



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **24840** (13) **U**
(51) МПК**G09B 23/28** (2007.01)**G09B 23/34** (2007.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ УВЕЇТУ, УСКЛАДНЕНОГО ГІПОТОНІЄЮ**

1

(21) u200704313

(22) 19.04.2007

(24) 10.07.2007

(46) 10.07.2007, Бюл. № 10, 2007 р.

(72) Панченко Микола Володимирович, Кудіна Те-
тяна Олександрівна, Панченко Олена Миколаївна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

2

(57) Спосіб моделювання увеїту, ускладненого гіпотонією, що включає введення хімічної сполуки в тканини та середовища ока експериментальної тварини, який **відрізняється** тим, що проводять пункцію передньої камери ока кроля і вводять в неї 0,2 мл 40 % розчину аргініну глутамату.

Корисна модель належить до медицини, а саме до офтальмології, і може бути використаною для моделювання увеїту.

Увеїти та їх ускладнення на сьогоднішній день становлять одну з вагомих причин сліпоти та інвалідності за зором і в структурі первинної інвалідності.

Підвищення ефективності лікування хворих з увеїтами та їх ускладненнями можливе лише за умови розробки і випробовування нових методів лікування. Загальноприйнятим є випробовування нових лікарських препаратів і методів лікування на моделях увеїту, тому моделювання захворювання на тваринах, що найбільш точно відтворює клінічні особливості захворювання у людей, є актуальною задачею. Особливо важливим є моделювання ускладнених форм увеїтів, які є основною причиною втрати зору у хворих.

Одним з найбільш тяжких ускладнень увеїтів є гіпотонія, яка може привести до субатрофії і атрофії очного яблука [Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - Москва: Медицина, 1984. - 320с].

За даними дослідників, гіпотонія ускладнює перебіг увеїту на фоні ювенільного ревматоїдного артриту у 19% випадків [Tugal-Tutkun I., Havrlikova K., Power W.J., Foster C.S. Changing patterns in uveitis of childhood // Ophthalmology. - 1996. - Vol. 103, №3. - P. 375 - 383].

Для моделювання увеїтів та їх ускладнень застосовують введення в тканини та середовища ока або організму різноманітних мікроорганізмів, токсинів, антигенів та хімічних сполук.

Можна отримати увеїти шляхом введення в передню камеру ока та в склисте тіло очей кролів,

морських свинок, мавп мікроорганізмів та їх токсинів [Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - Москва: Медицина, 1984. - 320с; Guex-Crosier Y., Pittet N., Herbot C.P. The effect of thalidomide and suplidimide on endotoxin - induced uveitis in rats. // Graef. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 1995. - Vol. 233, №2. - P. 90 - 93; Shen D., Chang M., Matteson D. et al. Biphasic Ocular Inflammatory Response to Endotoxin - Induced Uveitis in the Mouse // Arch. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 118. - P. 521 - 527], антигенів з тканин ока [Augustin A., Spitznas M., Sekundo W. et al. Effects of allopurinol and steroids on inflammation and oxidative tissue damage in experimental lens induced uveitis: a biochemical and morphological study // Br. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 80. - P. 451 - 457; Laliotou B., Liversidge J., Forrester J., Dick A. Interphotoreceptor retinoid binding protein is a potent tolerogen in Lewis rat: suppression of experimental autoimmune uveoretinitis is retinal antigen specific // Br. J. Ophthalmol. - 1997. - Vol. 81. - P. 61 - 67], хімічних сполук [Gwon A., Mantras C., Gruber L., Cunanan C. Concanavalin A - induced posterior subcapsular cataract: a new model of cataractogenesis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1993. - Vol. 34, №13. - P. 3483 - 3488; Патент України №45856А, G09 B23/28, G09 B23/34 від 15.04.2002. Спосіб моделювання увеїту // П.А. Бездітко, М.В. Панченко, І.Г. Дурас. Офіційний бюл. "Промислова власність". - 2002. - №4 (книга 1). - С.4.117].

Однак, наведені експериментальні увеїти не ускладнювалися гіпотонією.

Експериментальна гіпотонія може бути викликана у мавп хірургічними маніпуляціями - шляхом

(13) **U**(11) **24840**(19) **UA**

формування циліохоріоїдального відшарування, відшарування сітківки або циклодіалізу [Pederson J.E., MacLellan H.M. Medical therapy for experimental hypotony // Arch. Ophthalmol. - 1982, Vol. 100, №5. - P. 815-817], але при цьому відсутня клініка увеїту.

Kim H.C. et al. запропонували модель хронічної гіпотонії у кролів, яку викликали шляхом проведення ленсектомії через плоску частину війкового тіла з введенням в склисте тіло (епіциліарно) культури фібробластів [Kim H.C., Hayashi A., Shalash A., de Juan E.Jr. A model of chronic hypotony in the rabbit // Graef. Arch. Clin. Exper. Ophthalmol. - 1998. - Vol. 236, №1. - P. 69 - 74], однак причиною гіпотонії в даній моделі виступає не запальний процес, а проліферативна вітреоретинопатія. Окрім того, наведені моделі гіпотонії більш подібні за клінічною картиною до післяопераційної гіпотонії у людей, ніж до викликаного ендогенним увеїтом.

