*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення*

DOI 10.11603/1811-2471.2025.v.i4.15814

УДК 617.713-001.17:617.713-002]-08-092

©М. А. Швед https://orcid.org/0000-0003-4014-7704

КНП Чернігівська міська лікарня № 3 Чернігівської міської ради, Чернігів, Україна

ПАТОГЕНЕЗ ТА СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ ХІМІЧНИХ ОПІКІВ РОГІВКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

РЕЗЮМЕ. Висока частота хімічних опіків рогівки та втрата внаслідок них зору обґрунтовують необхідність удосконалення підходів до лікування.

Мета – аналіз основних патогенетичних механізмів та динаміки виникнення морфофункціональних змін у тканинах ока при його ушкодженні лугом та визначення перспективних напрямків активації процесів регенерації (саногенезу) опечених тканин ока.

Матеріал і методи. Аналіз наукової літератури за тематикою хімічних опіків ока, морфо-гістологічні дослідження рогівки в різні періоди опікової хвороби, а також визначення параметрів окремих біохімічних показників (перекисного окиснення ліпідів, неспецифічного та імунного запального процесу, цитокінового статусу). Модель опіку рогівки лугом відтворювали на очах кроля (n=12). Забір матеріалу для проведення біохімічних і патоморфологічних досліджень брали через 1, 7, 14 і 21 добу після нанесення опікової травми, виходячи із стадійності перебігу опікового процесу в рогівці.

Результати. Опік рогівки лугом призводить до достовірного зростання активних форм кисню та ТБК-активних продуктів на початкових стадіях опікової хвороби (некрозу і виразкування рогівки) та поступового зниження їх концентрації в терміни до 21 доби (стадія регенерації) і є тригером для значного підвищення активності ферментної і неферментної ланок антиоксидного захисту, але фазність змін у цих системах не збігається, що поглиблює тяжкість перебігу патологічного процесу, знижує регенерацію рогівки, сприяє розвитку деструктивних змін. У цей же період спостерігалася виражена постадійна активність запального процесу, клітинної та гуморальної ланок імунітету та прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β), що асоціювалося з несприятливим перебігом опікового процесу.

Морфо-гістологічні зміни в гострому періоді опіку рогівки лугом свідчили про розвиток клінічних ознак реактивного запалення з дистрофічно-некротичними змінами рогівки (помутніння, виразкування), а також з початковими проявами неоваскуляризації, які наростають протягом наступних трьох тижнів опікового процесу і стають причиною втрати її прозорості.

Висновок. Аналітичний огляд літератури з проблеми хімічного опіку рогівки лугом свідчить про його важливе медико-соціальне значення, а патогенез ураження тканинних структур ока складний і мультикомпонентний, що обґрунтовує комплексність і комбінацію різних методик лікування.

За динамікою клініко-морфологічних, біохімічних та імунологічних змін хімічний опік рогівки лугом перебігає фазно, з високою активністю некродистрофічних і прозапальних процесів, які є не лише захисними реакціями і ланками саногенезу, але одночасно і тригерами процесів, які поглиблюють тяжкість перебігу опіку, активують репаративні процеси та стимулюють ангіогенез і неоваскуляризацію в рогівці, що призводить до втрати прозорості.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: опік рогівки лугом; патогенез; редокс-система; клітинний і гуморальний імунітет; реактивне запалення; морфологічні зіни рогівки; неоваскуляризація.

Вступ. Важливою умовою для нормального світлопропускання та забезпечення високої якості зору є аваскулярність рогівки [1]. Ушкодження рогівки вважається другою за частотою причиною сліпоти після катаракти. За даними ВООЗ, у світі понад 1,4 млн людей страждають на захворювання рогівки різної етіології, 12 % з них мають у подальшому проблеми із зором [2]. За даними різних авторів частота опіків очей становить від 6 до 38 % усіх випадків травми органа зору, а серед них 60–85 % становлять хімічні опіки і більшість постраждалих стають інвалідами [3]. Хімічні опіки можуть спричинити детергенти, розчинники, відбілювачі, засоби для дезінфекції, прочищення труб, аміак, пестициди, синтетичні добрива та їдкі речовини. Найтяжчі опіки спричиняють луги, які викликають коліквaційний некроз, який швидко пенетрує в глибину структур ока. Кислоти слабше пошкоджують тканини ока, тому що викликають коагуляційний некроз білків рогівки, що стає перешкодою для глибшого проникнення кислоти [4].

Опіки очей легкого та середнього ступенів перебігають без ускладнень і закінчуються одужанням, проте при тяжких ступенях опіку розвивається опікова хвороба та ускладнення: утворення більма, катаракти, глауком тощо [5]. В Україні через війну та погіршання екології особливо гостро стоїть проблема лікування поранень і опіків очей та їхніх ускладнень, оскільки майже 80 % випадків бойових травм складають проникні поранення та опіки очного яблука [6] і, незважаючи на вдосконалення методів консервативного та хірургічного лікування опіків ока, від 11 % до 40 % постраждалих з тяжкими опіками стають інвалідами [7]. Наведені

факти свідчать про недостатнє врахування особливостей механізмів ушкодження тканин ока при хімічному опіку та обґрунтовують необхідність новаторських, адекватних патогенетичних підходів до надання їм медичної допомоги.

Мета – проаналізувати основні патогенетичні механізми та динаміку виникнення морфофункціональних змін у тканинах ока при його хімічному ушкодженні лугом та оцінити перспективні напрямки активації процесів регенерації (саногенезу) очного яблука.

Матеріал і методи дослідження. Аналіз наукової літератури за тематикою клініко-експериментальних спостережень/досліджень хімічних опіків ока, морфо-гістологічні дослідження рогівки ока в різні періоди опікової хвороби, а також визначення параметрів окремих біохімічних показників (перекисного окиснення ліпідів, неспецифічного та імунного запального процесу, цитокінового статусу). Модель опіку рогівки лугом відтворювали на очах кроля (під місцевою анестезією лідокаїном) шляхом аплікації на рогівку ока фільтрувального паперу діаметром 5 мм, змоченого у 1 N розчині натрій гідроксиду (NaOH) протягом 30 секунд [8]. Умови утримання та використання тварин в експериментах відповідали вимогам чинних нормативно-правових документів згідно Директиви № 2010/63/ЄС «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» та положень "Європейської конвенції щодо захисту тварин, яких використовують в експериментальних та наукових цілях" (Страсбург, 1987).

Піддослідні кролі були поділені на групу I (контрольна) – інтактні тварини (5 кролів) та групу II – тварини, яким моделювали хімічний опік рогівки (12 кролів). Забір матеріалу для проведення біохімічних і патоморфологічних досліджень брали через 1, 7, 14 і 21 добу після нанесення опікової травми. Терміни забору матеріалу для дослідження обирали виходячи із стадійності перебігу опікового процесу в тканині рогівки: первинного некрозу (1 доба), гострих судинних порушень і набряку тканин ока (1–7 доби), вторинного некрозу і гострого кератоувеїту (7–14 доби).

Зразки рогівки фіксували в 10 % розчині формаліну, дегідратували у спиртах зростаючої концентрації та заливали у целоїдин-парафін за загальноприйнятими методиками. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400.

Інтенсивність вільнорадикального окиснення (ВРО) і стану антиоксидантної системи (АОС) визначали шляхом оцінки продукції активних форм кисню, концентрації гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), рівня малонового діальдегіду (МДА) та активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну та концентрації відновленого глутатіону в сироватці крові за загальноприйнятими методиками [9]. Активність запального процесу оцінювали за показниками клітинного та гуморального імунітету, а також за параметрами TNF-α методом твердофазового імуноферментного аналізу [10, 11]. Визначення ступеня неоваскуляризації рогівки досліджували за шкалою Ефрона, оцінюючи вираженість бульбарного почервоніння (від 0 = норма до 4 = тяжкий) [12] за допомогою офтальмоскопа.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10.0» та програми "Microsoft Exel-2013" з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки за t-критерієм Стьюдента та U-критерієм Мана – Уітні. Достовірність різниці між величинами вважали достатньою при $P<0,05$.

