



## ВЕТЕРИНАРІЯ, ТЕХНОЛОГІЇ ТВАРИННИЦТВА ТА ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ

### VETERINARY SCIENCE, TECHNOLOGIES OF ANIMAL HUSBANDRY AND NATURE MANAGEMENT

ISSN 2617-8346 (Print)  
ISSN 2663-5542 (Online)

doi: 10.31890/vttp.2019.04.09  
<http://ojs.hdzva.edu.ua/>

UDC 619:616.636.3

#### Modelling and treatment of the uveitis in rabbit

V. A. Doroshchuk

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine

#### Article info

Received 13.09.2019  
Received in revised form  
07.10.2019  
Accepted  
15.11.2019

National University of Life  
and Environmental Sciences  
of Ukraine  
Potehin str. 16, building 12,  
Kyiv 03127, Ukraine  
E-mail:  
dorviktor@gmail.com

**Doroshchuk, V. A. (2019). Modelling and treatment of the uveitis in rabbit. Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management, 4, 46-49, doi: 10.31890/vttp.2019.04.09.**

*Modelling of the toxico-allergic uveitis is better conducted on rabbits. For the treatment, contrary to corticosteroids that generate a number of side effects (e.g. suppression of reaction, immune inhibitions etc.), one can successfully use nonsteroid drugs, particularly Voltaren and Vetofluxin, which render phagocytes stimulation and immunoglobulin control. As a result, use of these drugs brings to recovery within 7 days.*

*The decrease in the level of immunoglobulins in the blood serum during the treatment of uveitis compared with levels untreated animals was accompanied by a sharp attenuation of the inflammatory response in the blood test and taking into account the features of immunological protection of the eye (the presence of blood-ocular barrier between blood and chamber moisture, vascular membrane, retina, vitreous body) it should be emphasized that the body as a whole responds to the inflammatory process in the uveal tract.*

*Considering toxico-allergic uveitis as an autoimmune disease and in respect that the positive effects of the drugs used on inflammatory and allergic processes, we can predict that the drugs we use are able to participate in the regulation of antibody-forming function of B-cells and inhibit autoimmune disorders.*

*Both treatment schemes show the stimulating effect on phagocytosis, comparing with using phytohemagglutinin, which show no effect. In experimental toxico-allergic uveitis, the treatment regimen in the first experimental group not only did not reduce, but moreover, retained the potential effect on the phagocytic activity of leukocytes.*

*Compared with phytohemagglutinin impact on phagocytosis, found that both represented treatment strategies stimulate the phagocytosis. In experimental toxico-allergic uveitis, Voltaren and Vetofluxin not only did not reduce, as is usually the case with corticosteroids, but moreover, clearly showed a stimulating effect on the phagocytic activity of peritoneal macrophages.*

*Thus, studies have shown that in the treatment of such a severe inflammatory process as uveitis, in contrast to corticosteroids, the use of which is accompanied by a number of undesirable effects (inhibition of regeneration, inhibition of immune reactions, etc.), you can successfully use non-steroidal anti-inflammatory drugs, in particular Voltaren and Vetofluxin. The stimulating phagocytosis effect of Voltaren and Vetofluxin and ability to regulate the levels of immunoglobulins during inflammation has been established.*

**Keywords:** uveitis, rabbits, modelling, toxico-allergic, corticosteroids, immunoglobulin.

#### Моделирование и лечение увеита у кроликов

В. А. Дорошук

Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины

*Моделирование токсико-аллергического увеита целесообразно проводить на кроликах; при лечении увеита, в противовес кортикостероидам, применение которых сопровождается рядом нежелательных последствий (подавление регенерации, торможение иммунных реакций и т.д.), можно с успехом использовать нестероидные противовоспалительные средства, в частности Вольтарен и Ветофлюксин, которые обуславливают*

фагоцитстимулюючий ефект і регуляцію рівня іммуноглобулінів і як следствие излечение в течение 7 днів.

Снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови при лечении увеита по сравнению с уровнями нелеченых животных сопровождалось резким ослаблением воспалительного ответа в анализе крови и с учетом особенностей иммунологической защиты глаз (наличие кровеносного барьера между кровью и влагой камеры, сосудистой мембраны, сетчатки, стекловидного тела) следует подчеркнуть, что организм в целом реагирует на воспалительный процесс в увеальном тракте.

Рассматривая токсико-аллергический увеит как аутоиммунное заболевание и учитывая положительное влияние препаратов, применяемых на воспалительные и аллергические процессы, мы можем предсказать, что используемые нами препараты способны участвовать в регуляции антителообразующей функции В-клеток. и подавляют аутоиммунные расстройства.