Taskintuna I. et al. запропонували модель гіпотонії у кролів та морських свинок, яку викликали шляхом інтравітреального введення цидофовіру [Taskintuna I., Banker A.S., Rao N.A., Wiley C.A., Flores-Aguilar M., Munguia D., Bergeron-Lynn G., De Clercq E., Keefe K., Freeman W.R. An animal model for cidofovir (HPMPC) toxicity: intraocular pressure and histopathologic effects // Exp. Eye Res. - 1997. - Vol. 64, №5. - P. 795 - 806]. При цьому в очах тварин виникала гіпотонія, що поєднувалася з токсичними ураженнями сітківки та війкового тіла, вираженість яких зростала пропорційно введеній дозі цидофовіру.

Можна викликати експериментальний увеїт, ускладнений гіпотонією, за допомогою низької температури. Так при охолодженні протягом 10 секунд кореня та зіничної зони райдужки у собаки до -79 градусів Цельсія виникав запальний процес, що супроводжувався міозом та гіпотонією [Barrie K.P., Gelatt K.N., Gwin R.M., Peiffer R.L.Jr. Effect of iridocryotherapy in the normal dog // Am. J. Vet. Res. - 1980. - Vol. 41, №1. - P. 51 - 54].

Але найбільш подібні до клінічної картини увеїтів у людей експериментальні увеїти, викликані шляхом введення патогенних агентів в тканини та середовища ока.

Так, після введення в склисте тіло альбуміну сироватки бика в очах мавп розвивався іридоцикліт, який через дві доби ускладнювався гіпотонією, що виникала за рахунок зменшення продукції внутрішньоочної рідини та збільшення увеосклерального відтоку [Toris C.B., Pederson J.E. Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1987. - Vol. 28, №3. - P. 477-481].

McGahan M.C., Bito L.Z., Myers B.M. запропонували модель увеїту, ускладненого гіпотонією, у кролів. Автори викликали даний увеїт шляхом введення сульфату міді в склисте тіло очей кролів.

В очах розвивалась клінічна картина увеїту, який супроводжувався гіпотонією, клінічно подібного до такого у людей [McGahan M.C., Bito L.Z., Myers B.M. The pathophysiology of the ocular microenvironment. II. Copper-induced ocular inflammation and hypotony // Exp. Eye Res. - 1986. - Vol. 42, №6. - P. 595-605].

Таким чином, введенням сульфату міді в склисте тіло можна викликати у кролів увеїт, ускладнений гіпотонією.

Цей спосіб моделювання увеїту, ускладненого гіпотонією, є найбільш близьким по технічній суті та отриманому результату до того, що заявляється, тому вибраний нами як прототип.

Даний спосіб моделювання увеїту, ускладненого гіпотонією, у кролів, що включає введення хімічної сполуки в тканини та середовища ока, є найбільш близьким по клінічній картині до увеїта у людей, але має певні недоліки. Головним із них є те, що введення сульфату міді в склисте тіло викликає у кролів не тільки симптоми увеїту, а і клінічні ознаки халькозу, що обумовлено наявністю іонів міді. Окрім того, в даній моделі увеїту не знайшли відображення гемодинамічних порушень, що відіграють важливе значення в патогенезі увеїтів у людей [Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеїты. - М.: Медицина, 1984. - 320с].

Відповідно до сказаного вище, задачею цієї корисної моделі є досягнення більш близької клінічної картини експериментального увеїту, ускладненого гіпотонією, до такого у людей.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі моделювання увеїту, ускладненого гіпотонією, що включає введення хімічної сполуки в тканини та середовища ока експериментальної тварини, згідно з корисною моделлю, проводять пункцію передньої камери ока кроля і вводять в неї 0,2мл 40% розчину аргініну глютамату (глютаргіна).

Більш близька клінічна картина запропонованого увеїту, ускладненого гіпотонією, у кролів, до такого у людей, забезпечується відсутністю клінічних ознак халькозу, що характерні для прототипу, та наявністю серед механізмів розвитку увеїту гемодинамічних порушень.

Глютаргін - сіль аргініну і глютамінової кислоти, що відіграють важливу роль у біохімічних процесах в організмі. Так аргінін є ендогеним донатором ендотеліального релаксуючого фактора - оксида азота.

Клінічними дослідженнями, проведеними раніше, встановлено, що при увеїтах спостерігається підвищення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту [Панченко Н.В., Бездетко П.А., Жуков В.И., Нежина М.В., Дурас И.Г. Изучение метаболизма оксида азота при осложненных формах увеитов // Офтальмол. журн. - 2003. - №3. - С. 38 - 40].

