

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В. П.
ФІЛАТОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МЕН ГУАНЬЦЗЮНЬ

УДК 617.721.6-002:612.53:616-002:612.085.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРНИХ ЗМІН ОКА У ВИЗНАЧЕННІ
АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ НЕІНФЕКЦІЙНИХ
ПЕРЕДНІХ ТА СЕРЕДНІХ УВЕЇТАХ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

галузь знань 22 Охорона здоров'я

спеціальність 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Мен Гуаньцзюнь

Науковий керівник: Дорохова Олександра Едуардівна, кандидат
медичних наук

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Мен Гуаньцзюнь Значення температурних змін ока у визначенні активності запального процесу при неінфекційних передніх та середніх увеїтах (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.18. – «Офтальмологія»). – Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса, 2021.

Дисертація присвячена актуальній задачі офтальмології – підвищенню ефективності діагностики ступеню активності запального процесу при неінфекційному передньому і середньому увеїті в експерименті шляхом визначення температурних змін поверхні ока в проекції циліарного тіла.

В роботі було проведене дослідження на 59 кроликах (118 очей) породи Шиншила. 42 кролика (84 ока) залишались інтактними і на них було проведено дослідження нормальних показників температури поверхні обох очей в проекції плоскої частини циліарного тіла. Експеримент з моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту було проведено на 17 кроликах (34 ока). Вимірювання температури поверхні обох очей в проекції плоскої частини циліарного тіла проводилось за допомогою термоелектричного пристрою, розробленого в Інституті термоелектрики НАН і МОН України в рамках договору про співпрацю з ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» шляхом прямого контакту наконечника зонда з кон'юнктивою склери в назальному і темпоральному секторах. 17 кроликам (34 ока) було модельовано неінфекційний передній та середній увеїт на правих очах. Ліві очі – були інтактні, далі – парні очі. Увеїт моделювався шляхом інтравітреального введення стерильної нормальної кінської сироватки після попередньої сенсibiliзації. Перебіг запального процесу контролювався за

допомогою термометрії поверхні ока в проекції циліарного тіла, офтальмоскопії, біомікроскопії та оцінки ступеня запальної реакції за розробленою бальною системою критеріїв. Термін спостереження склав від 6 до 57 днів. Було сформовано 2 групи виведення тварин з експерименту. Перша (рання) група – виведення тварин здійснювалося при офтальмоскопічному зникненні симптомів активного увеїту (строк біля 1–2 тижнів). В групу раннього виведення було включено 9 кроликів (відібрано з двох серій експерименту на 17 кроликах). Орієнтувались на наступні клінічні ознаки: зникнення ін'єкції, преципітатів, набряку райдужки і відсутність розширення судин, фібрину в передній камері та свіжих синехій, відсутність слезотечі, світлобоязні та клітин у передній камері. Друга (пізня) група виведення – виведення тварин здійснювалося при нормалізації температури хворого ока відносно парного ока (в послідовні дні вимірювання різниця між хворим і парним оком не перевищувала $0,2^{\circ}\text{C}$). В цю групу було включено 8 кроликів. У міру виведення тварин з експерименту у кроликів проводився забір очних яблук для виконання гістоморфологічних досліджень. З енуклеюваних очей готувались гістологічні препарати і проводились їх мікроскопічні дослідження.

Першим етапом роботи виміряли температуру поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів в нормі та розраховали референтні показники. Так як середні значення температур назального та темпорального секторів статистично не відрізняються, для зручності розрахунків, ми враховували усереднену температуру цих секторів в проекції циліарного тіла (далі – температура поверхні ока в проекції циліарного тіла). Середні показники температури поверхні правого ока склали $34,05^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,43$), а лівого – $34,16^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,43$). Різниця між середніми правого і лівого ока склала $0,11^{\circ}\text{C}$, що проте статистично незначуще, $p=0,27$.

Таким чином доповнено наукові знання щодо температури ока кролика. Встановлено, що температура поверхні правого і лівого ока в проекції циліарного тіла у кролика при відсутності патологічних змін значимо не відрізняється. Середні показники температури поверхні ока в проекції

циліарного тіла у інтактних кроликів складають $34,1^{\circ}\text{C}$ ($\text{SD}=1,4$). Температурі поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів притаманна певна автономна терморегуляція і відносна стабільність при малих коливаннях температури оточуючого середовища. Особливості теплообміну поверхні ока у кроликів дають можливість створення моделі монолатеральних (односторонніх) очних патологічних процесів, об'єктивним маркером яких є зміни локальної температури в проекції циліарного тіла.

Наступним етапом стало дослідження температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на кроликах з модельованим переднім та середнім увеїтом за розробленою нами моделлю увеїту. Вперше встановлено, що на першу добу розвитку модельованого неінфекційного переднього та середнього увеїту на кроликах відмічається значуще підвищення температури в проекції циліарного тіла як хворих очей до $35,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$), так і парних очей до $35,0^{\circ}\text{C}$ ($p=0,05$) відносно інтактних, що може бути обумовлено реакцією вегетативної нервової системи на фоні ініціації запального процесу. На п'яту добу розвитку модельованого неінфекційного переднього та середнього увеїту на кроликах з'являється значуща різниця температури поверхні хворих очей – $36,0^{\circ}\text{C}$ з парними – $34,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,04$), що може бути обумовлено регресом вегетативної температурної реакції та поступовим зниженням температури парного ока.

Для уточнення характеру підвищення температури на парному здоровому оці в перші дні експерименту, тобто для виявлення того, чи є температурне підвищення суто функціональним, чи мають місце запальні зміни внаслідок симпатичної реакції парного ока, було проведено гістоморфологічне дослідження. Встановлено, що значуще підвищення температури в проекції циліарного тіла парних очей відносно інтактних очей на першу добу розвитку моделі переднього та середнього неінфекційного увеїту у кроликів не супроводжується будь-якими гістоморфологічними патологічними змінами і носить функціональний характер.

Клінічні ознаки увеїту, які характеризують ступінь активності запального

процесу, найбільш виражені на першу добу моделювання неінфекційного переднього та середнього увеїту в очі кролика та поступово регресують і вже не відзначаються з 19 дня спостереження. Встановлено слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,32$; $p=0,0001$) між температурою поверхні очей (в проекції циліарного тіла) кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом і зваженою сумою балів, що характеризують клінічну картину увеїта, протягом всього терміну спостереження.

Між температурою поверхні хворого ока та кожною клінічною ознакою запалення (окрім гіпопіону) також встановлено наявність значимого ($p<0,05$) зв'язку. Різниця температур між хворими та інтактними очами кореляційно пов'язана зі зваженою сумою балів клінічної оцінки ступеня активності експериментального увеїту. Так, на першу добу розвитку увеїту встановлено сильний кореляційний зв'язок ($r=0,73$; $p=0,008$), а у наступні дні він слабшає і з 8 дня стає незначущим. Різниця температур між хворими і парними очами не дає об'єктивної картини температурної відповіді очей на експериментальний увеїт у зв'язку із наявністю вегетативної температурної реакції парного ока кролика. Тому в розрахунках треба враховувати цю вегетативну реакцію та проводити порівняння відносно референтних значень інтактних очей, а не парного ока.

Далі для виявлення об'єктивного стану ока та активності запалення кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом ми провели співставлення температурних змін поверхні ока після зникнення симптомів активного переднього увеїту, але при збереженій підвищеній температурі очної поверхні. Середній день відсутності активного переднього увеїту дорівнює 11 ($SD = 2,4$).

При гістоморфологічному дослідженні отримано наступну картину. Райдужна оболонка не потовщена, не набрякла і не інфільтрована великою кількістю сторонніх клітин, що вказує на відсутність в ній вираженого запального процесу. На відміну від райдужки, відростчата і плоска частини циліарного тіла дещо набряклі та інфільтровані сторонніми клітинами-

мононуклеарами. Завдяки інфільтрації плоскої частини циліарного тіла вона істотно потовщується. У великій кількості імунокомпетентні клітини проникають в склоподібне тіло з циліарного, де вони спочатку і локалізувалися. Варто відзначити, що ні тинкторіальні властивості склоподібного тіла, ні будь-які його грубі структурні перебудови при фарбуванні гематоксилін-еозином в ранній період спостереження не визначаються. Також на деяких препаратах відзначається проникнення поодиноких запальних клітин з порожнини склоподібного тіла у внутрішні шари сітківки. Розширено наукові знання щодо гістоморфологічного стану ока кролика з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом залежно від температури очної поверхні в проекції циліарного тіла. Таким чином, в результаті гістоморфологічного дослідження очей кроликів з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом при клінічному зникненні ознак активного переднього увеїту на тлі збереження підвищеної температури очної поверхні, визначаються ознаки активного середнього увеїту, причому циліарне тіло знаходиться в ексудативно-еміграційній фазі запалення.

Далі, для виявлення об'єктивного стану ока та активності запалення у кроликів з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом, провели співставлення температурних змін поверхні ока при нормалізації температури очної поверхні. Середній день нормалізації температури дорівнює 46 добам ($SD = 8,8$).

Головне в зміні гістологічної картини очних структур, в порівнянні з попереднім (раннім) терміном дослідження, є стихання в них проявів активного запалення. Зникнення запалення в циліарному тілі виражається практично повною відсутністю набрякості та інфільтрації його імунно-компетентними клітинами – плазмоцитами, макрофагами і різними представниками лімфоцитарного ряду. Однак невелика кількість таких клітин ще знаходиться в склоподібному тілі, тинкторіальні властивості якого трохи посилюються. Крім того, в ньому ж з'являються осередки організації у вигляді клітинно-волокнутої тканини, представлені клітинами з витягнутими ядрами і

волокнами. Невелика кількість інших клітин це макрофаги, лімфоцити, плазмоцити.

Таким чином, нормалізація температури поверхні хворого ока в проекції циліарного тіла у кроликів з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом відбувається в фазу проліферації та завершенні запального процесу.

В результаті проведеної роботи обґрунтовано застосування простої та доступної методики контактного вимірювання температури очної поверхні в проекції циліарного тіла при передньому і середньому увеїті на кроликах, придатної для об'єктивного визначення активності цього патологічного процесу. А контроль температури поверхні ока в проекції циліарного тіла при моделюванні неінфекційного переднього та середнього увеїту на кроликах може використовуватись для визначення фази запального процесу при проведенні досліджень на даній моделі.

Ключові слова: об'єктивізація оцінки запалення, термоелектричний пристрій, передній увеїт, неінфекційний увеїт, модель увеїту, увеїт, середній увеїт, температура поверхні ока, гістоморфологічний стан ока.

ANNOTATION

Meng Guanjun The value of temperature changes of the eye in determining the activity of the inflammatory process in non-infectious anterior and intermediate uveitis (experimental study). – Qualifying scientific work, manuscript.

Thesis for a PhD Degree in 22 “Health Care” with a specialization of 222 “Medicine” (14.01.18 – Ophthalmology). – State Institution «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine», Odesa, 2021.

The dissertation is devoted to the topical issue of ophthalmology – increasing the efficiency of diagnostics of the activity grade of the inflammatory process in non-infectious anterior and intermediate uveitis in the experiment by determining temperature changes of the eye surface in the projection of the ciliary body.

The study was conducted on 59 Chinchilla rabbits (118 eyes). 42 rabbits (84 eyes) remained intact and normal surface temperature of both eyes in the projection of the pars plana was measured. An experiment in modelling of anterior and intermediate non-infectious uveitis was performed on 17 rabbits (34 eyes). Surface temperature of both eyes in the projection of the pars plana was measured using a thermoelectric device, which was developed in the Institute of Thermoelectricity under NAS and MES of Ukraine under a cooperation agreement with SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine", by direct contact of the probe tip with the conjunctiva of sclera in nasal and temporal sectors. Modeling of non-infectious anterior and intermediate uveitis on RE (right eyes) was performed on 17 rabbits (34 eyes). LE (left eyes) was intact, then - fellow eyes. Uveitis was modeled by intravitreal injection of sterile normal horse serum after previous sensitization. The inflammatory process was controlled by thermometry of the eye surface in the projection of the ciliary body, ophthalmoscopy, biomicroscopy, assessment of the degree of inflammatory response according to the developed grading system of criteria. The observation period ranged from 6 to 57 days. 2 groups of animals were formed to conduct euthanasia. The first (early) group - the euthanasia

of animals was carried out at the disappearance of the ophthalmoscopic symptoms of active uveitis (about 1 – 2 weeks). 9 rabbits (selected from two series of the experiment on 17 rabbits) were included in the group of early euthanasia. We focused on the following clinical signs: disappearance of injection, precipitates and swelling of iris and no vasodilation, absence of fibrin in the anterior chamber and fresh synechiae, no tearing, photophobia and cells in the anterior chamber. The second (late) group of euthanasia - euthanasia of animals was carried out at normalization of temperature of the affected eye compared to the fellow eye (the difference between affected and fellow eyes did not exceed $0,2^{\circ}\text{C}$ in consecutive days of measurement). This group included 8 rabbits. As the animals were removed from the experiment, eyeballs were taken from rabbits to perform histomorphological studies. Histological preparations were prepared from enucleated eyes and microscopic examinations were performed.

The first stage of the work – we measured the eye surface temperature in the projection of the ciliary body in intact rabbits in the norm and calculated reference values. Average values of the temperature of nasal and temporal (sectors do not differ statistically). Thus, for the convenience of future calculations, we took into account the average temperature of temporal and nasal parts of the eye surface in the projection of the ciliary body (further for simplification - the temperature of the eye surface in the projection of the ciliary body). The average surface temperature of the right eye was 34.05°C (SD=1.43) and the left eye – 34.16°C (SD=1.43). The difference was 0.11°C , which is statistically insignificant, $p=0.27$.

Thus, the knowledge of the temperature of the rabbit eye was enhanced. It was established that the surface temperature of right and left eyes in the projection of the ciliary body in rabbits, in the absence of pathological changes, does not differ significantly. The average eye surface temperature in the projection of the ciliary body in intact rabbits was 34.1°C (SD=1.4). The eye surface temperature in the projection of the ciliary body in rabbits is characterized by a certain autonomous thermoregulation and relative stability at small fluctuations in ambient temperature. Peculiarities of heat exchange of the eye surface in rabbits make it possible to create a

model of monolateral (unilateral) ocular pathological processes, the objective marker of which will be changes in local temperature in the projection of the ciliary body.

The next stage we studied the eye surface temperature in the projection of the ciliary body in rabbits with induced anterior and intermediate uveitis according to our developed uveitis model. First established that at the first day of the development of induced non-infectious anterior and intermediate uveitis – there is a significant increase in temperature in the projection of the ciliary body both affected eyes to 35.7°C ($p=0.002$) and fellow eyes to 35.0°C ($p=0,05$) compared to intact rabbits, which may be due to the response of the autonomic nervous system because of the initiation of the inflammatory process. The fifth day – there is a significant difference in surface temperature of affected eyes - 36.0°C and fellow eyes - 34.7°C ($p=0.04$), which may be due to the regression of vegetative temperature reaction and a gradual decrease in temperature of the fellow eye.

To clarify the nature of the temperature increase in the projection of the ciliary body on a fellow healthy eye in the first days of the experiment, i.e. to determine whether the temperature rise is purely functional or there are inflammatory changes due to sympathetic reaction of the fellow eye, we conducted a histomorphological study. We found out, that a significant increase in temperature in the projection of the ciliary body of fellow eyes compared to intact eyes on the first day of the development induced anterior and intermediate non-infectious uveitis in rabbits is not accompanied by any histomorphological pathological changes and is functional in nature.

Clinical signs of uveitis, which characterize inflammatory activity, were mostly marked on day 1 of induced non-infectious anterior and intermediate uveitis in rabbits, gradually decreased thereafter and were not observed by day 19. There was weak correlation ($r=0.32$; $p=0.0001$) between the eye surface temperature in the projection of the ciliary body and weighted score of the clinical signs of anterior and intermediate uveitis for all follow-up time points.

The significant correlation ($p<0,05$) was found between the surface temperature of the affected eye and the clinical inflammatory signs (except

hypopyon). The difference in temperature between the affected eye and the intact eye correlated with the weighted score of clinical signs of experimental uveitis activity. Thus, this correlation was strong ($r=0.73$; $p=0.008$) on day 1, became weaker on subsequent days and became not significant from day 8. The difference in the ocular surface temperature between the affected eye and the fellow eye does not clearly represent eye temperature response to the induced uveitis due to the presence of the autonomic nervous system (ANS) temperature reaction of fellow eye. Therefore, the presence of this ANS response should be taken into account in calculations, and the comparison should be conducted against reference temperature values of intact eyes, but not against the fellow eye.

Then, to identify the objective state of the eye and the inflammatory activity of the rabbit with modeled anterior and intermediate non-infectious uveitis, we compared temperature changes of the eye surface after the disappearance of symptoms of active anterior uveitis, but with elevated eye surface temperature. The average day of absence of active anterior uveitis is 11 days ($SD=2.4$).

We have the following patterns in the histomorphological study. The iris is not thickened, not swollen and not infiltrated by a large number of foreign cells, which indicates the absence of marked inflammatory process. In contrast to the iris, the anterior portion of the ciliary body and pars plana are slightly swollen and infiltrated by foreign mononuclear cells. Due to the infiltration of pars plana, it thickens significantly. In large numbers, immunocompetent cells penetrate the vitreous body from the ciliary body, where they were originally localized. It should be noted, that neither tinctorial properties of the vitreous body, nor any of its gross structural changes during staining with hematoxylin-eosin in the early period of observation are determined. Few inflammatory cells from the vitreous cavity penetrate into inner layers of the retina on some histologic specimen. Scientific knowledge on the histomorphological condition of the rabbit eye with induced non-infectious anterior and intermediate uveitis depending on the temperature of the ocular surface in the projection of the ciliary body has been enhanced. Thus, as a result of histomorphological examination of the eyes of rabbits with modeled non-infectious

anterior and intermediate uveitis with the disappearance of signs of active anterior uveitis, but with elevated surface temperature of the affected eye, signs of active intermediate uveitis are determined; the ciliary body is in the exudative-emigration phase of inflammation.

Then, to identify the objective state of the eye and the activity of inflammation in rabbits with modeled anterior and intermediate non-infectious uveitis, we compared temperature changes of the eye surface with normalization of the ocular surface temperature. The average day of temperature normalization is the 46th day (SD=8.8).