Результати й обговорення. Провідну роль у патогенезі опіків очей та їх наслідків відводять рогівці, що пов'язано з особливістю її будови і оптичної функції. Рогівка забезпечує дві третини здатності фокусування ока і є ключовим компонентом світлозаломлювального апарату, так як її заломлювальна сила становить +43 діоптрії (із сумарної заломлювальної сили ока +60 дптр) [13]. Окрім цього, рогівка виконує ще цілий ряд життєво важливих функцій (захисний бар'єр від механічних часток, інфекції та ультрафіолету тощо) [14].

Дослідження механізмів розвитку опікової хвороби сформували уявлення про патогенез опіків рогівки як про багатофакторний, багатокомпонентний і взаємозв'язаний процес. Так, безпосередньо після опіку розвивається некроз пошкоджених тканин, швидко гинуть захисні мембрани рогівки, порушуються її архітектоніка і всі види метаболізму [15, 16], і за динамікою цих процесів сформовано п'ять патогенетичних стадій опікового процесу: «первинного некрозу» (1 доба); «пригнічення білкового синтезу і інтоксикації» (1–7 доба); «вторинного некрозу» тканин (7–14 доба), «трофічних розладів» у тканинах ока (14–21 доба) та «відновлювальна» (після 21 доби).

Значний вплив на швидкість і якість регенерації рогівки мають вільнорадикальні процеси, які при опіках набувають некерованого характеру, а накопичення недоокиснених продуктів обміну та вільних радикалів руйнують клітину. Посилюють пошкодження тканин при опіковій хворобі очей порушення (зниження) антиоксидного захисту клітин [17, 18], що й зумовлює надмірну генерацію активних форм кисню і розвиток окисного стресу. До джерел вільних радикалів відносять макрофаги, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли крові, ендотеліальні, гладком'язові та інші кліти-

ни [19], які інфільтрують тканину рогівки при реактивному запаленні, а також є невідємною частиною саногенетичного реактивного запалення, але некерована надмірна активація цих процесів безпосередньо пошкоджує стромальні глікозаміноглікани, що призводить до руйнування рогівки і виразкоутворення.

Механізм цього явища полягає в тому, що запальний процес призводить до гідратації глікозаміногліканів, наростає набряк строми рогівки, що веде до мукоїдного та фібриноїдного набухання [20, 21]. Вже протягом першого тижня наростає інфільтрація строми клітинними елементами крові, фібробластами, починається регенерація епітелію або його десквамація, зазвичай формується рецидивна ерозія рогівки (персистентний епітеліально-стромальний дефект (ПЕСД)), що загрожує виразкуванням та перфорацією рогівки. У цих умовах епітелізація рогівки можлива в основному за рахунок кон'юнктивального епітелію, вона відбувається повільно, супроводжується вростанням у строму судин і завершується на другому чи третьому тижні формуванням судинного більма, що пов'язують із активністю клітин базального епітелію [22, 23].

Месенджерами запалення є цитокіни, які стають тригерами розвитку патологічного ангіогенезу – неоваскуляризації. Таку фізіологічну відповідь організму спочатку можна розглядати як адаптаційний механізм, спрямований на захист тканин рогівки від впливу гіпоксичного стану, на який епітелійні та ендотелійні клітини, а також макрофаги, виробляють ангіогенні фактори росту, а саме фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактори росту фібробластів (HIF-1α) та експресію матриксних металопротеїназ (ММР) [24–26]. Але при посиленні неоваскуляризації рогівки цей захисний механізм стає патологічним станом, що характеризується утворенням і розростанням нових судинних капілярів усередині аваскулярних за нормальних умов ділянок рогівки [27]. Незрілі нові мікросудини можуть призвести до ексудації ліпідів, стійкого запалення та утворення рубців, що загрожує порушеннями прозорості рогівки та зниженням гостроти зору [28].

Вищеописані патогенетичні механізми пошкодження рогівки ока при її хімічному опіку підтверджені гістологічними дослідженнями [29, 30]. Було встановлено, що безпосередньо після опіку настає денатурація білків епітелію і строми: при термічних і кислотних опіках – «коагуляційний некроз»; при лужних опіках настає «коліквацийний некроз», коли гідроксильна група лугу обмиляє жирні кислоти клітинних мембран, що призводить до смерті клітин, а катіони лугу реагують з карбоксильними групами колагену і глікозаміногліканів, розвивається інтоксикація продуктами розпаду пошкоджених клітин, їх десквамація, набряк і дискомплексація волокон власної речовини рогівки, ін'єкції кон'юнктиви і рогівки, її помутнінням в перші 3–7 діб [31].

Враховуючи складність і багатокомпонентність патогенезу опіків очей, на сьогодні запропоновано і застосовується чимало методів лікування [32–34], які детально вказані в клінічному протоколі [35]. Невідкладна допомога полягає у максимальному і якнайшвидшому видаленні часток хімічної речовини з рогівки, кон'юнктивального мішка [36], а подальші дії повинні бути направлені на відновлення епітеліального та ендотеліального покривів рогівки, зменшення інтоксикації організму продуктами некрозу тканин, нормалізацію метаболічних процесів, стимуляцію регенерації пошкоджених тканин, профілактику інфекції та ускладнень [37]. Стимулюють регенерацію пошкодженого епітелію рогівки спермацетова олія, етаноламін, кераколь, корнерегель, епідермальний фактор росту [38].

Інший напрямок відновлення метаболічних процесів та мікроциркуляції у кон'юнктиві, епісклері та лімбі – використання автогемотерапії, вітамінів, гепарину та судинорозширювальних препаратів [39], а також протеолітичних ферментів (лекозіму, фібринолізину, іммозимази) для очищення некротично змінених тканин з наступним застосуванням інгібіторів протеолізу (офтингіпролу, контрикалу, фібронектину), що запобігає виразкуванню рогівки, блокує фібриноліз і призводить до формування більш ніжних помутнінь рогівки [40]. Для корекції порушень ВРО застосовують аскорбінову кислоту, емоксипін, тіотриазолін, ербісол [41, 42]. Важливим напрямком терапії є застосування кортикостероїдів (дексаметазон, преднізолон), які гальмують ексудативні процеси, клітинну інфільтрацію, запобігають новоутворенню мікросудин у рогівці, знижують алергічну реакцію [41].

Накладання м'яких контактних лінз захищає рану від механічних подразнень та стимулює міграцію епітеліальних клітин [30], а очні плівки на основі біологічно активних речовин (фібрину, кераколу, поліакриламіду), забезпечують сорбційну, дегідратаційну дію, стимулюють процеси репарації за рахунок відновлення глікозаміногліканів, що забезпечує прозоре загоєння. Перспективними напрямками прискорення епітелізації рогівки після опіку вважають застосування гелій-неонової лазеростимуляції [43], пептидних біорегуляторів [44], а також алогенних цитокінів, які прискорюють процес заміщення некротизованої тканини рогівки фіброзною тканиною, сприяють активному вторгненню кератобластів між рогівковими пластинами.

Серед препаратів, що пропонуються для корекції неоваскуляризації рогівки, окрім глюкокортикостероїдів, наразі поширені антиваскулярні препарати (ангіостатин бевацизумаб – блокатор VEGF), імуномодулятори (циклоспорин), кератопротектори (гіалуронат натрію) тощо [45]. Ангіостатини є протеолітичними кringл-вмісними фрагментами плазміноген/плазміну, які утворюються за участі матриксних металопротеїназ [46, 47]. Однак, лікування неоваскуляризації анти-VEGF агентами є перспективною альтернативою, але не завжди забезпечують позитивний терапевтичний ефект, що пов'язано з порушеннями репаративно-регенеративних процесів в оці та наявністю побічних ефектів. Тому є нагальна потреба в подальшому пошуку альтернативних способів лікування цього патологічного процесу.

Таким чином, у гостру фазу хімічного опіку рогівки запропонований і використовується широкий спектр терапевтичних методів лікування, які всі є патогенетичними та покращують загоєння епітелію рогівки [48–50]. Однак, запропоновані комплекси медикаментозних заходів не завжди призводять до санації патологічного процесу в оці [51] і при опіках рогівки важкого ступеня часто настає керато-, склеромаляція, що потребує різних видів хірургічних втручань: кератопластики (невідкладної, пошарової, наскрізної, тектонічної) [52, 53], амніонпластики [54,55], пересадки рогівки [56, 57] і трансплантації стовбурових клітин лімбу [58, 59].