Також встановлено, що гіперпродукція оксиду азоту, який приймає участь в регуляції кровотоку в судинному тракті ока [Архипова М.М., Ванін А.Ф. Новые доноры и ингибиторы оксида азота в лечении экспериментального тромбоза вен конъюнктивы // Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. - М., 2000. - Ч. 2. - С. 339 - 340], як один з найсильніших ендогенних вазоділяторів [Kazuhiro Sase., Michel T. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase // TCM. - 1997. - Vol. 7, №1. - P. 28 - 37; Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Illiano S.C. et al. Endothelium - dependent effects of converting - enzyme inhibitors // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1993. - Vol. 22. - P. 10 - 16], призводить до підвищення проникливості стінки судин та набряку тканин, по-

силення кровотоку зі зниженням або втратою реакції судин на пресорні фактори.

Проведеними клінічними дослідженнями показана важлива роль порушень геодинаміки в патогенезі увеїтів, ускладнених гіпотонією [Панченко Н.В., Дурас И.Г., Кудина Т.А., Внукова К.А. Гемодинамические нарушения при увеитах, осложненных гипотонией и субатрофией глазного яблока // Тези міжнар. наук, симпозиуму "Дистрофічні захворювання органа зору". - Одеса, 2005. - С 90-91].

Спосіб моделювання увеїту виконується наступним чином: після епібульбарної анестезії 0,5% розчином алкаїну виконували пункцію передньої камери ока і вводили в передню камеру 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна).

Спосіб моделювання увеїта проводили на 14 кролях породи "Шиншила" вагою 2000 - 3000г. Аргініну глутамат (глутаргін) вводили в передню камеру правого ока (ліве служило контролем).

Через 1,5-3 години після введення аргініну глутамату в передню камеру розвивалась клінічна картина переднього увеїта, яка характеризувалась наявністю легкої перикорнеальної ін'єкції очного яблука, опалесценції вологи передньої камери, набряком райдужки.

Через 4-5 годин в передній камері з'являвся ексудат, посилювався набряк райдужки, зіниця була неправильної форми, рефлекс з очного дна був ослаблений із-за ніжних потьмарень в передній третині склистого тіла.

З 8-9 години після введення аргініну глутамату в передню камеру увеїт ускладнювався гіпотонією (внутрішньоочний тиск знижувався нижче 16мм.рт.ст. і становив 13-14мм.рт.ст. при нормі 17-23мм.рт.ст.).

При гістологічному дослідженні енуклеюваних очей (після виведення кролів з експерименту методом повітряної емболії) встановлено наявність запального процесу в райдужці та війковому тілі.

Таким чином, шляхом пункції передньої камери ока і введення в передню камеру 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна) можна отримати у кроля увеїт, ускладнений гіпотонією.

Спосіб ілюструє наступний приклад:

Приклад №1.

Протокол досліду №4. Кролю породи "Шиншила", сірого кольору вагою 2350г. проведено вимірювання внутрішньоочного тиску (ВОТ). В обох очах ВОТ коливався в межах від 17 до 23мм.рт.ст. і в середньому ВОТ OD = 18,3 ± 0,2мм.рт.ст.

Першої доби о 10-00 під епібульбарною анестезією (розчином алкаїну 0,5%) на 11-00 виконана пункція передньої камери правого ока (ліве око - контроль) і введено в передню камеру 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна).

О 13-00. 3 години після початку досліду. Ліве око спокійне.

Праве око: слабо виражена перикорнеальна ін'єкція очного яблука, роївка прозора, передня камера середньої глибини, опалесценція вологи передньої камери, на дні передньої камери - "комковий" ексудат. Зіниця овальної форми, райдужка зі "стушованим" малюнком. Рефлекс з очного дна разовий.

Діагноз: Передній увеїт правого ока.

О 15-00. 5 годин після початку досліду. Ліве око спокійне.

Праве око: помірно виражена перикорнеальна ін'єкція очного яблука, роївка прозора, передня камера середньої глибини, в нижніх відділах передньої камери - ексудат 4-00 до 9-00 висотою 3-4мм. Зіниця овальної форми, райдужка зі "стушованим" малюнком. Рефлекс з очного дна ослаблений, ексудат в передній третині склистого тіла. ВОТ OD = 17мм.рт.ст.

О 18-00. 8 годин після початку досліду. Ліве око спокійне.

Праве око: перикорнеальна ін'єкція очного яблука, передня камера середньої глибини, ексудат в передній камері утримується. Рефлекс з очного дна ослаблений. ВОТ OD = 14мм.рт.ст.

Таким чином, увеїт ускладнився гіпотонією.

О 19-30. 9,5 годин після початку досліду. Ліве око спокійне.

Праве око: незначна перикорнеальна ін'єкція очного яблука утримується. ВОТ OD = 13мм.рт.ст.