The main thing in changing the histological picture of ocular structures, in comparison with the previous (early) term of the research, is subsidence of active inflammation signs. The disappearance of inflammation in the ciliary body is expressed by the almost complete disappearance of edema and infiltration of its immune-competent cells - plasma cells, macrophages and various members of the lymphocytic series. However, a small number of such cells are still in the vitreous body, which tinctorial properties are slightly enhanced. In addition, the organization in the form of cell-fibrous tissue, represented by cells with elongated nuclei and fibers, appeared there. A small number of other cells are macrophages, lymphocytes, plasma cells.

Thus, the normalization of the surface temperature of the affected eye in the projection of the ciliary body in rabbits with modeled non-infectious anterior and intermediate uveitis occurs in the phase of proliferation and completion of the inflammatory process.

As a result of this work, the usage of a simple and accessible method of contact measurement of the ocular surface temperature in the projection of the ciliary body in anterior and middle uveitis in rabbits was found, suitable for objective determination of the activity of this pathological process. And the control of ocular surface temperature in the projection of the ciliary body in induced non-infectious anterior and intermediate uveitis in rabbits can be used to determine the phase of the inflammatory process in studies on this model.

Keywords: objectivisation of inflammation assessment, thermoelectric device, anterior uveitis, non-infectious uveitis, uveitis model, uveitis, intermediate uveitis, ocular surface temperature, histomorphological eye state.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дорохова О. Е. Характеристика температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь, О. С. Задорожний // Офтальмол. журн. – 2020. – № 2. – С. 65–69.

2. Дорохова О. Е. Динаміка температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на ранніх строках моделювання неінфекційного увеїту у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 3. – С. 47–52.

3. Дорохова О. Е. Морфологічний стан здорового контралатерального ока кролика з моделюваним переднім і середнім неінфекційним увеїтом / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 4. – С. 45–49.

4. Дорохова О. Е. Зв'язок температури поверхні ока з клінічною картиною у кроликів з моделюваним неінфекційним переднім та середнім увеїтом / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 6. – С. 38–44.

5. Дорохова А. Э. Гистоморфологическое состояние глаза кролика с моделированным передним и средним неинфекционным увеитом при отсутствии его клинических признаков, но повышенной температурой глазной поверхности / А. Э. Дорохова, Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – № 4. – С. 568–579.

6. Dorokhova, O. E., Maltsev, E. V., Zborovska, O. V., & GuanJun, M. (2021). ГІСТОМОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ОКА КРОЛЯ З МОДЕЛЬОВАНИМ ПЕРЕДНІМ І СЕРЕДНІМ НЕІНФЕКЦІЙНИМ УВЕЇТОМ ПРИ НОРМАЛІЗАЦІЇ ТЕМПЕРАТУРИ ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 76–83. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11758>
<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/download/11758/11124/41838>

7. Дорохова О. Е. Морфологічний стан здорового парного ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Теорія та практика сучасної морфології : четверта всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, 4-6 листопада 2020 р. : матеріали. – Дніпро, 2020. – С. 27–29.

8. Дорохова О. Е. Температура поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь, О. С. Задорожний // Лютневі зустрічі з офтальмології : науково-практична конференція, 3-4 лютого 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 22–24.

9. Мен Гуаньцзюнь. Гістоморфологічний стан ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної поверхні / Мен Гуаньцзюнь, О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська // Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології : науково-практична конференція з міжнародною участю, 25-26 лютого 2021 року. : матеріали. – Київ, 2021. – С. 41.

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОБ'ЄКТИВНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЮ АКТИВНОСТІ УВЕЇТІВ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ВИМІРЮВАНЬ ЛОКАЛЬНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1. Сучасне уявлення про об'єктивне визначення ступеню активності увеїтів.....	25
1.2. Застосування вимірювань локальної температури в медицині.....	28
1.3. Застосування вимірювань локальної температури в офтальмології.....	29
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
2.1. Матеріали дослідження	34
2.2. Методи дослідження	35
2.3. Статистичний аналіз	40
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	42
3.1. Характеристика температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів в нормі	42
3.2. Динаміка температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на ранніх строках моделювання неінфекційного увеїту у кроликів	46
3.3. Зв'язок температури поверхні ока з клінічною картиною у кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом	63
3.4. Гістоморфологічний стан очей кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при відсутності його клінічних ознак, але при підвищеній температурі очної поверхні.....	74
3.5. Гістморфологічний стан ока кролика з модельованим переднім і	

середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної
поверхні.....84

**РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
ДОСЛІДЖЕННЯ93**

ВИСНОВКИ.....110

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....113

ДОДАТОК 1.....132

ДОДАТОК 2.....133

ДОДАТОК 3.....134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

SUN - Standardization of Uveitis Nomenclature

NIH - National Institutes of Health

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

В західних країнах близько 10-15% сліпоти, що можна попередити, спричинені увеїтами та їх ускладненнями [75]. Захворюваність, що пов'язана з увеїтами та їх ускладненнями, є значним тягарем для систем охорони здоров'я [66]. Парадигма лікування внутрішньоочного запалення включає швидкий початковий контроль запалення (найчастіше із застосуванням місцевих та системних кортикостероїдів), із подальшою стероїдзберігаючою імуномодельюючою терапією, яка потребує контролю. Тільки після «управління» запаленням можна знижувати та припиняти прийом кортикостероїдів, щоб мінімізувати негативні побічні ефекти терапії [101].

Зміна ступеню активності запального процесу – важливий показник, за яким оцінюється неефективність або ефективність терапії увеїту [99]. На сьогоднішній день для оцінки ступеню активності увеїтів використовується класифікація SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) та NIH (National Institutes of Health). Але оцінка ступеня тяжкості в великій мірі залежить від дослідника і носить виключно суб'єктивний характер [59, 94, 103, 129].

Єдиним доступним на сьогодні об'єктивним методом визначення ступеню і активності запалення при увеїті є лазерна фотометрія, але ряд причин (задні сінехії, катаракта, ступінь мідріазу) можуть вплинути на результати дослідження. Також відсутність консенсусу по «клінічній користі» цієї методики та велика вартість фотометру, обмежують його застосування [5, 84, 87, 106, 163, 83, 174].

Вже давно відомо, що на місцевому рівні, пов'язаному із локусом запалення, визначаються його атрибутивні ознаки – біль, локальне підвищення температури, гіперемія, порушення функції пошкодженого органу, набряк, в основі яких лежать молекулярно-клітинні механізми запалення [40].

Жоден з існуючих на сьогоднішній день методів не має такої широти

діагностичного діапазону, можливості виявлення відразу багатьох груп захворювань, як реєстрація зміни температури [57]. Локальне вимірювання температури в місці протікання патологічного процесу вже знайшло застосування в різноманітних медичних сферах, як і у ветеринарії [28, 38, 89, 7, 10, 24, 25, 31, 43, 100, 137, 138, 131, 55, 125, 96, 88, 21, 39, 154, 56, 65, 107, 137].

Об'єктивна оцінка наявності і ступеня внутрішньоочного запалення за допомогою простих, дешевих і надійних методів залишається метою дослідників протягом багатьох років. З огляду на важливість відтворюваності вимірювань, особливо в клінічних випробуваннях, останнім часом відбувається поступова спроба обмеження суб'єктивної оцінки запалення з переходом і кращим вибором об'єктивних методів оцінки внутрішньоочного запалення. Великий потенціал вирішення цієї проблеми лежить в локальному вимірі температурних реакцій, який вже успішно застосовується в інших областях медицини. Ми вважаємо доцільним перед клінічними дослідженнями по вимірюванню локальної температури при увеїтах, провести експериментальне, яке дасть можливість співставлення температурних даних не тільки з клінічною картиною, а і з морфологічними дослідженнями (які відобразять дійсний стан внутрішньоочного запалення).

Тому невирішеність та актуальність цих питань показали необхідність подальшого, більш глибокого та всебічного вивчення цієї проблеми, що і визначило мету та завдання нашої роботи.

Мета дослідження

Мета роботи: підвищити ефективність діагностики ступеню активності запального процесу при неінфекційному передньому і середньому увеїті в експерименті шляхом визначення температурних змін поверхні ока в проекції циліарного тіла.

Завдання дослідження:

1. Вивчити показники температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів в нормі.
2. Дослідити зміни температури поверхні ока в проекції циліарного тіла

при неінфекційному передньому і середньому увеїті в експерименті на кроликах.

3. Визначити у кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом зв'язок змін температури поверхні ока в проекції циліарного тіла з клінічними проявами увеїту.

4. Вивчити гістоморфологічний стан ока кролика з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом після зникнення клінічних ознак активного переднього увеїту, але при збереженні підвищеної температури поверхні ока в проекції циліарного тіла.

5. Дослідити гістоморфологічний стан ока кролика з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом при нормалізації температури поверхні ока в проекції циліарного тіла.

Об'єкт дослідження – передній і середній неінфекційний увеїт.

Предмет дослідження – температура поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів в нормі і при модельованому неінфекційному передньому і середньому увеїті, клінічні прояви неінфекційного переднього та середнього увеїту у кроликів, гістоморфологічні зміни структур очей кроликів при модельованому неінфекційному передньому та середньому увеїті.

Методи дослідження: термометрія за допомогою багатоканального термоелектричного пристрою з комп'ютерним програмним забезпеченням для реєстрації та візуалізації температури ока, яка дозволяє проводити вимірювання в режимі реального часу з високою точністю (в діапазоні температур з -10°C по $+120^{\circ}\text{C}$ з похибкою вимірювання $\pm 0.05^{\circ}\text{C}$), біомікроскопія за допомогою щілинної лампи, офтальмоскопія за допомогою щілинної лампи і безконтактної лінзи 90D, гістоморфологічні дослідження очей тварин з використанням оглядового фарбування препаратів, кольорове фотографування переднього відділу ока, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів

1. Доповнено наукові знання щодо температури ока кролика. Температура поверхні правого і лівого ока в проекції циліарного тіла у кролика при

відсутності патологічних змін значимо не відрізняється, а середні показники температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів складають $34,1^{\circ}\text{C}$ ($\text{SD}=1,4$).

2. Вперше встановлено, що на першу добу розвитку модельованого неінфекційного переднього та середнього увеїту у кроликів відмічається підвищення температури в проекції циліарного тіла як на хворих очах до $35,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$), так і на парних здорових очах до $35,0^{\circ}\text{C}$ ($p=0,05$) відносно інтактних, яке не супроводжується будь-якими гістоморфологічними патологічними змінами парного ока і носить функціональний характер, а на п'яту добу з'являється значуща різниця температури поверхні хворих очей $36,0^{\circ}\text{C}$ з парними $34,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,04$).

3. Доповнено наукові знання щодо кореляції температури поверхні ока в проекції циліарного тіла кроликів при модельованому передньому та середньому увеїті з клінічною картиною. Між температурою поверхні хворого ока та кожною клінічною ознакою запалення (окрім гіпопіону) встановлено наявність значимого ($p<0,05$) зв'язку. Різниця температур між хворими та інтактними очами кореляційно пов'язана зі зваженою сумою балів клінічної оцінки ступеня активності експериментального увеїту. На першу добу розвитку увеїту встановлено сильний кореляційний зв'язок ($r=0,73$; $p=0,008$), а у наступні дні він слабшає і з 8 дня вже стає незначущим ($r=0,4$; $p=0,19$).

4. Розширено наукові знання щодо гістоморфологічного стану ока кролика з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом залежно від температури очної поверхні в проекції циліарного тіла. При клінічному зникненні ознак активного переднього увеїту на тлі збереження підвищеної температури поверхні ока, визначаються ознаки активного середнього увеїту, причому циліарне тіло знаходиться в ексудативно-еміграційній фазі запалення, а нормалізація температури поверхні ока в проекції циліарного тіла відбувається в фазу проліферації та завершення запального процесу.

Особистий внесок здобувача

Спільно з науковим керівником к.мед.н. Дороховою О.Е. визначено мету,

завдання і методологію роботи. Особисто автор провів аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми дослідження, що дало можливість розробити план виконання дисертаційної роботи. Провів аналіз отриманих даних, науково обґрунтував та інтерпретував результати, підготував їх до публікації. Автор спільно з к.мед.н. Задорожним О.С. проводив вимірювання температури очної поверхні в проекції циліарного тіла у кроликів в нормі, та самостійно проводив вимірювання температури очної поверхні в проекції циліарного тіла у кроликів при неінфекційному передньому і середньому увеїті. Спільно з д.м.н. Зборовською О.В. моделював на кроликах неінфекційний передній та середній увеїт, а також проводив їх огляд. Гістоморфологічні дослідження проведені на базі лабораторії патоморфології та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» за консультативної допомоги д.мед.н. проф. Е.В. Мальцева. У наукових роботах, опублікованих за темою дисертації в співавторстві, провідна роль в постановці завдань дослідження, аналізі результатів і можливості їх застосування належить автору даної роботи.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації повідомлені, розглянуті і обговорені на четвертій всеукраїнській науково-практичній конференції «Теорія та практика сучасної морфології» в м. Дніпро в 2020 році, на науково-практичній конференції «Лютневі зустрічі з офтальмології» в м. Одеса в 2021 році, на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології» в м. Київ в 2021 році.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 137 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 8 таблицями та 62 рисунками, складається з вступу, 4 розділів власних досліджень, висновків. Список використаних джерел містить 178 найменувань та викладений на 20 сторінках.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження, представлені в дисертаційній роботі, проведені в ДУ «Інституті очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» та є фрагментом науково-дослідної роботи: «Вивчити ефективність нейропротекторної дії піримідинових нуклеотидів на гангліозні клітини сітківки і аксони зорового нерва у хворих на ендогенний передній увеїт» № держреєстрації - 0119U101224 (2019-2021рр.), в якій автор був співвиконавцем.

Практичне значення отриманих результатів

1. Обґрунтовано застосування простої та доступної методики контактного вимірювання температури очної поверхні в проекції циліарного тіла при передньому і середньому увеїті на кроликах, придатної для об'єктивного визначення активності цього патологічного процесу.

2. Контроль температури поверхні ока в проекції циліарного тіла при моделюванні неінфекційного переднього та середнього увеїту на кроликах може використовуватись для визначення фази запального процесу при проведенні досліджень на даній моделі.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОБ'ЄКТИВНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЮ АКТИВНОСТІ УВЕЇТІВ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ВИМІРЮВАНЬ ЛОКАЛЬНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасне уявлення про об'єктивне визначення ступеню активності увеїтів

Щонайменше 150 захворювань пов'язані з внутрішньоочним запаленням. Увеїт являє собою складне, потенційно загрозливе зору внутрішньоочне запальне захворювання, викликане різними етіологічними факторами [6, 59, 60, 63, 150, 171]. Захворюваність увеїтами варіює від 17 до 24 на 100000 населення, а поширеність за даними різних авторів складає від 38 до 204 випадків на 100000 населення, тобто відповідає ознакам класифікації рідкісних (орфанних) хвороб [27]. Увеїт є причиною громадянської сліпоти приблизно в 5-20% випадків. І, не дивлячись на те, що увеїти відносяться до орфанних захворювань, вони займають 4 місце серед причин інвалідності по зору в країнах, що розвиваються [126, 157, 60, 44, 158]. Увеїт поширений переважно серед молодих людей, середній вік пацієнтів з увеїтами становить менше 40 років [72, 143, 157, 44]. Оскільки увеїти відносяться до рідкісних захворювань, найчастіше вони можуть бути «пропущені», а їхня можлива асоціація з системними проявами все ще недостатньо вивчена. Звернення пацієнта з увеїтом до фахівця з увеїтів досить часто відбувається з запізненням, через недостатню вивченість цієї патології [134, 117]. Такі затримки в своєчасній діагностиці та направлення до фахівця збільшують ризик незворотних змін очних структур [158].

Деякі увеїти викликані інфекційними агентами, інші можуть бути аутоімунного характеру [142, 18, 63]. Від 47 до 75% випадків можливо

встановити етіологію увеїту, при цьому майже половина увеїтів залишається нез'ясованої етіології [178, 167]. Увеїти, які не асоційовані з певним інфекційним агентом або системної патологією, класифікуються як ідіопатичні. Більшість випадків ідіопатичних увеїтов випадає на середні увеїти – 75,5% за даними [60].

Встановити в короткі терміни, чи є увеїт інфекційним або неінфекційним, вкрай важливо, тому що від цього залежить вибір терапії. Є стани, які в першу чергу вимагають імуносупресивної і імуномодуючої терапії: хвороба Бехчета, синдром Фогта-Каянагі-Харада, ретинопатія, постріл дробом, симпатична офтальмія, ювенільний ідіопатичний артрит [60, 165, 108, 120, 50].

Маловивченим і важливим є питання про строки припинення протизапальної терапії увеїтів. Терміни істинного і клінічного одужання можуть не збігатися. А присутність млявоперебігаючого іридоцикліту, що в більшості випадків не лікується через відсутність чітких діагностичних критеріїв його наявності, може призводити до загибелі ока [6, 169]. Ступінь активності увеїту - це первинне показання до проведення терапії, а зміна ступеню активності - важлива ознака, за якою оцінюється неефективність терапії або її ефективність [99, 119].

Міжнародна дослідницька група по увеїтам (IUSG) у 1987 році запропонувала критерії, що ґрунтуються на анатомічній локалізації увеїту. Робоча група по стандартизації номенклатури увеїтів (SUN) в 2004 році проаналізувала запропоновані критерії, знайшла їх корисними і додала критерії перебігу, тривалості та початку увеїтів. Також ця робоча група запропонувала корисну градацію опалесценції передньої камери при увітах та кількості клітинних елементів [59, 94].

На сьогоднішній день саме ця класифікація застосовується у більшості досліджень. Різноманітні клінічні індикатори можуть давати підказку щодо визначення тяжкості захворювання перебігу і можливої етіології. На жаль, велика кількість показників, таких, як синехії, гіпотонія, васкуляризація кута передньої камери, ексудат в склоподібному тілі, гетерохромія райдужки,

відшарування циліарного тіла взагалі в цій класифікації не враховуються [129]. І, що головне, класифікація SUN і її методики визначення виявлення запального процесу в водянистій волозі і оцінка ступеню тяжкості носять виключно суб'єктивний характер та в великій мірі залежать від дослідника. При порівнянні результатів біомікроскопії двох офтальмологів в 35,1% випадків були встановлені невідповідності між оціненими ними результатами ступеню опалесценції [162, 103].