Саме пересадка мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) є найперспективнішим методом в плані ефективності та доступності в клінічних офтальмологічних умовах. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є мультипотентними клітинами, які були виділені з кісткового мозку, жирової тканини, серця, пуповинної крові тощо [60, 61]. Останнім часом зростає сукупність доказів про те, що МСК мають багатофункціональні властивості – від відновлення/регенерації тканин до імуномодулювальної/протизапальної функції [61], тому МСК були апробовані для лікування хімічного опіку рогівки, що дало обнадійливі результати [62–64]. Однак, для визначення їх місця в тактиці лікування хімічних опіків рогівки необхідні подальші дослідження для з'ясування терапевтичних ефектів та механізмів досягнення саногенезу МСК. Важливо, що субкон'юнктивальна ін'єкція МСК або накладання гелю безпосередньо на опікову рану рогівки є одними з найбільш клінічно простих і доступних шляхів у клінічних умовах.

Для вирішення поставленої мети і уточнення динаміки патогенезу опікового процесу нами проведено експериментальне дослідження опікової травми рогівки ока кроля лугом. Встановлено (табл. 1), що через 1 добу після опіку спостерігались гіперемія кон'юнктиви та пошкодження епітелію рогівки в усіх піддослідних кролів, на що вказувало зафарбовування флуоресцеїном. ПЕСД у цей термін спостереження були відсутні. На 7 добу опіку рогівки лугом гіперемія кон'юнктиви важкого ступеня спостерігалась у 60 % експериментальних тварин, помірного ступеня у 40 %. Набряк рогівки, як прояв дистрофічних змін, був більше виражений на 7 добу експерименту і поступово зменшувався до 14 доби. Така динаміка процесу зумовлювала частоту пошкодження епітелію та утворення ПЕСД. Неоваскуляризація в фазі пошкодження рогівки (через 1 добу) була відсутньою, а початкові її прояви з'являлись через 7–14 діб

Таблиця 1. Клінічні прояви опікового процесу у кролів з опіком рогівки лугом

Клінічні прояви опіку рогівки в різні терміни спостереження		Ступінь вираження симптому, n=12		
		легкий	помірний	тяжкий
Гіперемія кон'юнктиви	1 доба	0	0	10
	7 доба	0	5	7
	14 доба	4	5	3
Неоваскуляризація (почервоніння) за шкалою Ефрона	1 доба	10	1	1
	7 доба	6	4	2
	14оба	3	6	3
	21 доба	2	3	7
Набряк рогівки	1 доба	1	4	7
	7 доба	2	4	6
	14 доба	5	5	2
Пошкодження епітелію	1 доба	0	2	10
	7 доба	0	6	6
	14 доба	6	4	2
ПЕСД	1 доба	0		
	7 доба	2		
	14 доба	4		

після опіку і максимально проявлялись через три тижні опікового процесу. В цілому можна зробити висновок, що в гострому періоді у тварин з лужним опіком рогівки розвиваються клінічні ознаки реактивного запального процесу з дистрофічно-некротичними змінами рогівки. В цей же період активуються репаративні процеси в пошкодженому оці, відбувається часткове відновлення епітеліального покриву, спадає набряк строми. Однак, ці процеси не запобігали розвитку ПЕСД та перфорації рогівки. Більше того, протягом 2–3 тижнів опікового процесу, в розпал реактивного запалення, стимулювалися процеси ангіонеогенезу в рогівці, що призводило до втрати її прозорості.

За результатами дослідження активності редокс-системи встановлено (табл. 2), що показники перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові інтактних тварин були достовірно нижчими, порівняно з аналогічними показниками у кролів із змодельованим лужним опіком рогівки ока.

Таблиця 2. Активність редокс-системи у крові кролів з хімічним опіком рогівки лугом, M±m

Групи тварин		АФК, ум. од	ТБК-АП продукти, мкмоль/л	СОД, ум. од/мг б-ка	Каталаза, (моль×хв)/мг	ВГ, мг/л
Інтактні (n=5)		0,37±0,01	4,72±0,23	1,17±0,01	1,29±0,04	3,63±0,08
Хімічний опік рогівки (n=12)	1 доба	0,54±0,02 p_1<0,001	5,62±0,17 p_1<0,001	1,38±0,03 p_1<0,001	2,28±0,03 p_1<0,001	2,67±0,07 p_1<0,001
	7 доба	0,74±0,02 p_1<0,001	7,58±0,21 p_1<0,001	0,82±0,02 p_1<0,001	0,85±0,02 p_1<0,001	2,61±0,06 p_1<0,001
	14 доба	0,68±0,01 p_1<0,001	6,96±0,24 p_1<0,001	0,94±0,04 p_1<0,001	1,14±0,06 p_1<0,001	2,58±0,09 p_1<0,001
	21 доба	0,41±0,01 p_1<0,001	5,47±0,18 p_1<0,001	1,12±0,03 p_1<0,001	1,27±0,05 p_1<0,001	3,22±0,05 p_1<0,001

Опіковий процес супроводжувався розвитком оксидативного стресу, що характеризується різким збільшенням інтенсивності продукування АФК та ТБК-активних продуктів. За 1 добу хімічного опіку рогівки лугом їх продукція зростала в 1,48 раза від показника інтактних, а до 7 доби від моменту моделювання патологічного процесу ці показники зростали у понад 2 рази більше норми. До 14–21 доби показники ПОЛ поступово знижувалися, однак все ж достовірно відрізнялися від показника здорових тварин.

Враховуючи, що активність ВРО залежить не лише від інтенсивності утворення активних форм кисню, а й від їх здатності започатковувати ланцюги ліпопероксидації, було досліджено стан ферментної і неферментної ланок антиоксидантної системи, яка протидіє розгалуженню цих вільнорадикальних ланцюгів і захищає від пошкодження здорові тканини та від розвитку ускладнень. Установлено, що у тварин з хімічним опіком рогівки супероксиддисмутазна та каталазна активність і концентрація церулоплазміну крові за 1 добу зростала в 1,2–1,8 раза, порівняно зі здоровими тваринами, але до 7 доби показники активності значно знижувалися і склали лише 0,7 від норми. Опікова травма рогівки призвела до суттєвого зниження концентрації ВГ, порівняно з інтактними тваринами, в 1,36 раза за 1 добу і в 1,41 раза до 7 і 14 діб. Важливо відмітити, що в подальшому показник зростав і до 21 доби концентрація ВГ відновлювлась.

Таким чином, при опіковому пошкодженні рогівки ока лугом активація редокс-системи набуває некерованого характеру, що призводить до накопичення недоокиснених продуктів обміну у вигляді вільних радикалів, які й руйнують клітини. Окрім того, настає надмірне нагромадження високоактивних метаболітів, які негативно впливають на плазматичні і субклітинні мембрани та пригнічують процеси регенерації тканин ока. Одночасна активація антиоксидативного захисту також вказує на фазовість їх змін, яка не збігається з періодами активації ВРО, тому виражена недостатність антиоксидантної активності ферментів може поглиблювати тяжкість перебігу патологічного процесу, знижувати швидкість і якість регенерації рогівки, спричиняти торпідність перебігу та розвиток деструктивних змін в опечених тканинах ока.

Дослідження функціональної активності нейтрофілів та клітинної ланки імунітету (табл. 3) виявило суттєве їх зростання у кролів з опіком рогівки вже протягом 1 доби експерименту, що свідчило про розвиток реактивного запалення у рогівці. При цьому на початку експерименту показники сНСТ-тесту та $CD4^+$ були в 1,78 та 1,26 раза вищі (p<0,001), порівняно з контролем. Достовірно зростали також показники індукованого НСТ-тесту (в 1,49 раза) та кількість $CD8^+$ (в 1,15 раза), тому показник резерву знизився в 1,22 раза, що відображає зниження функціональних резервів нейтрофілів, характерне для запалення. На це ж вказує і суттєве зниження коефіцієнта метаболічної активації нейтрофілів (в 1,46 раза від показника здорових тварин).

