

УДК 617.711–044.4–092.9

**Моделювання птеригіуму**

Е. В. Мальцев, д-р мед. наук., проф., В. Я. Усов, д-р мед. наук., Н. Ю. Крицун, аспірант

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

**Ключові слова:** птеригіум, моделювання дегенеративно-проліферативного процесу, n-гептанол.**Ключевые слова:** птеригиум, моделирование дегенеративно-пролиферативного процесса, n-гептанол.***Цель исследования:** разработать модель дегенеративно-пролиферативного процесса, связанного с нарастанием конъюнктивы на роговицу в эксперименте *in vivo*, максимально приближенную к клиническим проявлениям птеригиума.****Результаты:** в эксперименте на 28 глазах 14 кроликов породы шиншилла воспроизведена модель дегенеративно-пролиферативного процесса, связанного с нарастанием конъюнктивы на роговицу, которая максимально приближена к клиническим проявлениям птеригиума. Благодаря сочетанию таких манипуляций, как удаление участка лимбальной зоны, аппликация в этом же месте n-гептанолом, на фоне дополнительной фиксации конъюнктивального лоскута приводит к развитию дегенеративно-пролиферативного процесса и стимулирует развитие птеригиума.***The pterygium modeling**

E. V. Maltsev, V. Ya. Usov, N. Yu. Krytsun

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Key words:** pterygium modeling, degenerative process, n-heptanol.*The experiment was performed on 28 rabbits' eyes of the Chinchilla breed. The model of the degenerative process of the conjunctiva that grow to the cornea was done with the help of such manipulations as the extraction of the area of the limbal zone, application of the spirit (n-heptanol) in this place and also the fixation of the conjunctival flap on the cornea with the help of stitches. The result of the experiment was the model of the degenerative process of the conjunctiva which were received on the eighteenth or the twentieth day of the experiment. The features of the postoperative course of the experimental modeling of the degenerative process, the dynamics of the clinical manifestations are described in different terms of the observation. It was determined that the extraction of the limbal zone in conjunction connection with the use of n-heptanol in this area stimulates the increase of the conjunctiva on the cornea.*

**Вступ.** Дистрофічні ураження очного яблука займають друге місце після запальних захворювань органа зору. Однією з форм прояву дистрофії переднього відрізка ока є птеригіум [6]. Птеригіум — це доброякісне фіброваскулярне утворення, яке представляє собою наростання кон'юнктивальної тканини на рогівку в напрямку від лімба до її центру, можливо, за рахунок гіперпроліферації лімбальних епітеліальних клітин, яке супроводжується формуванням новоутворених судин [16].

Не дивлячись на багаточисленні роботи, які присвячені птеригіуму, етіологія та патогенез його до кінця не вивчені [1, 2, 12, 17, 18]. Теорії виникнення птеригіуму різнобічні та підчас спірні. Відомо, що за останні роки зростає тенденція до збільшення поширення птеригіуму, а в деяких регіонах дана патологія прогресує [6, 11]. В останні десятиріччя інтенсивно вивчаються етіопатогенетичні особливості розвитку птеригіуму.

Відомо, що птеригіум характеризується еластичною дегенерацією і фрагментацією колагенових

волокон, а також активною проліферацією епітелію [4, 15]. Основна частина птеригіуму складається із сполучної тканини, яка в процесі його еволюції зазнає патологічних змін, що супроводжуються збільшенням маси самого птеригіуму [13].

Деякі автори схиляються до думки, що пусковим механізмом розвитку птеригіуму є постійне або багаторазове запалення кон'юнктиви, що призводить до численних реактивних та дегенеративних змін епітеліального покриву очного яблука [17]. З'являються новоутворені судини. По периваскулярній тканині судин фіброласти занурюються в строму рогівки, активуючи фактори росту і сприяють виробленню нехарактерного для рогівки колагену I та III типу. Розвивається гіперплазія епітеліальних клітин, що призводить до зниження прозорості поверхневих шарів рогівки та погіршення зору [7, 19].

© Е. В. Мальцев, В. Я. Усов, Н. Ю. Крицун, 2013

Підсумовуючи викладене, потрібно підкреслити, що вивчення механізмів прогресування і рецидивування птеригіуму є актуальним.