Єдиним об'єктивним методом визначення ступеню запалення та його активності є лазерна фотометрія, принцип роботи якої полягає у вимірюванні рівня білка і клітин в передній камері ока, що дозволяє встановити запальний процес навіть на доклінічному рівні [5, 84, 87, 163, 106]. Лазерна фотометрія використовується для діагностики не тільки передніх, а й задніх і середніх увертів, а також для динамічного спостереження [168, 90]. Ряд дослідників гадають, що порушення гемато-офтальмічного бар'єру, відповідного за підвищення білку в передній камері, може бути довготривалим, або навіть перманентним. Тому підвищення опалесценції – може бути проявом перенесеного раніше запалення, та його не слід розглядати як маркер активного запалення [170, 85, 104]. Ряд причин, в тому числі і ступінь мідріазу, впливає на результати лазерної фотометрії. Збільшення розсіювання через поганий мідріаз при сінехіях або при катаракті може давати підвищення показників фотометрії [83, 106]. Таким чином, суперечлива ситуація щодо консенсусу з «клінічної користі» фотометрії при увеїтах, а також його велика вартість обмежують його рутинне застосування в клінічній практиці [174, 71].

Як альтернатива об'єктивного виміру помутнінь склоподібного тіла і флеру передньої камери запропоновано застосування оптичної когерентної томографії [93, 46, 146, 97, 98, 177].

Ураження органу при запальних захворюваннях залежить від кількості і типу запалення (пропорційно до загальної тривалості запалення). При призначенні імуносупресантів, як системних так і місцевих, свідоме рішення про «кількість» імуносупресії та тривалість терапії буде засновано на оцінці

запалення [74]. Таким чином, кількісна оцінка запалення, за своєю суттю, направляє клініциста в прийнятті рішення про лікувальну стратегію та тривалість лікування [129].

1.2. Застосування вимірювань локальної температури в медицині

Як давно відомо, саме на місцевому рівні, що асоційований з вогнищем запалення, виявляються його атрибутні ознаки – гіперемія, локальне підвищення температури, набряк, біль, порушення функції пошкодженого органу, в основі яких лежать молекулярно-клітинні механізми запалення [40, 76]. Температура є важливим параметром тканинного метаболізму [148]. Жоден з існуючих на сьогоднішній день методів не має такої широти діагностичного діапазону, можливості виявлення відразу багатьох груп захворювань, як реєстрація зміни температури [57]. Фіксація змін температури відноситься до категорії досліджень, які розширюють можливості аналізу біологічних процесів, що відбуваються в органах і тканинах організму. Теплова енергія постійно виробляється в організмі і залежить від інтенсивності метаболічних і запальних процесів, стану кровообігу [73]. Фіксація локальної зміни температури дозволяє уточнити локалізацію функціональних змін, активність процесу і його поширеність, характер змін – запалення, злоякісність, порушення кровообігу [127]. Фіксація локальної температури допомагає виявити співвідношення між виразністю клінічних проявів захворювання і поверхневою температурою, що дозволяє діагностувати захворювання в доклінічній стадії [19]. Багато патологічних процесів змінюють нормальний розподіл температури на поверхні тіла, причому в багатьох випадках зміни температури випереджають інші клінічні прояви, що дуже важливо для ранньої діагностики та своєчасного лікування [42]. На відміну від більшості застосовуваних в сучасній медицині методів обстеження, реєстрація температури відповідає критеріям діагностичних методів, які можуть застосовуватися для цілей профілактичного обстеження [32, 34].

Вимірювання температури локально в місці протікання патологічного процесу вже знайшло широке застосування в різних медичних спеціальностях, таких як неврологія, вертебрологія, ортопедія, онкологія, флебологія, гастроентерологія, ендокринологія, спортивна медицина, травматологія, кардіохірургія, оториноларингологія, стоматологія та в інших областях, а також у ветеринарії [7, 10, 21, 24, 25, 28, 31, 32, 36, 38, 43, 55, 56, 65, 88, 89, 96, 100, 107, 125, 131, 137, 138, 154].

1.3. Застосування вимірювань локальної температури в офтальмології

Зростаюче в офтальмології захоплення виміром локальної температури в першу чергу пов'язано з отриманою цим шляхом інформацією, яка може відображати фізичний, а також фізіологічний стан ока [114, 135; 173].

В офтальмології в останніх роботах робиться акцент на інфрачервону термографію [115, 121]. Одним із сучасних методів реєстрації температури обстежуваної області є інфрачервона термографія [159]. Інфрачервона термографія – це неінвазивний метод вимірювання температури, здатний відображати розподіл температур поверхні в реальному часі [111; 159]. Ankush Kawali вважає, що дистанційна термографія «недовикористаний» діагностичний інструмент для диференціальної діагностики запальної патології від незапальної [51].

В офтальмології активно вивчається застосування термографії та термометрії при синдромі сухого ока. Встановлено зниження температури рогівки при синдромі сухого ока і кореляцію суб'єктивних відчуттів дискомфорту з температурою, запропоновано використання швидкості охолодження температури рогівки як непрямий метод оцінки випаровування сльози. Показані можливості як статичних, так і динамічних вимірювань температури очної поверхні при синдромі сухого ока [166, 52, 109, 161, 149, 122].

У декількох роботах було встановлено, що зниження кровообігу ока в разі стенозу негативно корелювало з температурою очної поверхні [92, 123]

За допомогою термографії було встановлено зниження температури очної поверхні на оці з постгерпетичною невралгією [62, 164].

Також запропоновано використання вимірювання температури очної поверхні для оцінки ефективності протиалергічних крапель. Автори визначили значну кореляцію температури поверхні кон'юнктиви з важкістю кон'юнктивально-алергічної реакції, і вони вважають, що вимір температури очної поверхні може бути використано для об'єктивної оцінки ефективності місцевих протиалергічних крапель [175].

В експерименті на кроликах було показано, що температура очної поверхні є індикатором стадій загоєння ран рогівки, і корелює з запальною відповіддю [69, 128].

Вивчення зміни температури поверхні ока являє потенційний інтерес в якості скринінгового методу у пацієнтів з глаукомою [130, 81]. Крім того, була виявлена кореляція внутрішньоочного тиску з температурою рогівки після закривання очей [77]

У пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією було встановлено зниження температури очної поверхні [153].

За допомогою інфрачервоної термографії були отримані неоднозначні дані про те, що видалення катаракти та імплантація інтраокулярної лінзи, мабуть, викликають невелике підвищення температури поверхні ока [152].

Також дистанційна термометрія запропонована для диференціювання доброякісних і злоякісних епібульбарних новоутворень [30].

Є ряд робіт, в яких продемонстровано діагностичні можливості локальних температурних реакцій при запальних процесах органу зору. Одна з перших спроб вимірювання температури очної поверхні при увеїтах була зроблена ще в 1968 р за допомогою болометра у пацієнтів з увеїтами. Було встановлено підвищення температури рогівки в порівнянні з парним здоровим оком, а також автор зазначав кореляцію між клінічною тяжкістю запалення і

ступенем підвищення температури у 4 пацієнтів в пілотному дослідженні. У більш детальній роботі по дослідженню температури очної поверхні при увеїтах цей же автор визначав крім температури рогівки, температуру чола і нижньої повіки. Було встановлено, що гострий монолатеральний передній увеїт викликає підвищення температури рогівки і периорбітальної шкіри на стороні хворого ока. Крім того, автор зазначав лінійну залежність між максимальною температурою рогівки і тривалістю наявності циліарної ін'єкції [112, 113].

В роботі Matthias K.J. зі співавт. за допомогою інфрачервоної термографії встановили об'єктивне підвищення температури очної поверхні на 12 очах з бактеріальними виразками рогівки (середня температура склала в групі з кератитом $35,6 \pm 0,9$, в контрольній групі $34,8 \pm 0,8$) [116].

У своїй роботі Єременко А.І. розробив метод диференціальної діагностики невритів зорового нерва запального генезу з судинними оптичними нейропатіями за допомогою термографії [20].

В іншій роботі по оцінці дистанційної термографії при увеїтах у дітей автори встановили, що середня температура в центрі рогівки в гострій фазі істотно вища, ніж в період ремісії при всіх формах увеїту, а ступінь гіпертермії максимальна при панувеїтах і достовірно відрізняється від цього ж показника при передніх увеїтах [39].

Бакбардіна Л.М. розробила термометричний метод, що дозволяє виявляти мляві і приховані форми очного запалення, проводити диференційну діагностику з дистрофічними процесами [6].

Також була проведена робота по вивченню методом жидкокристаличної термографії особливостей розподілу температурних полів шкіри орбітальних областей при односторонніх ендогенних увеїтах різної локалізації [35].

У своїй роботі Антончик С. Л. досліджувала як нормальні термотопографічні показники органу зору в залежності від статі і віку, так і при деяких патологічних станах (у тому числі – увеїтах) за допомогою медичного термометра. Було встановлено підвищення температурних показників лімбу при запальних процесах в райдужці і циліарному тілі [4].

Катаргіна Л.А. в результаті дослідження термографії при педіатричних увеїтах робить висновок, що методика дозволяє поліпшити діагностику у маленьких дітей та дає можливість отримання об'єктивних критеріїв ступеню активності і поширеності увеїту, особливо для динамічного спостереження і контролю за лікуванням, в тому числі при наявності помутніння середовищ при відсутності зовнішніх ознак активності [26].

Дистанційна термографія запропонована для прогнозування ризику розвитку запальної реакції як на травмованому, так і у парному оці [41].

В іншій роботі температурні вимірювання очної поверхні і прилеглих м'яких тканин проводилися за допомогою інфрачервоної термографії для прогнозу ефективності пульс терапії метилпреднізолоном при офтальмопатії Грейвса. Автори встановили, що температура ока є об'єктивним індикатором активності запалення при офтальмопатії Грейвса, а поєднання шкали клінічної активності з даними термографії може призвести до кращого прогнозування результату лікування ніж тільки клінічна оцінка [147].

Є кілька робіт по застосуванню інфрачервоної термографії у ветеринарній офтальмології. Було встановлено зниження температури рогівки у собак з нитчатим кератокон'юнктивітом в порівнянні зі здоровими собаками [58]. У пілотному дослідженні на невеликій кількості коней з увеїтом (5 очей) автори не встановили статистично значущої зміни температури рогівки хворого увеїтом ока в порівнянні зі здоровим, проте зазначали тенденції до підвищення температури [144].

Само по собі зрозуміло, що детальне дослідження температури очної поверхні важливо не тільки для вдосконалення методів діагностики, але і для потенційної розробки терапії.

Дослідження останніх років перетворили температуру та її контроль в новий терапевтичний метод лікування різноманітних захворювань [140]. Середня і легка гіпотермія ($T = 32^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$) може блокувати каскад запальної реакції, запобігаючи пошкодженню бар'єру кров / волога передньої камери, яке призводить до апоптозу, локального набряку і вивільненню протективних

протеїнів. Також гіпотермія плазми може вбивати патогени, що використовується для дезінфекції ран і прискорення загоєння [47, 86, 133]. Проведені дослідження впливу температур іригаційних розчинів під час вітректомії, також встановлено, що вітреоретинальна хірургія викликає зміни і коливання в температурі очей, а також показано, що гіпотермія під час вітректомії надає нейропротекторний ефект [3, 22, 49, 139].

Також зроблені спроби по «контролю запалення» за допомогою температурного впливу. Hiroshi F. зі співавторами використовували спеціальні крижані маски, що накладаються на очі після проведення факоемульсифікації кришталика. Було встановлено, що цей простий метод знижує запальну реакцію після катарактальної хірургії [80].

Некоректно проведена діагностика на ранніх термінах увеїту може призводити до розвитку ускладнень або хронізації запалення. Об'єктивне визначення ступеню активності увеїту та його наявності із застосуванням зручних у використанні, недорогих і надійних методів є метою дослідників протягом багатьох років. Дивлячись на важливість відтворюваності вимірювань, особливо в клінічних дослідженнях, за останні роки відбувається спроба переходу від суб'єктивної оцінки активності увеїту до об'єктивних методик. Чималий потенціал вирішення проблеми об'єктивної діагностики увеїтів ми побачили в локальному вимірюванні температури, яке вже успішно застосовується в інших областях медицини. Саме тому, дослідження температури очної поверхні на моделі увеїту дає можливість оцінити, чи правомірно за допомогою цієї методики об'єктивно визначати ступінь активності увеїту. Вочевидь, що при цьому необхідно в експерименті співставити отримані температурні показники з гістоморфологічним станом ока. Проведення таких досліджень і з'явилося метою нашої роботи. Морфологічні дослідження, які не були раніше висвітлені у інших роботах з дослідження температури при увеїтах, допоможуть точно співставити істинний стан запалення з певними температурними змінами та клінічною картиною, що значно підвищить ефективність діагностики увеїтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

В роботі було проведено дослідження на 59 кроликах (118 очей) породи «Шиншила», вагою від 2,5 до 3 кг, рівного віку. Дослідження проведені на базі віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Перед початком експерименту (за 2 тижні) тварини утримувались на карантині. Кролики перебували на стандартному водному режимі, стандартному раціоні харчування, та стандартних умовах віварію. В приміщенні температура складала від 18 до 25° С.

В дослідженні 42 кролика (84 ока) були інтактними - на них було досліджено нормальні показники температури очної поверхні в проекції плоскої частини циліарного тіла обох очей, а також розраховано референтні значення.

Передній та середній неінфекційний увеїт було модельовано на 17 кроликах (34 ока). Ми розподілили кроликів на 2 серії експерименту: в одній – 7, в іншій – 10 кроликів. Різниця між серіями полягала в частоті вимірювань температури поверхні ока в проекції циліарного тіла. Кожному кролику вимірювання проводились наступним чином: для першої серії - через день або через два дні, для другої серії - через чотири-шість днів.

Дослідження було проведено з виконанням норм біомедичної етики, схвалених Першим Національним конгресом України по біоетиці (2001), а також Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006), а також етичних норм, передбачених міжнародними принципами Європейської конвенції «О захисті хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1985). Дослідження було схвалено біоетичним комітетом ДУ «Інститут очних

хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України».

2.2. Методи дослідження

Термометрія очної поверхні в проекції плоскої частини циліарного тіла.

Вимірювання температури очної поверхні кроликів проводилось за допомогою термоелектричного пристрою, розробленого в рамках договору про співпрацю з ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» в Інституті термоелектрики НАН і МОН України [48]. Розроблений пристрій дозволяє проводити вимірювання (з періодичністю 4 секунди) в діапазоні температур від -10°C до $+120^{\circ}\text{C}$ з похибкою вимірювання $\pm 0,08^{\circ}\text{C}$. Термоелектричний пристрій складається з мікропроцесорного модуля реєстрації температури, термопарних вимірювальних мікрозондів, пристрою для підключення, а також комп'ютера з програмним забезпеченням для візуалізації та реєстрації температурних показників в режимі реального часу. Мікрозондові датчики температури виготовлені на основі термопар L-типу (хромель-копель). Зонд датчика розміщений в корпусі стандартної канюлі з політетрафторетилену діаметром 0,6 мм. Спай термопари приварений до теплоконцентратору з медичної нержавіючої сталі і закріплений на кінці голки канюлі. Стик кабелю і канюлі герметизован медичним силіконовим герметиком, який є хімічно нейтральним і допускає термічну або хімічну стерилізацію виробу (як звичайного медичного інструменту). Пристрій для підключення обладнано мідним теплоконцентратором, в якому розміщений прецизійний датчик температури (платиновий термометр опору). За його допомогою вимірюється температура «холодних»-решт термопар – опорна температура. Мікропроцесорний модуль реєстрації температур виконаний на основі приладу Triton-9004T, який має 8-канальний 24-розрядний аналогово-цифровий перетворювач. Розроблений пристрій дозволяє проводити вимірювання (з періодичністю 4 секунди) в діапазоні температур від 10°C до $+120^{\circ}\text{C}$ з похибкою вимірювання $\pm 0,08^{\circ}\text{C}$ [48] (Рис 2.1).



Рис. 2.1. Зовнішній вигляд термоелектричного пристрою для реєстрації температури і вимірювального зонда з термоелектричним датчиком температури

Всім тваринам через 15 хвилин після епібульбарної анестезії 0,5% розчином проксиметакаїна гідрохлоридом проводилось вимірювання температури поверхні обох очей в проекції плоскої частини циліарного тіла (2-3 мм від лімба) за допомогою прямого контакту наконечника зонда з кон'юнктивою в темпоральному і назальному секторах (Рис 2.2). Реєстрація температури здійснювалась в режимі реального часу через кожні 4 секунди, і виконувалось в кожному відділі не менше трьох вимірів. В той же час здійснювалась реєстрація температури повітря в приміщенні та реєстрація ректальної температури кролика за допомогою звичайної термометрії. В приміщенні було підтримано умови з мінімальною швидкістю руху повітря.



Рис. 2.2. Вимірювання температури очної поверхні в проекції циліарного тіла у кролика

Моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту.

На правих очах 17 кроликів (34 ока) було модельовано неінфекційний передній та середній увеїт. Ліві очі халишались інтактними, далі – парні очі. Для експерименту ми модифікували модель вторинного (рецидивуючого) токсико-алергічного увеїту, розроблену Пеньковим М.А. з співавторами [37].

Ми моделювали неінфекційний передній та середній увеїт таким чином. Попередньо протягом 5 днів з проміжками в 24 години здійснювалась сенсibilізація організму шляхом введення в крайову вену вуха нормальної стерильної кінської сироватки в кількості 1,0 мл. Провокуюча доза нормальної кінської сироватки вводилася інтравітреально в праве око через 10 днів у кількості 0,1 мл. Всі маніпуляції проводились одним і тим самими дослідником. Через добу після введення провокуючої дози розвивався середній та передній увеїт. Для всіх кроликів техніка моделювання увеїту була однаковою. Відмінність нашої моделі полягає у шляху введення провокуючої дози нормальної стерильної кінської сироватки. За Пеньковим М.А. сироватку було введено в передню камеру, а ми вводили сироватку інтравітреально. Оскільки, нам потрібно було моделювати як передній так і середній увеїт, виникла необхідність модифікації існуючої моделі, яка дозволяє отримати тільки передній увеїт.

