

*В.К. Колесникова, А.А. Шавель*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВАТОРОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ КЕРАТИТЕ (КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТЕ) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Г.Р. Семак*

*Кафедра глазных болезней*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель*

*V.K. Kalesnikava, A.A. Shavel*

## **THE EFFECTIVENESS IN USE OF THE OCULAR SURFACE REGENERATION ACTIVATORS IN KERATITIS (KERATOCONJUNCTIVITIS) IN THE EXPERIMENT**

*Tutor: PhD, associate professor G.R. Semak*

*Department of Ophthalmology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

*Gomel State Medical University, Gomel*

**Резюме:** Пациенты с воспалительными заболеваниями роговицы составляют более 40% амбулаторного приема и до 50% госпитализаций [2]. Нарушение прозрачности роговой оболочки в исходе кератитов приводит к инвалидности по зрению в 33-40 % случаев [5]. В эксперименте была исследована эффективность применения плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (далее – ПОРФТ), и препарата, содержащего низкомолекулярную гиалуроновую кислоту (далее – НМ-НаГ), в лечении воспаления роговицы у лабораторных животных (кроликов). Проведенные исследования показывают необходимость использования активаторов регенерации тканей глазной поверхности в составе комплексного лечения кератитов.

**Ключевые слова:** кролики, кератит, низкомолекулярная гиалуроновая кислота, плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов.

**Resume:** Patients with inflammatory diseases of the cornea account for more than 40% of outpatient admissions and up to 50% of hospitalizations [2]. Violation of the transparency of the cornea in the outcome of keratitis leads to visual disability in 33-40% of cases [5]. In the experiment, we investigated the effectiveness of the use of plasma enriched with soluble platelet factors (hereinafter referred to as PORFT) and a drug containing low molecular weight hyaluronic acid (hereinafter referred to as NM-NaG) in the treatment of corneal inflammation in laboratory animals (rabbits). The conducted studies show the necessity to use tissue regeneration activators of the ocular surface as part of the complex treatment of keratitis.

**Keywords:** rabbits, keratitis, low molecular weight hyaluronic acid, plasma enriched with platelet growth factors.

**Актуальность.** Из всех оболочек глаза именно роговица наиболее всего подвержена влиянию физических, химических и механических факторов внешней среды, являясь защитным барьером. Чрезмерная зрительная нагрузка, обменные, аутоиммунные и эндокринные нарушения (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, климактерический синдром, ревматологические заболевания), авитаминозы, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и ротовой полости, прием антигипертензивных препаратов, инстилляций капель с консервантами, хирургические вмешательства на глазном яблоке также могут снизить защитные барьеры глазной

поверхности и способствовать проникновению патогенной микрофлоры [1]. Увеличение количества кератитов тесно связано и с увеличением количества пациентов, пользующихся контактной коррекцией, что сопряжено с микротравматизацией роговицы, повышая риск развития воспалительного заболевания глаза. В структуре патологии роговицы, по распространенности бактериальные кератиты занимают второе место, а по клинической тяжести и скоротечности – первое. Наиболее частым исходом воспаления роговицы является ее помутнение разной степени выраженности, обусловленное соединительнотканым перерождением глубоких нерегенерирующих структур, что может приводить к формированию бельм различной выраженности и значительному снижению зрения. Поэтому остается актуальной проблема поиска лекарственных средств, использование которых приведет к уменьшению сроков восстановления анатомической целостности роговицы и функций глаза, а также к снижению уровня инвалидизации.

Гиалуроновая кислота (ГК) – это несulfурированный гликозаминогликан, который входит в состав тканей организма человека. Производные ГК являются неотъемлемой частью экстрацеллюлярного матрикса клеток роговицы, которые принимают активное участие в поддержании активности стромальных/стволовых клеток лимба и регенерации эпителия роговой оболочки. ГК функционирует как сигнальная молекула, регулирует клеточную адгезию и митоз клеток роговицы [3].

ПОРФТ по биомеханическим и биохимическим свойствам схожа со слезой (в том числе рН, осмолярность). Были описаны несколько механизмов положительного влияния ПОРФТ на глазную поверхность при БСГ, в том числе нейротрофический эффект, потенцирование пролиферации и миграции эпителиоцитов роговицы. Также ПОРФТ увеличивает плотность бокаловидных клеток конъюнктивы и продукцию муцина, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов в тканях глазной поверхности [4].

**Цель:** оценить эффективность применения плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, и низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, как активаторов регенерации тканей роговицы и глазной поверхности, в составе комплексной терапии кератита глаз у экспериментальных животных (кроликов).

**Материалы и методы.** Эксперимент проводился на лабораторных животных-кроликах, на базе вивария учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». В исследование были включены 9 кроликов породы «Шиншилла» массой от 3 до 4 кг. В качестве экспериментальной модели воспаления роговицы глаз кроликов была выбрана методика с нарушением целостности роговицы, разработанная Т.К.Волкович и И.В.Самсоновой. Она легко воспроизводима и исключает вовлечение в патологический процесс глубоких слоев роговой оболочки.

Для воспроизведения модели кератита (кератоконъюнктивита), в условиях операционной вивария БГМУ, всем кроликам с целью седации проводилось внутривенное введение тиопентала натрия 0,5%. В качестве местной анестезии – в конъюнктивальную полость правого глаза двукратно с перерывом в 3 минуты был использован 2 %-й раствор лидокаина (Рис. 1).



