

---

# Експериментальні дослідження

---

УДК 617.7–002.3–092.9–085.849.19

## Імунна відповідь при експериментальному стафілококовому ендодальміті з використанням антимікробної фотодинамічної терапії з метиленовим синім

О. В. Зборовська, д. мед. наук, Н. Б. Курильців, аспірант

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»

**Ключові слова:** ендодальміт, експеримент, антимікробна фотодинамічна терапія, метиленовий синій, імунна відповідь

**Ключевые слова:** эндодальмит, эксперимент, антимикробная фотодинамическая терапия, метиленовый синий, иммунологический ответ

*В работе представлены результаты изучения влияния антимикробной фотодинамической терапии с 0,1 % метиленовым синим на иммунологический ответ при экспериментальном стафилококковом эндодальмите. В экспериментальном исследовании представлено две группы кроликов породы шиншилла: контрольная — без проведенного лечения, основная — с использованием представленной методики. В ходе эксперимента получены следующие результаты: в контрольной группе животных внутриглазное воспаление имело быстрый прогрессирующий характер с гиперактивным иммунным ответом, что привело не только к утрате зрительных функций, а и к утрате глаза как анатомического органа. В основной группе под воздействием антимикробной фотодинамической терапии с 0,1 % метиленовым синим происходила быстрая санация глаза, что привело к регрессии внутриглазного воспаления и нормализации данных иммунограммы.*

## Immune response to experimental Staphylococcal aureus endophthalmos with the application of antibacterial photodynamic therapy with methylene blue

O. V. Zborovska, N. B. Kuryltsiv

The Filatov Institute of Eye diseases and Tissue Therapy of National Medical Sciences Academy, Odessa

**Key words:** endophthalmitis, experiment, antimicrobial photodynamic therapy, methylene blue, immunological response

*In work results of studying influence of antibacterial photodynamic therapy with 0,1 % methylene blue on the immune response are presented at experimental Staphylococcus aureus endophthalmitis. In the experimental study two groups of rabbits are presented: the control — without using any treatment, the experimental — using of the presented technique. During experiment the following results are received: in control group of animals the intraocular inflammation had fast progressing character with the hyper active immune response that led not only to loss of visual functions, and eye loss as the organ. In the experimental group as a result of antibacterial photodynamic therapy with 0,1 % methylene blue there was a sanitation of the eye that led to full reduction of intraocular inflammation and normalization of data of immune response.*

**Вступ.** Бактерійний ендодальміт — це гостре, поширене внутрішньоочне запалення, що спричинене мікробними агентами, яке потребує швидкої ідентифікації та негайної ефективної терапії. В свою чергу, запалення — це складний біологічний, хімічний та фізичний процес, у відповідь на сторонні тіла (бактерії). Цей процес відбувається через судинні, клітинні та гуморальні реакції. З точки зору імунологічних аспектів, бактерійний ендодальміт характеризується масивною запальною реакцією і руйнуванням тканин ока, що спричинене двома спільнодіючими чинниками: безпосередньо бактерією та послідовною імунною відповіддю [4, 6]. В наш час приділяється немало уваги вивченню та

пошуку нових методів лікування інфекційних захворювань та бактерійного ендодальміту, оскільки існує ряд факторів, що спричиняють недостатню ефективність антибактеріальної дії традиційних методів лікування. А саме, стійкість мікроорганізмів до дії антибіотиків, недостатня концентрація антибактерійних препаратів, яка часто виявляється нижчою за мінімальну інгібуючу концентрацію мікроорганізма-мішені. Прогрес в галузі молекулярної біології, медицини та лазерних технологій на початку двадцятого століття визначив досягнення в розробці перспективних методів антимікробної те-

© О. В. Зборовська, Н. Б. Курильців, 2013

рапії багатьох захворювань. Серед цих методів ми виділяємо антимікробну фотодинамічну терапію (АФДТ). Даний метод лікування має ряд переваг. Саме ефективність АФДТ не залежить від спектра чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, метод рівною мірою згубний для бактерій, найпростіших, грибів і вірусів. При цьому розвиток мікробної стійкості до АФДТ практично виключений, оскільки ушкоджуюча дія фотохімічного процесу обумовлена вільнорадикальними реакціями. Крім того, фотосенсибілізатори, на відміну від антибіотиків, не чинять токсичну й мутагенну дію, яка найчастіше сприяє селекції резистентних штамів [3]. Слід відзначити, що бактерицидна дія носить локальний характер і лімітується зоною лазерного опромінення сенсibiliзованих тканин. При цьому вдається уникнути характерного для антибіотиків і антисептиків ураження нормальної мікрофлори в зонах, що не підлягають лікуванню. Фотодинамічна терапія однаково ефективна при гострій і хронічній інфекції, а також при деяких видах бацілоносійства [7].

