

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ЗА УВЕЇТУ В СОБАК, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СПОСОБУ ЇХ ВВЕДЕННЯ

О. В. Шупик<sup>1</sup>, здобувач,  
Р. Р. Бокотько<sup>1</sup>, канд. вет. наук, асистент,  
Т. Л. Савчук<sup>1</sup>, канд. вет. наук, старший викладач,  
В. Б. Данілов<sup>1</sup>, канд. вет. наук, доцент,  
Л. В. Кладницька<sup>1</sup>, д-р вет. наук, доцент,  
Ю. О. Харкевич<sup>1</sup> канд. вет. наук, доцент,  
О. С. Пасніченко<sup>2</sup>, канд. вет. наук, старший викладач,  
Р. С. Благий<sup>3</sup>, викладач, завідувач відділенням ветеринарної медицини,  
Н. І. Граборенко<sup>4</sup>, методист вищої категорії, викладач вищої категорії,  
Ю. М. Кристиняк<sup>5</sup>, лікар ветеринарної медицини

<sup>1</sup>Національний університет біоресурсів і природокористування України  
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041, Україна  
[t\\_sav4uk@ukr.net](mailto:t_sav4uk@ukr.net)

<sup>2</sup>Одеський державний аграрний університет  
вул. Пантелеймонівська, 13, м. Одеса, 65000 Україна

<sup>3</sup>Рогатинський державний аграрний коледж  
вул. М. Шашкевича, 61, м. Рогатин, Івано-Франківська обл., 77001, Україна

<sup>4</sup>Відокремлений структурний підрозділ «Новокаховський коледж Таврійського державного  
агротехнологічного університету імені Д. Моторного»  
вул. Горького, 1, м. Нова Каховка, Херсонська обл., 74900, Україна

<sup>5</sup>Соколівська ветеринарна лікарня  
вул. І. Франка, 33, м. Косів, Івано-Франківської обл., 78604, Україна

*У статті висвітлено результати досліджень на спонтанних клінічних випадках бактеріального увеїту у собак, за допомогою цілинної лампи, сонографічних та візуальних методів дослідження та після введення мезенхімальних стовбурових клітин різними способами. Ці результати досліджень дають можливість аналізувати та в подальшому вивчати вплив мезенхімальних стовбурових клітин, при введенні різними способами при тотальних увеїтах, та визначити найефективніший метод при клінічних випадках у собак.*

*Хронічний тотальний увеїт є вкрай важким пізнім ускладненням офтальмохірургії, і призводить до повільної функціональної і анатомічної загибелі ока. Використання антибактеріальних препаратів для профілактики інфекційних ускладнень часто згладжує клінічну картину прогресуючого внутрішньо очного запалення, сприяючи збільшенню його латентного періоду. Все це з особливою актуальністю вказує на необхідність дослідження в максимально ранніх термінах, і специфіку використання стовбурових клітин при захворюваннях очей у собак.*

*Проведені нами дослідження, з відновлення тканин ока, залежать від багатьох факторів – від балансу між медіаторами запалення і їх антагоністами, які активують синтез протизапальних медіаторів. Також від кількості введених мезенхімальних стовбурових клітин, які діють як регулятор проліферації в пошкоджені тканини ока і*

викликають цитодиференціацію в процесі регенерації клітин та підсилюють власні антиоксидантні властивості.

Встановлено, що мікробна контамінація значно поглиблює наслідки пошкодження тканин і структур ока, які призводять до ацидозу тканин, що змінює мікроциркуляцію та вихід і руйнування клітинних мембран і затягування фази запалення, а саме вона визначає перебіг та результати репаративного процесу. В той час, можна говорити не тільки про відновлювальну функцію ушкоджених тканинних структур за допомогою мезенхімальних стовбурових клітин, але й про вплив на інтенсивність запального процесу, що значно зменшує терміни репарації тканин ока на рівні клітин і тканин.

Отримані дані можуть бути використані для нових сучасних методів лікування багатьох патологій, пов'язаних з ушкодженнями тканин ока та застосування мезенхімальних стовбурових клітин у репаративній офтальмології.

**Ключові слова:** ТОТАЛЬНИЙ УВЕЇТ, СОБАКИ, МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ, ОКО, ТЕНІТІЙОВИЙ ПРОСТІР, ПЕРЕДНЯ КАМЕРА ОКА, ЗАДНЯ КАМЕРА ОКА, ТКАНИНА.

## **EFFECTIVENESS OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN UVEITIS IN DOGS, DEPENDING ON THE METHOD OF THEIR ADMINISTRATION**

*O. V. Shupyk<sup>1</sup>, R. R. Bokotko<sup>1</sup>, T. L. Savchuk<sup>1</sup>, V. B. Danilov<sup>1</sup>, L. V. Kladnytska<sup>1</sup>,  
Ya. O. Kharkevych<sup>1</sup>, O. S. Pasnichenko<sup>2</sup>, R. S. Blahyi<sup>3</sup>, N. I. Hraborenko<sup>4</sup>, Y. M. Krystyniak<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine  
15, Herois Oborony str., Kyiv-41, 03041, Ukraine  
[t\\_sav4uk@ukr.net](mailto:t_sav4uk@ukr.net)

<sup>2</sup>Odessa state Agrarian University  
13, Panteleimonovskaya str., Odessa, 65000, Ukraine

<sup>3</sup>Rohatyn State Agricultural College  
61, M. Shashkevycha str., Rohatyn, Ivano-Frankivsk region, 77001, Ukraine

<sup>4</sup>Separate Structural Subdivision Nova Kakhovka College of Dmytro Motornyi  
Tavria State Agrotechnological University  
1, Gorkogo str., Novaya Kakhovka, Kherson region, 74900, Ukraine

<sup>5</sup>Sokolivska veterinary hospital  
33, I. Franko str., Kosov, Ivano-Frankivsk region, 78604, Ukraine

The article highlights the results of studies on spontaneous clinical cases of bacterial uveitis in dogs, using a slit lamp, sonographic and visual research methods, and after the introduction of mesenchymal stem cells in various ways. These research results make it possible to analyze and further study the effect of mesenchymal stem cells, when administered in various ways in total uveitis, and determine the most effective method in clinical cases in dogs.