Таблиця 3. Показники неспецифічної резистентності організму та імунної активності у тварин з лужним опіком рогівки, M±m

Групи тварин	cНСТ-тест,%		iНСТ-тест, %	$CD4^+$, %	$CD8^+$, %	$CD22^+$, %
Інтактні, (n=5)	15,5±0,9		25,9±0,8	39,3±0,6	25,9±0,7	12,2±
Хімічний опік рогівки, (n=12)	1 доба	27,6±0,9 p<0,001	49,5±0,5 p<0,001	49,5±0,5 p<0,001	28,5±0,7 p<0,05	13,6±0,3 p<0,001
	7 доба	21,7±0,7 p<0,001	51,7±0,8 p<0,001	51,7±0,8 p<0,001	27,6±0,5 p>0,05	14,3±0,4 p<0,001
	14 доба	22,9±0,4 p<0,001	47,8±0,9 p<0,001	47,8±0,9 p<0,001	29,2±0,5 p<0,05	10,7±0,4 p<0,001
	21 доба	20,7±0,4 p<0,001	37,8±0,8 p<0,001	37,8±0,8 p<0,001	25,4±0,6 p>0,05	10,3±0,4 p<0,001

На 7 добу з моменту нанесення опікової травми показники cНСТ-тесту та iНСТ-тесту дещо знизились і становили відповідно 139 і 114 % від показника інтактних кролів, а кількість $CD4^+$ зростала на 31 % від норми, $CD8^+$ – на 6 %, що супроводжувалось ще більшим порушенням імунорегуляторного індексу (до 1,87±0,05). До 14–21 доби показник спонтанного НСТ-тесту залишався підвищеним в 1,48–1,33 раза від норми, критично знижувались показник резерву (в 1,39 раза) і коефіцієнт стимуляції (в 2,28 раза) на тлі зниження індукованого НСТ-тесту, які відновлювались лише до 21 доби експерименту. Що стосується динаміки вмісту В-лімфоцитів ($CD22^+$), то їх кількість в гострому періоді опікового процесу дещо зростала, а в період репарації опікових тканин була достовірно нижче за норму.

При аналізі стану гуморального імунітету та цитокінового статусу (табл. 4) виявлено суттєве зростання імуноглобулінів (Ig G, Ig M, Ig A) та ЦІК вже в 1–7 доби опіку рогівки (в 1,4–1,5 раза), що свідчило про активну мобілізацію імуноглобулінів з кровоносного русла з наступним пригніченням їх секреції на системному рівні. А тривала циркуляція в організмі імунних комплексів призводить до їх накопичень у тканинах, підвищеної агрегації й адгезії тромбоцитів, що спричиняє порушення мікроциркуляції крові та облітерацію судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження тканин. Щодо регуляції перебігу запального процесу цитокінами, то зазначимо, що концентрація фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-α) вже через добу після опіку рогівки зростала в 1,4 раза, через 7 діб – в 1,7 раза і поступово знижувалась на 14–21 добу. Така динаміка рівня TNF-α у сироватці крові свідчила про наростання активності деструктивних процесів у рогівці ока в гострому періоді опіку.

Таблиця 4. Динаміка показників гуморальної ланки імунітету у сироватці крові тварин з хімічним опіком рогівки лугом, M±m

Групи тварин		Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л	ЦІК, ум. од	TNF-α, пг/мл
Інтактні, (n=5)		1,76±0,04	2,81±0,05	3,66±0,06	292,3±7,6	0,67±0,05
Лужний опік рогівки, n=12	1 доба	2,41±0,07 p<0,001	4,49±0,12 p<0,001	5,92±0,12 p<0,001	316,8±5,9 p<0,001	0,92±0,04 p<0,001
	7 доба	2,51±0,06 p<0,001	5,78±0,12 p<0,001	6,16±0,11 p<0,001	432,7±5,4 p<0,001	1,14±0,06 p<0,001
	14 доба	2,27±0,06 p<0,001	3,83±0.09 p<0,001	5,32±0,09 p<0,001	532,2±6,6 p<0,001	0,98±0,06 p<0,001
	21 доба	2,29±0,08 p<0,001	3,52±0,12 p<0,001	4,17±0,11 p<0,001	379,1±5,4 p<0,001	0,72±0,04 p>0,05

Отримані результати свідчать, що хімічний опік рогівки супроводжується активацією системної відповіді організму, інтенсифікацією клітинних та гуморальних факторів імунного захисту, надмірним продукуванням прозапальних цитокінів, що суттєво впливає як на вираження деструктивних процесів в опіковій рані, так і на швидкість і якість регенерації рогівки. Наявність великої кількості медіаторів запалення та хемотаксичних факторів стимулюють інвазію запальних клітин в ушкоджену зону [65, 66] вже протягом 24 годин після опіку, клітини вродженого імунітету (нейтрофіли та макрофаги) вивільняють запальні медіатори, що сприяють розвитку порушень рогівки. Тобто, інфільтрація в зону опікової травми макрофагів та імунокомпетентних клітин спочатку стимулює відновлення пошкодженої поверхні рогівки, але експресія ними гемопоетичних та хемотаксичних маркерів регенерації, що відмічено в нашому дослідженні, призводить до стресу ендо-

плазматичного ретикулуму, набряку строми рогівки, її потовщення та припинення відновлення епітелію [67]. Більше того, саме активатори саногенетичного запального процесу є потенціальними стимуляторами розвитку патологічного ангіогенезу – неоваскуляризації, що характеризується утворенням і розростанням нових судинних капілярів усередині аваскулярних ділянок рогівки [68]. Розвиток нових, розгалужених та крихких судин у тканинах рогівки тісно пов'язаний зі стійким та надмірним запальним процесом, активним ремоделюванням тканин та фіброзом і, в кінцевому результаті, неоваскуляризація призводить до значного негативного впливу на зір [15], оскільки незрілі нові кровоносні судини можуть призвести до ексудації ліпідів, крововиливів, стійкого запалення та утворення рубців, що загрожує порушеннями прозорості рогівки та зниженням гостроти зору.

Висновки. 1. Аналітичний огляд літератури з проблеми хімічного опіку рогівки лугом свідчить про її важливе медико-соціальне значення, патогенез ураження тканинних структур ока багатофакторний і багатокомпонентний, викликає різноманітні патологічні зміни у різних системах організму людини, тому лікування цього патологічного стану повинно передбачати комплексність і комбінацію різних методик в залежності від стадії хвороби, тяжкості процесу та наявності ускладнень.

Хімічний опік рогівки лугом у експериментальних тварин приводить до достовірного зростання продукування активних форм кисню, ТБК-активних продуктів на початкових стадіях опікової хвороби (первинного некрозу, в гострій стадії і стадії виразкування рогівки) та поступового зниження їх концентрації в терміни до 21-ї доби (стадія регенерації) і є тригером для значного підвищення активності ферментної і неферментної ланок антиоксидантного захисту, але фазність їх змін не збігається з періодами активації ВРО, що поглиблює тяжкість перебігу патологічного процесу, знижує швидкість і якість регенерації рогівки, спричиняє торпідність перебігу та розвиток деструктивних змін в опечених тканинах ока.

У кролів з лужним опіком рогівки спостерігається виражена постадійна активність запального процесу: суттєве зростання функціональної активності нейтрофілів у сНСТ-тесті, зниження показника резерву і коефіцієнта їх метаболічної активації, а також переважання зростання Т-хелперів над рівнем цитотоксичних Т-лімфоцитів зі зростанням імунорегуляторного індексу; одночасно на початковій і ранній стадіях опікової травми настає помірна активація гуморальної ланки імунітету з наступним зривом адаптаційних механізмів, що проявляється пригніченням секреції імуноглобулінів (G, M, A) та зростанням рівня ЦІК і концентрації прозапального цитокіну (TNF-α, IL-1β), що асоціювалось із несприятливим перебігом опікового процесу.

Морфо-гістологічні зміни в гострому періоді опіку рогівки лугом відповідають клінічним ознакам реактивного запального процесу з дистрофічно-некротичними змінами рогівки, що проявляється гіперемією кон'юнктиви тяжкого ступеня, набряком строми рогівки, пошкодженням епітелію з утворенням ПЕСД та початковими проявами неоваскуляризації, які наростають протягом наступних трьох тижнів опікового процесу і призводять до втрати прозорості рогівки.

Джерела фінансування. Власні кошти автора.