Виходячи з цього, метою нашого дослідження являється аналіз місцевого та загального імунологічного статусу лабораторних тварин при екзогенному стафілококовому ендодальміті з використанням антибактерійної фотодинамічної трапії з метиленовим синім.

### Матеріал і методи

Проведено експериментальне дослідження на 60 здорових кроликах (породи шиншила), масою тіла 2,5–3 кг. Усі тварини знаходились в однакових стандартних умовах та на стандартному раціоні харчування. Всім тваринам (120 очей) було введено інтравітреально 0,1 мл культури музейного штаму мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923F-49 ( $1,5 \cdot 10^5$  КОЕ/см<sup>3</sup>), чим був змодельований екзогенний стафілококовий ендодальміт [1]. Далі всі тварини були поділені на дві групи: контрольну та основну. В контрольній групі, що складала 30 кроликів, проводилась оцінка імунологічних показників при експериментальному ендодальміті без проведення лікування, а в основній групі (30 кроликів) — з використанням антимікробної фотодинамічної терапії з метиленовим синім. Після місцевої інстиляції анестетика, субкон'юнктивально введено 0,8 мл 0,1 % стерильного водного розчину метиленового синього. Через 30 хв транскорнеально та через 60 і 120 хвилин транспупілярно протягом 3 хвилин проводилось опромінення діодним лазером довжиною хвилі 630–670 нм та діаметром плями 3000 мкм.

Імунологічний статус та клінічні показники органа зору (зовнішній огляд, пряма офтальмоскопія, ехобіометрія) оцінювалися у всіх тварин перед інфікуванням (ми позначимо це, як 0 день експерименту) та у дні виводу тварин з експерименту (на 3, 7, 10, 14, 21 та 30 дні). Для характеристики клінічної картини використовувалась бальна система оцінки, запропонована Реутан Г. А. та його колегами [5]. Дослідження загального імунологічного статусу на лабораторних тваринах проводилося за стандартною методикою, запропонованою лабораторією імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Для цього з маргінальної вусної вени кролика був проведений забір венозної крові. Дане дослідження реалізу-

валось за допомогою методів прискореної первинної оцінки імунологічного статусу. Ця методика включала визначення наступних показників імунітету: абсолютної кількості лейкоцитів; відносної та абсолютної кількості лімфоцитів; відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів; відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів-хелперів; відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів-супресорів; імунорегуляторного індексу (співвідношення Т-лімфоцитів-хелперів до Т-лімфоцитів-супресорів); відносної та абсолютної кількості В-лімфоцитів; відносної та абсолютної кількості фагоцитуючих нейтрофілів; відносної кількості розеткоутворюючих нейтрофілів, індексу навантаження імунітету (співвідношення розеткоутворюючих Т-лімфоцитів до розеткоутворюючих нейтрофілів).

Також у всіх тварин проведено дослідження місцевого імунітету, що реалізувалось за допомогою цитологічного дослідження кон'юнктиви [2]. Дана методика полягає в наступному: після інстиляції анестетика до поверхні нижньої пальпебральної та бульбарної кон'юнктиви прикладається стерильна пластинка, яка залишається в кон'юнктивальній порожнині на 3 хвилини. Ця пластинка, після вилучення, містить на собі шар клітин (бактерії, епітелій, слиз, різні види лейкоцитів), які переносяться на предметне скло. Отриманий мазок, зафарбований гематоксилін-еозином мікроскопується. При мікроскопії проводиться підрахунок кількості епітеліальних клітин і пластів на 100 клітин, підтипів лейкоцитів на 100 клітин в лейкоцитарній формулі та індекс співвідношення кількості лейкоцитів і лімфоцитів (ІСЛ/ЛІМ).