Chronic total uveitis is an extremely severe late complication of ophthalmic surgery, and leads to slow functional and anatomical death of the eye. The use of antibacterial drugs for the Prevention of infectious complications often smooths out the clinical picture of progressive intraocular inflammation, contributing to an increase in its latent period. All this with particular relevance indicates the need for research as early as possible, and the specifics of the use of stem cells in eye diseases in dogs.

Our research on the restoration of eye tissues depends on many factors, on the balance between inflammatory mediators and their antagonists, which activate the synthesis of anti-inflammatory mediators. Also, it depends on the number of mesenchymal stem cells that act as a regulator of

proliferation in damaged eye tissues and cause cyto-differentiation during cell regeneration and enhance their own antioxidant properties.

It was found that microbial contamination significantly deepens the consequences of damage to tissues and structures of the eye, which lead to acidosis of tissues, changes microcirculation and exit and destruction of cell membranes and prolongation of the inflammatory phase, namely, it determines the course and results of the reparative process. At the same time, we can talk not only about the recovery function of damaged tissue structures with the help of mesenchymal stem cells, but also the effect on the intensity of the inflammatory process, which significantly reduces the time of repair of eye tissues at the level of cells and tissues.

The data obtained can be used for new modern methods of treating many pathologies associated with eye tissue damage and the use of mesenchymal stem cells in reparative ophthalmology.

**Keywords:** TOTAL UVEITIS, DOGS, MESENCHYMAL STEM CELLS, EYE, TENITIUM SPACE, ANTERIOR CHAMBER OF THE EYE, POSTERIOR CHAMBER OF THE EYE, TISSUE.

Хронічний тотальний увеїт – це рецидивуюче мляво-протікаюче інфекційне запалення циліарного тіла і райдужки з утворенням преципітатів і спайок в передньому відрізку ока і ексудативною реакцією в склоподібному тілі (Barry et al., 2009; Maalouf et al., 2012). Шляхи проникнення інфекційного збудника різні – через операційну рану з контамінованих інструментарієм, інтраокулярними лінзами, іригаційними розчинами (Astakhov & Vokhmiakov, 2008).

При тривалій відсутності етіологічно обґрунтованої терапії можливе виникнення гіпопіона і істотне зниження гостроти зору (Stebnev et al., 2008). Мікробна контамінація здатна суттєво змінити перебіг ранового процесу. Поряд із механічним пошкодженням тканин, продукти бактеріальної життєдіяльності можуть значно розширити ділянку альтерації та внести специфіку в патогенезі первинних фаз загоєння (Meisler et al., 1986).

На перебіг післяопераційного періоду і результат видужування пацієнта після глибоких травм ока, впливає внутрішньо очна інфекція (Koch et al., 2005). Особливо важке проявлення інфекційних ускладнень в хірургії ока являється тотальний увеїт, ускладнений внутрішньоочною інфекцією. Для антибіотикопрофілактики цих ускладнень переважна більшість офтальмохірургів використовують традиційну неінвазивну методику, яка полягає в частих інстиляціях антибіотика до і після операції. Застосування очних крапель має ряд недоліків і не забезпечує повноцінної антибіотикопрофілактики очних інфекцій (Weyenberg & Vermeire, 2004; Stebnev et al., 2008; Maalouf et al., 2012). Анатомічні особливості розташування органу зору створюють ілюзію простоти лікарської терапії офтальмологічних захворювань за допомогою місцевого введення препаратів (Frolychev & Pozdeeva, 2017).

До обставин, що обмежує ефективність цього шляху введення, відносяться прекорнеальні чинники, фізіологічні та біохімічні особливості будови рогівки, а також фізико-хімічні властивості лікарської речовини і його розчинника (Barry et al., 2009).

Фізіологічні бар'єри очного яблука визначають низьку біодоступність офтальмологічних препаратів. Унікальна структура рогівки, що складається з пов'язаних щільними контактами епітеліальних клітин і гідрофільної строми, обмежує проникнення як гідрофільних, так і ліпофільних лікарських засобів при традиційних шляхах введення (Maalouf et al., 2012; Frolychev & Pozdeeva, 2017).

Крім того, слізна плівка, що включає білки і ферменти, також є бар'єр для транскорнеального транспорту лікарських препаратів (Nesterov & Vasynskiy, 1991). Незважаючи на те, що в рогівці є різні транспортні системи, які беруть участь в доставці деяких лікарських препаратів, проблеми підвищення біодоступності офтальмологічних препаратів є актуальними. Однією з систем доставки репаративних речовин через рогівку, які

будуть відновлювати пошкоджені тканини ока, можуть бути мезенхімальні стовбурові клітини (Dimarino et al., 2013; Savchuk et al., 2018). Використання стовбурових клітин все більш розширюються областями дослідження, з надією на успіх у лікуванні різних ран і травм, на які неможливо ефективно впливати сучасними методами (Savchuk et al., 2020). Тому, дослідження нових очних лікарських форм представляє великий науковий і практичний інтерес.

