

Новые подходы в фармакотерапии аллергических заболеваний глаз

Веселовская З. Ф.¹, Веселовская Н. Н.^{1,2}

¹Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев, Украина

²Киевский городской офтальмологический центр Киевской городской клинической больницы № 1, г. Киев, Украина

Резюме. Проблема изучения распространенности аллергических заболеваний глаз и поиска новых подходов и эффективных средств для коррекции этого состояния не теряет своей актуальности. Цель работы – провести анализ некоторых данных литературы по биохимическим особенностям патогенетических аспектов глазной аллергии и новых методов лечения. Результаты: представлены данные по глубоким биохимическим исследованиям состояния слезной пленки при аллергических состояниях и обоснования применения глазных капель нового поколения для лечения этой патологии. Заключение: в работе представлены убедительные данные в качестве патогенетического обоснования применения новых глазных капель на основе природной молекулы эктоина для восстановления и поддержания функционального состояния липидного слоя слезной пленки в фармакотерапии аллергических заболеваний передней поверхности глаз.

Ключевые слова: аллергия, глаз, слезная пленка, природная молекула, эктоин, липиды.

В настоящее время сохраняется устойчивая тенденция прогрессивного увеличения удельного веса аллергических заболеваний глаз среди всей глазной заболеваемости. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что около 15–20 % населения западных стран страдает аллергическими заболеваниями глаз. Результаты исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в США, показали, что такие симптомы, как «эпизоды слезотечения, зуда глаз в течение последних 12 месяцев», беспокоят 40 % взрослой популяции, причем показатели распространенности подобных симптомов с возрастом достоверно не менялись, а среди детей в возрасте 7–16 лет аллергическим конъюнктивитом страдают 3,2 и 4,7 % школьников [2]. Их распространенность в ряде стран колеблется в широких пределах, в среднем от 7 до 46 %. В Украине, по не уточненным данным, около 15 % населения страдает аллергическими заболеваниями глаз [2, 4].

Широкой распространенности этой патологии способствуют генетически обусловленная предрасположенность к аллергии, нарушение иммунной реактивности организма, бессистемное применение различных фармакологических препаратов, ухудшение общего здоровья населения, неблагоприятная экологическая обстановка, социальная и экономическая напряженность, что в совокупности с действием

факторов невыясненной этиологии приводит к серьезным нарушениям в цепочке специфических иммунных «ответов» организма и развитию патологических состояний под общим названием «аллергические заболевания глаз». В их основе лежит патологическая иммунная реакция на экзогенный или эндогенный антиген.

Высокая частота аллергических поражений глаза объясняется тем, что в его тканях и жидкостях в значительном количестве представлены биохимические компоненты, способствующие развитию аллергических реакций: лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины и комплемент-образующие факторы слезной жидкости; лимфоциты и нейтрофилы конъюнктивы; многочисленные клетки иммунной системы, обладающие значительной способностью к реакциям фагоцитоза, уничтожения антигенов и формирования иммунной памяти; важнейшие классы иммуноглобулинов (кроме Ig M) стромы роговицы; тучные клетки лимбальной области роговицы и сосудистой оболочки [1, 2]. Значительную роль в развитии глазных, назальных или риноконъюнктивальных симптомов у 1/5 больных, по данным опроса, отводят контакту с домашними животными, домашней пылью, пылью цветущих растений, пищевым аллергенам, химическим реагентам бытовой и промышленной «химии».

Клинические виды глазной аллергии могут проявляться в виде блефарита, конъюнктивита, кератита, ирита, иридоциклита, ретинита, неврита зрительного нерва. При системных иммунологических расстройствах кожа век и передняя поверхность органа зрения становятся «тканями-мишенями» для развития аллергической реакции.