Перебіг запального процесу контролювався за допомогою термометрії очної поверхні в проекції циліарного тіла, офтальмоскопії, біомікроскопії та оцінки ступеня запальної реакції за розробленою бальною системою критеріїв.

Біомікроскопія проводилась на щілинній лампі ЩЛ-56, а офтальмоскопія на щілинній лампі за допомогою лінзи Volk 90D.

Фотографування переднього відділу ока виконували за допомогою фотокамери «Sony Cybershot DSC-WX350».

Кожної змінної, що характеризує клінічну картину, було присвоєно певну кількість балів (від 0 до 2), в залежності від тяжкості симптому (табл. 2.1). Таким клінічним ознакам, як фібрин в передній камері та неможливість візуалізації скловидного тіла (у зв'язку з увеїтом), при їх наявності, було присвоєно 2 бали – як показникам дуже важкого перебігу увеїту.

Таблиця 2.1

Клінічна оцінка ступеню запального процесу при передньому та середньому неінфекційному увеїті в балах

Клінічна ознака	Бали
-----------------	------

Сльозотеча	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Світлобоязнь	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Ін'єкція	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Набряк рогівки	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Преципітати	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Набряк райдужки	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Розширення судин райдужки	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Клітинна взвісь в передній камері	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Фібрин в передній камері	Так– 2 бали; ні – 0 балів
Гіпопіон	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Свіжі сінехії	Так– 1 бал; ні – 0 балів
Неможливість візуалізації скловидного тіла (у зв'язку із увеїтом)	Так– 2 бали; ні – 0 балів
Неможливість візуалізації очного дна (у зв'язку із увеїтом)	Так– 1 бал; ні – 0 балів

Термін спостереження за кроликами з увеїтом складав від 6 до 57 днів. Було сформовано 2 групи виведення, кролики виводилися з експерименту після попереднього введення тіопенталу натрію в дозі 50 мг/кг шляхом повітряної емболії. В першій (ранній) групі виведення – виведення здійснювалось при офтальмоскопічному зникненні симптомів активного увеїту (строк біля 1-2 тижнів). В цю групу було включено дев'ять кроликів (було відібрано з 17 кроликів з двох серій експерименту). Ми орієнтувались на наступні клінічні ознаки: відсутність сльозотечі та світлобоязні, зникнення преципітатів та ін'єкції, відсутність свіжих сінехій та фібрину в передній камері, відсутність розширення судин райдужки, зникнення набряку райдужки та відсутність клітин у передній камері. В другій (пізній) групі виведення – виведення кроликів виконувалось при умовах нормалізації температури поверхні хворого ока в проекції циліарного тіла відносно парного ока (температурна різниця між

парним і хворим оком не перевищувала $0,2^{\circ}\text{C}$ в послідовні дні вимірювання). В пізню групу було включено 8 кроликів. Згідно з виведенням кроликів з експерименту, проводилось вилучення очей для гістоморфологічних досліджень.

Гістоморфологічні дослідження.

На базі лабораторії патоморфологічних і електронномікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» було виконано всі гістоморфологічні дослідження. Після виведення кроликів, енуклеювані очі фіксувалися в 10% нейтральному формаліні, а потім заливалися в парафін для світлооптичного гістоморфологічного дослідження. Виготовлені зрізи товщиною 5 мкм забарвлювалися гематоксилін-еозином. Мікрофотографування препаратів проводилось на мікроскопі «Laboval 4, Carl Zeiss, Jena» на цифрову фотокамеру «Canon PowerShot A480» при зазначених в рисунках підписах збільшення.

2.3. Статистичний аналіз

Створення первинної бази даних, її статистична обробка, побудова графіків і діаграм здійснювалися за допомогою пакетів прикладних програм StatSoft © Statistica® 8.0.

Показники, що вимірюються кількісно (температура поверхні ока в проекції циліарного тіла, температура тіла та температура приміщення), вносилися в базу даних у вигляді кількісних показників. Клінічна інформація заносилась в базу даних у вигляді номінальних або бінарних змінних.

Для оцінки кількісних показників проводились побудова гістограм, розрахунок середнього арифметичного значення (M) і середньоквадратичного відхилення (SD). Критерій Колмогорова-Смирнова застосовувався для перевірки розподілення на нормальність. Крім того ми застосовували критерії Ньюмана-Кейлса для різновеликих груп та дисперсійний аналіз. Для виявлення

кореляції клінічних ознак з температурою очної поверхні в проекції циліарного тіла ми визначали коефіцієнт кореляції Спірмана та Пірсона за допомогою кореляційних матриць.

У всіх процедурах статистичного аналізу критичний рівень значущості "p" приймався рівним 0,05.

Статистичний аналіз і побудова графіків виконані в програмі StatSoft © Statistica® 8.0. та Microsoft ® Office Excel ® 2007.

РОЗДІЛ 3

Результати власних досліджень

3.1. Характеристика температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів в нормі

Першим етапом роботи ми виміряли температуру поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів в нормі та розраховали референтні показники. Також на цьому етапі роботи, ми дослідили особливості теплообміну поверхні ока у кроликів та оцінили можливість створення моделі монолатеральних очних патологічних процесів, об'єктивним маркером яких будуть зміни локальної температури в проекції циліарного тіла [11, 16].

Температура повітря в приміщенні під час проведених вимірювань склала від 18 до 23 ° С. Температура тіла інтактних кроликів характеризується нормальним розподілом (K-S d = 0,08, $p > 0.2$) (рис. 3.1) [11, 16].

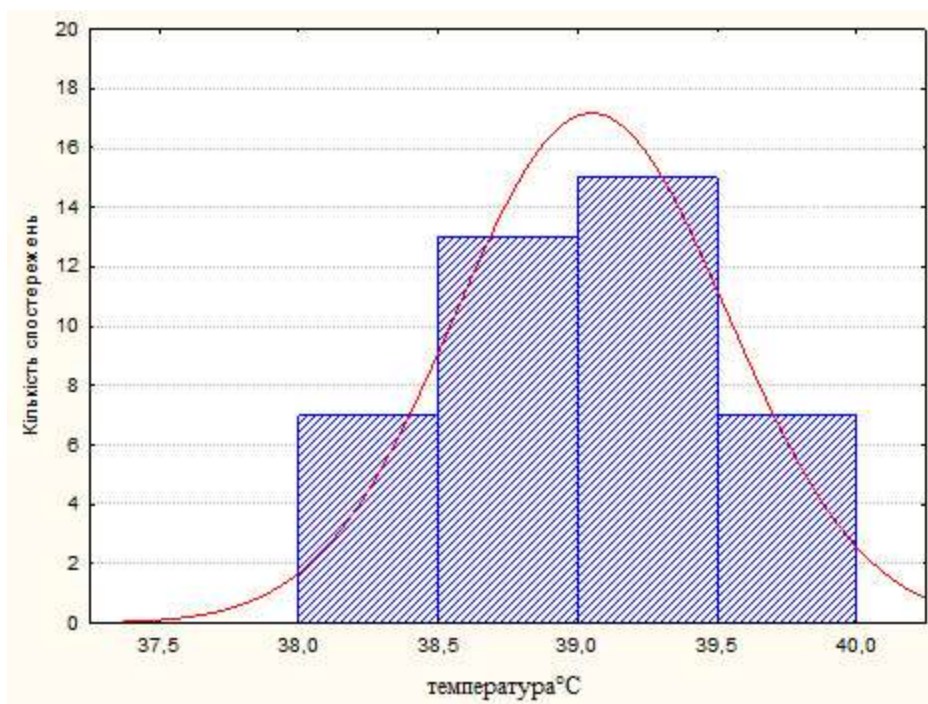


Рис. 3.1. Гістограма розподілу температури тіла інтактних кроликів

В результаті проведених вимірювань і розрахунків були отримані наступні температурні значення назальних і темпоральних секторів поверхні ока в проекції циліарного тіла. Середнє для назального сектора склало $34,13^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,45$), а для темпорального – $34,09^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,48$). Так як середнє температур назального та темпорального секторів статистично не відрізняється ($p=0,57$), то, для зручності майбутніх розрахунків ми враховували усереднену температуру темпорального і назального відділів поверхні ока в проекції циліарного тіла (далі для спрощення – температура поверхні ока в проекції циліарного тіла) [11, 16].

Дані вимірювання температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів, також як і дані температури тіла, характеризуються нормальним розподілом ($K-S\ d = 0,09$, $p>0.2$) (рис. 3.2). Середня температура тіла кроликів склала $39,05^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,49$) [11, 16].

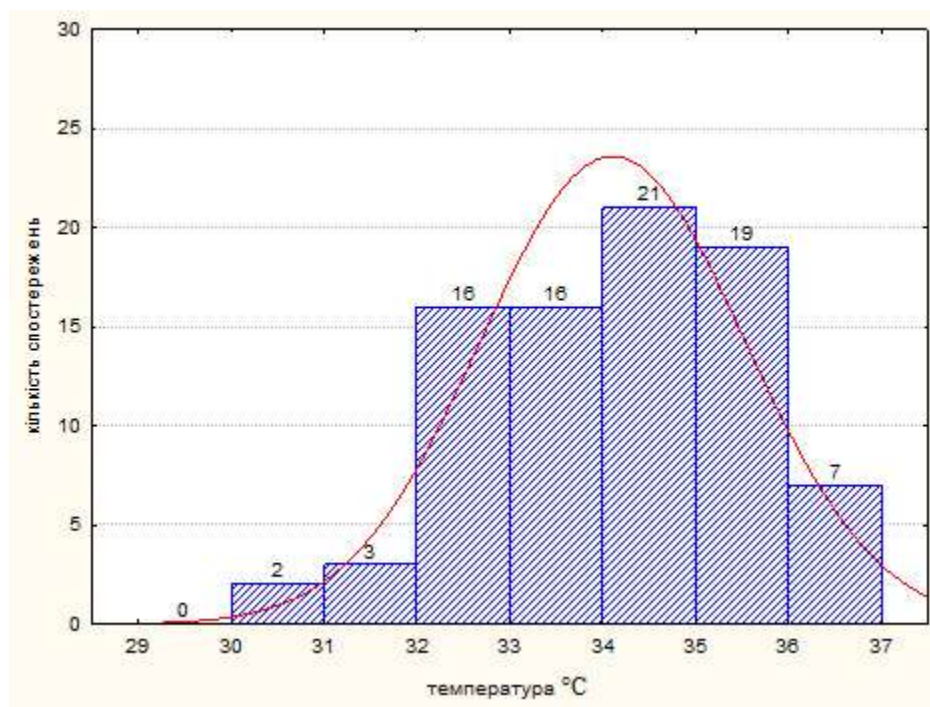


Рис. 3.2. Гістограма розподілу температури поверхні ока в проекції циліарного тіла інтактних кроликів

В результаті аналізу проведених вимірювань ми отримали наступні характеристики температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів. Розкид усередненої температури інтактних очей склав від

30,55 ° C до 36,35 ° C, при середньому 34,11 ° C (SD=1,42) (табл. 3.1) [11, 16].

Таблиця 3.1.

Показники температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у
інтактних кроликів

Показник	Кількіс ть Очей (N)	Середнє значення (M)	Медіана (Me)	Мінімум (Min)	Максимум (Max)	Середньоквад ратичне відхилення (SD)
температу ра поверхні ока в проекції циліарного тіла	84	34,1° C	34,4° C	30,6° C	36,4° C	1,4

При вивченні кореляції температур приміщення з температурою тіла був встановлений слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,30$ $p=0,05$). Між температурою приміщення і температурою поверхні ока в проекції циліарного тіла існує дуже слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,02$), проте статистично він недостовірний ($p=0,9$). Подібна ситуація дуже слабого статистично недостовірного негативного кореляційного зв'язку була і в разі з температурою поверхні ока в проекції циліарного тіла і температурою тіла ($r=-0,04$, $p=0,82$). При цьому коефіцієнт кореляції між темпоральними і назальними ділянками поверхні ока в проекції циліарного тіла має високу, статистично значиму кореляцію ($r=0,895$, $p=0,0001$) [11, 16].

Так як, на наш погляд, дещо дивним виглядає дуже слабка, статистично незначуща кореляція температури приміщення, температури тіла і температури поверхні ока в проекції циліарного тіла, ми додатково перевірили, чи відрізняються середні температури тіла і температури поверхні ока в залежності від температури приміщення. Для цього ми поділили температури приміщення на категорії: перша категорія – нижче 20° C, друга категорія – вище 20° C. Для температури тіла: при температурі приміщення нижче 20° C середнє склало 38,97° C, а при температурі приміщення вище 20° C середнє склало 39,17° C, різниця статистично незначуща ($p=0,19$). Для температури

поверхні ока в проекції циліарного тіла: при температурі приміщення нижче 20°C середнє склало $34,3^{\circ}\text{C}$, а при температурі приміщення вище 20°C середнє склало $33,69^{\circ}\text{C}$, що також статистично незначуще ($p=0,17$) [11, 16].

Температура поверхні ока в проекції циліарного тіла була статистично значимо нижче на 5°C ніж температура тіла ($p=0,0001$) (рис. 3.3) [11, 16].

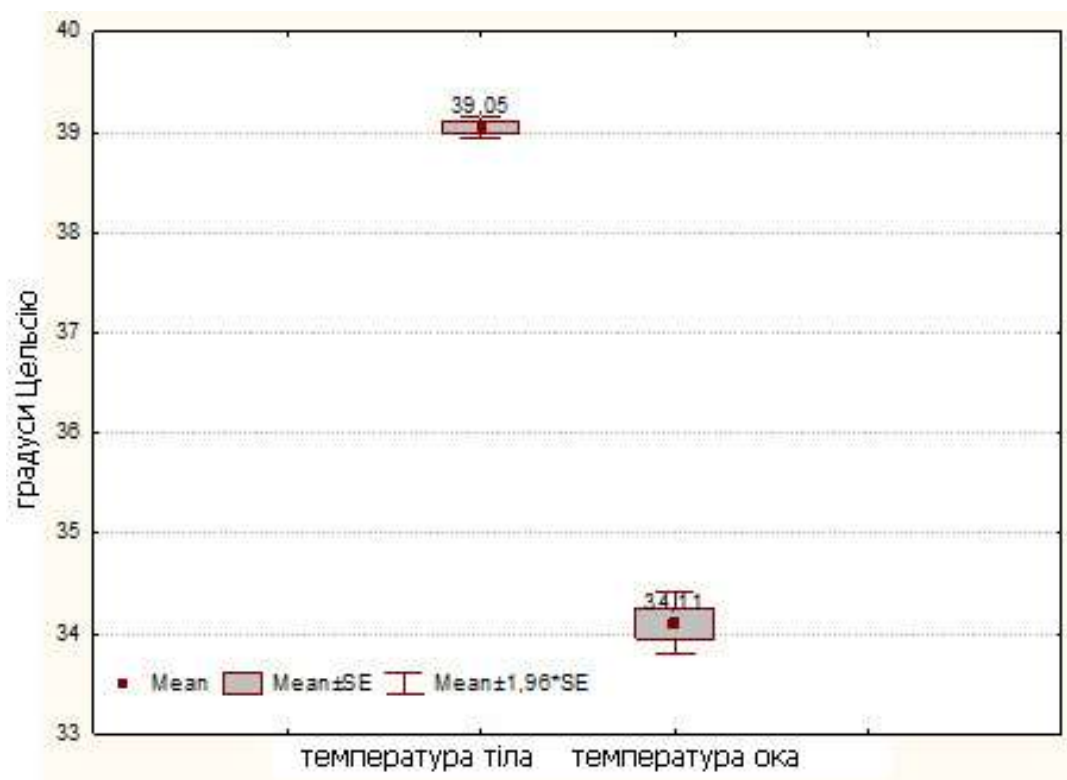


Рис. 3.3. Характеристика температури тіла і температури поверхні ока інтактних кроликів в проекції циліарного тіла

Середні показники температури поверхні ока правого ока склали $34,05^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,43$), а лівого – $34,16^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,43$). Різниця між середніми правого і лівого ока склала $0,11^{\circ}\text{C}$, що проте статистично незначуще $p=0,27$ (рис. 3.4). Таким чином температуру обох очей можна усереднити [11, 16].

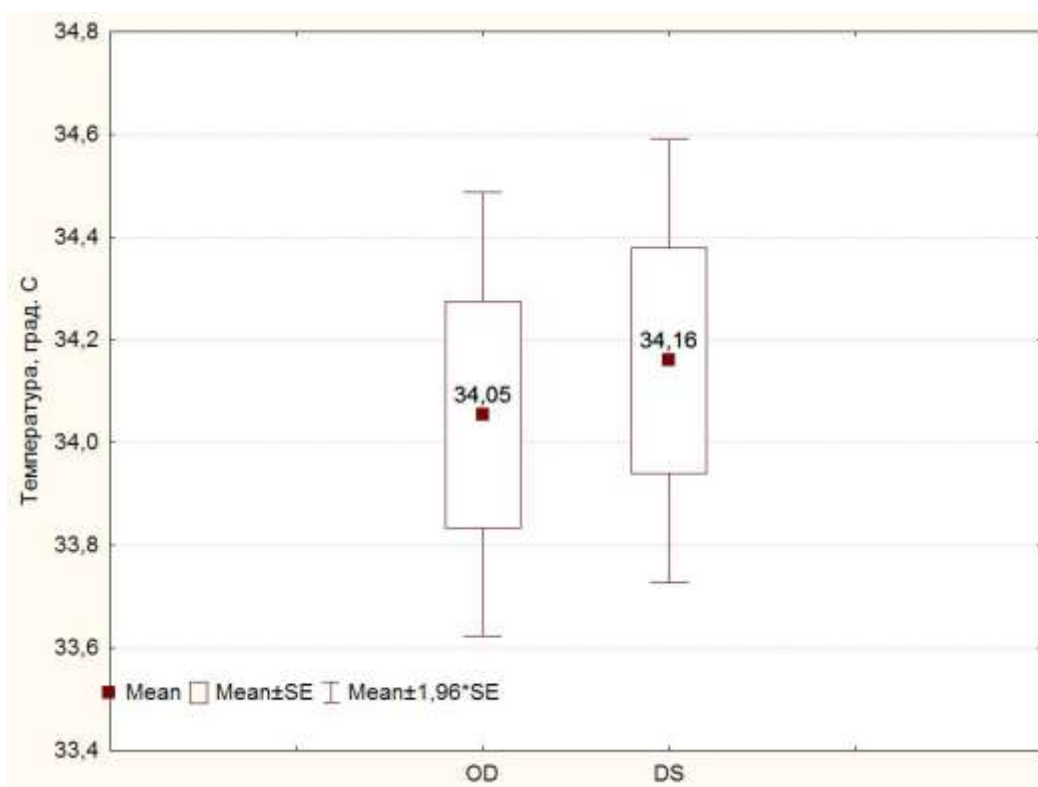


Рис. 3.4. Температура поверхні ока інтактних кроликів в проекції циліарного тіла для правих та лівих очей

Таким чином, ми встановили, що температура поверхні правого і лівого ока в проекції циліарного тіла у кролика при відсутності патологічних змін значимо не відрізняється. Середні показники температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів склали $34,1^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,4$). Температурі поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів притаманна певна автономна терморегуляція і відносна стабільність при малих коливаннях температури оточуючого середовища. Особливості теплообміну поверхні ока у кроликів дають можливість створення моделі монолатеральних очних патологічних процесів, об'єктивним маркером яких будуть зміни локальної температури в проекції циліарного тіла [11, 16].

