



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **24841** (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 СУБАТРОФІЄЮ ОЧНОГО ЯБЛУКА**

1

2

(21) u200704345

(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(57) Спосіб моделювання увеїту, ускладненого  
субатрофією очного яблука, що включає введення  
хімічної сполуки в тканини та середовища ока ек-  
спериментальної тварини, який **відрізняється** тим,  
що проводять пункцію передньої камери ока кроля  
і вводять в неї та одночасно з цим в склисте тіло  
0,2мл 40 % розчину аргініну глутамату.

Корисна модель належить до медицини, а са-  
ме до офтальмології, і може бути застосована для  
моделювання увеїту, ускладненого субатрофією  
очного яблука.

Як причина сліпоти та інвалідності по зору уве-  
їти складають від 8,8% до 39%, а при окремих но-  
зологічних формах досягають 37-42,8% [Зайцева  
Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - Москва: Медицина,  
1984. -320с.; Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А., Ры-  
саева А.Г. и др. Исходы увеитов при системных и  
синдромных заболеваниях и их связь с иммуноло-  
гическим статусом больного //Офтальмол. журн. -  
1982. -№8. -С. 493-499].

Безперечно, запальний процес в судинній  
оболонці ока несе в собі загрозу втрати зорових  
функцій, але в більшості випадків втрата зору від-  
бувається внаслідок виникнення ускладнень.

Одним з найбільш тяжких ускладнень увеїтів є  
субатрофія очного яблука [Зайцева Н.С., Кацнель-  
сон Л.А. Увеиты. - Москва: Медицина, 1984. -320с.].

Частота субатрофії при увеїтах на фоні систе-  
мних і синдромних захворювань складає 9,2%  
[Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - Москва:  
Медицина, 1984. - 320с.]. В дитячому віці частота  
субатрофії зростає, і при внутрішньоочно перен-  
есених увеїтах сягає 42,5% [Катаргина Л.А., Хва-  
това А.В. Эндогенные увеиты у детей и подрост-  
ков. -М.: Медицина, 2000. -320с.]. Найбільш висока  
частота субатрофії (71,4%) відмічена внаслідок  
гострого некрозу сітківки [Jiang R., Chen Q., Wang  
W. Surgical management of acute retinal necrosis  
//Zhonghua. Van. Ke. Za. Zhi. -1999. -Vol.35, №4. -  
P.293-296].

Фактори, що сприяють формуванню субатро-  
фії очного яблука внаслідок увеїту не можна вва-  
жати до кінця вивченими, тому моделювання за-  
хворювання на тваринах, що найбільш точно  
відтворює клінічні особливості захворювання у  
людей, є актуальною задачею.

З метою моделювання увеїтів та їх ускладнень  
застосовують введення в тканини та середовища  
ока (чи організму) різноманітних мікроорганізмів,  
токсинів, антигенів та хімічних сполук.

Отримують увеїти шляхом введення в перед-  
ню камеру ока та в склисте тіло очей кролів, мор-  
ських свинок, мавп мікроорганізмів та їх токсинів  
[Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - Москва:  
Медицина, 1984. -320с.; Guex-Crosier Y., Pittet N.,  
Herbert C.P. The effect ofthalidomide and supidimide  
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 спо-  
лук [Gwon A., Mantras C., Gruber L., Cunanen C.  
Concanavalin A - induced posterior subcapsular

(13) **U**(11) **24841**(19) **UA**

cataract: a new model of cataractogenesis //Invest. Ophthalmol. Vis. Scien. -1993. -Vol.34, №13. -P.3483-3488].

Однак, всі зазначені моделі не дозволяють отримати увеїт, ускладнений субатрофією очного яблука.

R.L. Myerowitz, R. Klaw, B.L. Johnson запропонували модель ендogenous ендofталмїту, що призводив до розвитку субатрофії очного яблука. Ендogenous ендofталмїт викликався у щурів віком 5 днів шляхом внутрішньоносового або внутрішньочеревного введення *Haemophilus influenzae* тип b, що призводило до розвитку клінічних ознак сепсису. Починаючи з 12 доби серед щурів, що дожили до цього, у 50% розвився метастатичний бактеріальний ендofталмїт, який переходив в панofталмїт і призвів до субатрофії очного яблука [Myerowitz R.L., Klaw R., Johnson B.L. Experimental endogenous endophthalmitis caused by *Haemophilus influenzae* type b //Infect. Immun. -1976. -Vol.14, №4. -P.1043-1051].

Бездітко П.А., Панченко М.В., Дурас І.Г. (2002) запропонували модель увеїту, ускладненого набряком центральних відділів сітківки. Автори викликали даний увеїт шляхом введення аналога простагландину латанопроста в передню камеру ока. В очах розвивалась клінічна картина переднього увеїту, який супроводжувався набряком центральних відділів сітківки, клінічно і гістологічно подібного до такого у людей [Патент України №45856А, G09B23/28, G09B23/34 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].