Обе схемы лечения показывают стимулирующее влияние на фагоцитоз, по сравнению с использованием фитогемагглютинина, которые не оказывают никакого эффекта. При экспериментальном токсико-аллергическом увеите режим лечения в первой экспериментальной группе не только не снижал, но, кроме того, сохранял потенциальное влияние на фагоцитарную активность лейкоцитов.

По сравнению с влиянием фитогемагглютинина на фагоцитоз, установлено, что обе представленные стратегии лечения стимулируют фагоцитоз. При экспериментальном токсико-аллергическом увеите Вольтарен и Ветофлюксин не только не снижали, как это обычно бывает с кортикостероидами, но, кроме того, отчетливо проявляли стимулирующее влияние на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов.

Таким образом, исследования показали, что при лечении такого тяжелого воспалительного процесса, как увеит, в отличие от кортикостероидов, применение которых сопровождается рядом нежелательных эффектов (угнетение регенерации, угнетение иммунных реакций и т. д.). Можно успешно использовать нестероидные противовоспалительные препараты, в частности вольтарен и ветофлюксин.

**Ключевые слова:** увеит, кролики, моделирование, токсико-аллергический, кортикостероиды, иммуноглобулины.

## Модельювання і лікування увеїту у кролів

**В. О. Дорошук**

Національний університет біоресурсів і природокористування України

Модельювання токсико-алергічного увеїту доцільно проводити на кролях; при лікуванні увеїту у кролів, на противагу кортикостероїдам, застосування яких супроводжується рядом небажаних наслідків (пригнічення регенерації, гальмування імунних реакцій тощо), можна з успіхом використовувати нестероїдні протизапальні засоби, зокрема Вольтарен і Ветофлюксин, які зумовлюють фагоцитстимулювальний ефект та регуляцію рівня іммуноглобулінів і як наслідок виліковування протягом 7 днів.

**Ключові слова:** увеїт, кролі, модельювання, токсико-алергічний, кортикостероїди, іммуноглобуліни.

### Вступ

На відміну від загальноприйнятої терапії увеїтів (Jamieson, Meckoll-Brinck, & Keller, 1989; Shelley et al., 2012; Gulati, Pahuja, Fan, & Toris, 2012; Movafagh, Heydari, Mortazavi-Tabatabaei, & Azargashb, 2011; Ahmad, 2018) з використанням кортикостероїдів, застосування яких супроводжується рядом небажаних побічних ефектів (гальмування регенерації, пригнічення імунної функції тощо), провели апробацію лікування токсикоалергічного увеїту із використанням нестероїдних протизапальних препаратів.

**Мета дослідження** – вивчення деяких механізмів лікувальної ефективності нестероїдних протизапальних препаратів при токсикоалергічному увеїті.

### Матеріал і методи досліджень

Токсикоалергічний увеїт викликали за методом (London, Garg, Moorthy, & Cunningham, 2013) введенням дозвільної дози нормальної конячої сироватки без консервантів у передню камеру ока після попередньої сенсibiliзації цією ж сироваткою.

Вміст іммуноглобулінів G, M, A у сироватці крові вимірювали на автоматичному аналізаторі «Immulite» фірми DPS (США) (Kost et al., 2015; Parangkom, Prendergast, Higuchi, Brar, & Higuchi, 2017; Yu, Zhang, Lei, Song, & Li, 2019). При цьому використовували

метод ферментативно-посиленої хемілюмінісценції, яка забезпечує високу точність показників та швидкість отримання результатів. В роботі аналізатора «Immulite» були використані ліцензійні реактиви виробника приладу (Lin, Suhler, & Rosenbaum, 2014; Duica, Voinea, Mitulescu, Istrate, Coman, & Ciuluvica, 2018; Chen, Qian, Horai, Chan, Falick, & Caspi, 2013; Mathews, Mathews, & Jones, 2010; Bansal, Barathi, Iwata, & Agrawal, 2015; Khalili, 2018; Waters, Terrell, & Jones, 1986).

При дослідженні фагоцитарних показників перитонеальних макрофагів використовували фітогемагглютинін (ФГА) (Waters, Terrell, & Jones, 1986; Sher, Foon, Fishman, & Brown, 1976; Ratay, Bellotti, Gottardi, & Little, 2017), а також визначали показники активного фагоцитозу (Miller et al., 2008). Фагоцитарну функцію макрофагів вивчали в момент максимального клінічного проявлення запальної реакції у судинній оболонці ока (3-я доба після введення дозвільної дози антигену). В експерименті з вивчення терапії увеїту використовували 20 кролів породи шиншила масою 2,2 – 3,0 кг, поділені на контрольну (4 голови) і дві дослідні групи (по 6 голів у кожній).