За даними опрацьованої літератури, усі попередні дослідники, які вивчали птеригіум та створювали нові методики хірургічного лікування, не ставили собі за мету відтворити птеригіум в експерименті, оскільки вони проводили лише клінічні дослідження, або в експерименті відтворювали післяопераційний стан (а саме — деепітелізовану рогівку та оголену склеру), які згодом використовували як ґрунт для різних бар'єрних способів лікування птеригіуму [8].

Оскільки до теперішнього часу остаточно не відомо, що саме призводить до розвитку птеригіуму, експериментальної моделі птеригіуму досі не існує.

**Мета** дослідження — розробка експериментальної моделі дегенеративно-проліферативного процесу, який супроводжується наростанням кон'юнктиви на рогівку, що за своїми клінічними проявами відповідає птеригіуму (номер заявки u2012 10145).

### Матеріал і методи

Експеримент проведено на 28 очах 14 кроликів породи шиншила масою 2,5–3,5 кг, самцях. Експериментальне моделювання проводили на базі віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Спостереження, догляд, оперативне втручання на тваринах, а також виведення їх з експерименту виконувались у відповідності до міжнародних правил по роботі з дослідними тваринами (Хельсінкська декларація про використання тварин в експериментальних дослідженнях 1964–2000 рр.).

Нами була розроблена методика, яку ми використали в трьох дослідних групах. Усім кроликам були проведені маніпуляції в залежності від групи дослідження. Після проведення загального наркозу тіопенталом натрію 0,1 % — 1 мл/1 кг маси тіла, проводили додаткове знеболення рогівки 0,5 % розчином алкаїну. На його фоні під операційним мікроскопом за допомогою скребця проводили деепітелізацію рогівки трикутної форми у її верхньому сегменті з 11.00 до 1.00 години (у внутрішньому куті ока не проводили експеримент, у зв'язку з наявністю третьої повіки). Потім на 12.00 години під кон'юнктиву вводили 0,5 мл — 2 % розчину лідокаїну (для відшарування кон'юнктиви від епісклери). За допомогою ножиць відрізували кон'юнктиву від лімба з 11.00 до 1.00 години. Лезом проводили висічення полоски лімба довжиною 1 см і товщиною 0,3 см. В цьому ж місці на 5 хвилин (300 с) прикладали полоску фільтрувального паперу розміром 1x0,5 см, змоченого в н-гептанолі для остаточного видалення всіх лімбальних клітин в цій зоні. Вперше цей спирт застосував Фріденволд в своїй експериментальній роботі для видалення епітеліальних клітин рогівки кроликів, згодом н-гептанол використав Краузе, доказавши гістологічно, що всі стовбурові клітини лімба гинуть при аплікації н-гептанолу саме протягом 300 секунд [14]. Одразу після цього очне яблуко промивали ізотонічним розчином NaCl протягом хвилини, а згодом проводили покриття деепітелізованої рогівки вирізаним лоскутом кон'юнктиви на ніжці і фіксували цей лоскут на рогівці за допомогою швів (шовк 10/0). В післяопераційному періоді, починаючи з першої доби експерименту, всім тваринам був призначений 30 % альбуцид 4 рази на день — 10 днів.

Усі кролики були поділені на 3 дослідні групи: в 1-й групі проводили моделювання дегенеративного процесу на 5-ти кроликах (10 очей), де застосовували видалення частини лімбальної зони без використання н-гептанолу та фіксували кон'юнктиву на рогівці одним вузловим швом; в 2-й групі проводили моделювання дегенеративного процесу на 5-ти кроликах (10 очей), де поєднували видалення частини лімбальної зони з використанням н-гептанолу та фіксацією кон'юнктиви на рогівці одним вузловим швом; в 3-й групі піддослідних тварин поєднали видалення частини лімбальної зони з використанням н-гептанолу та фіксацією лоскута кон'юнктиви на рогівці 10-ма вузловими швами.

Перебіг процесу в динаміці контролювали за допомогою біомікроскопії та фотофіксації. Оцінка ступеня запальної реакції здійснювалась за бальною системою критеріїв за Т. Б. Гайдамакою [5]; ступінь васкуляризації рогівки оцінювався в балах за В. М. Непомяшою [9]; ступінь помутніння рогівки внаслідок кон'юнктивізації рогівки в кінці експерименту оцінювався в балах за шкалою В. В. Войно-Ясенецького [3].