Мета роботи – провести аналіз динаміки результатів клінічного дослідження собак з бактеріальним увеїтом і визначити найбільш інформативні ознаки, які можна використовувати в диференціальній діагностики цих захворювань, в якому з періодів перебігу більш ефективно застосування мезенхімальних стовбурових клітин, та який шлях їх введення найбільш результативний.

**Матеріали і методи.** Експериментальне дослідження проводили на очах собак різних порід, зі спонтанними випадками тотального увеїту. Контрольні дослідження проводили на 3, 7 та 14 дні експерименту, після введення їм мезенхімальних стовбурових клітин різними шляхами. Оперативні втручання виконували на базі кафедри хірургії і патофізіології імені акад. І.О. Поваженка. Всі процедури, передбачені протоколом дослідження, виконували у відповідності до вимог Європейської конвенції про захист домашніх та лабораторних тварин, (конвенцію ратифіковано Законом України, N 578-VII (578-18) від 18.09.2013).

Для оцінки ходу запального процесу і визначення масштабу ушкодження тканин ока використовували такі дослідження (рис. 1):

1. Дослідження щілинни лампою, оцінювали у балах, де (рис. 1 а): обидві камери ока видимі, прозорий хрусталик, дно ока без явних відхілень – 0 балів; обидві камери видимі, дно ока без відхілень, хрусталик помутнівший або вивихнутий – 1 бал; передня камера має невелику кількість преципітатів, опалесціювану вологу передньої камери, хрусталик помутнівший – 2 бали; передня камера непрозора заповнена гноем і має значний крововилив – 3 бали.

2. Тонометрія ока (рис. 1 б), досліджували безконтактним способом за допомогою ветеринарного тонометра «Топовет», за норму брали середній показник 15-23 мм.рт.ст., де: 0 балів – норма; 1 бал – гіпотонія; 2 бали – гіпертонія.

3. Оцінка ока оглядом за критеріями (використовували розроблену бальну шкалу) (рис. 1 в):

I. Гіфема (наявність крововиливів): 0 – відсутній; 1 – незначні точкові; 2 – виражені множинні; 3 – по всій камері ока.

II. Ступінь гіперемії кон'юнктиви очного яблука: 0 – блідо-рожева, відповідає фізіологічній нормі; 1 – слабка гіперемія кон'юнктиви очного яблука; 2 – помірно-виражена гіперемія кон'юнктиви очного яблука; 3 – виражена гіперемія кон'юнктиви очного яблука.

III. Палпебральний, корнеальний та зіничний рефлeksi: 0 – всі рефлeksi працюють, швидкість реакції зіниці та повік вчасна; 1 – відсутній тільки палпебральний рефлекс; 2 – середнього ступеня запалення, світлобоязнь, два рефлeksi відсутні; 3 – всі рефлeksi відсутні.

IV. Запальна інфільтрація: 0 – відсутня; 1 – точкові одиничні (не більше трьох) субепітеліальні інфільтрати; 2 – точкові множинні (більше трьох) субепітеліальні інфільтрати; 3 – локальна зливна інфільтрація рогівки.

4. Сонографічний метод дослідження (рис. 1 г). При оцінці результатів за даними ультразвукового сканування апарату (B-scan) та використовували бальну шкалу:

I. Визначалися виражені помутніння склоподібного тіла: 0 – відсутня; 1 – низьке хмаровидне; 2 – добре виражена помутнівши; 3- непрозора по всій площині.

II. Формування внутрішнього ексудату: 0 – без ексудату; 1 – наявність синехій; 2 – опалесценція вологи; 3 – наявність гнійного ексудату (гепопіон).

III. Потовщення судинної оболонки (що підтверджувало наявність запальної реакції):  $\geq 0.7-1$  мм вважали нормою (0 балів); від 1 до 1.5 мм – помірний набряк (1 бал); від 1.5 до 2 мм – виражений набряк оболонки (2 бали), від 2 до 3.5мм – патологічне потовщення з значною

проліферацією оболонки (3 бали). Одержані результати (цифровий матеріал) опрацьовували статистично із використанням критерію  $t^{\circ}$  Стюдента.

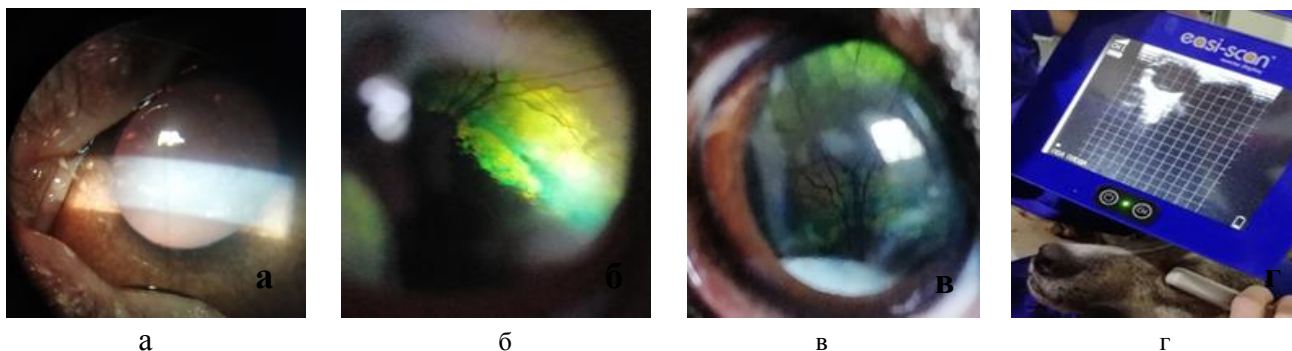


Рис. 1. Методики дослідження та оцінки тотального увеїту у собак: а – дослідження лампою ока; б – тонометрія ока; в – огляд ока; г – ультразвукова діагностика ока

При бактеріологічному аналізі зіскрібка з кон'юнктиви був виявлений *S. aureus* у великій кількості. Всі дані свідчили про рецидив хронічного запального процесу в порожнині ока. Враховуючи анамнез, об'єктивні та інструментальні дані, пацієнтам був поставлений діагноз хронічного тотального увеїту в стадії загострення.