Широкая распространенность аллергических заболеваний передней поверхности глаз, в частности аллергических конъюнктивитов, в значительной степени обусловлена анатомическим расположением органа зрения, предрасполагая к контакту с различного рода экзогенными аллергенами: сезонный конъюнктивит – чаще всего у лиц пубертатного возраста с обострением весной (7 %), летом (75 %) и в межсезонье (6,3 %); крупнопапиллярный – в результате ношения контактных линз и глазных протезов с образованием характерных крупных уплощенных сосочков; лекарственный – в результате местной аллергической реакции в ответ на локальное (в 90,1 % случаев), реже системное (в 9,9 % случаев) применение антибактериальных и противовирусных препаратов; хронический (около 23 % всех случаев аллергических заболеваний глаз) – в результате непосредственного контакта с аллергенами (домашняя пыль, шерсть животных, сухой корм для рыб, перо, пух, пищевые продукты, парфюмерия, косметика, бытовая и производственная химия); атопический кератоконъюнктивит – в результате системных иммунологических заболеваний (атопический дерматит, астма, сенная лихорадка, крапивница) [2, 4].

В последние годы среди группы аллергических заболеваний значительное внимание стали уделять синдрому сухого глаза (ССГ), который характеризуется количественно-качественным нарушением состава слезной пленки, повышенной чувствительностью к различным внешним и внутренним факторам, понижением выработки трансмембранных и секреторных муцинов, что приводит к нарушению увлажнения поверхности глаза с последующим развитием аллергических и воспалительных реакций. Значительное место в этой группе заболеваний занимает синдром «красного глаза», который характеризуется специфической реакцией на

длительное применение консерванта глазных капель – бензалкония хлорида (БАХ) [6]. Известно, что БАХ является четвертичным аммониевым соединением, молекулы которого обладают высоким аффинитетом к белковым и липидным компонентам клеточных мембран, в результате чего изменяют их физические свойства, оказывают влияние на внутриклеточные обменные процессы, происходящие в клетках. Его токсическое действие на клеточные мембраны проявляется в экспрессии воспалительных маркеров, продукции муцина, развитии неспецифического воспаления, нарушении липидного слоя слезной пленки, а также в изменениях поверхности конъюнктивы и роговицы по типу ССГ и изменений возрастного характера [6, 18]. В результате наблюдается гипертрофия конъюнктивы и теноновой капсулы, повышение плотности субэпителиального коллагена, изменение содержания фибробластов и иммунокомпетентных клеток, снижение количества внеклеточного матрикса и бокаловидных клеток с характерными грубыми изменениями ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках [3, 6, 9, 11–14, 18].

Таким образом, все аллергические заболевания глаз в той или иной степени сопровождаются характерными изменениями липидного слоя слезной жидкости. Известно, что структурная целостность и стабильность липидного слоя строго зависит от характера липидов, которые в основном секретируются мейбомиевыми железами. Липидный слой представлен мультиламелярной пленкой, в которой все ацильные цепи разных видов липидов ориентированы в сторону внешней среды, тем самым предотвращая избыточное испарение слезной жидкости и снижая поверхностное натяжение на границе разделения [11, 15, 16]. Увеличение скорости испарения слезной жидкости, как правило, происходит при несостоятельности барьерной функции липидного слоя слезной пленки, что и приводит к сухости и воспалению глазной поверхности – ССГ [4, 6–8].

В системе комплексных мероприятий по реабилитации пациентов с аллергическими заболеваниями глаз особое значение уделяют диагностическим мероприятиям, перечень которых регламентирован ВОЗ. В него включены основные лабораторные исследования, бактериологическое и вирусологическое исследование отделяемого из глаз, биохимическое исследование крови, аллергологические пробы и иммунологическое исследование сывороточных общих и специфических иммуноглобулинов, дополнительные инструментальные методы с провокационными тестами, которые рекомендовано выполнять в период ремиссии совместно с аллергологами, а также консультации профильных специалистов (аллерголога, иммунолога, офтальмолога и отоларинголога) [2, 4].

Однако опыт последних лет свидетельствует о некоторых недостатках в системе диагностики аллергических состояний, об отсутствии четких критериев оценки степени тяжести аллергии, а также о недостаточном арсенале и побочном действии ряда фармакологических препаратов традиционной схемы лечения [2, 4].