Лікування токсикоалергічного увеїту проводили з використанням нестероїдних протизапальних препаратів. При лікуванні тварин першої дослідної групи раз на добу застосовували Вольтарен (володіє вираженою протизапальною активністю, широко застосовується в гуманній медицині) (Medić, Jukić, Matas, Vukojević, Sapunar, & Znaor, 2017). Вольтарен

(ортофен) ін'єкували внутрішньом'язово раз на добу в дозі 8 мг/кг маси тіла.

При лікуванні тварин другої дослідної групи використовували Ветофлюксин (спеціально розробленому для лікування запальних процесів у дрібних тварин, володіє високою протизапальною та антиалергічною активністю). Ветофлюксин вводили внутрішньом'язово раз на добу в дозі 1,1 мг/кг маси тіла. Препарат випускається у флаконах по 50 мл (1 мл розчину містить 50 мг флюниксину меглуміну).

Перед проведенням лікування вивчали дію обох схем лікування на інтактних тваринах. Хворих тварин виліковували протягом 7 днів.

Одержані цифрові дані опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента (Duica, Voinea, Mitulescu, Istrate, Coman, & Ciuluvica, 2018).

### Результати та їх обговорення

Через 12 годин після введення дозвільної дози антигену виявляли симптоми запалення судинної

оболонки очного яблука, переважно її переднього відділу (іридоцикліту). Ураження супроводжувалося ексудацією в передню камеру ока з помутнінням камерної вологи; у чотирьох тварин ексудат мав фібринозний характер. На задній поверхні рогівки або в її задніх шарах спостерігаються білкові преципітати у вигляді білих плям (нерідко це відкладання комплексів антиген-антитіло, які включають комплемент С3). Преципітати можуть бути і на поверхні кришталика.

Спостерігали набряк райдужки; зникав її ажурний рисунок, оскільки на поверхні райдужки і в її кріпках відкладався ексудат.

Набряк і гіперемія райдужки призводили до звуження зіниці.

При дослідженні впливу обох схем лікування на вміст основних класів імуноглобулінів у сироватці крові інтактних і хворих на токсикоалергічний увеїт тварин встановлено (табл.1), що обидві схеми лікування зумовлювали тенденцію до зниження імуноглобулінів класів А і G ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 1

Вміст імуноглобулінів в сироватці крові кролів (мкмоль/л)

Умови експерименту	Ig A	Ig M	Ig G
<b>Клінічно здорові кролі:</b>			
Контроль	2,43±0,35	0,45±0,06	31,2±7,58
Перша дослідна група	2,39±0,21	0,44±0,08	30,9±0,49
Друга дослідна група	2,44±0,59	0,44±0,43	29,4±5,90
<b>Кролі, хворі на увеїт:</b>			
Увеїт без лікування	3,34±0,39*	0,59±0,05*	49,2±4,20*
Перша дослідна група	2,38±0,48**	0,41±0,05	30,2±4,90**
Друга дослідна група	2,64±0,56**	0,56±0,06	33,8±5,11**

Примітка: \* – достовірно щодо інтактних тварин (контроль); \*\* – достовірно щодо увеїту без лікування.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка фагоцитостимулювальної дії ФГА та обох схем лікування увеїту на макрофаги

Умови експерименту	Фагоцитарне число	Фагоцитарна активність, %	Значення фагоцитозу, %
ФГА (контроль, інтактні тварини)	2,98±0,27	30,9±1,18	10,1±2,33
ФГА (увеїт без лікування)	7,0±0,28*	61,3±1,15*	45,4±0,64*
Увеїт + Вольтарен (8 мг/кг)	9,2±0,45**	81,4±8,12**	62,3±3,34**
Увеїт + Ветофлюксин (1,1 мг/кг)	8,9±0,37**	80,1±7,16**	60,7±4,46**

Примітка: \* - достовірно щодо ФГА (контроль), \*\* - достовірно щодо ФГА (увеїт без лікування).

Отже, у порівнянні з ФГА, встановили, що обидва препарати мають однакову фагоцитостимулювальну дію. Таким чином, при експериментальному токсикоалергічному увеїті Вольтарен і Ветофлюксин не тільки не знижували, як це зазвичай буває при використанні кортикостероїдів, а більше того, чітко проявляли потенціюючий ефект щодо фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів.