### Результати досліджень

Після проведеного спостереження отримані наступні результати. В 1-й групі піддослідних тварин, де застосовували видалення частини лімбальної зони та фіксацію відсепарованої кон'юнктиви одним вузловим швом, на другу добу після оперативного втручання при біомікроскопії переднього відрізка ока спостерігались ознаки післяопераційного запального процесу: гіперемія кон'юнктиви та наявність незначних слизистих виділень. В місці фіксації кон'юнктиви до рогівки спостерігалась інфільтрація рогівки, навколишня тканина рогівки залишалась прозорою (рис. 1). На п'яту добу ознаки запального процесу зменшувались. Шов на рогівці прорізався на 8–9 добу спостереження. Кон'юнктива сповзала з рогівки і довільно прилипала до лімба. До 20 дня експерименту жодних ознак запалення відмічено не було.

В кінці експерименту в місці видалення частини лімбальної зони спостерігалось помутніння рогівки на відстані 1–2 мм від лімбу без жодних ознак посиленої васкуляризації чи наростання кон'юнктиви (рис. 2).

В 2-й групі експериментальних тварин поєднували видалення частини лімбальної зони з використанням спирту н-гептанолу та фіксацією кон'юнктиви на рогівці одним вузловим швом. На другу добу після оперативного втручання при біомікроскопії переднього відрізка ока спостерігались значні ознаки запалення. В місці фіксації кон'юнктиви до рогівки була виражена інфільтрація останньої, набряк кон'юнктиви та значна її гіперемія. Присутні ознаки опіку лімба та кон'юнктиви (рис. 3). Шов на рогівці прорізався на 8–9 добу спостереження. Кон'юнктива сповзала з рогівки і прилипала до лімба довільно. Ознаки запального процесу зникали до 10–12 діб. Розпочинався процес васкуляризації рогівки.



Рис. 1. Фото ока кролика 1 групи через добу після операції.

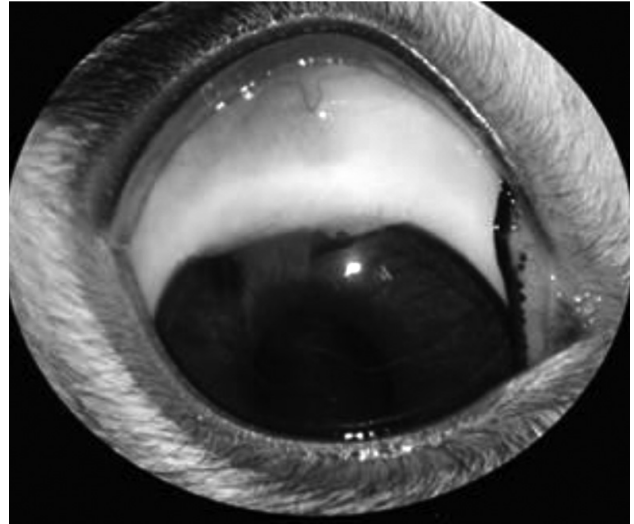


Рис. 2. Фото ока кролика 1 групи через місяць після операції.

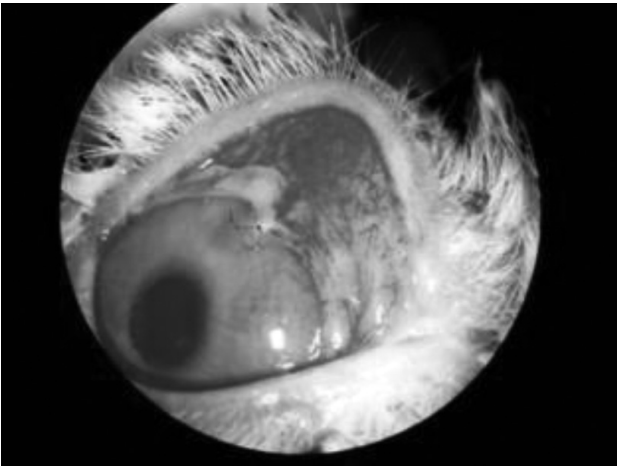


Рис. 3. Фотографія ока кролика 2-ої групи через добу після операції.