**Рис. 1** – Исследуемый глаз кролика до введения в эксперимент

Для открытия глаза использовался векорасширитель. В центральной области при помощи трепана  $d = 5,0$  мм проводилось удаление поверхностных слоев тканей роговицы на глубину до  $1/3$  толщины стромы, после чего, в конъюнктивальную полость инстиллировалась приготовленная суспензия штамма *S. aureus* в концентрации  $1 \times 10^9$  микробных тел на  $1,0 \text{ см}^3$ . Левый глаз оставался интактным. Для инфицирования поврежденной глазной поверхности был использован  $1,0$  мл бактериального штамма.

После воспроизведения модели и появления признаков воспалительного процесса на роговице и вспомогательном аппарате правого глаза (Рис. 2) животные были разделены на 3 группы, по 3 кролика в каждой. Всем группам кроликов проводилось лечение в виде инстилляций в конъюнктивальную полость исследуемого правого глаза антибактериального препарата (левофлоксацин  $0,5\%$ ) и кортикостероида (дексаметазон  $0,1\%$ ) по 1 капле 4 раза в день.



**Рис. 2** – Исследуемый глаз кролика после воспроизведения модели кератита

В 1-ой группе – контрольной, лечение проводилось по стандартной схеме: инстилляции антибиотиков и кортикостероидов.

Во 2-ой группе – к стандартному лечению были добавлены инстилляции ПОРФТ по 1 капле 6 раз в день в течение 5 дней.

В 3-ей группе к стандартному лечению добавлена субконъюнктивальная инъекция  $1\%$  низкомолекулярного натрия гиалуроната (НМ- $\text{NaГ}$ ) в дозе  $0,5$  мл. Инъекция проводилась на 3 сутки – в день очищения конъюнктивальной полости глаз кроликов от гнойного отделяемого. Повторная инъекция проводилась через 5 дней после первой.

Динамика изменений переднего отдела глаз животных оценивалась по диаметру язвенного дефекта роговицы и по бальным критериям изменений во вспомогательном аппарате: гнойное отделяемое из глаз, хемоз (отек конъюнктивы), степень гиперемии конъюнктивы.

Наблюдение за подопытными животными проводилось с помощью фоторегистрации и фиксации клинического течения воспалительного процесса в день воспроизведения модели кератита, на 1 день после моделирования воспалительного процесса, который считался исходным (нулевым) отрезком в проведении эксперимента и началом лечения, а также на 1, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки со дня начала лечения.

**Результаты и их обсуждение.** Модель кератита (кератоконъюнктивита) была воспроизведена у всех кроликов через 1 сутки после введения их в эксперимент. На третьи сутки лечения, согласно разработанному дизайну исследования, у всех экспериментальных животных наблюдалось отсутствие гнойного отделяемого в конъюнктивальной полости. Эпителизация роговицы была к этому времени более выражена во второй группе кроликов (с применением ПОРФТ). В этой же группе отмечалось выраженное улучшение состояния глазной поверхности.

На 7-е сутки лечения наибольший размер язвенного дефекта (в среднем 3,0 мм в диаметре) отмечалось у животных 1 (контрольной) группы (Рисунок 3). У кроликов 2-ой и 3-ей групп были выше показатели состояния вспомогательного аппарата исследуемого глаза, а площадь поверхности с эрозией составила менее 1,0 мм в диаметре (Рисунок 4, Рис. 5).



**Рис.3** - Исследуемый глаз кролика 1-ой группы на 7-е



**Рис. 4** - Исследуемый глаз кролика 2-ой группы на 7-е



**Рис. 5** - Исследуемый глаз кролика 3-ей группы на 7-е

К 14 суткам во всех трёх группах наблюдалось полная эпителизация роговицы кроликов. Однако полная прозрачность роговой оболочки была достигнута в группах с применением активаторов регенерации тканей глазной поверхности (ПОРФТ и НМ-NaГ).

**Выводы.** Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, и низкомолекулярная гиалуроновая кислота являются высокоэффективными активаторами регенеративных процессов в роговице и глазной поверхности. Их применение приводит к более быстрому и прозрачному исходу воспаления в роговице.

Включение активаторов регенерации тканей в комплексное лечение воспалительных заболеваний роговицы необходимо проводить в наиболее ранние сроки – с первых дней заболевания.

### Литература

1. Васильева, О. А. Язва роговицы, ассоциированная с блефаритом, на фоне латентной герпесвирусной инфекции и дисбактериоза кишечника в детском возрасте (клинический случай) / О. А. Васильева, Д. Ю. Майчук, И. А. Пронкин, М. М. Шокирова // Офтальмохирургия. – 2013. – № 2. – С. 85-88.
2. Майчук, Ю. Ф. Комплексные капли КомбинилДуо (ципрофлоксацин + дексаметазон) в лечении упорных бактериальных конъюнктивитов и кератитов / Ю. Ф. Майчук, Л. Н. Якушина, Е. С. Вахова // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 3–6.
3. Семак, Г. Р. Механизмы действия гиалуроновой кислоты при лечении болезни «сухого» глаза на фоне хронических дистрофических заболеваний роговицы (обзор литературы) / Г. Р. Семак, А. В. Людчик, И. Ю. Жерко // Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 264–271.
4. Семак, Г. Р. Применение плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в лечении заболеваний глазной поверхности / Г. Р. Семак, М. П. Потапнёв, И. Ю. Жерко, А. В. Марушко, А. В. Сментина, В. А. Асаевич // Офтальмология. Восточная Европа. – Минск, 2021. – Т. 11, № 1. – С. 59–67.
5. Ульянов, В. А. Влияние наночастиц серебра размером 30 нм на клиническое течение экспериментального бактериального кератита средней степени тяжести / А. В. Ульянов, Т. Б. Гайдамака, М. Б. Макарова и др. // Интегративна Антропология. – Одесса, 2018. – Т. 31, № 1. – С. 26-33.