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 10.0». Були обчислені середня арифметична величина (M) та стандартна помилка середнього (m). Достовірність показників оцінювали за t — критерієм Стьюдента. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі імунної відповіді показники імунограми розподілено на групи, що залежали від визначених ланок імунітету. Оцінюючи неспецифічну імунну відповідь, враховувались наступні показники: абсолютна кількість лейкоцитів, відносна та абсолютна кількість фагоцитуючих нейтрофілів, відносна кількість розеткоутворюючих нейтрофілів (РУН), індекс навантаження імунітету (ІН). Порівняльні дані вищезгаданих показників в динаміці у двох групах представлені у таблиці 1.

При підрахунку абсолютної кількості лейкоцитів у двох досліджуваних групах отримані наступні дані: 1. Контрольна група: 0 день —  $4,65 \pm 1,36$ ; 3 день —  $8,6 \pm 0,35$ ; 7 день —  $11,2 \pm 1,8$ ; 10 день —  $11,2 \pm 1,07$ ; 14 день —  $10,81 \pm 1,15$ ; 21 день —  $10,4 \pm 1,34$ ; 30 день —  $8,57 \pm 0,67$ ; 2. Основна група відповідно —  $4,52 \pm 0,46$  ( $p$  — статистично незначиме);  $7,73 \pm 0,94$  ( $p < 0,01$ );  $10,5 \pm 1,74$  ( $p$  — статистично незначиме);  $8,34 \pm 1,32$  ( $p < 0,05$ );  $6,39 \pm 1,86$  ( $p < 0,05$ );  $6,15 \pm 1,01$  ( $p < 0,05$ );  $5,9 \pm 0,74$  ( $p < 0,05$ ).

Вивчаючи клітинну ланку імунітету, враховували абсолютну та відносну кількість лімфоцитів, Т-лімфоцитів (таблиця 2), а також імунорегуляторний індекс (ІРІ). Отримані наступні дані ІРІ:

1. Контрольна група: 0 день — 2,26±0,28; 3 день — 5,38±0,43; 7 день — 5,7±0,7; 10 день — 7,34±0,65; 14 день — 4,52±0,5; 21 день — 6,05±0,82; 30 день — 3,84±0,76;

2. Основна група відповідно — 2,56±0,36 (p — статистично незначиме); 5,16±0,5 (p < = 0,01); 4,8±0,84 (p < = 0,01); 3,71±0,4 (p < = 0,05); 3,1±0,33 (p < = 0,05); 2,86 ± 0,15 (p < = 0,05); 2,42±0,29 (p < = 0,01).

**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз кількості фагоцитуючих нейтрофілів (тис./мкл., %), РУН (%) та індексу навантаження імунітету у тварин з екзогенним стафілококовим ендодальмітом без лікування та з використанням АФДТ з 0,1 % метиленовим синім (M±m)

День експерименту	Фагоцитуючі нейтрофіли				РУН, %		ІН	
	Контрольна група		Основна група		Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група
	Абсолютна кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %	Абсолютна кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %				
0	1740,0±192,46	53,1±6,03	1735,6±201,4	54,4±3,74	56,4±4,69	62±3,4*	1,058±0,38	1,05±0,03
3	3421,6±326,7	62,9±1,8	3203,6±183,7	72±1,7*	61,8±3,61	67,3±3,7*	1,05±0,08	0,99±0,05
7	4464,3±171,7	82,4±3,5	4118,9±316,9*	66,3±4,8*	81±1,9	73,2±5,18*	0,87±0,07	0,8±0,05**
10	4667,75±436,3	82,25±2,18	3145,25±294,5*	56,37±3,29*	84,75±2,6	62,1±3,8*	0,89±0,03	0,78±0,05*
14	4288,25±207,0	73,5±3,08	1939,25±285,27*	57,33± 4,5*	69,5±3,08	67,33±3,67*	0,81±0,05	1,01±0,06*
21	3877±356,96	72,1±3,04	2024±420,91*	58,25±3,1*	67,4±1,9	60,28±5,34*	1,02±0,11	0,98±0,14
30	3030,6±177,3	63,5±3,41	2401,8±195,3*	56,5±1,9**	63,25±2,2	52,25±4,03*	1,25±0,13	1,07±0,05**

Примітка: \* — p < = 0,05 в порівнянні з контрольною групою, \*\* — p < = 0,01 в порівнянні з контрольною групою