М. А. Швед– розробка концепції та дизайну дослідження, виконання експериментальних досліджень та аналіз їх результатів, написання статті.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про ідсутність конфлікту інтересів

ЛІТЕРАТУРА

1. Corneal angiogenic privilege and its failure/ Di Zazzo A. et al. *Experimental Eye Research.* 2021. Vol. 204. P. 108457. https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108457

2. Tidke S. C., Tidke P. A Review of corneal blindness: causes and management. *Cureus.* 2022. Vol. 14 (10). P. e30097. https://doi.org/10.7759/cureus.30097

3. Аналіз стану офтальмологічної допомоги населенню України у 2006–2011 роках / Н. В. Пасєчнікова та ін. *Офтальмологический журнал.* 2012. № 6. С. 131140.

4. Acid burns from personal assault in Uganda / Asaria J. et al. *Burns.* 2004. Vol. 30, No. 1. P. 78–81.

5. Gupta N., Kalaivani M., Tandon R. Comparison of prognostic value of Roper Hall and Dua classification systems in acute ocular burns. *The British Journal of Ophthalmology.* 2011. Vol. 95, No. 2. P. 194–198.

6. Hodge C., Lawless M. Ocular emergencies. *Aust. Fam. Physician.* 2008. Vol. 37, No. 7. P. 506–509.

7. Перспективи прогнозування віддалених результатів лікування у пацієнтів з бойовою травмою органу зору / Жупан Б. Б. та ін. *Офтальмологічний журнал.* 2023. № 512 (3). С. 34–37

8. Standardization of corneal alkali burn methodology in rabbits / Villabona-Martinez V. et al. *Experim. Eye Research.* 2023. Vol. 230. P. 109443. https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109443

9. Клінічна лабораторна діагностика. Практикум / Л. Є. Лаповець та ін. 3-є вид. Львів, 2019. 472 с.

10. Bunders M., Cortina-Borja M., Newell M. L. Age-related standards for total lymphocyte, CD^{4+} and CD^{8+} T cell counts in children born in Europe. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24, No. 7. P. 595–600.

11. Гриневич Ю. А., Алферов А. М. Определение имунных комплексов в крови онкологических больных. *Лабораторное дело*. 1981. № 8. С. 493–495.

12. Efron N. Efron Grading Scales for Contact Lens Complications (Millennium Edition). Butterworth-Heinemann. 2000.

13. Sridhar M. S. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2018. Vol. 66 (2). P. 190–194. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_646_17

14. Corneal nerves in diabetes – The role of the in vivo corneal confocal microscopy of the subbasal nerve plexus in the assessment of peripheral small fiber neuropathy / Roszkowska et al. *Survey of Ophthalmology*. 2021. Vol. 66 (3). P. 493–513. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.09.003

15. Review of Structural and Biomechanical Changes in the Cornea in Aging, Disease, and Photochemical Crosslinking / Blackburn B. J. et al. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2019. Vol. 7. P. 66. https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00066

16. Camelo S., Kezic J., McMenamin P. Anterior chamber-associated immune deviation: are view of the anatomical evidence for theafferent arm of this unusual experimental model of ocular immune responses. *Clinical Experimental Ophthalmology*. 2005. Vol. 33, No. 4. P. 426–432.

17. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases / Tseng S. C. et al. *Ophthalmology*. 2005. Vol. 112, No. 5. P. 896–903.

18. Применение современных антиоксидантов и репаративных препаратов в лечении повреждений переднего отрезка глаза (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Ф. Г. Шамилова, М. И. Ахундова, И. А. Заргарли, Ф. С. Гахраманов. – 2009. http://oftalmologiya.az/journal/articles/2009/01/110-114.pdf.

19. Chiu C., Taylor A. Nutritional antioxidants and age-related cataract and maculopathy. *Experimental Eye Research*. 2007. Vol. 84, No. 2. P. 229–245.

20. Vision-related quality of life in patients with ocular chemical burns / Q. Le et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011. Vol. 52, No. 12. P. 8951–8956.

21. Amanso A. M., Griendling K. K. Differential roles of NADPH oxidases in vascular physiology and pathophysiology. *Front. Biosc.* 2012. Vol. 1, No. 4. P. 1044–1064.

22. Wagoner M. D. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Survey of Ophthalmology*. 1997. Vol. 41, No. 4. P. 275–313.

23. Особенности заживления тяжелых щелочных ожогов только роговицы, только лимбальной зоны, а также их сочетания в эксперименте / С. В. Чурашов, В. Ф. Черныш, А. С. Рудько, И. А. Злобин. *Практическая медицина*. 2012. № 4 (59). С. 214–217.

24. Therapeutic potential of topical administration of siRNAs against HIF-1α for corneal neovascularization / Peral A. et al. *Experimental Eye Research*. 2022. Vol. 219. P. 109036. https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.109036

25. Caban M., Owczarek K., Lewandowska U. The role of metalloproteinases and their tissue inhibitors on ocular diseases: focusing on potential mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (8). P. 4256. https://doi.org/10.3390/ijms23084256

26. Plastino F., Pesce N. A., André H. MicroRNAs and the HIF/VEGF axis in ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmologica*. 2021. Vol. 99. P. e1255–e1262. https://doi.org/10.1111/aos.14845

27. Exploring Corneal Neovascularization: An Integrated Approach Using Transcriptomics and Proteomics in an Alkali Burn Mouse Model / Wang W. et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024. Vol. 65 (1). P. 21. https://doi.org/10.1167/iovs.65.1.21

28. Sharif Z., Sharif W. Corneal neovascularization: Updates on pathophysiology, investigations & management. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2019. Vol. 63 (1). P. 15–22.

29. Colby K. Chemical injuries of the Cornea. *Focal Points in American Academy of Ophthalmology*. 2010. Vol. 28, No. 1. P. 1–14.

30. Pfister R. R., Pfister D. A. Alkali injuries of the eye. Fundamentals of Cornea and External Disease. *Cornea*. 2005. Vol. 2. P. 1285–1293.

31. Excimer laser keratectomy in treatment of persistent corneal epithelial-stromal defects after severe eye burns: experimental basis and clinical application / O. Buznyk et al. *Joint congress of SOE/AAO*. 9–12 June 2007: Abstract book. Vienna, 2007. P. 155.

32. Экспериментально-гистологическое обоснование применения «Гиаматрикса» для лечения ожогов глаз / В. Н. Канюков и др. *Морфологические ведомости*. 2013. № 3. С. 46–52.

33. Chemical assault and skin/eye burns: two representative cases, report from the Acid Survivors Foundation, and literature review / Milton R. et al. *Burns*. 2010. Vol. 36, No. 6. P. 924–932.

34. Limbal allografting from living-related donors to treat partial limbal deficiency secondary to ocular chemical burns / T. Huang et al. *Archives of Ophthalmology*. 2011. Vol. 129, No. 10. P. 1267–1273.

35. Протокол надання медичної допомоги хворим із опіком лугом або кислотою : Наказ МОЗ України від 15.03.2007 № 117.

36. Hemmati H. D., Colby K. A. Treating acute chemical injuries of the cornea. EyeNet Magazine; ed. I. U. Scott, S. Fekrat. – San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2012. P. 43–45.

37. Sharma A., Smilkstein M. J., Fraufelder F. W. Ophthalmic principles. Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill. 2006. P. 329–338.

38. Сиденко Л. Н., Андрюкова Л. Н. Органопрепараты в офтальмологии и ринологии: состояние и перспективы. *Фармаком*. 2004. № 2. С. 92–98.

39. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5 / Hrubša M. et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14(3). P. 484. https://doi.org/10.3390/nu14030484

40. Применение современных антиоксидантов и репаративных препаратов в лечении повреждений переднего отрезка глаза (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Шамилова Ф. Г. и др. 2009. http://oftalmologiya.az/journal/articles/2009/01/110-114.pdf.

41. Очирова Е. К., Плеханов А. Н. Медикаментозное лечение ожогов глаз (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО АМН. 2010. № 3 (73). С. 364–369.

42. Применение нового природного биорегулятора – липохромина – для лечения ожоговых и травматических повреждений роговицы / С. А. Якименко и др. *Вестник офтальмологии.* 2005. № 1. С. 1–3.