Таким чином, проведені дослідження показали, що у лікуванні такого важкого запального процесу як увеїт, на противагу кортикостероїдам, застосування яких супроводжується рядом небажаних наслідків

Зниження рівня імуноглобулінів при лікуванні увеїту у порівнянні з нелікованими тваринами супроводжувалось різким ослабленням запальної реакції при дослідженні крові і беручи до уваги особливості імунологічного захисту ока (наявність гематофтальмічного бар'єру між кров'ю і камерною вологою, судинною оболонкою, сітківкою і склоподібним тілом), необхідно підкреслити, що на запальний процес в увеальному тракті реагує організм в цілому.

Розглядаючи токсико-алергічний увеїт, як аутоімунне захворювання (Ahmad, 2018) і зважаючи на позитивний вплив застосованих препаратів на запальні і алергічні процеси, можна передбачити, що застосовані нами препарати здатні брати участь у регуляції антитілоутворюючої функції В-лімфоцитів і пригнічувати аутоімунні процеси в організмі.

Відомо, що реакції імунної відповіді принципово залежать від первинної фагоцитарної активності. Ця особливість була взята за основу при вивченні впливу схем лікування, що були застосовані на стимуляцію функціональної активності перитонеальних макрофагів кролів у інтактних тварин за умов запалення.

Порівнюючи з дією ФГА на макрофаги, встановлено, що обидві схеми лікування майже однаково стимулюють фагоцитоз (табл.2). За змодельованого токсико-алергічного увеїту схема терапії у тварин першої дослідної групи, не тільки не знижувала, а, більше того, зберігала потенціювальний ефект щодо фагоцитарної активності лейкоцитів. Результати наведено в таблиці 2.

(пригнічення регенерації, гальмування імунних реакцій тощо), можна з успіхом використовувати нестероїдні протизапальні засоби, зокрема Вольтарен і Ветофлюксин. Встановлена фагоцитостимулювальна дія та здатність останніх регулювати рівні імуноглобулінів при запаленні.

### Висновки

1. В лікуванні токсикоалергічного увеїту у кролів, на противагу кортикостероїдам, доцільно використовувати такі нестероїдні протизапальні препарати, як Вольтарен і Ветофлюксин.
2. Вольтарен і Ветофлюксин при лікуванні токсикоалергічного увеїту у кролів проявляють фагоцитостимулювальну активність, що дозволяє у відносно короткий термін вилікувати хворих тварин.
3. Запропоновані схеми лікування засвідчують про фагоцитстимулюючу активність у порівнянні з фітогемаглютиніном.
4. Лікарські засоби, що досліджували мали імунорегулюючу активність, що дозволяє їх використання для корегування аутоімунних процесів ока.