В частности в лечении глазной аллергии применяется традиционный подход, который основан на исключении или ограничении контакта с аллергеном, местном и/или системном применении таких препаратов, как: вазоконстрикторные, антигистаминные, противовоспалительные, иммуномодулирующие и мембрано-стабили-

зирующие средства, а также препараты двойного и тройного механизма действия. Однако клинический опыт свидетельствует о недостаточном клиническом эффекте выше перечисленных средств и о наличии у некоторых из них побочного действия.

В связи с этим актуальным вопросом офтальмологии является разработка нового подхода к фармакотерапии патологических состояний переднего отрезка глаза аллергического характера, который должен базироваться на внедрении медикаментозных средств, действие которых будет направлено на поддержание стабильности и восстановление функциональной состоятельности липидного слоя слезной жидкости, который будет надежно обеспечивать жировой барьер между поверхностью глаза и внешней средой, поддерживая необходимый уровень увлажнения передней поверхности глаза [2, 8].

Учитывая некоторые особенности патофизиологических механизмов развития аллергических заболеваний глаз, в настоящее время четко сформулированы требования к средствам патогенетически ориентированной терапии, а именно: наличие у глазных капель выраженных мембрано-стабилизирующих свойств на безконсервантной основе.

В настоящее время в разработке фармакологических препаратов для лечения глазной аллергии наметилась позитивная тенденция, связанная с приоритетными результатами ведущих лабораторий биохимических университетов Германии (International Graduate School of Chemistry and Institute of Biochemistry, Germany). В результате многолетних исследований был получен новый фармакологический препарат на основе молекулы эктоина – производного природной аминокислоты, которая вырабатывается бактериями, живущими в экстремально суровых условиях окружающей среды. Такие безусловные преимущества в характеристике нового препарата, как химическая инертность, высокая аффинность к молекулам воды и отсутствие токсического действия на ткани организма человека, обусловлены биполярной структурой молекулы эктоина [8, 11, 15].

В результате проведенных экспериментальных исследований по изучению влияния эктоина на липидный слой был раскрыт механизм его терапевтического действия. С этой целью была использована искусственная слезная жидкость, для приготовления которой брали двойные и тройные смеси разных липидов. Было показано, что эктоин обладает редкой способностью усиливать гидратацию или увлажнение поверхности глаза за счет стабилизации липидного слоя слезной пленки по типу «преобладающей окклюзии» [8, 11, 15].

Наряду с этим было установлено, что низкомолекулярные эктоины, цвиттер-ионы, молекулы с выраженной способностью связывать молекулы воды, являются природными продуктами жизнедеятельности таких микроорганизмов, как аэробные хемогетеротрофины и галофильные/галотолерантные бактерии, находящиеся в экстремальных условиях окружающей среды (экстремально низкая температура, низкая влажность и высокая концентрация соли в среде) [16–18]. В настоящее время получены результаты, доказывающие, что эктоин обладает функцией «осмопротектора и осмостабилизатора» в отношении биомолекул белка, нуклеиновых кислот и биомембран.

Важные для практики результаты были также получены и при изучении состава липидного слоя слезной жидкости, полученной у пациентов с ССГ. Используя масс-спектрометрию и ядерно-магнитный резонанс, удалось установить, что при ССГ происходит уменьшение соотношения полярных липидов к нейтральным и увеличение насыщенных компонентов в этом слое при повышении температуры плавления. Это свидетельствует о том, что при ССГ имеет место более высокий липидный порядок липидного слоя слезной пленки в сравнении со здоровыми лицами. Основываясь на этих данных, авторами было сделано предположение, что характер жесткости липидного слоя может отвечать за преждевременный разрыв слезной пленки, который инициирует в последующем нежелательные изменения в составе липидов. Таким образом, становится понятным, что если молекулы эктоина обладают способностью насыщать жидкостью липидный слой, то они способны и предотвратить или препятствовать преждевременному разрыву слезной пленки [8].

Таким образом, при изучении особенности поведения поверхностной активности мейбомиевой липидной пленки в сравнении с топологическими данными был выявлен достаточно выраженный положительный эффект эктоина в отношении насыщения ее жидкостью, что и позволило его рекомендовать в качестве основы для антиаллергических и мембрано-стабилизирующих препаратов нового поколения.