Оскільки традиційні неінвазивні методи вважаються мало дієвими, при внутрішньо очних патологіях ми використали більш новітні шляхи введення, а саме (рис. 2):

1. Введення в тенетійовий простір (рис. 2 а). Вводиться через малий розріз кон'юнктиви і капсули уздовж склери в нижньо-внутрішній області очного яблука, в трикутнику де склера переходить у пухкий сполучнотканинний шар, що оточений щільною сполучнотканинною фіброзною піхвою і капсулою тенона (вводили 1 мл підготовлених мезенхімальних стовбурових клітин, де містилось 1,5 млн клітин).

2. Субкон'юнктивальний шлях введення (рис. 2 б). Голкою, розміром 25-G, робили ін'єкцію під дорсальну або скроневу зону кон'юнктиви очного яблука, попередньо зафіксувавши її хірургічним пінцетом (вводили 1 мл підготовлених мезенхімальних стовбурових клітин – де містилось 1,5 млн клітин).

3. Введення в задню камеру ока, або інтравітреальне (рис. 2 в). Ін'єкція в скловидне тіло виконували через склеру на відстані 1.5мм позаду лімбу, щоб не травмувати хрусталик. Спочатку відібрали скловидне тіло, в об'ємі 0.5 мм і потім через ту ж голку ввели мезенхімальних стовбурових клітин таку ж кількість, де містилось 1 млн стовбурових клітин.

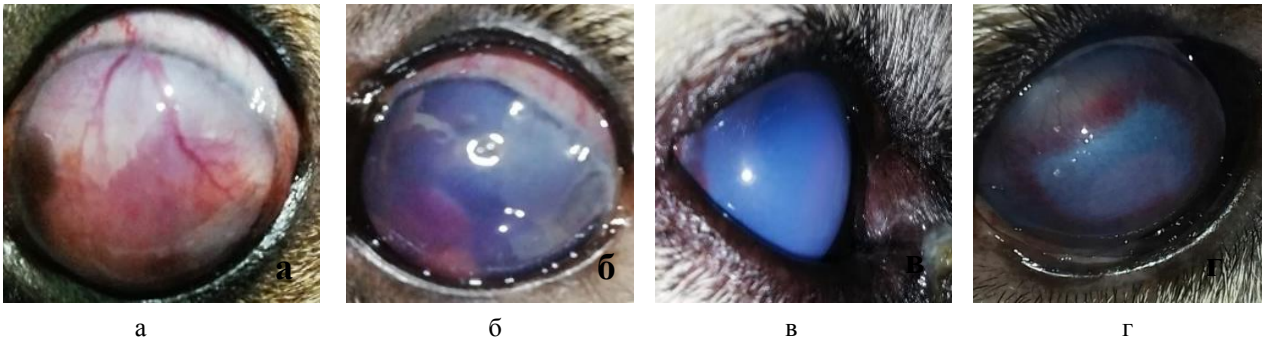
4. Введення в передню камеру ока (рис. 2 г). Голкою 27G, приєднаною до шприца, вводили перпендикулярно лімбу під кутом  $45^{\circ}$ , на відстані 1 мм позаду останнього, прокручуючи рухами паралельно райдужці, об'ємом, рівним викачаному – 0.5 мл, що містило 1 млн мезенхімальних стовбурових клітин.

Після введення мезенхімальних стовбурових клітин всім собакам робили ретробульбарну ін'єкцію (1 г. цефтріаксону розведеного в 5 мл новокаїну), незалежно від шляху попередньо введених стовбурових клітин.

**Результати й обговорення.** Всім тваринам при надходженні була зроблена комплексна діагностика і встановлений клінічний діагноз. Клінічна картина очей тварин, мала типові ознаки тотального увеїту у всіх чотирьох собак (рис. 3). Характерними ознаками тотального увеїту у собак був: виражений набряк і гіперемією повік, гнійні виділення, хемоз і гнійна інфільтрація рогівки, гіпопійон з різним рівнем, виражений набряк райдужки без візуалізації зіниці, гнійний ексудат в склоподібному тілі, відсутність рефлексу ока.