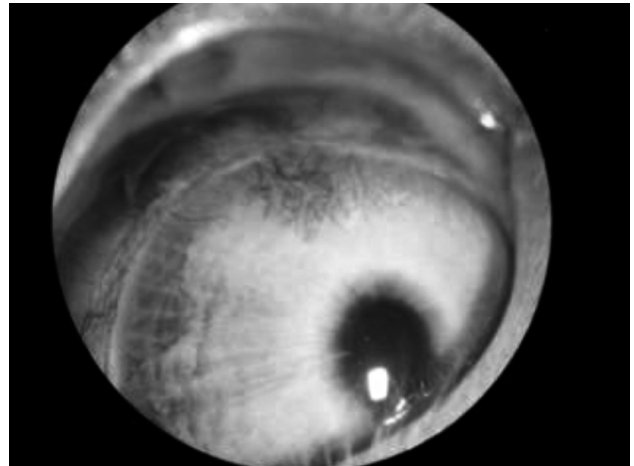


Рис. 4. Фотографія ока кролика 2-ої групи через місяць після операції.

На кінець експерименту мали місце різко посилені судинний малюнок кон'юнктиви, незначне її наростання на рогівку на відстані до 3 мм, васкуляризація рогівки (рис. 4).

В 3-й групі піддослідних тварин поєднали видалення частини лімбальної зони з використанням н-гептанолу та фіксацією лоскута кон'юнктиви на рогівці 10-ма вузловими швами.

На другу добу після оперативного втручання при біомікроскопії переднього відрізка ока спостерігались сильні ознаки запалення. В місці фіксації кон'юнктиви до рогівки можна було бачити інфільтрацію останньої, набряк кон'юнктиви та значну її гіперемію (рис. 5). Ознаки запального процесу зникли до 10–12 діб. Кон'юнктива практично приросла до рогівки. На кінець експерименту спостерігалось м'ясисте наростання кон'юнктиви на рогівку на відстані 4–5 мм від лімба та посилення судинного малюнку в місці переходу кон'юнктиви на рогівку (рис. 6).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що завдяки поєднанню видалення частини лімбальної зони та використанню аплікацій н-гептанолу з максимальною фіксацією лоскута кон'юнктиви на рогівці великою кількістю швів розвинувся клінічний симптомокомплекс, який відповідає птерігіуму [10].

#### Висновки

1. В експерименті *in vivo* розроблено модель дегенеративно-проліферативного процесу, який супроводжується наростанням кон'юнктиви на рогівку кролика, що відповідає клінічним проявам птерігіуму.

2. Вивчені особливості післяопераційного перебігу запропонованого моделювання дегенеративно-проліферативного процесу, який супроводжується наростанням кон'юнктиви на рогівку, описано динаміку клінічних проявів у різні його терміни.



**Рис. 5.** Фотография ока кролика 3 группы через добу після операції.

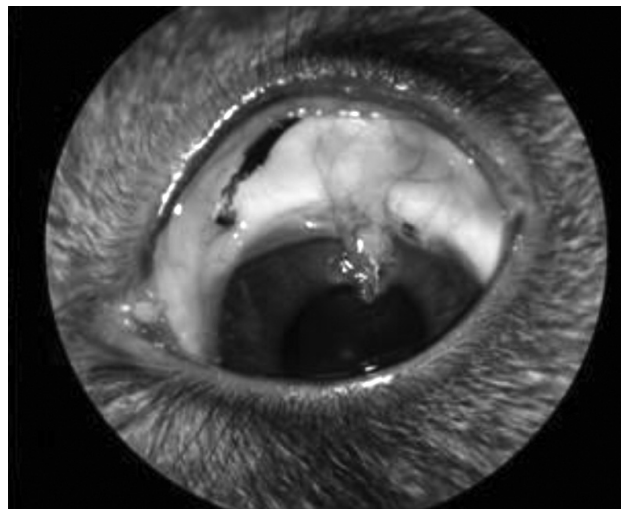
3. Встановлено, що видалення частини лімбальної зони в поєднанні з застосуванням аплікацій н-гептанолу на фоні додаткової фіксації