### References

- Ahmad, S. S. (2018). Water related ocular diseases. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*, 32(3), 227–233. [doi:10.1016/j.sjopt.2017.10.009](https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2017.10.009).
- Ang, M., Ng, X., Wong, C., Yan, P., Chee, S. P., Venkatraman, S. S., & Wong, T. T. (2014). Evaluation of a prednisolone acetate-loaded subconjunctival implant for the treatment of recurrent uveitis in a rabbit model. *PloS one*, 9(5), e97555. [doi:10.1371/journal.pone.0097555](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097555).
- Bansal, S., Barathi, V. A., Iwata, D., & Agrawal, R. (2015). Experimental autoimmune uveitis and other animal models of uveitis: An update. *Indian journal of ophthalmology*, 63(3), 211–218. [doi:10.4103/0301-4738.156914](https://doi.org/10.4103/0301-4738.156914).
- Buchen, S. Y., Calogero, D., Tarver, M. E., Hilmantel, G., Tang, X., & Eydelman, M. B. (2012). Evaluation of Intraocular Reactivity to Organic Contaminants of Ophthalmic Devices in a Rabbit Model. *Ophthalmology*, 119(7), 24–29. [doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.007](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.007).
- Chen, J., Qian, H., Horai, R., Chan, C. C., Falick, Y., & Caspi, R. R. (2013). Comparative analysis of induced vs. spontaneous models of autoimmune uveitis targeting the interphotoreceptor retinoid binding protein. *PloS one*, 8(8), e72161. [doi:10.1371/journal.pone.0072161](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072161).
- Duica, I., Voinea, L. M., Mitulescu, C., Istrate, S., Coman, I. C., & Ciuluvica, R. (2018). The use of biologic therapies in uveitis. *Romanian journal of ophthalmology*, 62(2), 105–113.
- Gulati, V., Pahuja, S., Fan, S., & Toris, C. B. (2012). An Experimental Steroid Responsive Model of Ocular Inflammation in Rabbits Using an SLT Frequency Doubled Q Switched Nd:YAG Laser. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 29(7). [doi:10.1089/jop.2012.0223](https://doi.org/10.1089/jop.2012.0223).
- Jamieson, L., Meckoll-Brinck, D., & Keller, N. (1989). Characterized and predictable rabbit uveitis model for antiinflammatory drug screening. *Journal of Pharmacological Methods*, 21(4), 329–338. [doi:10.1016/0160-5402\(89\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0160-5402(89)90070-3).
- Khalili, M. R., Amini, A. H., Abbaszadeh Hasiri, M., Baghaei Moghaddam, E., Eghtedari, M., Azizzadeh, M., ... Yasemi, M. (2018). Evaluation of intravitreal injection of pentoxifylline in experimental endotoxin-induced uveitis in rabbits. *Veterinary research forum : an international quarterly journal*, 9(3), 239–244. [doi:10.30466/vrf.2018.32083](https://doi.org/10.30466/vrf.2018.32083).
- Kost, O. A., Beznos, O. V., Davydova, N. G., Manickam, D. S., Nikolskaya, I. I., Guller, A. E., ... Kabanov, A. V. (2015). Superoxide Dismutase 1 Nanozyme for Treatment of Eye Inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 5194239. [doi:10.1155/2016/5194239](https://doi.org/10.1155/2016/5194239).
- Lin, P., Suhler, E. B., & Rosenbaum, J. T. (2014). The future of uveitis treatment. *Ophthalmology*, 121(1), 365–376. [doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.029](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.029).
- London, N. J., Garg, S. J., Moorthy, R. S., & Cunningham, E. T. (2013). Drug-induced uveitis. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*, 3(1), 43. [doi:10.1186/1869-5760-3-43](https://doi.org/10.1186/1869-5760-3-43).
- Mathews, D., Mathews, J., & Jones, N. P. (2010). Low-dose cyclosporine treatment for sight-threatening uveitis: efficacy, toxicity, and tolerance. *Indian journal of ophthalmology*, 58(1), 55–58. [doi:10.4103/0301-4738.58472](https://doi.org/10.4103/0301-4738.58472).
- Medić, A., Jukić, T., Matas, A., Vukojević, K., Sapunar, A., & Znaor, L. (2017). Effect of preoperative topical diclofenac on intraocular interleukin-12 concentration and macular edema after cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: a randomized controlled trial. *Croatian medical journal*, 58(1), 49–55. [doi:10.3325/cmj.2017.58.49](https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.49).
- Miller, D. J., Li, S. K., Tuitupou, A. L., Kochambilli, R. P., Papangkorn, K., Mix, D. C., Jr, ... Higuchi, J. W. (2008). Passive and oxymetazoline-enhanced delivery with a lens device: pharmacokinetics and efficacy studies with rabbits. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 24(4), 385–391. [doi:10.1089/jop.2007.0116](https://doi.org/10.1089/jop.2007.0116).
- Movafagh, A., Heydary, H., Mortazavi-Tabatabaei, S. A., & Azargashb, E. (2011). The Significance Application of Indigenous Phytohemagglutinin (PHA) Mitogen on Metaphase and Cell Culture Procedure. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 10(4), 895–903.
- Papangkorn, K., Prendergast, E., Higuchi, J. W., Brar, B., & Higuchi, W. I. (2017). Noninvasive Ocular Drug Delivery System of Dexamethasone Sodium Phosphate in the Treatment of Experimental Uveitis Rabbit. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 33(10), 753–762. [doi:10.1089/jop.2017.0053](https://doi.org/10.1089/jop.2017.0053).
- Ratay, M. L., Bellotti, E., Gottardi, R., & Little, S. R. (2017). Modern Therapeutic Approaches for Noninfectious Ocular Diseases Involving Inflammation. *Advanced healthcare materials*, 6(23), 10.1002/adhm.201700733. [doi:10.1002/adhm.201700733](https://doi.org/10.1002/adhm.201700733).
- Sher, N. A., Foon, K. A., Fishman, M. L., & Brown, T. M. (1976). Demonstration of macrophage chemotactic factors in the aqueous humor during experimental immunogenic uveitis in rabbits. *Infection and immunity*, 13(4), 1110–1116.
- Waters, R. V., Terrell, T. G., & Jones, G. H. (1986). Uveitis induction in the rabbit by muramyl dipeptides. *Infection and immunity*, 51(3), 816–825.
- Yu, X., Zhang, R., Lei, L., Song, Q., & Li, X. (2019). High drug payload nanoparticles formed from dexamethasone-peptide conjugates for the treatment of endotoxin-induced uveitis in rabbit. *International journal of nanomedicine*, 14, 591–603. [doi:10.2147/IJN.S179118](https://doi.org/10.2147/IJN.S179118).