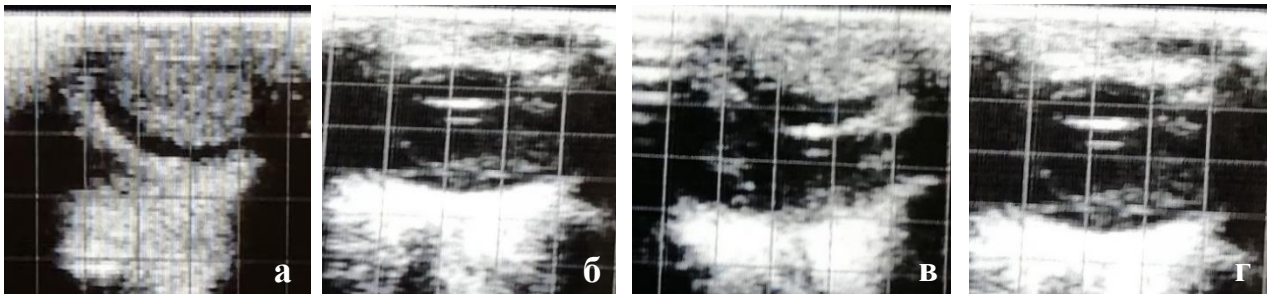


*Рис. 2.* Місце введення мезенхімальних стовбурових клітин: а – введення в тенетійовий простір; б – субкон'юнктивальний шлях введення; в – введення в задню камеру ока, або інтравітреальне; г – введення в передню камеру ока



*Рис. 3.* Стан інтактного ока: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

При сонографічному дослідженні, яке є найбільш інформативним при таких патологіях, спостерігали наявність гіфеми, та ретробульбарні гематоми з переорбітальним набряком тканинних структур, яка проявлялась яскравим гіперехогенним білим світлом (рис. 4).



*Рис. 4.* Ультразвукова діагностика інтактного ока: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

Як видно, за загальними критеріями оцінювання для всіх пацієнтів (табл.1), за сумою показників при клінічному обстеженні і встановленні діагнозу, ступінь ушкодження очей істотно не відрізняється, тому всім після введення мезенхімальних стовбурових клітин різними шляхами, для пригнічення бактеріальної мікрофлори застосували ретробульбарну блокаду з 1 г. цефтріаксону розведеного 0,5 % новокаїном.

На третю добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин не залежно від шляху введення, істотно змін не відбулося у всіх чотирьох собак, але видно що припинились процеси інфільтрації, проліферації та ексудації, зменшилась гіперемія, що вплинуло на зменшення гіфеми і вказує на припинення гострого запального процесу і вплив мезенхімальних стовбурових клітин на цей процес (рис. 5).

**Оцінювання стану ушкодження за критеріями (бальною шкалою)  
в інтактному оці, при надходженні в клініку**

Критерії оцінювання за бальною шкалою	Собаки з клінічним діагнозом увеїт			
	Собака 1	Собака 2	Собака 3	Собака 4
Щілинна лампа (ЩЛ)	3	2	3	3
Тонометрія (Т)	2	2	2	2
Гіфема (Г)	3	3	2	3
Гіперемія кон'юктиви (ГК)	3	2	2	3
Рефлекси (Реф)	3	2	2	2
Запальна інфільтрація (ЗІ)	3	3	3	3
Ультразвукова діагностика (УЗД)				
Помутніння склоподібного тіла (ПомСТ)	3	2	3	3
Внутрішня ексудація (ВЕкс)	3	3	3	3
Потовщення судинної оболонки (ПСО)	3	3	3	3
Сума критеріїв оцінювання	26	20	23	25

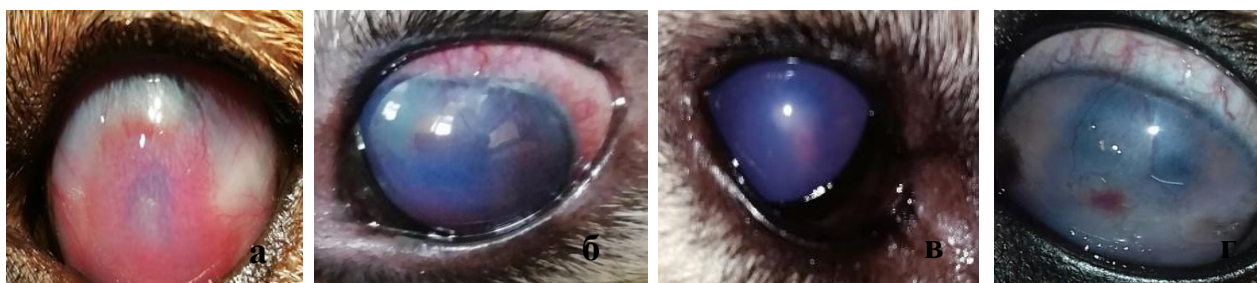


Рис. 5. Стан ока на 3 добу експерименту: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

Про зміни в оці свідчить сонографічна картина обстеження кожного собаки, де видно зменшення гіперехогенного світіння, що вказує на вплив мезенхімальних стовбурових клітин на цей процес (рис. 6).

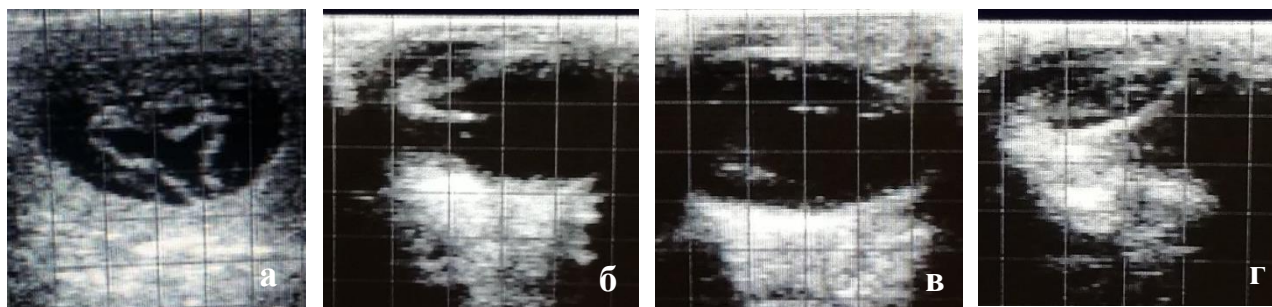


Рис. 6. Ультразвукова діагностика ока на 3 добу експерименту: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

Також, спостерігали що за введення мезенхімальних стовбурових клітин в тенетієвий простір, інтраветріально і в передню камеру ока, тобто безпосередньо в зону запального процесу краще і ефективніше впливає на процес відновлення (табл. 2).