### Література

### References

1. **Билалов Э. Н.** Изменения биохимических параметров слезной жидкости как один из факторов патогенеза пteryгиума // Клиническая офтальмология. Библиотека РМЖ. — 2005. — Том 6, № 3. — С.123–125.
2. **Бородин Ю. И., Вальский В. В., Вериго Е. Н.** Отдаленные результаты комбинированного лечения рецидивирующего пteryгиума // Офтальмология. — 2007. — Том 4, № 3. — С. 29–33. **Войно-Ясенецкий В. В.** // Тканевая несовместимость при пересадке роговой оболочки : Дис. ...д-ра мед. наук 14.00.08. — Одеса, 1961. — 436с.
3. **Волоховская З. П., Байраммурадов Р. А., Гапурова Г. Н.** Атипизм конъюнктивального эпителия на месте удаленного пteryгиума // Здравоохр. Туркменистана. — 1988. — 6(342). — С.19–22.
4. **Гайдамака Т. Б.** Новый способ моделирования вирусного кератита // Офтальмол. журн.. — 1999. — № 6. — С. 429–431.
5. **Житенко Н. А.** // Новые элементы диагностики, терапевтического и хирургического лечения пteryгиума: Дис. ... канд. мед.наук. — С., 2008. — 105 с.
6. **Золотарев А. В., Миллюдин Е. С.** Хирургическое лечение рецидивирующего пteryгиума с пластикой силиковысушенной амниотической мембраной // Вестн. офтальмол. — 2007. — № 1. — С.39–42.
7. **Ломухина Е. А.** // Экспериментально-гистологическое обоснование заместительной пластики аллоплантом при обширных пteryгиумах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ор., 2007 19с.
8. **Непомящая В. М.** // Применение сыворотки ожоговых реконвалесцентоv при лечении ожогов глаз различной этиологии: Дис. ...канд.мед наук 14.00.08 — Одеса, 1968. — 421с.
9. **Титаренко З. Д., Гончар П. Ф., Титаренко И. В.** // Пteryгиум — Кишнев, 1992. — 86с.
10. **Черидниченко Л. П., Коренья Г. В., Житенко Н. А.** Роль эколого-географических факторов в развитии пteryгиума // Мед. Вестник Северного Кавказа. — 2006. — С.56–57.
11. **Diaz-Gonzalez J. A., Mayoral-Chavez M. A.** Role of concanavalin A lectin recognition of pterygium remnant after surgical excision: Preliminary results of a prospective study // Indian J Ophthalmol. — 2007. — Vol.55. — P.349–353.
12. **Dzunic B., Jovanovich P., Vasinovic D.** Analysis of pathophysiological characteristics of pterygium //Bosnian J basic medical sciences. — 2010. — Vol. — 10(4). — P.307–313.
13. **Kruse F. E., Chen J. Y.** Conjunctival Transdifferentiation. Is due to the incomplete Removal of Limbal Basal Epithelium // Invest Ophtalmol Vis Sci —1990. — Vol. 31. — P. 1903–1913.
14. **Golu T., Mogoanta L., Streba C. T., Pirici D. N., Malaescu D., Mateescu G. O.** Pterygium: histological and immunohistochemical aspects // Rom J Morphol. Embryol — 2011. — Vol.52, (1). — P.153–158.
15. **Isyaku M.** Treatment of pterygium // Annals African Medicine — 2011. — Vol.10, No3 — P.197–203.
16. **Lee J. K., Song Y. S., Ha H. S., Park J. H., Kim M. K., Park A. J., Kim J. C.** Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis // Eye. — 2007. — Vol.21. — P.1186–1193.
17. **Sjo N. C., Buchwald C. V., Prause J. U.** Human papillomavirus and pterygium // Br.J. Ophthalmol. — 2007. — Vol.91. — P.1016–1018.
18. **Wang I-J., Hu F. R., Peh-Jer Chen P. J., Lin C. T.** Mechanism of Abnormal Elastin Gene Expression in the Pinguicular Part of Pterygia // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol.157, № 4. — P.1269–1275.

Поступила 07.02.2013



**Рис. 6.** Фотография ока кролика 3 группы через місяць після операції.

конъюнктивального лоскута на рогівці кролика в даній зоні стимулює розвиток дегенеративно-проліферативного процесу.