Таким чином, введенням латанопроста в передню камеру ока можна викликати увеїт, ускладнений набряком центральних відділів сітківки.

Цей спосіб моделювання увеїту вибраний нами за прототип, як найбільш близький по технічній суті та отриманому результату.

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу моделей увеїтів, зокрема моделювання увеїту, ускладненого субатрофією очного яблука.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі моделювання увеїту, ускладненого субатрофією очного яблука, 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 та одночасно з цим в склисте тіло 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна).

Аргінін є ендogenous донатором ендotelіально-го релаксуючого фактора - оксиду азоту, що відіграє важливу роль у біохімічних процесах в організмі.

Проведеними клінічними дослідженнями встановлено, що при увеїтах спостерігається підвищення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту [Панченко Н.В., Бездетко П.А., Жуков В.І. и др. Изучение метаболизма оксида азота при осложненных формах увеитов //Офтальмол. журн. -2003. -№3. -С.38-40].

Окрім того, гіперпродукція оксиду азоту, що приймає участь в регуляції кровотоку в судинному тракті ока [Архипова М.М., Ванин А.Ф. Новые доноры и ингибиторы оксида азота в лечении экспериментального тромбоза вен конъюнктивы //Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. -М., 2000. -4.2. -С.339-340], як одного з найсильніших ендogenous вазоділятаторів [Kazuhiro Sase., Michel T. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase //TCM. -1997. -Vol.7, №1. -P.28-37; Vanhoutte P.M., Auch-Schweik W., Biondi M.L. et al. Why are converting enzyme inhibitors vasodilators? //Br. J. Clin. Pharmacol. -1989. -Vol.28. -P.95-104; 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, посилення кровотоку зі зниженням або втратою реакції судин на пресорні фактори.

Клінічними дослідженнями показана важлива роль порушень гемодинаміки в патогенезі субатрофії внаслідок увеїтів [Панченко Н.В., Дурас І.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; Панченко Н.В., Кудина Т.А. Клинические и гемодинамические особенности эндогенных увеитов, осложненных субатрофией глазного яблока, у детей //Тези та лекції III наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації дітей з інвалідизуючою очною патологією". -Київ: "Макрос", 2006. -С.164-165].

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) та одночасно з цим вводили в склисте тіло 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна).

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

Перші клінічні ознаки увеїту спостерігалися у більшості кролів вже через 30 хвилин після початку дослідження у вигляді помутніння в склистому тілі та ослабленні або відсутності рефлексу з очного дна.

Через годину після початку дослідження спостерігалася розгорнута клінічна картина експериментального увеїту: відмічалася перикорнеальна ін'єкція очного яблука, часто - з хемозом кон'юнктиви. Зіниця набувала овальної форми, з'являлися поодинокі задні сінехії. Малюнок райдужки був "стусованим". В цей час в багатьох очах з'являвся ексудат білуватого кольору в передній камері або на передній поверхні кришталіка. Рефлекс з очного дна був відсутній.

Через 3 години після початку дослідження увеїт досяг свого "розпалу": посилювалася перикорнеальна ін'єкція очного яблука та хемоз кон'юнктиви. Спостерігався набряк рогівки. В переважній біль-

шості очей спостерігалось підвищення внутрішньоочного тиску до 30-40мм рт.ст. Увеїт ускладнювався офтальмогіпертензією.

З кінця першої доби починалось зменшення виразності запального процесу та зниження внутрішньоочного тиску.

На кінець другої - початок третьої доби експерименту виразність запального процесу значно зменшилась, проте зберігалась перикорнеальна ін'єкція очного яблука, опалесценція вологи передньої камери, ексудат в склистому тілі. При цьому офтальмогіпертензія змінювалась на гіпотонію і внутрішньоочний тиск коливався на рівні 11-12мм рт.ст.

На 7 добу експерименту запальний процес в судинному тракті та гіпотонія утримувалися, у частини кролів спостерігалась поява новоутворених судин в райдужній оболонці.

На 50-55 добу від початку дослідів очі були практично спокійні, відмічалась атрофія райдужної оболонки, часткові потьмарення в кришталику, грубі помутніння склистого тіла та зменшення очного яблука в розмірі.

Наявність субатрофії очного яблука підтверджувалась ультразвуковим дослідженням - відмічено зменшення передне-заднього розміру на 4-5мм.

Після виведення кролів з експерименту встановлено зменшення очного яблука. При гістологічному дослідженні енукейованих очей виявлені ознаки запального процесу в судинній оболонці.