На сьому добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин при прямій офтальмоскопії (рис. 7), дослідженнями щілинною лампою і підтвердженнями сонографічним зображенням (рис. 8), показники всіх критеріїв оцінювання значно знизили свої показники, і підтверджує що в трьох випадках з чотирьох зупинився запальний процес.

**Оцінювання стану ушкодження за критеріями (бальною шкалою) ока на 3 добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин**

Критерії оцінювання за бальною шкалою	Собаки з клінічним діагнозом увеїт			
	Собака 1	Собака 2	Собака 3	Собака 4
Щілинна лампа (ЩЛ)	3	2	3	3
Тонометрія (Т)	2	2	2	2
Гіфема (Г)	2	3	1	2
Гіперемія кон'юнктиви (ГК)	2	1	1	2
Рефлекси (Реф)	3	2	1	1
Запальна інфільтрація (ЗІ)	2	3	2	2
Ультразвукова діагностика (УЗД)				
Помутніння склоподібного тіла (ПомСТ)	2	2	2	2
Внутрішня ексудація (ВЕкс)	2	3	2	2
Потовщення судинної оболонки (ПСО)	2	3	2	2
Сума критеріїв оцінювання	20	19	16	18

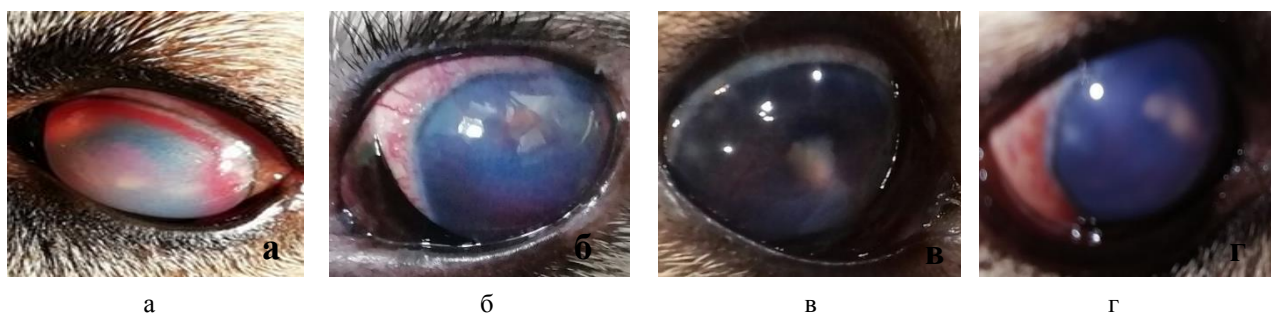


Рис. 7. Стан ока на 7 добу експерименту: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

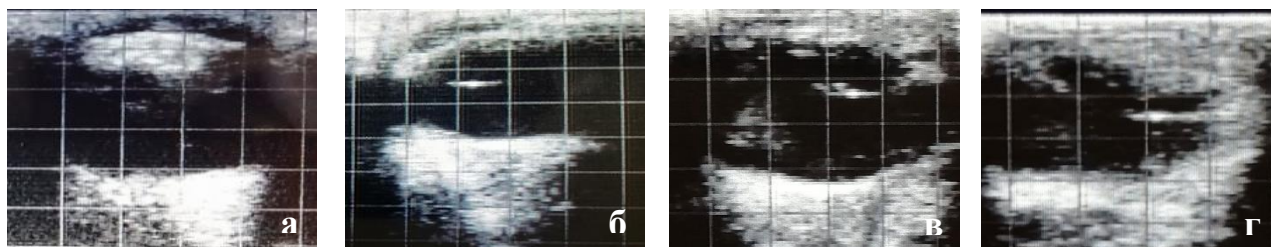


Рис. 8. Ультразвукова діагностика ока на 7 добу експерименту: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

У трьох дослідних собаках майже без затримки працюють пальпебральний, корнеальний та зіничний рефлекси, є незначна опалесценція вологи передньої камери очей, значне зменшення гіфеми і відсутність гіпопіону, але як наслідок його присутності вільні преципітати в центральній зоні, що являються наслідком руйнування білкових структур. Значно зменшилось світіння ехогенних структур, що вказують на зменшення внутрішньої ексудації та зменшення товщини судинної оболонки. І майже без суттєвих змін у другій собаки, при субкон'юнктивальному введенні, що вказує на не значну ефективність дії мезенхімальних стовбурових клітин при даній патології (табл. 3).