3.2. Динаміка температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на ранніх строках моделювання неінфекційного увеїту у кроликів

Наступним етапом ми перейшли до дослідження температури поверхні

ока в проекції циліарного тіла на кроликах з модельованим переднім та середнім увеїтом за розробленою нами моделлю увеїту. Через добу після інтравітреального введення провокуючої дози стерильної нормальної кінської сироватки на правих очах кроликів розвинувся передній та середній увеїт (рис. 3.5) [12, 16].



Рис. 3.5. Фото ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом через добу після інтравітреального введення провокуючої дози стерильної нормальної кінської сироватки

Температура приміщення, в якому спостерігались тварини з модельованим увеїтом $20,5^{\circ}\text{C}$ (1,4), значуще не відрізнялась ($p>0,05$) від температури приміщення, в якому проводилися вимірювання у інтактних кроликів $20,1^{\circ}\text{C}$ (2,02) [12, 16].

Було зафіксовано слабкий значущий кореляційний зв'язок температури поверхні ока в проекції циліарного тіла очей експериментальних кроликів з температурою приміщення ($r=0,27$; $p=0,0001$) і температурою тіла ($r=0,15$;

$p=0,04$). Температура тіла слабо корелювала з температурою приміщення ($r=0,37$; $p=0,0001$) [12, 16].

При порівнянні температури поверхні ока в проекції циліарного тіла інтактних очей інтактних кроликів і здорових парних очей експериментальних кроликів, за весь термін дослідження статистично значущої різниці відмічено не було ($p=0,104$), хоча температура парних очей була трохи вищою, середнє склало $34,4^{\circ}\text{C}$ (1,1) проти $34,1^{\circ}\text{C}$ (1,4) інтактних очей [12, 16].

Через добу після інтравітреального введення провокуючої дози сироватки, коли розвинулася клінічна картина переднього і середнього увеїту, температура поверхні хворого ока в проекції циліарного тіла склала $35,7^{\circ}\text{C}$ (1,1), а парного $35,0^{\circ}\text{C}$ (0,9), однак різниця між ними не значуща ($p=0,12$). При цьому температура хворого ока і інтактного статистично розрізнялася ($p=0,002$), також як і парного з інтактним ($p=0,05$) (рис. 3.6). Це свідчить про підвищення температури як на хворому, так і на парному оці [12, 16].

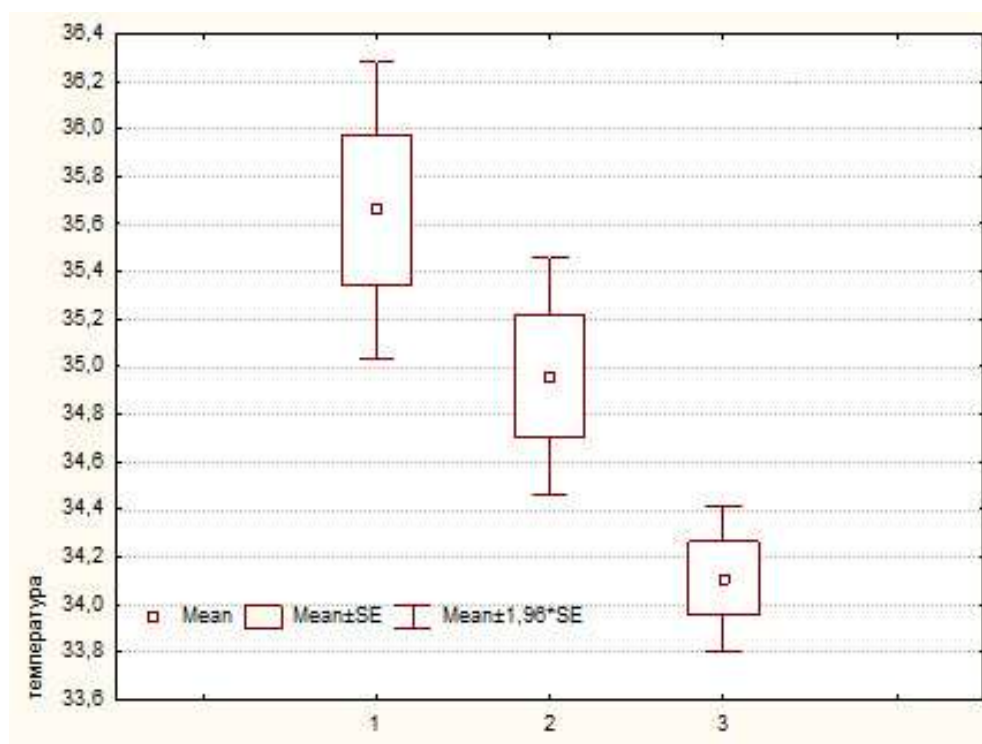


Рис. 3.6. Температура поверхні ока в проекції циліарного тіла хворого, парного і інтактних очей на першу добу. 1 - хворі очі, 2 - парні очі, 3 - інтактні очі

На третю добу температура поверхні хворого ока в проекції циліарного тіла склала $36,0^{\circ}\text{C}$ (0,7), а парного $34,9^{\circ}\text{C}$ (0,5), однак різниця також статистично не була значуща ($p=0,09$). При цьому температура хворого ока і інтактного статистично розрізнялася ($p=0,008$), а відмінність парного з інтактним не була значущою ($p=0,17$), що може вказувати на тенденцію зниження температури парного ока (рис. 3.7) [12, 16].

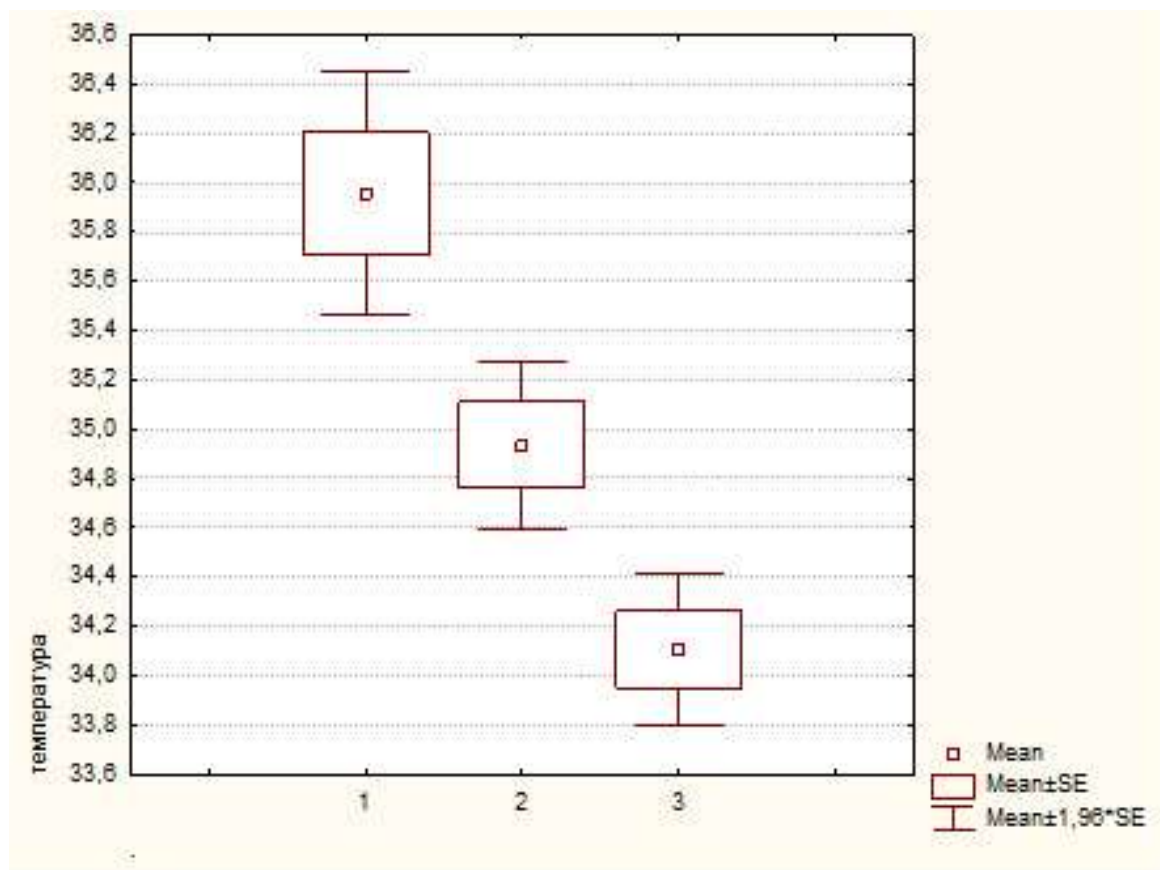


Рис. 3.7. Температура поверхні ока в проекції циліарного тіла хворого, парного і інтактних очей на третю добу. 1 - хворі очі, 2 - парні очі, 3 - інтактні очі

На п'яту добу з'явилася значуща різниця температури поверхні хворого ока $36,0^{\circ}\text{C}$ (0,7) з парним $34,7^{\circ}\text{C}$ (0,5), ($p=0,04$). Зберігалася статистично значуща різниця між температурою хворого і інтактного очей ($p=0,008$). Різниця парного з інтактним оком зменшилася, в порівнянні з третім днем, і була статистично незначуща ($p=0,3$), що свідчить про продовження тенденції на зниження температури парного ока (рис. 3.8) [12, 16].

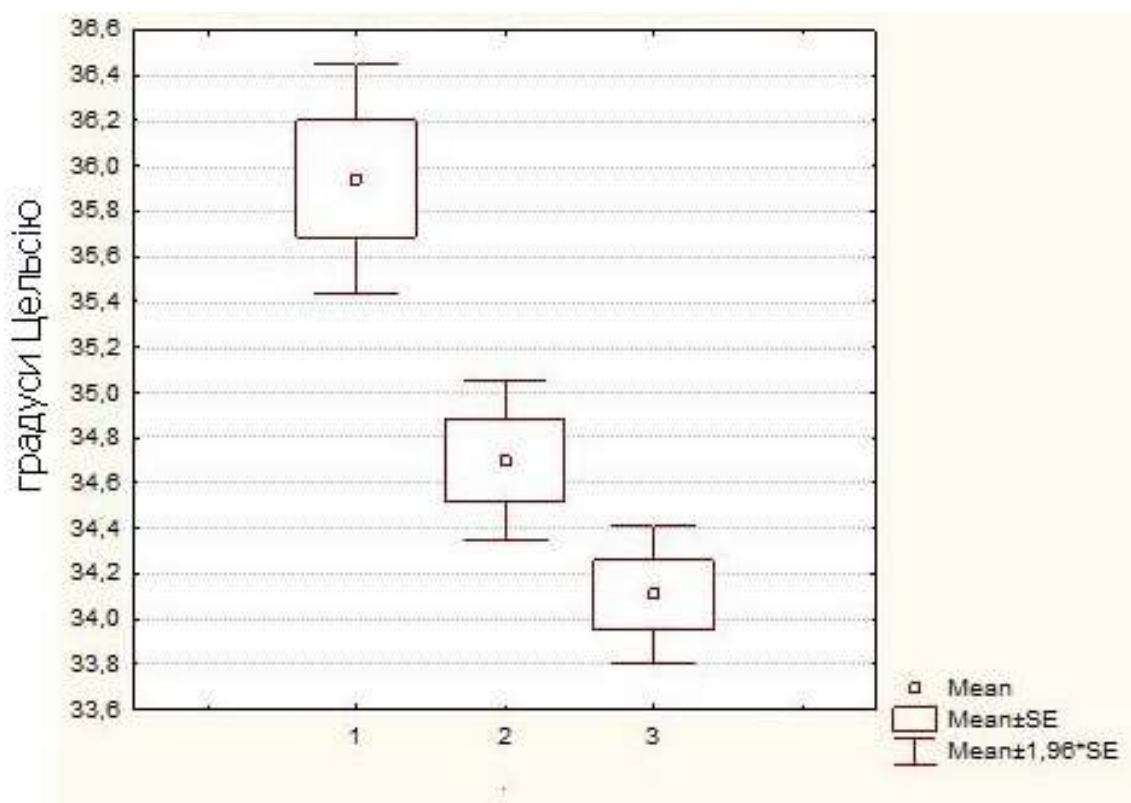


Рис. 3.8. Температура поверхні ока в проекції циліарного тіла хворого, парного і інтактних очей на п'яту добу. 1 - хворі очі, 2 - парні очі, 3 - інтактні очі

У перші дні розвитку увеїту ми очікували системну реакцію організму кроликів у вигляді підвищення температури тіла. Однак, температура тіла експериментальних тварин ($39,1^{\circ}\text{C}$) через добу від початку експерименту і інтактних кроликів ($39,1^{\circ}\text{C}$) статистично не відрізнялася ($p=0,75$). На третю добу у експериментальних тварин температура тіла становила $39,2^{\circ}\text{C}$, і також статистично не відрізнялася від інтактних ($p=0,58$). Відсутність різниці між цими температурами вказує на мінімальну системну реакцію на розвиток увеїту. Також температура тіла інтактних ($39,1^{\circ}\text{C}$) і експериментальних тварин ($39,0^{\circ}\text{C}$) не розрізнялася статистично значимо за весь термін спостереження ($p=0,08$) [12, 16].

Для уточнення характеру підвищення температури в проекції циліарного тіла на парному здоровому оці в перші дні експерименту, чи є температурне підвищення суто функціональним, чи мають місто запальні зміни внаслідок

симпатичної реакції парного ока, ми провели гістоморфологічне дослідження.

Енуклейоване на 6 добу парне здорове око характеризується звичайною будовою, властивою кролику. Викладене стосується всіх структур переднього відділу ока - рогівки, райдужки, циліарного тіла, склери і його заднього відділу. І у власно судинній оболонці, склоподібному тілі та сітківці парного ока кролика в кінці шостої доби розвитку увеїту будь-які патологічні явища відсутні (рис. 3.9) (рис. 3.10) [13, 16].

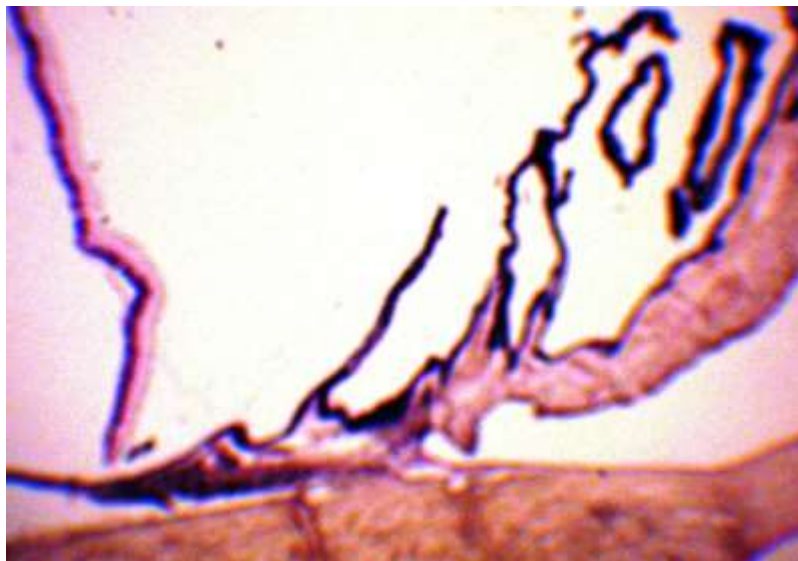


Рис. 3.9. Парне око, 6 доба. Сітківка біля зубчастої лінії, циліарне тіло, корінь райдужки, склера, рогівка. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 7

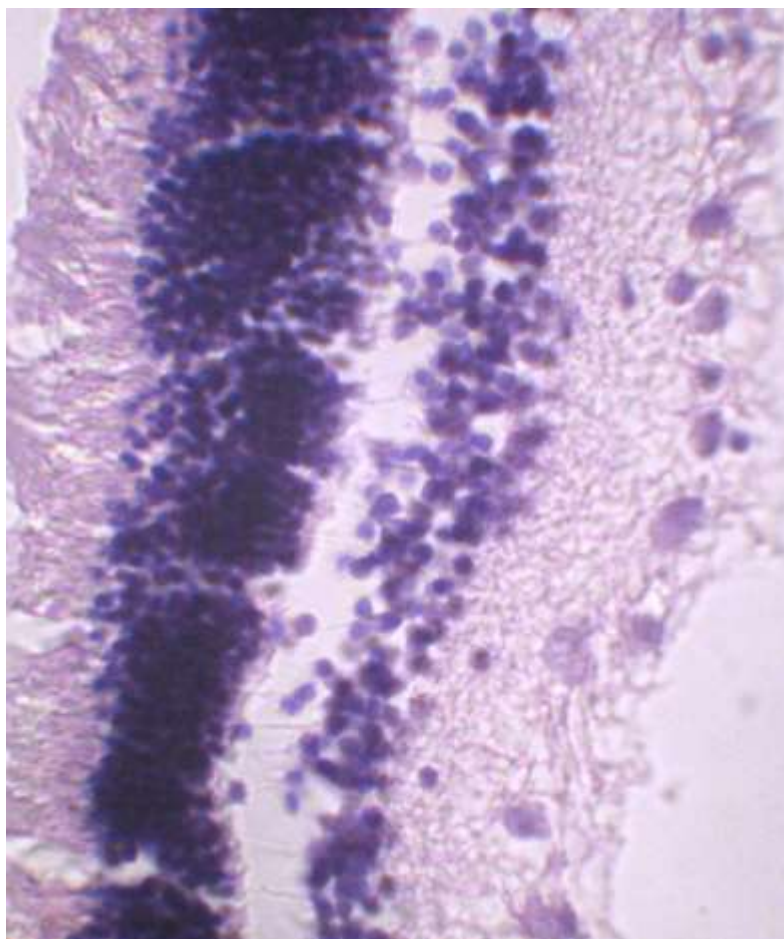


Рис. 3.10. Парне око, 6 доба. Сітківка в області зорової смужки. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7

Протягом другого тижня експерименту парні здорові очі піддослідних кроликів при мікроскопічному дослідженні мають звичайну для очей цих тварин будову [13, 16].