**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз кількості лімфоцитів (тис./мкл., %) та Т-лімфоцитів (тис./мкл., %) у тварин з екзогенним стафілококовим ендодальмітом без лікування та з використанням АФДТ з 0,1 % метиленовим синім (M±m)

День експерименту	Лімфоцити				Т-лімфоцити			
	Контрольна група		Основна група		Контрольна група		Основна група	
	Абсол. кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %	Абсол. кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %	Абсол. кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %	Абсол. кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %
0	1,175±0,11	26,25±5,13	1,12±0,1	26±2,98	725,6±147,9	61,5±5,93	710,9±22,05	64,8±4,02
3	2,6±0,23	32,7±2,16	2,47±0,3	34,6±2,31	1445,2±80,68	62,8±3,01	1386,6±87,47	67,2±3,88**
7	3,13±0,47	36,2±2,82	3,6±0,5**	34,4±3,13	2167,5±13,4	76,5±0,7	2512,6±226,3	70,2±4,93
10	3,85±0,19	38,8±1,87	3,2±0,38*	32,8±2,82*	2832±67,5	76,1±2,58	1336,5±100,6*	65,4±2,83*
14	2,96±0,43	36,5±2,6	3,41±0,33**	27,7±3,89*	2320,1±170,0	72,12±4,29	1156,7±281,4*	59,62±3,37*
21	2,7±0,24	35,14±2,7	1,96±0,35**	26,8±3,5*	1861,57±44,07	67,7±2,3	1046,14±225,7*	59,7±0,9**
30	2,22±0,61	29,5±1,9	1,39±0,33**	24,0±1,263*	1351,5±67,4	68,8±1,8	868,5±111,7*	56,4±2,87*

Примітка: \* — p < = 0,05 в порівнянні з контрольною групою, \*\* — p < = 0,01 в порівнянні з контрольною групою

**Таблиця 3.** Порівняльний аналіз кількості В-лімфоцитів (тис./мкл., %) у тварин з екзогенним стафілококовим ендодальмітом без лікування та з використанням АФДТ з 0,1 % метиленовим синім (M±m)

День експерименту	В-лімфоцити			
	Контрольна група		Основна група	
	Абсолютна кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %	Абсолютна кількість, тис./мкл	Відносна кількість, %
0 день	83,75±25,19	7,4±2,46	104,4±21,1	9,5±2,4**
3 день	315±13,5	12,5±1,43	285,3±21,7*	12,4±1,26
7 день	222±62,6	7,5±1,08	720,7±180,6*	19,7±2,62*
10 день	226±27,3	6±1,04	352,8±92,9*	13,0±2,58*
14 день	438,5±58,5	17,5±2,73	251,8±44,4*	9,5±2,34*
21 день	445,8±150,6	14,8±2,8	196,14±31,3*	8,0±1,52*
30 день	324±33,9	12,8±1,84	193,75±24,3*	8,33±1,2*

Примітка: \* — p < = 0,05 в порівнянні з контрольною групою, \*\* — p < = 0,01 в порівнянні з контрольною групою

Гуморальну ланку імунітету в нашому випадку характеризують показники абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів (таблиця 3), оскільки В-лімфоцити синтезують п'ять різних класів імуноглобулінів, функціонально важливих як антиген-представляючі клітини для пам'яті Т-лімфоцитів. Дана ланка імунітету є превалюючою при бактерійній інфекції з позаклітинним існуванням, в тому числі при стафілококовій інфекції.

Крім того, були проаналізовані показники місцевого імунітету двох груп. При оцінці цитології кон'юнктиви контрольної групи кроликів кількість епітеліальних клітин та пластів була зменшена на всі дні дослідження (3, 7, 14, 21, 30), кількість лімфоцитів виросла в 1,5 рази на 3, 7, 10 та 14 день дослідження, кількість нейтрофілів була підвищена в 2,5–3 рази у всі дні. У всіх полях зору з 3 дня та до кінця експерименту в контрольній групі спостерігалась велика кількість некротичних та бактеріальних клітин, що не відмічалось у основній групі вже з 7 дня

дослідження. Також в основній групі до 7 дня експерименту відмічалось підвищення кількості лімфоцитів та нейтрофілів в мазках-відбитках кон'юнктиви, та поступове зниження їхньої кількості до кінця експерименту. Кількісна характеристика цитології кон'юнктиви відображена в таблиці 4.