43. Thompson M. J. Femtosecond laser-assisted half-tophat keratoplasty. *Cornea.* 2012. Vol. 31, No. 3. P. 291–292.

44. Liu Z. Chaperone GRP78/BiP translocates to the nucleus under stress and acts as a transcriptional regulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2023. Vol. 120 (31). P. e2303448120. https://doi.org/10.1073/pnas.2303448120

45. Inhibition of VEGF expression and corneal neovascularization by shRNA targeting HIF-1α in a mouse model of closed eye contact lens wear / Chen P. et al. *Molecular Vision.* 2012. Vol. 18. P. 864–873.

46. Plasminogen and its fragments in rat brain: a plausible role for astrocytes in angiostatin generation / Tykhomyrov A. A. et al. *Ukrainian Biochemical Journal.* 2017. Vol. 89 (2). P. 43–54. https://doi.org/10.15407/ubj89.02.043

47. Side Effects of Brolucizumab / Motevasseli T. et al. *Journal of Ophthalmic & Vision Research.* 2021. Vol. 16 (4). P. 670–675. https://doi.org/10.18502/jovr.v16i4.9757

48. Management of alkali burns: an 11-year retrospective review / Brodovsky S. C. et al. *Ophthalmology.* 2000. Vol. 107. P. 1829–1835.

49. Kuo I. C. Corneal wound healing. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004. Vol. 15. P. 311–315.

50. He J., Bazan N. G., Bazan H. E. Alkali-induced corneal stromal melting prevention by a novel platelet-activating factor receptor antagonist. *Arch Ophthalmol.* 2006. Vol. 124. P. 70–78.

51. Vision-related quality of life in patients with ocular chemical burns / Q. Le et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011. Vol. 52, No. 12. P. 8951–8956.

52. Temporary sutureless amniotic membrane patch for acute alkaline burns / A. Kheirkhah et al. *Arch. Ophthalmol.* 2008. Vol. 126, No. 8. P. 1059–1066.

53. Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury / A. Panda et al. *Cornea.* 2012. Vol. 31, No. 9. P. 989–993.

54. Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns / Clare G. et al. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012. Vol. 9. CD009379. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009379.pub2

55. Burcu A., Dogan E., Yalniz-Akkaya Z. Early amniotic membrane transplantation for toxic keratopathy secondary to topical proparacaine abuse: a report of seven cases. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2013. Vol. 32, No. 3. P. 241–247.

56. Liang L., Sheha H., Tseng S. C. Long-term outcomes of keratolimbal allograft for total limbal stem cell deficiency using combined immunosuppressive agents and correction of ocular surface deficits. *Archives of Ophthalmology.* 2009. Vol. 127, No. 11. P. 1428–1434.

57. Donor source affects the outcome of ocular surface reconstruction in chemical or thermal burns of the cornea / J. Shimazaki et al. *Ophthalmology.* 2004 Vol. 111, № 1. P. 38–44.

58. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo / Zannettino A. C. et al. *J Cell Physiol.* 2008. Vol. 214. P. 413–421.

59. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of m2 macrophages and enhance cutaneous wound healing / Zhang Q. Z. et al. *Stem Cells.* 2010. Vol. 28. P. 1856–1868.

60. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E(2)-dependent mechanisms / Su W. R. et al. *Stem Cells.* 2011. Vol. 29. P. 1849–1860.

61. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells and their therapeutic consequences for immune-mediated disorders / Zhao S. et al. *Stem Cells Dev.* 2010. Vol. 19. P. 607–614.

62. Reconstruction of the corneal epithelium with induced marrow mesenchymal stem cells in rats / Jiang T. S. et al. *Mol Vis.* 2010. 16. P. 1304–1316.

63. Role of Mesenchymal Stem Cells on Cornea Wound Healing Induced by Acute Alkali Burn / Yao L. et al. *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7 (2). P. e30842. doi:10.1371/journal.pone.0030842

64. Reconstruction of chemically burned rat corneal surface by bone marrow-derived human mesenchymal stem cells / Ma Y. et al. *Stem Cells.* 2005. Vol. 24. 315–321.

65. Герасимюк І. Є., Романюк Т. І. Характер та особливості динаміки морфологічних змін у тканинах ока кроля при опіках рогівки лугом. *Вісник наукових досліджень.* 2013. № 4. С. 84–87.

66. Гістоморфологічні дослідження впливу ексимерлазерної кератектомії на перебіг персистуючого епітеліально-стромального дефекту рогівки при її експериментальному лужному опіку важкого ступеня / О. І. Бузник та ін. *Офтальмологічний журнал.* 2007. № 5. С. 62–67.

67. Гладуш Т. І. Нові можливості електроелімінації у вивченні патогенезу опіків очей, їх діагностики та лікування (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.18 «Очні хвороби». Одеса, 2004. 21 с.

68. Bilous V. L. Kapustianenko L. G., Tykhomyrov A. A. Production and application of angiostatins for the treatment of ocular neovascular diseases. Biotechnologia Acta. 2021. Vol. 14, No. 1. P. 5–24. https://doi.org/10.15407/biotech14.01.005

REFERENCES

1. Di Zazzo A, Gaudenzi D, Yin J, Coassin M, Fernandes M, Dana R, et al. Corneal angiogenic privilege and its failure. Exp Eye Res. 2021;204:108457. DOI:10.1016/j.exer.2021.108457

2. Tidke SC, Tidke P. A review of corneal blindness: causes and management. Cureus. 2022;14(10):e30097. DOI:10.7759/cureus.30097

3. Pasyechnikova NV, Rykov SO, Vitovska OP, et al. Analiz stanu oftalmolohichnoi dopomohy naselenniu Ukrainy u 2006–2011 rokakh [Analysis of the state of

ophthalmic care for the population of Ukraine in 2006–2011]. Oftalmol Zh. 2012;(6):131–40. Ukrainian.

4. Asaria J, Kobusingye OC, Khingi BA, Balikuddembe R, Gomez M, Beveridge M. Acid burns from personal assault in Uganda. Burns. 2004;30(1):78–81. DOI:10.1016/j.burns.2003.08.009

5. Gupta N, Kalaivani M, Tandon R. Comparison of prognostic value of Roper Hall and Dua classification systems in acute ocular burns. Br J Ophthalmol. 2011;95(2):194–8. DOI:10.1136/bjo.2009.173724

6. Hodge C, Lawless M. Ocular emergencies. Aust Fam Physician. 2008;37(7):506–9. PMID:18592066

7. Zhupan BB, Lurin IA, Medvedovska NV, Khramov II. Prospects for predicting long-term treatment outcomes in patients with combat ocular trauma. J Ophthalmol (Ukraine). 2023;(3):34–7. DOI: 10.31288/oftalmolzh202333437

8. Villabona-Martinez V, Sampaio LP, Shiju TM, Wilson SE. Standardization of corneal alkali burn methodology in rabbits. Exp Eye Res. 2023;230:109443. DOI:10.1016/j.exer.2023.109443

9. Lapovets LYe, Lutsyk BD, Lebed HB, et al. Klinichna laboratorna diahnostyka [Clinical laboratory diagnostics]. Praktykum. 3rd ed. Lviv; 2019. 472 p. Ukrainian.

10. Bunders M, Cortina-Borja M, Newell ML. Age-related standards for total lymphocyte, CD4+ and CD8+ T cell counts in children born in Europe. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(7):595–600. DOI:10.1097/01.inf.0000168835.01233.64

11. Grinevich YuA, Alferov AM. Opredelenie immunnykh kompleksov v krovi onkologicheskikh bol'nykh [Determination of immune complexes in the blood of cancer patients]. Laboratornoe Delo. 1981;(8):493–5.