Структурні утворення їх переднього відділу представлені на нижченаведених рисунках 3.11 та 3.12.

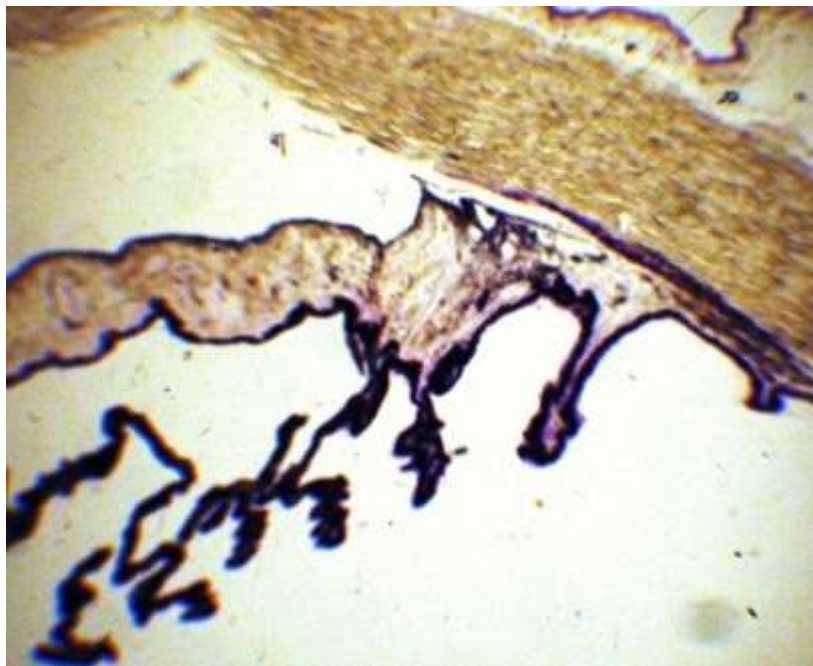


Рис. 3.11. Парне око, 10 доба. Циліарне тіло, корінь райдужки, склера звичайної будови. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 7

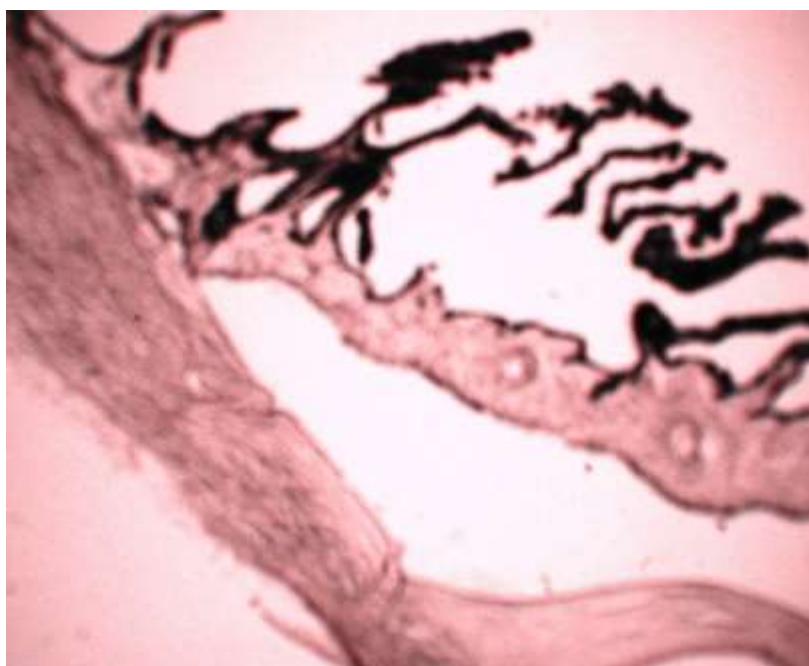


Рис. 3.12. Парне око, 10 доба. Циліарне тіло, корінь райдужки, склера і рогівка звичайної будови. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 7

Рогівка нормальна, як і райдужна оболонка з циліарним тілом (рис. 3.13).

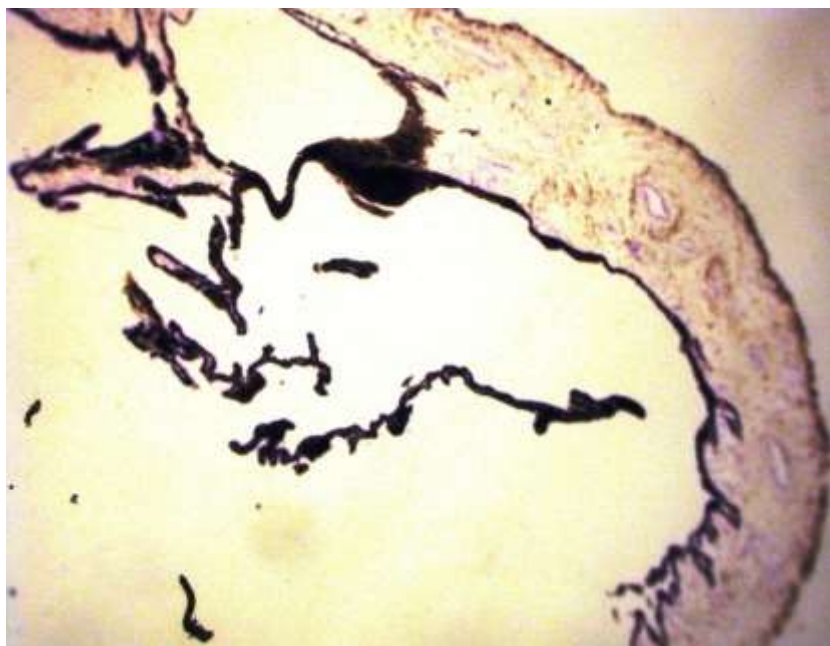


Рис. 3.13. Парне око, 12 доба. Райдужка і циліарне тіло без ознак запалення. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3.2. Ок. 10

При цьому легко бачити, що як серед клітин райдужки, так і циліарного тіла не спостерігається накопичення клітин-учасників запальної реакції (рис. 3.14) [13, 16].

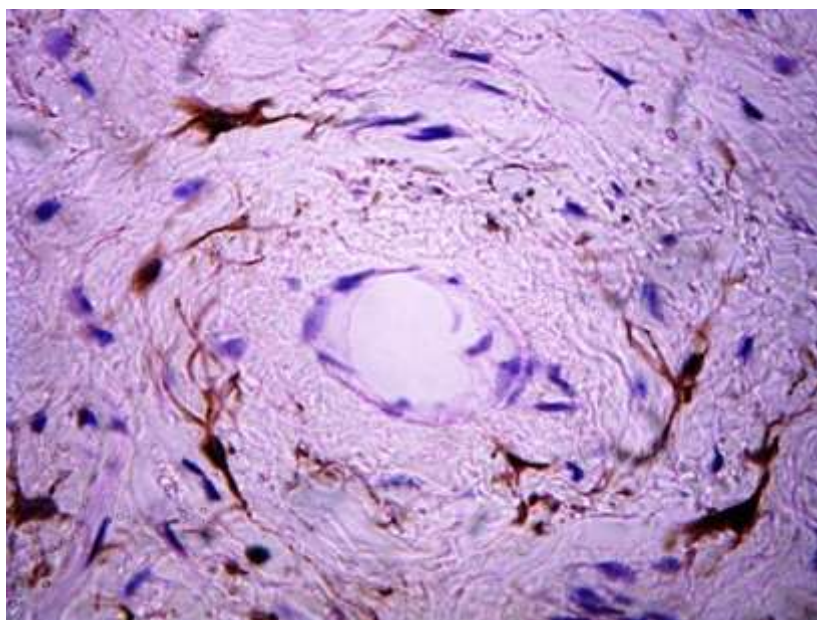


Рис 3.14. Парне око, 12 доба. Серед клітин райдужної оболонки майже відсутні круглоклітинні елементи. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 10

Циліарне тіло можна бачити на більшому збільшенні на рисунку 3.15.

Клітинний склад циліарного тіла представлений на рисунку 3.16. В циліарному тілі розташовуються витягнутої форми, нерідко відростчаті клітини, які містять пігмент меланін, так і позбавлені його. В основному це фібробласти і меланоцити. Але серед них відсутні або дуже рідкісні клітини-учасники запальної реакції, в даному випадку це могли б бути лімфоцити, плазмоцити і моноцити. Однак їх немає (або рідкісні) ні через 10, ні через 13 діб. Що і свідчить про відсутність співдружньої реакції на модельований передній та середній увеїт, що протікає в парному оці [13, 16].

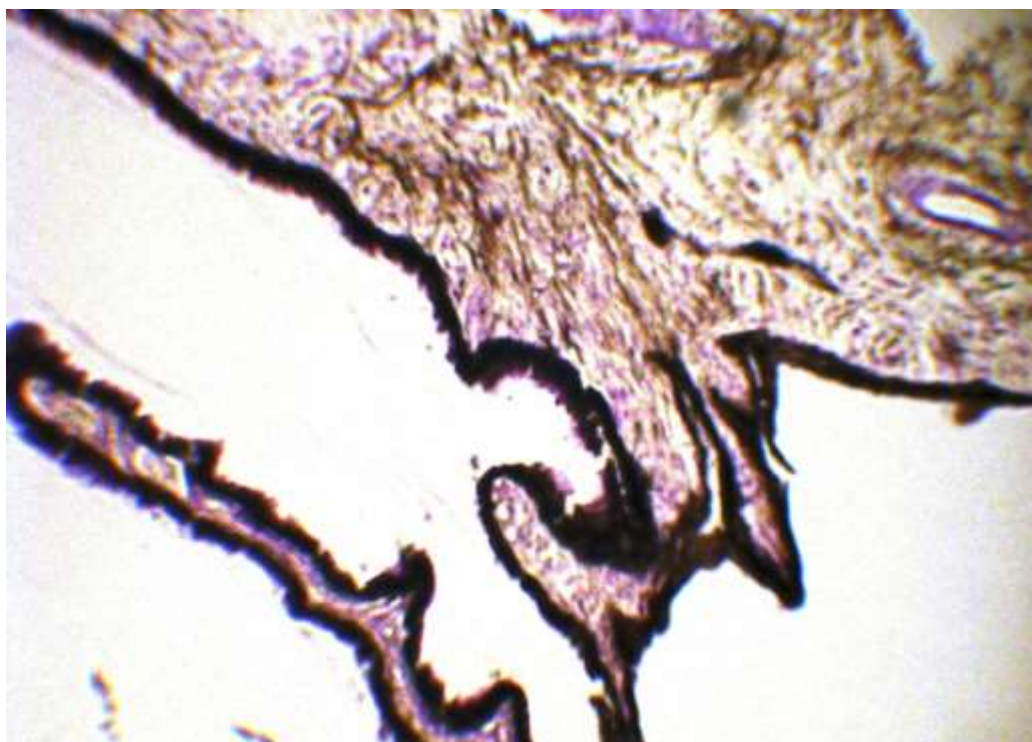


Рис. 3.15. Парне око, 13 доба. Циліарне тіло нормальної будови. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

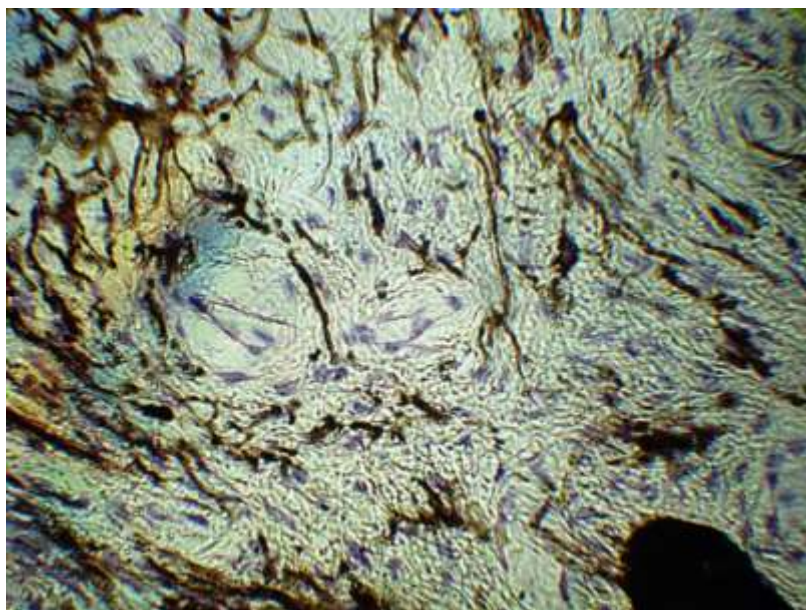


Рис. 3.16. Парне око, 10 доба. Клітинний склад відростчатої частини циліарного тіла. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7

Оболонки заднього відділу парного ока кролика на другому тижні експерименту також повністю відповідають їх відомій структурі (рис. 3.17) [13, 16].

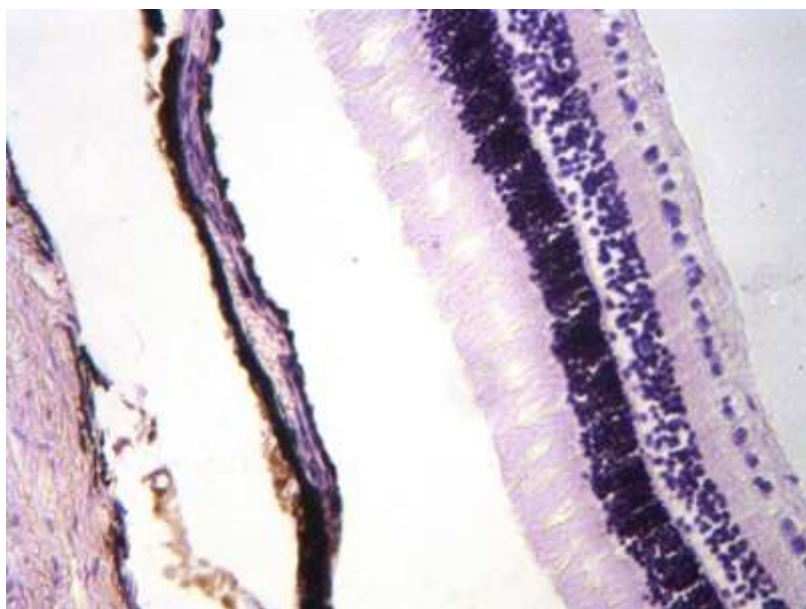


Рис. 3.17. Парне око, 13 доба. Оболонки стінки очного яблука (справа наліво – сітчаста, судинна, склеральна) звичайної будови. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 16

Немає патологічних змін у власне судинній оболонці ока. Це і можна

побачити на рисунках 3.18 та 3.19 [13, 16].



Рис 3.18. Парне око, 12 доба. Судинна оболонка з великою кровоносною судиною. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 16

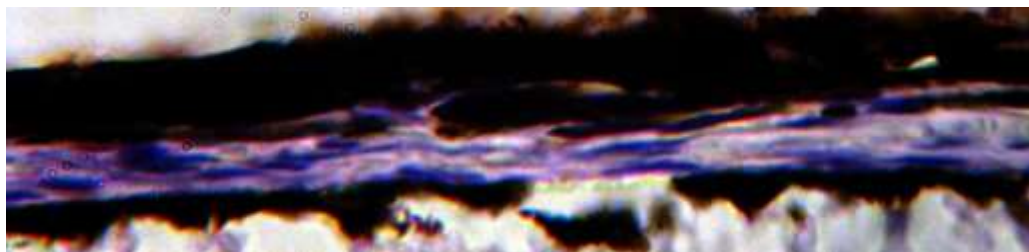


Рис 3.19. Парне око, 12 доба. Судинна оболонка і пігментний епітелій сітківки. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 16

У судинній оболонці немає ніяких ознак її патології ні з боку сітчастої (рис. 3.17), ні з боку склеральної оболонок (рис. 3.20) [13, 16].

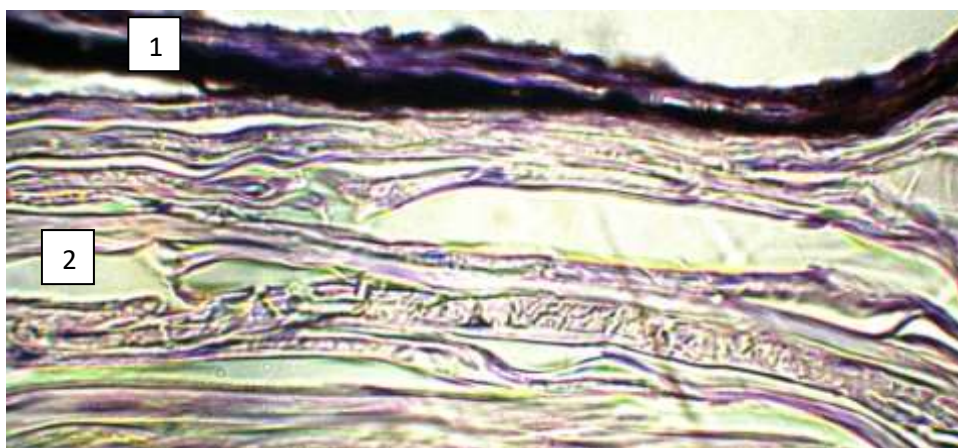


Рис. 3.20. Парне око, 13 доба. Судинна оболонка (1) у склери (2) нормальної будови. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 16

До сказаного слід додати, що ніяких істотних відмінностей в гістологічній картині очей кроликів, виведених з експерименту наприкінці першого або другого тижня, відзначено не було [13, 16].