На 14 добу експериментального дослідження чітко видно (табл. 4), що ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин чітко виражена при даній патології ока, прозорість передньої камери ока відновились у трьох собаках, а саме: перелімбальна кон'юнктива без набряку та запальної інфільтрації, хемоз відсутній у всіх пацієнтів, кут передньої камери ока вільний, чітко видно райдужну оболонку (рис. 9, 10)



Таблиця 3

**Оцінювання стану ушкодження за критеріями (бальною шкалою) ока на 7 добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин**

Критерії оцінювання за бальною шкалою	Собаки з клінічним діагнозом увеїт			
	Собака 1	Собака 2	Собака 3	Собака 4
Щілинна лампа (ЩЛ)	2	2	2	2
Тонометрія (Т)	1	2	1	1
Гіфема (Г)	1	3	0	1
Гіперемія кон'юктиви (ГК)	1	1	0	1
Рефлекси (Реф)	2	2	0	0
Запальна інфільтрація (ЗІ)	1	2	1	1
Ультразвукова діагностика (УЗД)				
Помутніння склоподібного тіла (ПомСТ)	1	2	1	1
Внутрішня ексудація (ВЕкс)	1	3	1	1
Потовщення судинної оболонки (ПСО)	1	3	1	1
Сума критеріїв оцінювання	11	18	7	9

Таблиця 4

**Оцінювання стану ушкодження за критеріями (бальною шкалою) ока на 7 добу після введення мезенхімальних стовбурових клітин**

Критерії оцінювання за бальною шкалою	Собаки з клінічним діагнозом увеїт			
	Собака 1	Собака 2	Собака 3	Собака 4
Щілинна лампа (ЩЛ)	1	2	1	1
Тонометрія (Т)	1	1	0	0
Гіфема (Г)	1	2	0	0
Гіперемія кон'юктиви (ГК)	1	1	0	0
Рефлекси (Реф)	0	1	0	0
Запальна інфільтрація (ЗІ)	1	1	0	1
Ультразвукова діагностика (УЗД)				
Помутніння склоподібного тіла (ПомСТ)	0	2	0	1
Внутрішня ексудація (ВЕкс)	0	2	0	0
Потовщення судинної оболонки (ПСО)	1	2	1	1
Сума критеріїв оцінювання	6	14	2	4

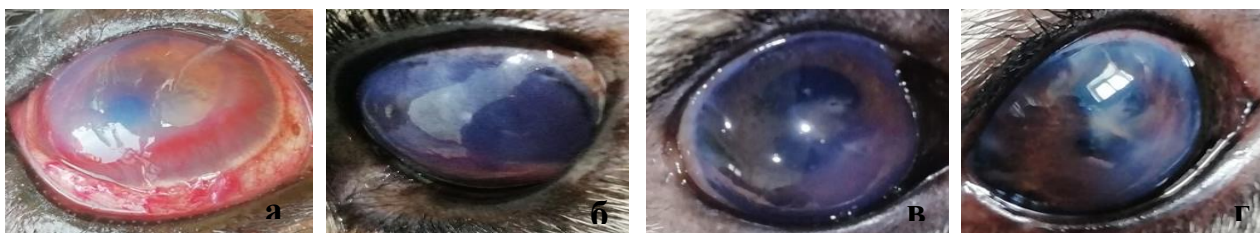


Рис. 9. Стан ока на 14 добу експерименту: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

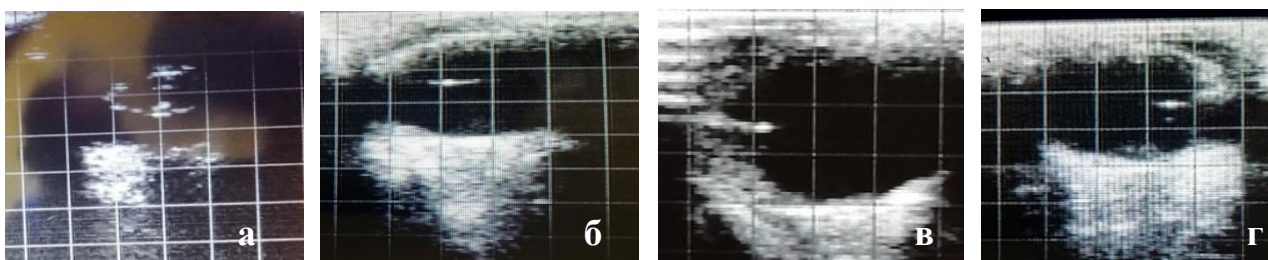


Рис. 10. Ультразвукова діагностика ока на 14 добу експерименту: а – собака 1; б – собака 2; в – собака 3; г – собака 4

У першої собаки незначні пітехії по зоні лімбу та краю рогівки, що вказують на залишки гіфеми, та відірваного хрусталика, який помутнів внаслідок агресивного запального процесу і підвищеного внутрішньо очного тиску в період запальної реакції (рис. 10 а). У другій дослідній собаки, який має най більшу суму за критеріями оцінювання (табл. 4) і як видно (рис. 9 б), має значну опалесценцію вологи передньої камери, без зміни всіх показників, які вказують на продовження запальної реакції в тканинах ока, що і підтверджується сонографічними дослідженнями (рис. 10 б), де видно внутрішню ексудацію, помутніння склистого тіла і потовщення судинної оболонки. У третього і четвертого піддослідного собаки, які мають най меншу суму за критеріями оцінювання (рис. 10 в, 10 г), відбулося саме краще відновлення за введення мезенхімальних стовбурових клітин.

Тобто, можна встановити неефективність введення мезенхімальних стовбурових клітин субкон'юнктивально, що не є епіцентром запального процесу при тотальному увеїті і значний вплив на запальний процес, при введенні мезенхімальних стовбурових клітин інтравітреально (табл. 5).