12. Efron N. Efron grading scales for contact lens complications. Millennium ed. Butterworth-Heinemann; 2000.

13. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol. 2018;66(2):190–4. DOI:10.4103/ijo.IJO_646_17

14. Roszkowska AM, Licitra C, Tumminello G, Postorino EI, Colonna MR, Aragona P. Corneal nerves in diabetes: the role of in vivo corneal confocal microscopy of the subbasal nerve plexus in the assessment of peripheral small fiber neuropathy. Surv Ophthalmol. 2021;66(3):493–513. DOI:10.1016/j.survophthal.2020.09.003

15. Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, Dupps WJ. Review of structural and biomechanical changes in the cornea in aging, disease, and photochemical crosslinking. Front Bioeng Biotechnol. 2019;7:66. DOI:10.3389/fbioe.2019.00066

16. Camelo S, Kezic J, McMenamin P. Anterior chamber–associated immune deviation: a review of the anatomical evidence for the afferent arm of this unusual experimental model of ocular immune responses. Clin Exp Ophthalmol. 2005;33(4):426–32. DOI:10.1111/j.1442-9071.2005.01044.x

17. Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT, et al. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. Ophthalmology. 2005;112(5):896–903. DOI:10.1016/j.ophtha.2004.11.041

18. Shamilova FG, Akhundova MI, Zargarly IA, Gakhramanov FS. Primenenie sovremennykh antioksidantov i reparativnykh preparatov v lechenii povrezhdeniy perednego otrezka glaza (obzor literatury) [The use of modern antioxidants and reparative drugs in the treatment of damage to the anterior segment of the eye (literature review)]. 2009. Available from: http://oftalmologiya.az/journal/articles/2009/01/110-114.pdf

19. Chiu CJ, Taylor A. Nutritional antioxidants and age-related cataract and maculopathy. Exp Eye Res. 2007;84(2):229–45. DOI:10.1016/j.exer.2006.05.015

20. Le Q, Chen Y, Wang X, Li Y, Hong J, Xu J. Vision-related quality of life in patients with ocular chemical burns. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(12):8951–6. DOI:10.1167/iovs.11-8355

21. Amanso AM, Griendling KK. Differential roles of NADPH oxidases in vascular physiology and pathophysiology. Front Biosci (Schol Ed). 2012;4:1044–64. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358302/

22. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. Surv Ophthalmol. 1997;41(4):275–313. DOI:10.1016/S0039-6257(96)00007-0

23. Churashov SV, Chernyshev VF, Rud'ko AS, Zlobin IA. Osobennosti zazhivleniya tyazhelykh shchelochnykh ozhogov tol'ko rogovitsy, tol'ko limbal'noy zony, a takzhe ikh sochetaniya v eksperimente [Peculiarities of healing of severe alkaline burns of only the cornea, only the limbal zone, as well as their combination in the experiment]. Prakt Med. 2012;(4):214–17. Available from: https://issuu.com/kznmedru/docs/oftalmotom2-color

24. Peral A, Mateo J, Domínguez-Godínez CO, Carracedo G, Gómez JA, Crooke A, et al. Therapeutic potential of topical administration of siRNAs against HIF-1α for corneal neovascularization. Exp Eye Res. 2022;219:109036. DOI:10.1016/j.exer.2021.109036

25. Caban M, Owczarek K, Lewandowska U. The role of metalloproteinases and their tissue inhibitors on ocular diseases: focusing on potential mechanisms. Int J Mol Sci. 2022;23(8):4256. DOI:10.3390/ijms23084256

26. Plastino F, Pesce NA, André H. MicroRNAs and the HIF/VEGF axis in ocular neovascular diseases. Acta Ophthalmol. 2021;99:e1255–63. DOI:10.1111/aos.14845

27. Wang W, Deng M, Li M, Liu L, Zou J, Qian Y. Exploring corneal neovascularization: an integrated approach using transcriptomics and proteomics in an alkali burn mouse model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024;65(1):21. DOI:10.1167/iovs.65.1.21

28. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. Rom J Ophthalmol. 2019;63(1):15–22. PMID:31198893 PMCID:PMC6531773

29. Colby K. Chemical injuries of the cornea. Focal Points Am Acad Ophthalmol. 2010;28(1):1–14. Available from: https://www.aao.org/eyenet/article/treating-acute-chemical-injuries-of-cornea#disqus_thread

30. Pfister RR, Pfister DA. Alkali injuries of the eye. In: Fundamentals of Cornea and External Disease. Cornea. 2005;2:1285–93. Available from: https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133709/…

31. Buznyk O, Iakymenko S, Schipun S. Excimer laser keratectomy in treatment of persistent corneal epithelial-stromal defects after severe eye burns: experimental basis and clinical application. Joint Congress SOE/AAO; 2007 Jun 9–12; Vienna. Abstract Book. p.155. Available from:

https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/411334

32. Kaniukov VN, Stadnikov AA, Trubina OM, Yakhina OM. Eksperimentalno-histologicheskoe obosnovanie primeneniia "Hiamatriksa" dlia lecheniia ozhogov glaz [Experimental and histological justification for the use of Niamatrix for the treatment of eye burns]. Morfolog Vedomosti. 2013;(3):46–52.

33. Milton R, Mathieu L, Hall AH, Maibach HI. Chemical assault and skin/eye burns: Two representative cases, report from the Acid Survivors Foundation, and literature review. Burns. 2010;36(6):924–32. DOI:10.1016/j.burns.2009.10.020

34. Huang T, Wang Y, Zhang H, et al. Limbal allografting from living-related donors to treat partial limbal deficiency secondary to ocular chemical burns. Arch Ophthalmol. 2011;129(10):1267–73. DOI:10.1001/archophthalmol.2011.251

35. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Protokol nadannia medychnoi dopomohy khvorym iz opikom luhom abo kyslotoiu. Nakaz MOZ Ukrainy No. 117 vid 15.03.2007 [Ministry of Health of Ukraine. Protocol for the provision of medical assistance to patients with burns caused by alkali or acid. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 117 dated 15.03.2007]. Ukrainian.

36. Hemmati HD, Colby KA. Treating acute chemical injuries of the cornea. In: Scott IU, Fekrat S, editors. EyeNet Magazine. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2012. p.43–5. Available from: https://www.aao.org/eyenet/article/treating-acute-chemical-injuries-of-cornea

37. Sharma A, Smilkstein MJ, Fraunfelder FW. Ophthalmic principles. In: Goldfrank RC, editor. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 329–38. Available from: https://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1163&sectionid=65092067

38. Sydenko LN, Andriukova LN. Organopreparaty v oftalmologii i rinologii: Sostoianie i perspektivy [Organotherapeutic agents in ophthalmology and rhinology: Status and prospects]. Farmakom. 2004;(2):92–8. Available from: https://sphu.org/wp-content/uploads/2024/09/farmacom_2_2004.pdf

39. Hrubša M, Siatka T, Nejmanová I, et al. Biological properties of vitamins of the B-complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5. Nutrients. 2022;14(3):484. DOI:10.3390/nu14030484

40. Shamilova FG, Akhundova MI, Zargarly IA, Gahramanov FS. Primenenie sovremennykh antioksidantov i reparativnykh preparatov v lechenii povrezhdenii perednego otrezka glaza (obzor literatury)) [The use of modern antioxidants and reparative drugs in the treatment of damage to the anterior segment of the eye (literature review)]. 2009. Available from: http://oftalmologiya.az/journal/articles/2009/01/110-114.pdf

41. Ochyrova EK, Plekhanov AN. Medikamentoznoe lechenie ozhogov glaz (obzor literatury) [Drug treatment of eye burns (literature review)]. Byull VSNTs SO AMN. 2010;3(73):364–9.

42. Yakimenko SA, Dehtiarenko TV, Chalanova RI, et al. Primenenie novogo prirodnogo bioreguliatora – lipokhromina – dlia lecheniia ozhogovykh i travmaticheskikh povrezhdenii rogovitsy [The use of a new natural bioregulator – lipochromine – for the treatment of burns and traumatic injuries to the cornea]. Vestn Oftalmol. 2005;(1):1–3.