Таким чином, легко бачити, що за результатами гістологічного

дослідження парного здорового ока кролика з модельованим переднім і середнім увеїтом, на ранньому терміні спостереження, у всіх таких очах будь-які патологічні структурні зміни відсутні. Це виключає наявність симпатичної офтальмії, як можливої причини підвищення температури на здоровому парному оці. А також підкреслює виключно функціональний характер такої вегетативної температурної реакції [13, 16].

Крім того, для виключення можливої наявності симпатичної офтальмії у подальшому, ми теж дослідили морфологічний стан парних очей кроликів на пізніх термінах експерименту. У досліджуваних препаратах парних очей неважко помітити, що всі структури їх переднього відділу зберігають, як це було і в ранньому періоді спостереження, типову для здорового стану мікроскопічну будову. Це стосується рогової оболонки очного яблука, її райдужної оболонки і циліарного тіла (рис. 3.21, 3.22) [13, 16].

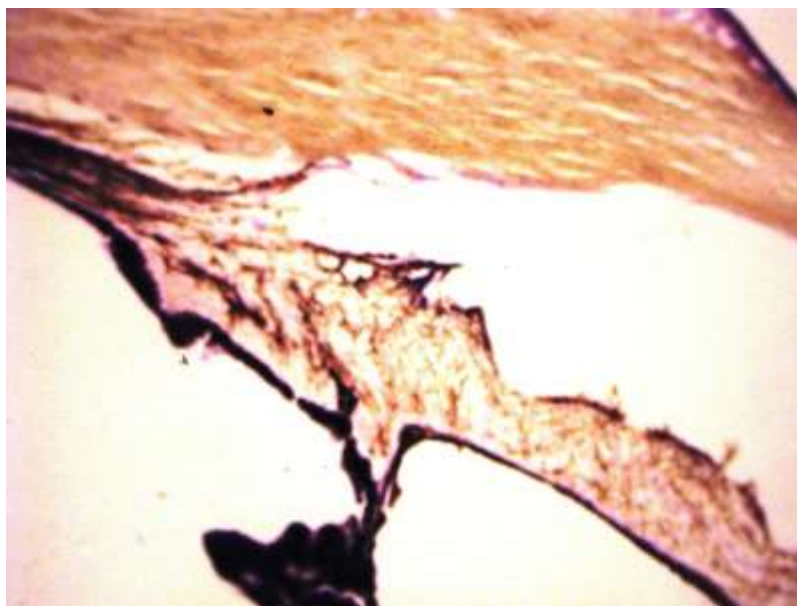


Рис. 3.21. Парне око, 40 доба. Корінь райдужки і циліарне тіло. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 7

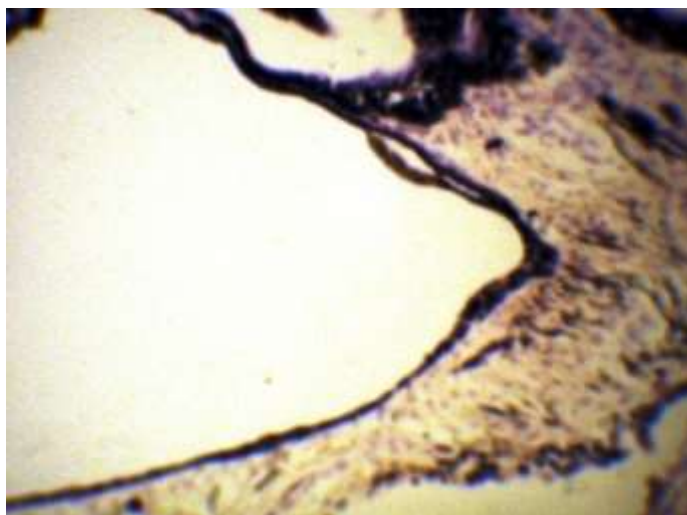


Рис 3.22. Парне око, 55 доба. Райдужка і циліарне тіло. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

При цьому цілком очевидно, що в продемонстрованих двох останніх рисунках структурних складових очного яблука немає ніяких ознак перебігу в ньому цикліту або запального процесу іншої локалізації [13, 16].

Клітинний склад циліарного тіла представлений безпігментними і пігментованими епітеліальними клітинами, а також пігментованими і безпігментними витягнутої форми клітинами його строми (власної речовини) – переважно фібробластами і меланоцитами. Вони добре проглядаються на рисунку 3.23 [13, 16].

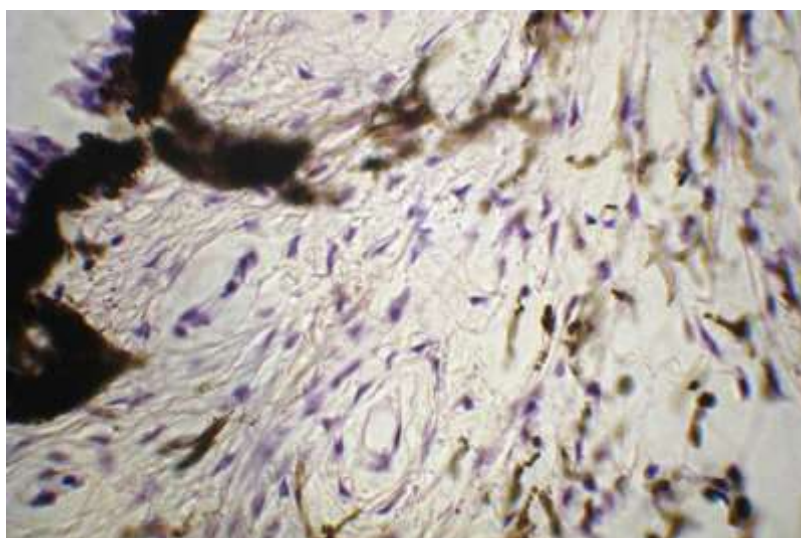


Рис 3.23. Парне око, 55 доба. Клітинний склад циліарного тіла. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7

На рисунку 3.24 приведена відростчата частина циліарного тіла, а на рисунку 3.25 видно, що серед клітин циліарного тіла зрідка зустрічаються імуноклітинні елементи (лімфоцити і інші), але це спостерігається і у абсолютно здорових людей [Віт В.В, 2003]* і кроликів, а це свідчить про відсутність співдружної запальної реакції на увеїт в парному оці також і на пізній стадії експерименту [13, 16].

* Віт В.В. Строение зрительной системы человека / В.В. Вит. – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с. [8]



Рис. 3.24. Парне око, 34 доба. Відростчата частина циліарного тіла. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 7

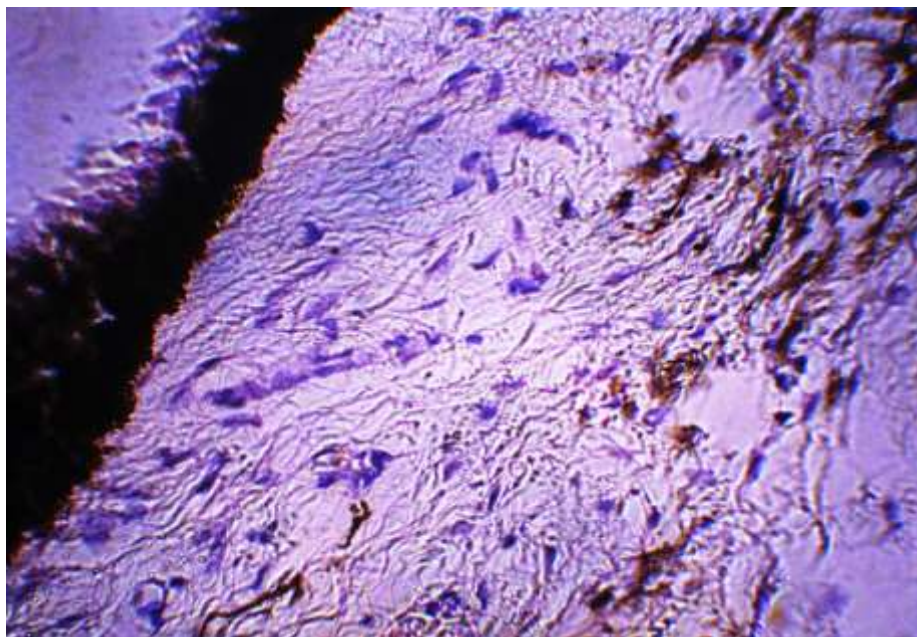


Рис 3.25. Парне око, 40 доба. Клітинний склад циліарного тіла. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7

На рисунку 3.26 показано циліарне тіло і коренева частина райдужної оболонки при найбільш пізньому терміні експерименту. Будь-які ознаки запалення – як і раніше відсутні [13, 16].



Рис. 3.26. Парне око, 55 доба. Циліарне тіло і корінь райдужної оболонки без ознак запалення. Окр. гематоксилін-еозином. Об 10. Ок. 7

В цілому ж гістологічний зріз задньої стінки ока, показаний на рисунку 3.27, починаючи праворуч від склоподібного тіла і занурених у нього двох кровоносних судин, які здійснюють трофічні процеси м'якотного променя сітківки, на якому вони розташовуються, та закінчуючи склерою зліва – демонструє нормальну будову всіх оболонок очного яблука [13, 16].

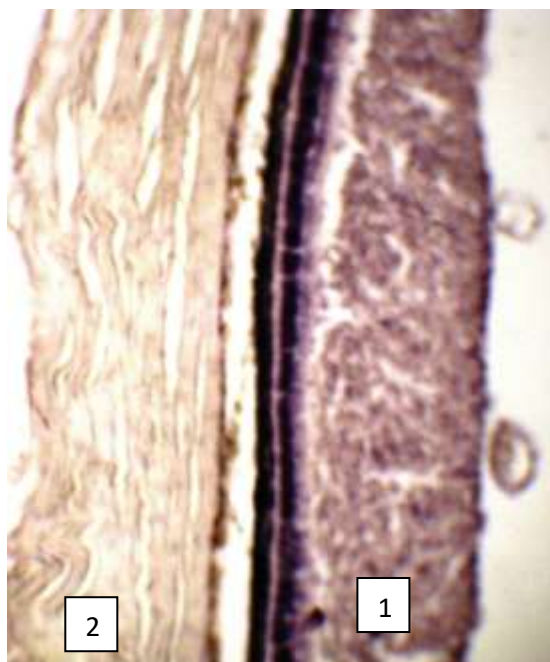


Рис 3.27. Парне око, 44 доба. Стінка очного яблука, від м'якотного променя (1) сітківки по склеру включно (2). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

На рисунку 3.28 демонструється нормальна сітчаста оболонка парного ока на 40 добу дослідження [13, 16].

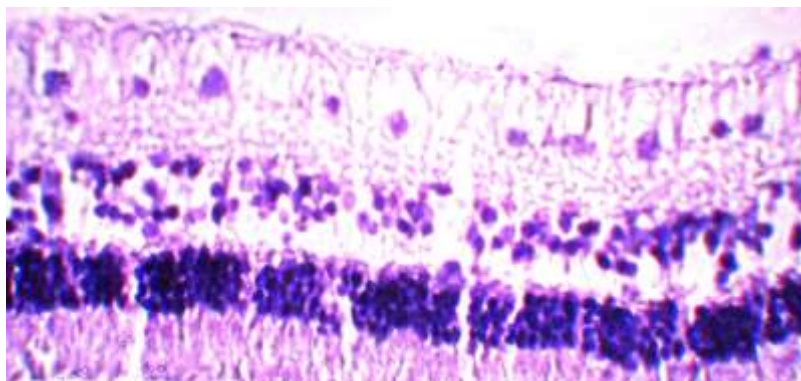


Рис. 3.28. Парне око, 40 доба. Нормальна сітківка. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 10.

Таким чином, і в пізньому періоді експерименту співдружної запальної реакції парного ока на модельований увеїт в експериментальному оці – місця не має [13, 16].

Отже, на першу добу розвитку модельованого неінфекційного переднього та середнього увеїту на кроликах відмічається значуще підвищення температури в проекції циліарного тіла як хворих очей до $35,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$), так і парних очей до $35,0^{\circ}\text{C}$ ($p=0,05$) відносно інтактних, що може бути обумовлено реакцією вегетативної нервової системи на фоні ініціації запального процесу. На п'яту добу розвитку модельованого неінфекційного переднього та середнього увеїту на кроликах з'являється значуща різниця температури поверхні хворих очей – $36,0^{\circ}\text{C}$ з парними – $34,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,04$), що може бути обумовлено регресом вегетативної температурної реакції та поступовим зниженням температури парного ока. Відсутність патологічних змін парного ока, за даними гістоморфологічних досліджень, підтверджують функціональний характер вищевказаних температурних змін. [12, 13, 16].

3.3. Зв'язок температури поверхні ока з клінічною картиною у кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом

На першому етапі роботи ми провели дослідження зв'язку температури з клінічними признаками, вираженими в балах. Був встановлений слабкий кореляційний зв'язок між температурою поверхні очей в проекції циліарного тіла і зваженою сумою балів, що характеризують клінічну картину ($r=0,32$; $p=0,0001$) на всі терміни спостереження [14, 16].

Для зручності подальших розрахунків нами була створена змінна, яка дорівнює температурній різниці в проекції циліарного тіла між хворим і парним оком (Δ_1) (формула 1). Ця різниця Δ_1 на всі терміни спостереження представлена нормальним розподілом (K-S d = 0,05, $p > 0.2$). (рис. 3.29) [14, 16].

$$\Delta_1 = T_{\text{хворе око}} - T_{\text{парне око}} \quad (1)$$

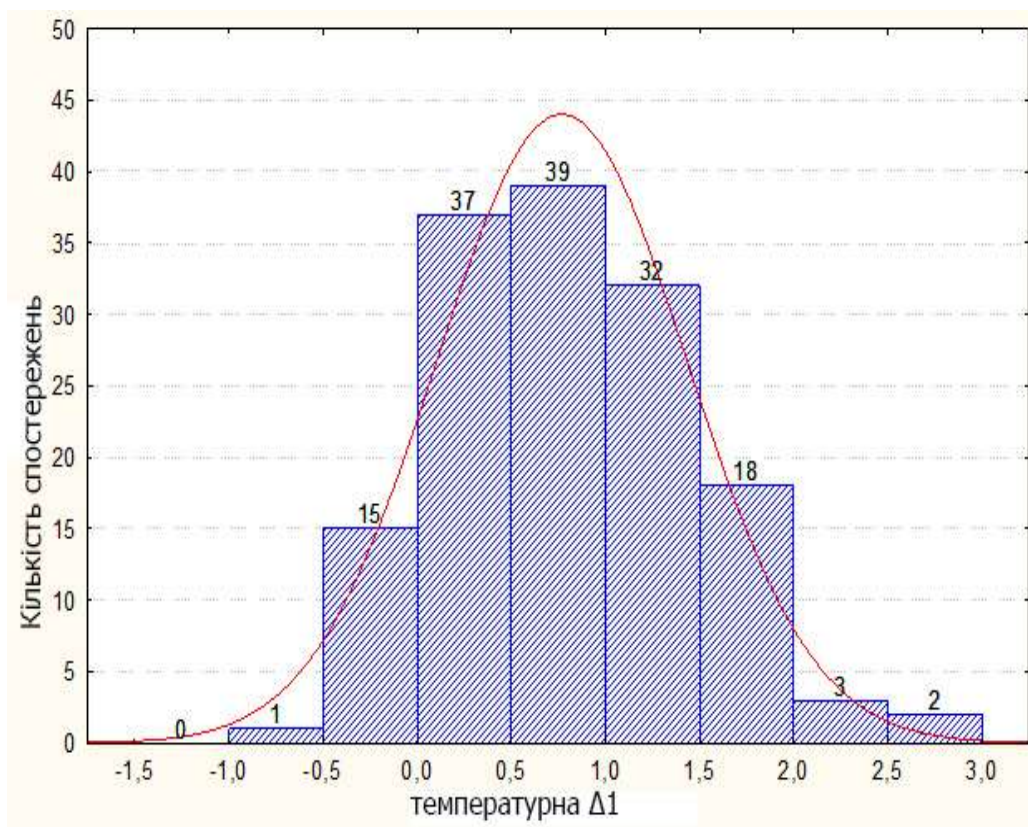


Рис. 3.29. Гістограма розподілення температурної Δ_1 хворих і парних очей

Далі температурну різницю Δ_1 ми поділили на 4 категорії і їм були присвоєні певні коди. Так при Δ_1 1 категорії різниця була невелика і становила від 0 до 0,5° C, при Δ_1 2 категорії різниця була середня і склала від 0,5 до 1,2° C. Δ_1 3 категорії – найбільша різниця, дорівнює та більше 1,2° C. Δ_1 4 категорії була представлена негативною різницею (тобто температура хворого ока була нижче температури парного ока) [14, 16]. Процентний розподіл Δ_1 за категоріями залежно від днів спостереження наведено в Таблиця 3.2.

Таблиця 3.2.