Враховуючи клініко-імунологічні характеристики стадій запального процесу, ми отримали наступні результати. В двох досліджуваних групах вже на 2 добу після інокуляції *Staphylococcus aureus* були відмічені перші клінічні прояви ендодальміту (кон'юнктивальна ін'єкція, хемоз, набряк рогівки). На третю добу відмічалась активна відповідь імунної системи на чужорідний агент (золотистий стафілокок), що повністю відповідало клінічним змінам в усіх очах лабораторних тварин. В контрольній групі подальший розвиток процесу відбувався з швидким прогресуванням і у 16,6 % очей призвело до перфорації очного яблука з витіканням внутрішньоочного вмісту, у 30 % очей внутріш-

**Таблиця 4.** Порівняльний аналіз відносної кількості лімфоцитів(%), нейтрофілів (%) та ІСЛ/ЛІМ в мазках-відбитках кон'юнктиви у тварин з екзогенним стафілококовим ендодальмітом без лікування та з використанням АФДТ з 0,1 % метиленовим синім (M±m)

День експерименту	Лімфоцити, %		Нейтрофіли, %		ІСЛ/ЛІМ	
	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група
0	27,6±3,76	25,7±3,5	18,8±2,6	20,7±2,7	1,48±0,19	1,19±0,18*
3	38,6±1,17	26,8±1,2*	50,6±1,07	40,3±0,9*	0,75±0,00	0,64±0,03*
7	40,2±1,3	37,8±3,2**	53,5±2,6	40,1±4,9*	0,75±0,02	0,94±0,17*
10	41,6±1,43	35,4±1,5*	48,0±1,49	32,3±1,7*	0,84±0,08	0,92±0,05**
14	36,0±2,0	31,6±2,9*	42,6±2,7	27,7±3,8*	0,82±0,08	0,91±0,09**
21	37,2±4,3	24,7±2,43*	52,85±2,03	24,7±1,49*	0,89±0,03	0,99±0,04*
30	28,7±0,5	24,0±2,7**	26,75±0,9	21,5±2,5*	0,94±0,06	1,13±0,94**

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольною групою, \*\* —  $p < 0,01$  в порівнянні з контрольною групою

**Таблиця 5.** Порівняльний аналіз клінічної картини у тварин з екзогенним стафілококовим ендодальмітом без лікування та з використанням АФДТ з 0,1 % метиленовим синім в балах (M±m)

Дні	Групи кроликів	Кон'юнктива	Рогівка	Райдужка	Склисте тіло
3	Контрольна	2,76±0,36	1,6±1,07	2,53±0,7	2,4±0,6
	Основна	2,03±0,48*	1,33±0,55	1,98±0,52	2,3±0,58
7	Контрольна	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
	Основна	0,54±0,52*	0,72±0,57*	1,6±0,7*	2,86±0,24
10	Контрольна	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
	Основна	0,15±0,26*	0,57±0,69*	1,42±0,61*	3,0±0,0
14	Контрольна	2,9±0,18	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
	Основна	0,1±0,13*	0,27±0,48*	0,3±0,54*	3,0±0,0
21	Контрольна	2,15±0,59	2,3±0,63	2,5±0,65	3,0±0,0
	Основна	0,0±0,0*	0,25±0,45*	0,2±0,36*	3,0±0,0
30	Контрольна	1,8±1,08	2,0±0,8	2,1±0,72	3,0±0,0
	Основна	0,0±0,0*	0,0±0,0*	0,2±0,32*	3,0±0,0

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольною групою, \*\* —  $p < 0,01$  в порівнянні з контрольною групою

ньоочне запалення отримало хронічний характер (таблиця 5).

В контрольній групі кількісна характеристика всіх показників імунограми мала тенденцію до їх зростання до 14 дня експерименту та скачків до 30 дня дослідження, запальний процес мав тенденцію до генералізації, а в подальшому і хронізації. Клінічну картину підтверджувала динаміка імунограми кроликів даної групи (таблиці 1–5). А саме, про генералізацію запального процесу з абсцедуванням можуть свідчити такі зміни, що оцінюються в комплексі: до 10 дня експерименту значне зростання лейкоцитозу, місцевого та загального нейтрофілозу, збільшення кількості Т-лімфоцитів, збереження високої кількості фагоцитів при зниженні їх адгезивної функції. Про хронізацію внутрішньоочного запалення в контрольній групі можуть також свідчити і лабораторні ознаки: збереження лейкоцитозу до кінця експерименту, підвищення абсолютної, відносної кількості лімфоцитів та високий рівень імунорегуляторного індексу до кінця експерименту. Індекс навантаження імунітету починає рости в кінці експерименту, збільшення кількості В-лімфоцитів на ранніх стадіях. Крім того, зсуви імунограми на пізніх стадіях менш виражені, ніж на ранніх. Жодний показник як загального, так і місцевого імунного статусу не повернувся до норми.