Таким чином, експериментальний увеїт ускладнився субатрофією очного яблука.

Таким чином, шляхом пункції передньої камери ока і введення в передню камеру 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна), та одночасно з цим введенням в склисте тіло 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна), можна отримати у кроля увеїт, ускладнений субатрофією очного яблука.

Спосіб ілюструється прикладом.

Приклад №1.

Протокол дослідів №9. Кролю породи "Шиншила", сірого кольору вагою 2400г. проведено вимірювання внутрішньоочного тиску (ВОТ). В обох очах ВОТ коливався в межах від 17 до 19мм рт.ст. і в середньому ВОТ OD=18,1±0,2мм рт.ст.

Першої доби о 15-00 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), одночасно через розріз склери до судинної оболонки в верхне-зовнішньому квадранті в 7мм від лімба в склисте тіло введено 0,2мл 40% розчину аргініну глутамату (глутаргіна).

О 15-30. 30 хвилин після початку дослідів. Відмічається помутніння в склистому тілі і відсутність рефлексу з очного дна.

О 16-00. Праве око: виражений хемоз кон'юнктиви у верхньому та верхне-зовнішньому відділі, перикорнеальна ін'єкція очного яблука. Зіниця овальної форми, з поодинокими задніми сінехіями. Райдужка зі "стушованим" малюнком. В передній камері - ексудат білуватого кольору на передній

поверхні кришталика. Рефлекс з очного дна відсутній. Діагноз: Передній увеїт правого ока.

О 18-00. 3 години після початку дослідів. Ліве око спокійне. ВОТ OS=19мм рт.ст.

Праве око: виражена перикорнеальна ін'єкція очного яблука. Хемоз кон'юнктиви посилюється. Рогівка трохи набрякла. Райдужка зі "стушованим" малюнком. Ексудат білого кольору на кришталику зберігається. Рефлекс з очного дна відсутній. ВОТ OD=41мм рт.ст.

На другу добу о 12-00. 21 година після початку дослідів. Праве око: хемоз почав зменшуватися. Перикорнеальна ін'єкція очного яблука зберігається. Утримується опалесценція вологи передньої камери. Кришталік прозорий. В склистому тілі визначається ексудат білуватого кольору. Деталі очного дна не видно.

О 18-00. Друга доба після початку дослідів. Ліве око спокійне. ВОТ OS=18мм рт.ст.

Праве око: перикорнеальна ін'єкція очного яблука та хемоз кон'юнктиви зберігається. Волога передньої камери опалесцює. Кришталік прозорий. В склистому тілі ексудат зберігається. Деталі очного дна не видно. ВОТ OD=23мм рт.ст.

На третю добу о 10-00. 43 години після початку дослідів. Ліве око спокійне. ВОТ OS=17мм рт.ст.

Праве око "заспокоюється". Кон'юнктива злегка набрякла. Хемозу немає. Легкий набряк рогівки. Передня камера середньої глибини. Легка опалесценція вологи передньої камери утримується. Кришталік прозорий. Скliste тіло стало майже прозорим, але залишається дифузний ексудат. Рефлекс з очного дна ослаблений. ВОТ OD=12мм рт.ст.

О 16-00. Чотири доби після початку дослідів. Очний статус без динаміки. ВОТ OS=18мм рт.ст, ВОТ OD=12мм рт.ст.

О 12-30. 7-ма доба після початку дослідів. Ліве око спокійне. ВОТ OS=17мм рт.ст.

Праве око: Перикорнеальна ін'єкція в усіх відділах. Волога передньої камери опалесцює. Зіниця овальної форми, в райдужці у верхньовнутрішньому відділі з 11-00 до 13-00 - одиничні новоутворені судини. Рефлекс з очного дна ослаблений. ВОТ OD=12мм рт.ст.

50-та доба від початку дослідів. Праве око практично спокійне, очне яблуко зменшено в розмірі. Рогівка прозора, передня камера середньої глибини, волога прозора. Зіниця округлої форми, райдужка більш світлого кольору, ніж на парному оці, атрофічна. В кришталику часткові помутніння. В склистому тілі визначаються грубі помутніння, через які очне дно не видно. ВОТ OD=12мм рт.ст. Клінічно увеїт ускладнився субатрофією очного яблука.

55-та доба від початку дослідів. За допомогою апарату SonoMark SM 400M (Oftalmobiometr фірми "Innomed"), а також "Sonoline-SI-450" та "Sonoline Versa-Pro" (фірми "Siemens", Німеччина) встановлено, що передне-задній розмір правого очного яблука зменшився на 5мм (в порівнянні з дослідженням до початку дослідів). Розмір правого ока на 4,7мм менше, ніж лівого. Таким чином, експериментальний увеїт ускладнився субатрофією очного яблука.