Данные, полученные в результате проведенных экспериментальных исследований по изучению глубоких механизмов действия природной молекулы эктоина на структуру слезной пленки, представляют большой интерес для науки и имеют чрезвычайно важное значение для практической офтальмологии. Более того, эти данные можно рассматривать в качестве патогенетического обоснования для применения эктоина в клинической практике [8, 11, 15].

В настоящее время в клинической практике уже получены первые обнадеживающие результаты, подтверждающие наличие достаточно положительного терапевтического действия эктоина в лечении аллергического конъюнктивита в рамках клинических исследований, проведенных на базе двух немецких клиник (B Vitop AG-Witten, Germany; Private Health Centre, Institute for ENT Elmshorn, Germany). Изучение эффективности и безопасности глазных капель EYE-t на основе молекулы эктоина проводили у пациентов с аллергическим конъюнктивитом и ССГ с учетом требований Хельсинкской декларации. В данном исследовании были использованы глазные капли с эктоином, которые содержали изоосмотический раствор 2 % эктоина и 0,35 % гидроксипропилцеллюлозы. Сравнительный анализ полученных результатов проводили за результатами применения антиаллергического препарата, содержащего азеластин на консервантной основе [5, 10].

Клиническое наблюдение проводили за пациентами с аллергическим конъюнктивитом, которым назначали инстилляцию EYE-t в течение 7 дней. В течение всего срока наблюдения было установлено отсутствие выраженной клинической разницы в сравнении с данными контрольной группы. Полученные данные подтвердили наличие хорошего профиля безопасности и достаточного терапевтического эффекта у пациентов с аллергическим конъюнктивитом и ССГ. В результате опроса пациенты отметили хорошую переносимость капель EYE-t и незначительное

количество нежелательных явлений в единичных случаях (зуд, жжение в горле, тошнота, головная боль), которые привели к выходу из программы исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, глазные капли EYE-t, с одной стороны, не содержат консервирующей среды, с другой стороны – обладают природной молекулой ектоина с высокими клеточно-защитными и мембранно-липидо-стабилизирующими свойствами.

Представленные в работе данные литературы о результатах исследования механизмов действия и первом клиническом опыте применения нового фармакологического средства свидетельствует о его выраженном противовоспалительном и восстановительном действии за счет стабилизации липидного слоя слезной пленки и защиты тканей передней поверхности глаза от гиперосмолярности. Это находит подтверждение в субъективном и объективном уменьшении раздражения и сухости глаз, в уменьшении зуда и жжения со стороны конъюнктивы, в улучшении уровня увлажнения поверхности глаза, в уменьшении неприятных ощущений со стороны глаз. Препарат может применяться у детей старше 2-х лет и у взрослых, при ношении контактных линз, после офтальмологических операций и травмы глаза.

На основании этого можно сказать, что появление в арсенале антиаллергических средств нового поколения глазных капель (EYE-t) с выраженной эффективностью и достаточным профилем безопасности можно рассматривать в качестве перспективного и альтернативного подхода в лечении аллергических и воспалительных заболеваний органа зрения.

Нові підходи в фармакотерапії алергічних захворювань очей

Веселовська З. Ф.¹, Веселовська Н. М.^{1,2}

¹Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна

²Київський міський офтальмологічний центр Київської міської клінічної лікарні № 1, м. Київ, Україна

Резюме. Проблема вивчення поширеності алергічних захворювань очей і пошуку нових підходів і ефективних засобів для корекції цього стану не втрачає своєї актуальності. Мета роботи – провести аналіз деяких оригінальних робіт щодо вивчення патогенетичних аспектів очної алергії та нових методів лікування. Результати: представлені дані з глибоких біохімічних досліджень стану слізної плівки при алергічних станах і обґрунтування застосування очних крапель нового покоління для лікування цієї патології. Висновок: у роботі представлені переконливі дані в якості патогенетичного обґрунтування застосування нових очних крапель на основі природної молекули ектоїна для відновлення та підтримки функціонального стану ліпідного шару слізної плівки в фармакотерапії алергічних захворювань передньої поверхні очей.

Ключові слова: алергія, око, слізна плівка, природна молекула, ектоїн, ліпіди.