Інша комплексна клініко-імунологічна картина спостерігається в основній групі (таблиці 1–5). Вже з 10 дня експерименту у 90 % очей відмічається майже повний регрес запального процесу, що і підтверджується імунологічно (всі показники загального та місцевого імунного захисту поступово нормалізувались). Про ефективність зменшення бактерійного запалення позитивну клінічну динаміку (таблиця

5) підтверджували зміни імунограми. Як видно з таблиць 1, 2 та 4, нейтрофільна фаза імунної відповіді заміняється лімфоцитарною вже в стадії розпалу, та в стадії реконвалесценції лімфоцитоз поступово знижується до повної нормалізації. В період розпалу клінічних проявів ендодфальміту імунорегуляторний індекс досягає високих показників за рахунок високого відсоткового складу Т-хелперів, а в період реконвалесценції цей показник зменшується, за рахунок наростання Т-супресорів.

Отже, під дією антибактерійної фотодинамічної терапії з 0,1 % метиленовим синім при експериментальному стафілококовому ендодфальміті відбувається швидка санація ока, що призводить до стихання клінічних проявів внутрішньоочного запалення та нормалізації даних імунограми.

### Висновки

1. Імунна система як невід'ємна складова запального процесу чинить активну відповідь при екзогенному стафілококовому ендодфальміті.

2. В групі тварин з експериментальним стафілококовим ендодфальмітом, які не отримували лікування, внутрішньоочне запалення має швидкий деструктивний характер з гіперактивною імунною відповіддю, що призводить до втрати не тільки функцій зорового аналізатора, а і до втрати ока як анатомічного органа.

3. В основній групі експериментальних тварин, яким проводилась антимікробна фотодинамічна терапія з 0,1 % метиленовим синім, на фоні регресії клінічної картини ендодфальміту з 7 дня експерименту відмічено зниження показників природної імунної резистентності організму. До кінця експерименту усі показники як загального, так і місцевого імунного захисту поступово нормалізувались.

### Література

1. **Зборовская А. В.** Экспериментальная модель бактериального эндофтальмита / Зборовская А. В., Кустрин Т. Б., Насинник И. О. // Офтальмол. журн. — 2011. — № 4. — С. 81–83.
2. **Кульбаба О. Г.** Зміни місцевого імунітету при лікуванні хворих на герпетичний кератит / Кульбаба, О. Г. // Офтальмологіческий журнал — 2007. — № 6 — С. 42–45.
3. **Malik Z.** Antimicrobial and antiviral activity of porphyrin photosensitization / Malik Z., Ladan H., Nitzan Y., Smetana Z. // Photodynamic therapy of cancer — 1994 — P. 305–312.
4. **Niederhorn Jerry Y.** Immune response and the eye / Niederhorn Jerry Y., Kaplan Henry J. // Chemical immunology and allergy — 2007. — Vol. 92. — P. 266–270.
5. **Pezman G. A.** Postoperative endophthalmitis: A comparison of methods for treatment and prophylaxis with gentamicin / Pezman G. A., Paque J. T., Meisels H. I., Bennett T. O. // Ophthalmic Surg. — 1975. — Vol. 6. — P. 26–35.
6. **Suzuki T.** Pathogenesis and Immunology of Bacterial Endophthalmitis / Suzuki T., Gilmore M. S. // Schepens Eye R. — 2010. — P. — 236–242.
7. **Garcez A. S.** Antimicrobial Effects of Photodynamic Therapy on Patients with Necrotic Pulps and Periapical Lesion / Garcez A. S., Nunez S. C., Hamblin M. R., Ribeiro M. S. // J Endod. — 2008. — Vol. 34(2). — P. 138–142.

Поступила 02.04.2013