Таблиця 5

**Сума критеріїв оцінювання стану ушкодження ока (бальною шкалою) після введення мезенхімальних стовбурових клітин**

Критерії оцінювання за бальною шкалою	Собаки з клінічним діагнозом увеїт			
	Собака 1 (тенетівпростір)	Собака 2 (субконюнктивально)	Собака 3 (інтравітреально)	Собака 4 (в передню камеру)
Сума критеріїв оцінювання при надходженні	26	20	23	25
Сума критеріїв оцінювання через 3 дні.	20	19	16	18
Сума критеріїв оцінювання через 7 днів.	11	18	7	9
Сума критеріїв оцінювання через 14 днів	6	14	2	4

Шляхи введення хоч і вимагають певних клінічних умов та є більш інвазивними і травматичними, але як видно з досліджень, є дуже ефективними при цих патологіях, що допомагає не тільки швидкому закінченню процесу і репарації тканин ока, а й відновленню основної функції органу зору і його важливих рефлексів, які відіграють важливу роль у функціонуванні ока.

## ВИСНОВКИ

1. Результати відновлення тканин ока залежать від багатьох факторів, від балансу між медіаторами запалення і їх антагоністами, які активують синтез протизапальних медіаторів, від кількості введених мезенхімальних стовбурових клітин, які діють як регулятор проліферації в пошкоджені тканини ока і викликають цитодиференціацію в процесі регенерації клітин та підсилюють власні антиоксидантні властивості.

2. Мікробна контамінація значно поглиблює наслідки пошкодження тканин і структур ока, які призводять до ацидозу тканин, що змінює мікроциркуляцію та вихід і руйнування клітинних мембран і затягування фази запалення, а саме вона визначає перебіг та результати репаративного процесу, тому можна говорити не тільки про відновлювальну функцію ушкоджених тканинних структур за допомогою мезенхімальних стовбурових клітин, але й вплив на інтенсивність запального процесу, що значно зменшує терміни репарації тканин ока на рівні клітин і тканин.

3. Результати клінічних досліджень виявили фундаментальні закономірності репаративних процесів тканин ока, а отримані дані можна використовувати для лікування та аналізу процесів загоєння ока.

**Перспективи досліджень.** У подальших дослідженнях планується розробку нових сучасних методів лікування багатьох патологій пов'язаних з ушкодженнями тканин ока та застосування мезенхімальних стовбурових клітин в репаративній офтальмології.

## References

- Astakhov, S.Iu. & Vokhmiakov, A.V. (2008). Endoftalmit: profilaktyka, diahnostyka, lechenye. *Oftalmolohycheskye Vedomosti*. 1. 36–45 [in Russian].
- Barry, P., Gardner, S., Seal, D., Gettinby, G., Lees, F., Peterson, M., Revie, C. (2009). Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 35 (9). 1523–1531.
- Dimarino, A.M., Caplan, A.I., Bonfield, T.L. (2013). Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair. *Front Immunol*. 4. 201.
- Frolychev, I.A. & Pozdeeva, N.A. (2017). Posleoperacionnyj jendoftalmit. *Obzor literatury. Prakticheskaja medicina*. 110 (9). 192–195 [in Russian].
- Koch, H.R, Kulus, S.C., Roessler, M. (2005). Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0,5% and ofloxacin 0,3% eyedrops. *J. Cataract Refract. Surg*. 31. 7. 1377-1385.
- Maalouf, F., Abdulaal, M., Hamam, R.N. (2012). Chronic Postoperative Endophthalmitis: A Review of Clinical Characteristics, Microbiology, Treatment Strategies, and Out comes. *Int J Inflamm*. 313-248.
- Meisler, D.M., Palestin, A.G., Vastine, D.V., Demartini, D.R., Murphy, B.F., Rein, W.J., Zakov, Z.N., Mahon, J.T., Cliffl, T.P. (1986). Chronic propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implanta tion *Am. J. Ophthalmol*. 102(6). 733–739.
- Nesterov, A.P. & Basynskiy, S.N. (1991). Novyi metod vvedeniya lekarstvennykh preparatov v zadnyi otdel tenonova prostranstva. *Vestnyk oftalmolohyy*. 5. 49-51 [in Ukrainian].
- Savchuk, T.L., Mazurkevych, A.Y., Maliuk M.O., Kharkevych Yu.O. (2018). Biokhimichni zminy u syrovatsi krovi kroliv za eksperymentalnoho mekhanichnoho poshkodzhennia kistkovoї tkanyny pislia zastosuvannia alohennykh mezenkhimalnykh stovburovykh klityn. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho universytetu bioresursiv i pryrodokorystuvannia Ukrainy. Serii: Veterynarna medytsyna, yakist i bezpeka produktsii tvarynnystva*. 2018. № 285. S. 240–251 [in Ukrainian].
- Savchuk, T.L., Bokotko, R.R., Kharkevych, Yu.O., Mazurkevych, A.Y., Maliuk, M.O., Danilov, V.B., Blahyi, R.S., Braha, O.V. (2020). Makroskopichni zminy v eksperymentalno ushkodzhenni velykohomilkovii kisttsi kroliv za vvedennia alohennykh mezenkhimalnykh stovburovykh klityn riznymy sposobamy. *NTB Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu vetpreparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn* 21. 1. 168-174 [in Ukrainian].
- Stebnev, V.S., Skladchikova, N.Ju., Stebnev, S.D. (2008). Effektivnost kompleksnoj jendookul'jarnoj hirurgii hronicheskogo jendoftal'mita v artifakichnom glazu. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 94 (12– 22). 118–122 [in Russian].
- Weyenberg, W. & Vermeire, A. (2004). Effect of different sterilization method on the properties of bioadhesive powders and ocular minitables, and clinical evaluation. *Eur. J. Pharm. Sci*. 23. 1. 68-71.