New approaches to pharmacotherapy of allergic eye diseases

Veselovska Z. F.¹, Veselovska N. M.^{1,2}

¹Kyiv Medical University of UANM, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Ophthalmologic Center, Kyiv City Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

Summary. The problem of studying the prevalence of allergic diseases of the eye and the search for new approaches and effective means to correct this condition does not lose its relevance.

The presented data on the state of profound biochemical studies of the tear film in allergic conditions justify the expediency of the use of eye drops of a new. As a result of experimental studies on the effect on the lipid layer ectoine was discovered the mechanism of its therapeutic action. This paper presents compelling evidence that new eye drops based on natural molecules ectoine which are able to restore and maintain the functional state of the lipid layer of the tear film in the pharmacotherapy of allergic diseases of anterior surface of the eye. The analyzes of multiple experimental data revealed the clear evidence of mechanisms of action on the eye and the first clinical experience with a new pharmacological agent testifies to its strong anti-inflammatory and regenerative effect due to the stabilization of the lipid layer of the tear film and the protection of the front surface of the eye tissue from the hyperosmolarity. It was confirmed by the subjective and objective reducing eye irritation and dryness in reducing itching and burning from the conjunctiva, to improve the moisture level of the surface of the eye, to reduce discomfort of the eyes. The drug can be used in children older than 2 years and adults, when wearing contact lenses, ophthalmic surgery and after an eye injury.

Based on this, it can be conclude that the appearance in the arsenal of new-generation anti-allergic eye drops (EYE-t) with sufficient efficacy and safety profile can be regarded as a promising alternative approach to the treatment of allergic and inflammatory eye diseases.

Keywords: allergy, eye, tear film, the natural molecule, ectoine, lipids.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова Г. Б. Корнеопротекция при применении контактных линз / Г. Б. Егорова, Т. С. Митичкина, А. Р. Шамсутдинова // Вестник офтальмологии. – 2014. – № 130 (2). – С. 59–67.
2. Егоров А. Е. Лечение аллергических заболеваний переднего отрезка глаза / А. Е. Егоров // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 1. – Вып. 2. – С. 52–55.
3. Лебедев О. И. Бензалкония хлорид как одна из причин недостаточной эффективности антиглаукоматозных операций / О. И. Лебедев, А. Е. Яворский, Е. А. Калижникова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2012. – № 2. – 48 с.
4. Мчарадзе Д. Ш. Лечение аллергических конъюнктивитов / Д. Ш. Мчарадзе // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 22–26.
5. Скрипник Р. Л. К вопросу лечения аллергических конъюнктивитов / Р. Л. Скрипник // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (24). – С. 100–110.
6. Bal S. K., Hollingworth G. R. Red eye. British Medical Journal. 2005; (331): 438.
7. Borchman D., Foulks G. N., Yappert M. C., Milliner S. E. Differences in human meibum lipid

- composition with meibomian gland dysfunction using NMR and principal component analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; (53): 337–347.
8. Dwivedi M., Backers H., Harishchandra R., Galla H. International Graduate School of Chemistry and Institute of Biochemistry, Germany. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; (1838): 2708–2715.
9. Feldman R. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2003; (19): 23–35.
10. Foulks G. N., Borchman D., Yappert M., Kim S. H., McKay J. W. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea*. 2010; (29): 781–788.
11. Harishchandra R. K., Sachan A. K., Kerth A., Lentzen G., Neuhaus T., Galla H. T. Compatible solutes: ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; (1808): 2830–2840.
12. Gandolfi S., Simmons S. T., Sturm R. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Advances in Therapy*. 2001; (18): 110–121.
13. Gault J. Синдром «красного глаза» // Вэндер Дж., Голт Дж. Секреты офтальмологии / Дж. Вэндер, Дж. Голт. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – С. 85–102.
14. Guenoun J., Baudouin Ch., Rat P., Pauly A., Warnet J. M., Brignole-Baudouin F. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005; (46): 2444–2450.
15. Lippert K., Galinski E. A. Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes – protection against heating, freezing and drying. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 1992; (37): 61–65.
16. Millar N. J., King-Smith P. E. Analysis of comparison of human meibomian lipid films and mixtures with cholesteryl esters in vitro films using high resolution color microscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; (53): 4710–4719.
17. Smiatek J., Harishchandra J., Rubner O., Galla H. J., Heuer A. Properties of compatible solutes in aqueous solution. *Biophysical Chemistry*. 2012; (160): 62–68.
18. Sullivan B. D., Evans J. E., Dana M. R., Sullivan D. A. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Archives of Ophthalmology*. 2006; (124): 1286–1292.
19. Telenius J., Koivuniemi A., Kulovesi P., Holopainen J. M., Vattulainen I. Role of neutral lipids in tear fluid lipid layer: coarse-grained simulation study. *Langmuir*. 2012; (28): 17092–17100.