43. Thompson MJ. Femtosecond laser-assisted half-tophat keratoplasty. Cornea. 2012;31(3):291–2. DOI:10.1097/ico.0b013e31822444c6

44. Liu Z, Liu G, Ha DP, Wang J, Xiong M, Lee AS. ER chaperone GRP78/BiP translocates to the nucleus under stress and acts as a transcriptional regulator. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023;120(31):e2303448120. DOI:10.1073/pnas.2303448120

45. Chen P, Yin H, Wang Y, Wang Y, Xie L. Inhibition of VEGF expression and corneal neovascularization by shRNA targeting HIF-1α in a mouse model of closed eye contact lens wear. Mol Vis. 2012;18:864–73. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3327437/

46. Tykhomyrov AA, Nedzvetsky VS, Ağca CA, Korsa VV, Grinenko TV. Plasminogen and its fragments in rat brain: a plausible role for astrocytes in angiostatin generation. Ukr Biochem J. 2017;89(2):43–54. DOI:10.15407/ubj89.02.043

47. Motevasseli T, Mohammadi S, Abdi F, Freeman WR. Side effects of Brolucizumab. J Ophthalmic Vis Res. 2021;16(4):670–5. DOI:10.18502/jovr.v16i4.9757

48. Brodovsky SC, McCarty CA, Snibson G, et al. Management of alkali burns: an 11-year retrospective review. Ophthalmology. 2000;107(10):1829–35. DOI:10.1016/S0161-6420(00)00289-X

49. Kuo IC. Corneal wound healing. Curr Opin Ophthalmol. 2004;15(4):311–5. DOI:10.1097/00055735-200408000-00006

50. He J, Bazan NG, Bazan HE. Alkali-induced corneal stromal melting prevention by a novel platelet-activating factor receptor antagonist. Arch Ophthalmol. 2006;124(1):70–8. DOI:10.1001/archopht.124.1.70

51. Le Q, Chen Y, Wang X, et al. Vision-related quality of life in patients with ocular chemical burns. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(12):8951–6. DOI:10.1167/iovs.11-8355

52. Kheirkhah A, Johnson DA, Paranjpe DR, et al. Temporary sutureless amniotic membrane patch for acute alkaline burns. Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1059–66. DOI:10.1001/archopht.126.8.1059

53. Panda A, Jain M, Vanathi M, et al. Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. Cornea. 2012;31(9):989–93. DOI:10.1097/ICO.0b013e3182114661

54. Clare G, Suleman H, Bunce C, Dua H. Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(9):CD009379. DOI:10.1002/14651858.CD009379.pub2

55. Burcu A, Dogan E, Yalniz-Akkaya Z, Ornek F. Early amniotic membrane transplantation for toxic keratopathy secondary to topical proparacaine abuse: a report of seven cases. Cutan Ocul Toxicol. 2013;32(3):241–7. DOI:10.3109/15569527.2012.759959

56. Liang L, Sheha H, Tseng SC. Long-term outcomes of keratolimbal allograft for total limbal stem cell deficiency. Arch Ophthalmol. 2009;127(11):1428–34. DOI:10.1001/archophthalmol.2009.263

57. Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K, et al. Donor source affects the outcome of ocular surface reconstruction in chemical or thermal corneal burns. Ophthalmology. 2004;111(1):38–44.

58. Zannettino AC, Paton S, Arthur A, et al. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo. J Cell Physiol. 2008;214(2):413–21. DOI:10.1002/jcp.21210

59. Zhang QZ, Su WR, Shi SH, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of M2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. Stem Cells. 2010;28(10):1856–68. DOI:10.1002/stem.503

60. Su WR, Zhang QZ, Shi SH, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E2-dependent mechanisms. Stem Cells. 2011;29(11):1849–60. DOI:10.1002/stem.738

61. Zhao S, Wehner R, Bornhäuser M, et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. Stem Cells Dev. 2010;19(5):607–14. DOI:10.1089/scd.2009.0345

62. Jiang TS, Cai L, Ji WY, et al. Reconstruction of the corneal epithelium with induced marrow mesenchymal stem cells in rats. Mol Vis. 2010;16:1304–13. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2905634/

63. Yao L, Li ZR, Su WR, et al. Role of mesenchymal stem cells on cornea wound healing induced by acute alkali burn. PLoS One. 2012;7(2):e30842. DOI:10.1371/journal.pone.0030842

64. Ma Y, Xu Y, Xiao Z, et al. Reconstruction of chemically burned rat corneal surface by bone marrow-derived human mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2006;24(2):315–21. DOI:10.1634/stemcells.2005-0046

65. Herasymiuk IYe, Romaniuk TI. Kharakter ta osoblyvosti dynamiky morfolohichnykh zmin u tkanynakh oka krolia pry opikakh rohivky luhom [The nature and peculiarities of the dynamics of morphological changes in rabbit eye tissues during corneal burns with alkali]. Visnyk Nauk Doslidzh. 2013;(4):84–7. Ukrainian.

66. Buznyk OI, Yakymenko SA, Dumbrova NYe, et al. Histomorfolohichni doslidzhennia vplyvu eksymerlazernoi keratektomii na perebih persistuiuchoho epitelialno-stromalnoho defektu rohivky pry yii eksperymentalnomu luzhnomu opiku [Histomorphological studies of the effect of excimer laser keratectomy on persistent epithelial-stromal corneal defects following experimental alkaline burns]. Oftalmol Zh. 2007;(5):62–7. Ukrainian.

67. Hladush TI. Novi mozhlyvosti elektroeliminatsii u vyvchenni patohenezu opikiv ochei… Avtoref. dys. kand. med. nauk. [New possibilities of electro-elimination in the study of the pathogenesis of eye burns… Author's ref. thesis. kand. med. sciences]. Odesa; 2004. 21 p. Ukrainian.

68. Bilous VL, Kapustianenko LG, Tykhomyrov AA. Production and application of angiostatins for the treatment of ocular neovascular diseases. Biotechnol Acta. 2021;14(1):5–24. DOI:10.15407/biotech14.01.005

M. A. Shved

CnPE Chernihiv City Hospital No. 3 of the Chernihiv City Council, Chernihiv, Ukraine

PATHOGENESIS AND MODERN DIRECTIONS OF THE CORNEA CHEMICAL BURNS TREATMENT (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

SUMMARY. High frequency and loss of vision in the cornea due to the chemical burns justify the need to improve treatment approaches.

The aim – to analyze the main pathogenetic mechanisms and dynamics of the occurrence of morpho-functional changes in eye tissues by alkali damage and determination of promising directions for activation of regeneration processes (sanogenesis) of burned eye tissues.

Material and Methods. Analysis of scientific literature on the topic of the eye chemical burns, morpho-histological studies of the cornea in different periods of burn disease, as well as determination of parameters of individual biochemical indicators (lipid peroxidation, nonspecific and immune inflammatory process, cytokine status). The model of corneal alkali burn was reproduced in rabbit eyes. A control group of 5 intact rabbits was compared with a group of animals that simulated a chemical corneal alkali burn (12 rabbits). The material for biochemical and pathomorphological studies was taken on the 1st, 7th, 14th and 21st day after the burn injury, based on the stages of the burn process in the corneal tissue.

Results. Corneal alkali burn leads to a significant increase in reactive oxygen species and TBA-active products in the initial stages of burn disease (necrosis, acute stage and corneal ulceration) and a gradual decrease in their concentration up to the 21st day (regeneration stage). It is a trigger for a significant increase in the activity of enzymatic and non-enzymatic links of anti-oxidative protection. But the phase of their changes does not coincide with the periods of activation, which deepens the severity of the pathological process, reduces corneal regeneration, and contributes to the development of destructive changes. In the same period, there is a pronounced phased activity of the inflammatory process, cellular and humoral links of immunity and pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β), which was associated with an unfavorable course of the burn process.

Morpho-histological changes in the acute period of corneal alkali burn indicated the development of clinical signs of reactive inflammation with dystrophic-necrotic changes in the cornea (opacity, ulceration), as well as with initial manifestations of neovascularization, which increase over the next three weeks of the burn process and cause loss of its transparency.

Conclusions. This analytical review of the literature on the problem of chemical corneal alkali burn indicates its important medical and social significance. It shows that the pathogenesis of damage to the tissue structures of the eye is complex and multicomponent, which justifies the complexity and combination of various treatment methods.

According to the dynamics of clinical, morphological, biochemical and immunological changes, chemical corneal burn with alkali proceeds in phases, with high activity of necro-dystrophic and pro-inflammatory processes, which are not only protective reactions and links of sanogenesis, but also triggers of processes that worsen the severity of the burn, activate reparative processes and stimulate angiogenesis and neovascularization in the cornea, and leads to loss of transparency.

KEY WORDS: corneal alkali burn; pathogenesis; redox system; cellular and humoral immunity; reactive inflammation; morphological features of the cornea; neovascularization.

Отримано 03.10.2025

Електронна адреса для листування: koliacanada8@gmail.com