantatore F., Gigante G., et al.Latanoprost 0.005 % in POAG: effects on IOP and ocular blood flow //Acta Ophthalmol. Scand. Suppl. – 1998. – V.227. – P. 40-41.
18.Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E., et al. Effects of exogenous prostaglanding on aguenous humor dynamics and blood-agueous barrier function // Surv. Ophthalmol. – 1997. – V.41, №2. – P. 69-75.