REFERENCES

1. Yegorova G. B., Mitichkina T. S., Shamsutdinova A. R. Corneoprotection when using contact lenses. *Vestnik oftalmologii* [Herald of ophthalmology]. 2014; (130): 59–67. (in Russ.)
2. Yegorov Ye. A. The treatment of allergic diseases of anterior surface of the eye. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2000; (2): 52–55. (in Russ.)
3. Lebedev O. I., Yavorskiy A. Ye., Kalizhnikova Ye. A., Kovalevskiy V. V. Benzalkonium chloride as one of the reasons for the lack of efficiency of glaucoma surgery. *Oftalmokhirurgiya* [Ophthalmosurgery]. 2012; (2): 48. (in Russ.)
4. Mcharadze D. Sh. The treatment of allergic conjunctivitis. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor]. 2014; (4): 22–26. (in Russ.)
5. Skripnik R. L. On the question of the treatment of allergic conjunctivitis. *Oftalmologiya. Vostochnaya Yevropa* [Ophthalmology. Eastern Europe]. 2015; (24): 100–110. (in Russ.)
6. Bal S. K., Hollingworth G. R. Red eye. *British Medical Journal*. 2005; (331): 438.
7. Borchman D., Foulks G. N., Yappert M. C., Milliner S. E. Differences in human meibum lipid composition with meibomian gland dysfunction using NMR and principal component analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; (53): 337–347.

-
8. Dwivedi M., Backers H., Harishchandra R., Galla H. International Graduate School of Chemistry and Institute of Biochemistry, Germany. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; (1838): 2708–2715.
 9. Feldman R. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2003; (19): 23–35.
 10. Foulks G. N., Borchman D., Yappert M., Kim S. H., Mckay J. W. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea*. 2010; (29): 781–788.
 11. Harishchandra R. K., Sachan A. K., Kerth A., Lentzen G., Neuhaus T., Galla H. T. Compatible solutes: ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; (1808): 2830–2840.
 12. Gandolfi S., Simmons S. T., Sturm R. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Advances in Therapy*. 2001; (18): 110–121.
 13. Vender Dzh., Golt Dzh. *Secrets of ophthalmology*. Moscow, MEDpress-inform, 2005, pp. 85–102. (in Russ.)
 14. Guenoun J., Baudouin Ch., Rat P., Pauly A., Warnet J. M., Brignole-Baudouin F. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005; (46): 2444–2450.
 15. Lippert K., Galinski E. A. Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes – protection against heating, freezing and drying. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 1992; (37): 61–65.
 16. Millar N. J., King-Smith P. E. Analysis of comparison of human meibomian lipid films and mixtures with cholesteryl esters in vitro films using high resolution color microscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; (53): 4710–4719.
 17. Smiatek J., Harishchandra J., Rubner O., Galla H. J., Heuer A. Properties of compatible solutes in aqueous solution. *Biophysical Chemistry*. 2012; (160): 62–68.
 18. Sullivan B. D., Evans J. E., Dana M. R., Sullivan D. A. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Archives of Ophthalmology*. 2006; (124): 1286–1292.
 19. Telenius J., Koivuniemi A., Kulovesi P., Holopainen J. M., Vattulainen I. Role of neutral lipids in tear fluid lipid layer: coarse-grained simulation study. *Langmuir*. 2012; (28): 17092–17100.

Рецензент: Marchenko L. N., Dr. Med. Sc., Prof.
Стаття надійшла в редакцію 04.04.2015 р.