Процентний розподіл температурної різниці в проекції циліарного тіла між хворим і парним оком (Δ_1) за категоріями

Кількість/ Процент кроликів	День	Категорії Дельта 1				Загальна кількість кроликів
		Категорія 1 (0-0,5° C)	Категорія 2 (0,5 до 1,2° C)	Категорія 3 (≥1,2° C)	Категорія 4 (негативна різниця)	
Кількість	1	3	5	4	1	13
Процент		23,1%	38,5%	30,8%	7,7%	
Кількість	3	1	3	3	0	7
Процент		14,3%	42,9%	42,9%	0,0%	

Продовження табл. 3.2

Кількість	5	2	1	4	0	7
Процент		28,6%	14,3%	57,1%	0,0%	
Кількість	7	1	6	3	0	10
Процент		10,0%	60,0%	30,0%	0,0%	
Кількість	8	0	5	2	0	7
Процент		0,0%	71,4%	28,6%	0,0%	
Кількість	10	1	5	3	0	9
Процент		11,1%	55,6%	33,3%	0,0%	
Кількість	12	1	4	7	1	13
Процент		7,7%	30,8%	53,8%	7,7%	
Кількість	14	4	4	2	0	10
Процент		40,0%	40,0%	20,0%	0,0%	
Кількість	16	1	3	0	0	4
Процент		25,0%	75,0%	0,0%	0,0%	
Кількість	19	4	3	1	0	8
Процент		50,0%	37,5%	12,5%	0,0%	
Кількість	20	1	1	1	0	3
Процент		33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	
Кількість	22	1	2	0	0	3
Процент		33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	
Кількість	26	2	2	2	2	8
Процент		25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	
Кількість	28	2	1	0	0	3
Процент		66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	
Кількість	30	0	2	0	1	3
Процент		0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	
Кількість	33	2	1	0	0	3
Процент		66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	
Кількість	35	2	3	1	2	8
Процент		25,0%	37,5%	12,5%	25,0%	
Кількість	37	0	2	1	0	3
Процент		0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	
Кількість	40	2	3	0	2	7
Процент		28,6%	42,9%	0,0%	28,6%	
Кількість	42	1	0	1	0	2
Процент		50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	
Кількість	44	1	0	0	1	2
Процент		50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	
Кількість	47	2	0	0	1	3
Процент		66,7%	0,0%	0,0%	33,3%	
Кількість	49	0	1	0	0	1
Процент		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	
Кількість	50	1	1	0	0	2
Процент		50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	
Кількість	51	1	0	0	0	1
Процент		100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Кількість	54	0	0	0	1	1
Процент		0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Кількість	55	0	0	0	1	1

Продовження табл. 3.2						
Процент		0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Кількість	57	0	0	0	2	2
Процент		0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
кількість	На всі дні	36	60	36	15	147
	На всі дні	24,5%	40,8%	24,5%	10,2%	

В перший день переважають кролики з Δ_1 2 категорії, при цьому навіть є 1 кролик, із негативною Δ_1 . Далі на третій день співвідношення кроликів з Δ_1 1 та 2 категорії вирівнюється, що свідчить про збільшення температурної різниці між хворим і парним оком. І найбільша кількість спостережень (57,1%) з температурним діапазоном Δ_1 3 категорії відмічається на п'ятий день експерименту. Тобто в цей день у більшості кроликів відмічалась найбільша різниця між хворим і парним оком. Скоріш за все, переважання кроликів в перші дні не з максимальною температурною різницею і, навіть з негативною різницею, пов'язано із попередньо встановленою нами вегетативною реакцією парного ока в перші дні розвитку увеїту. Далі до 20 дня знов починають переважати кролики з середньою температурною різницею між хворим і парним оком в діапазоні від 0,5 до 1,2 ° С, окрім 12 дня, коли знов піднялась кількість кроликів з температурною $\Delta_1 \geq 1,2^\circ \text{C}$. Починаючи з 16 дня, з'являються дні вимірювання, коли кролики з великою температурною різницею (Δ_1 категорії 3) вже відсутні. Після 20 дня спостереження важко встановити чітку тенденцію. Переважають то кролики з найменшою різницею від 0 до 0,5° С, то кролики з різницею від 0,5 до 1,2° С [14, 16].

Взагалі, за весь період спостереження більшість спостережень мала середню температурну різницю Δ_1 в межах від 0,5 до 1,2° С. При оцінюванні процентного розподілу категорій Δ_1 слід враховувати, що кількість спостережень поступово знижалась у зв'язку із виведенням тварин, починаючи із 6 дня експерименту, коли вже з'являлись кролики з клінічно неактивним переднім увеїтом. І ближче до завершення експерименту за один день

вимірювалось лише 1 чи 2 кролики. Окрім першого дня, починаючи з 12 дня починає зустрічатися невелика кількість кроликів з негативною різницею Δ_1 . Не відбувається накопичення проценту кроликів із такою різницею, оскільки нормалізація температури хворого ока відносно парного була умовою виведення [14, 16].

При спробі встановити кореляційний зв'язок між зваженою сумою балів клінічної оцінки і температурною різницею Δ_1 кореляцію не було встановлено ($r=0,16$; $p>0,05$) [14, 16].

На наступному етапі дослідження з огляду на раніше встановлені нами явища температурної вегетативної реакції парного ока, а також те, що в зв'язку з цим, різниця між хворим і парним оком (Δ_1) не дає об'єктивної картини температурної відповіді очей на експериментальну патологію, для створення об'єктивної картини ступеня підвищення температури ми створили змінну Δ_2 , яка отримана як різниця між температурою хворого (формула 2) або парного ока (формула 3) і референтним значенням температури [14, 16].

$$\Delta_2 \text{ хворих очей} = T_{\text{хворих очей}} - T_{\text{інтактних очей}} \quad (2)$$

$$\Delta_2 \text{ парних очей} = T_{\text{парних очей}} - T_{\text{інтактних очей}} \quad (3)$$

На весь період спостереження середні температури хворих очей і референтного значення інтактних очей значуще різнилися ($p=0,0001$), також як і парних з інтактними $p=0,004$ (табл. 3.3) [14, 16].

Таблиця 3.3

Відмінності температур очей кроликів з модельованим увеїтом щодо референтного значення інтактних кроликів на весь термін спостереження

	Середнє ° C (M)	SD	Похибка середнього (m)	Референтна константа ° C	p
Хворе око	35,15	1,192	0,098	34,11	0,0001
Парне око	34,39	1,131	0,093	34,11	0,004

Δ_2 хворих очей характеризується нормальним розподілом (K-S $d=0,07$, $p>0.2$). Медіана Δ_2 хворих очей становить 1,16, при мінімумі 2,0, а максимумі 3,12. Нижній кuartиль дорівнює 1,16, верхній 1,92 (рис. 3.30) [14, 16].

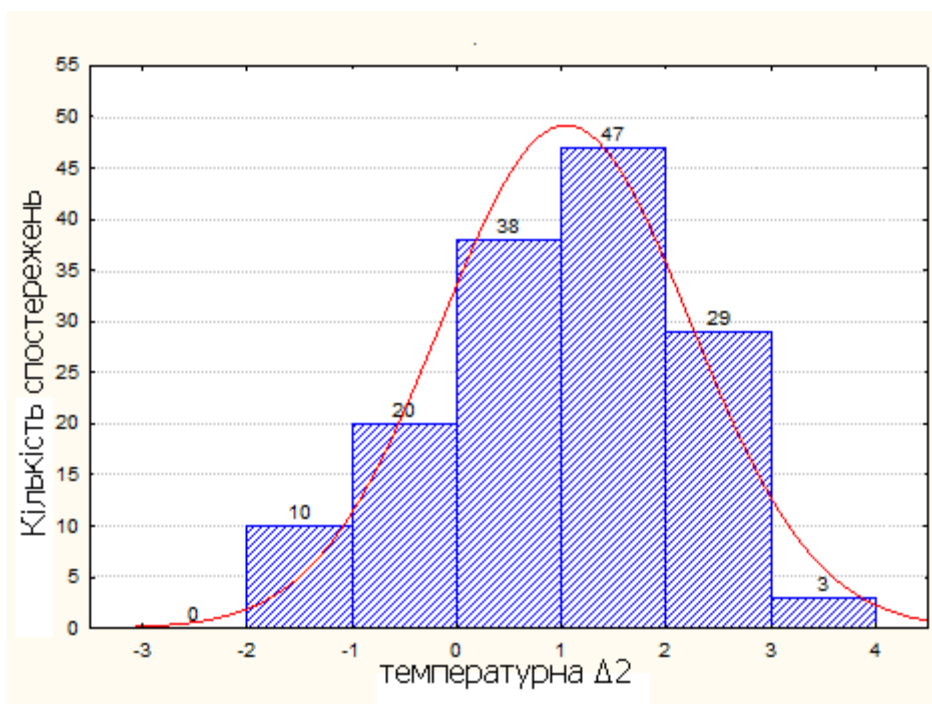


Рис. 3.30. Гістограма розподілу Дельта2 для хворих очей на всі терміни спостереження

Розрахунок Δ_2 хворих очей та зваженої суми балів ми проводили тільки для кроликів з першої серії експерименту (7 кроликів), оскільки в ній вимірювання проводились частіше: через день або через 2 дні проти 4-6 днів в другій серії [14, 16].

В перші 10 днів відмічається виражена підвищена температурна реакція хворих очей відносно референтного значення (Δ_2). Найбільша температурна різниця між хворими та інтактними очима спостерігається на 8 та 10 дні, після чого Δ_2 значно знижується (табл. 3.4) [14, 16].

Таблиця 3.4

Характеристика Δ_2 хворих очей в перші 10 днів експерименту

день	Середнє (M)	Медіана (Me)	Мінімум (Min)	Максимум (Max)	SD	n
1	2,25	2,43	1,60	2,64	0,46	6

Продовження табл. 3.4

3	1,84	1,92	0,89	2,69	0,67	7
5	1,83	2,02	0,67	2,63	0,68	7
8	2,29	2,45	1,45	3,12	0,61	7
10	2,46	2,78	1,57	3,07	0,65	7
12	1,24	1,49	-0,65	2,83	1,46	7

Середнє зваженої суми балів клінічної оцінки ступеню активності запального процесу є найбільше на першу добу розвитку увеїту, та поступово знижується. Починаючи з 10 дня, вже з'являється мінімум, що дорівнює 0 балів, нижній кuartиль вже дорівнює 0 та медіана дорівнює 0. К 19 дню зважена сума балів вже повністю знижується до 0 балів (табл. 3.5) [14, 16].

Таблиця 3.5

Характеристика зваженої суми балів клінічної оцінки залежно від дня спостереження

Дні	Середнє (SD)	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль
1	10,33 (2,65)	10	7	15	9,0	11
3	10,00 (2,0)	10	7	13	9,0	12
5	8,57 (2,15)	8	5	12	8,0	10
8	5,43 (2,07)	5	3	9	4,0	7
10	3,14 (2,3)	4	0	6	0,0	5
12	0,71 (1,11)	0	0	3	0,0	1
14	1,33 (1,53)	1	0	3	0,0	3
16	0,67 (1,16)	0	0	2	0,0	2
19	0,00 (0,00)	0	0	0	0,0	0

На відміну від різниці між хворим і парним оком (Δ_1), Δ_2 виявилася кореляційно пов'язана зі зваженою сумою балів клінічної оцінки. Коефіцієнт кореляції слабкий, статистично значущий ($r=0,3$; $p=0,0001$) [14, 16].

Співвідношення динаміки температурної різниці Δ_2 з клінічною оцінкою ступеню запального процесу в балах наведено на рисунку 3.31. Видно, що коливання Δ_2 для хворих і парних очей співвідносяться, завдяки вегетативній

температурній реакції парного ока. При цьому коливань суми балів клінічної оцінки ступеню активності запального процесу не відбувається, а йде поступове зниження. На 12 день вже відсутня температурна різниця між парним оком та референтним значенням, а медіана суми балів клінічної оцінки дорівнює 0 балів (рис. 3.31) [14, 16].

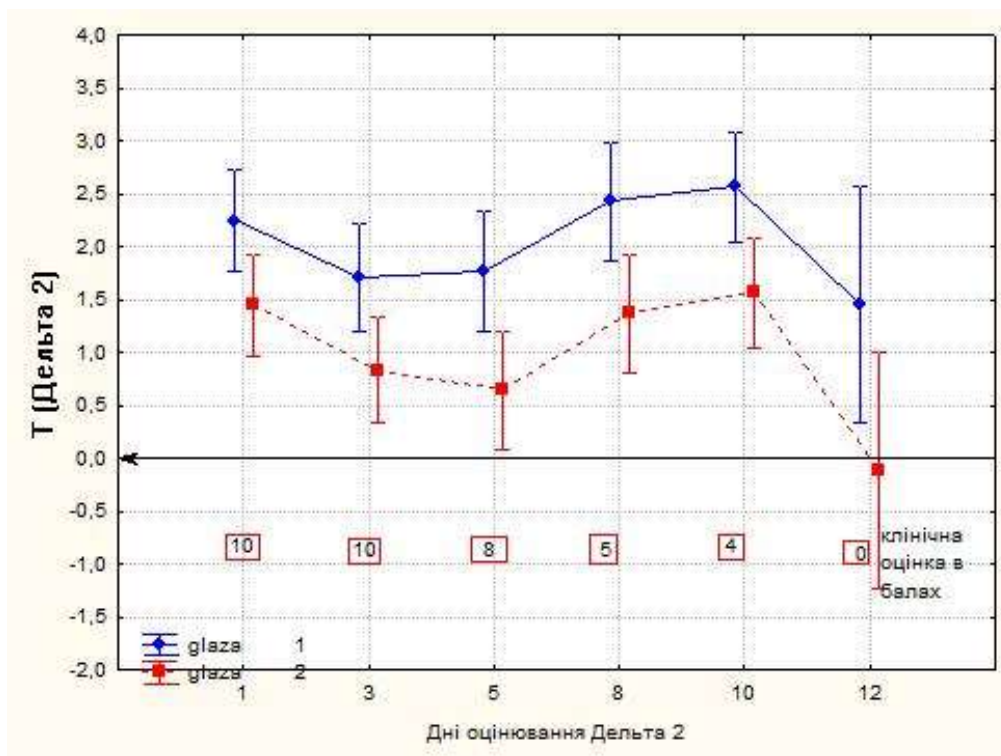


Рис. 3.31. Динаміка температурної різниці Δ_2 для хворих та парних очей відносно референтного значення та клінічна оцінка в балах на ці дні. (1 – хворі очі, 2 – парні, горизонтальна стрілка – референтне значення)

У першу добу спостереження було встановлено сильний кореляційний зв'язок між Δ_2 хворих очей і сумою балів клінічної оцінки $r=0,73$ ($p=0,008$). У наступні дні цей зв'язок між температурною реакцією і клінічними проявами на 3 та 5 день слабшає ($r=0,54$; $p=0,05$) та ($r=0,68$; $p=0,02$), відповідно. Починаючи з 8 дня спостереження зв'язок присутній, однак він не значущий ($r=0,4$; $p=0,19$). І на 12 день кореляційний зв'язок між температурною реакцією і клінічним станом вже повністю відсутній ($r=-0,09$; $p=0,7$) [14, 16].

Частота зустрічальності кожної клінічної ознаки (на хворих очах, $N=147$)

наведена на рисунку 3.32.

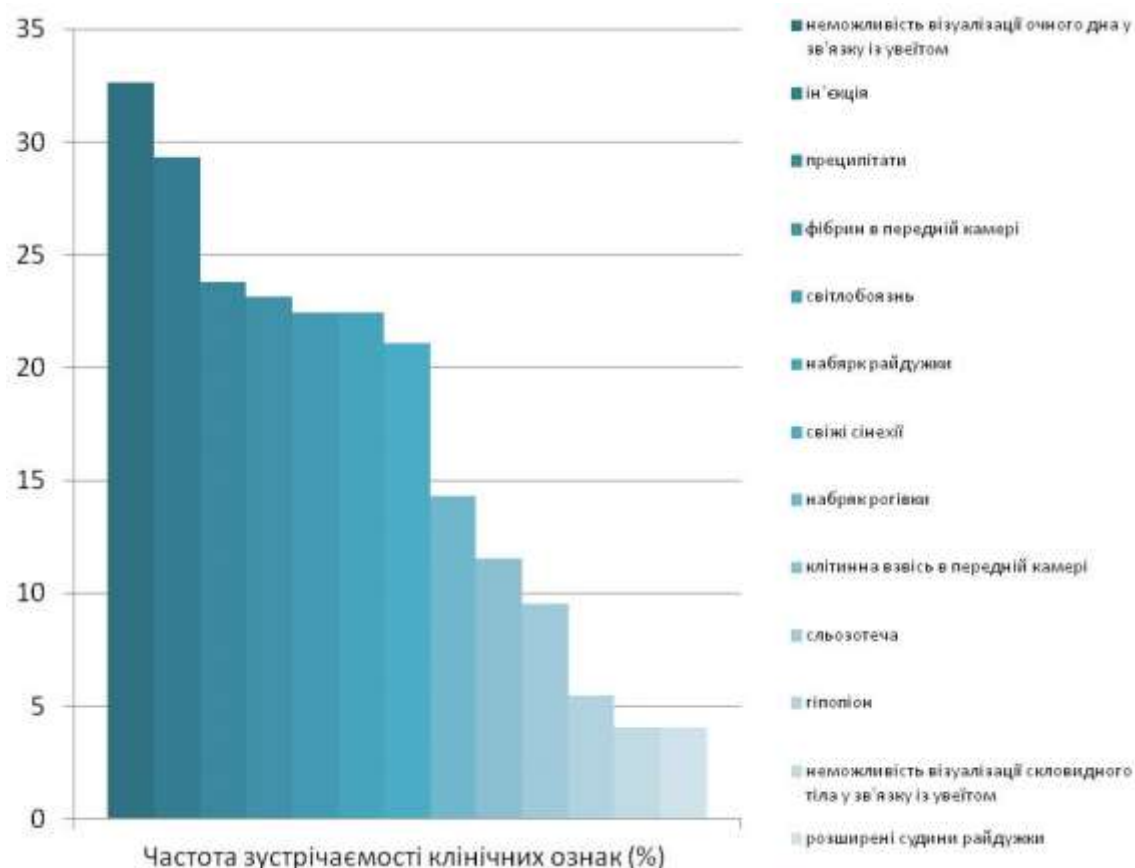


Рис. 3.32. Частота зустрічальності кожної клінічної ознаки на очах з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом у кроликів

При визначенні коефіцієнту кореляції Спірмана між температурою хворого ока та кожною клінічною ознакою запалення (N=147) було встановлено статистично значиму наявність слабого зв'язку з усіма ознаками окрім гіпопіону. Ранжовані коефіцієнти кореляції наведені у таблиці нижче (табл. 3.6) [14, 16].

Таблиця 3.6

Кореляційний зв'язок температур ока з клінічними ознаками

Клінічна ознака	r (p)
Преципітати	0,38 (p<0,05)
Набряк райдужки	0,31 (p<0,05)
Фібрин в передній камері	0,27 (p<0,05)
Свіжі сінехії	0,25 (p<0,05)
Не можливість візуалізації очного дна (у зв'язку із увеїтом)	0,25 (p<0,05)
Сльозотеча	0,23 (p<0,05)

Продовження табл. 3.6

Світлобоязнь	0,23 (p<0,05)
Набряк рогівки	0,23 (p<0,05)
Ін'єкція	0,23 (p<0,05)
Розширення судин райдужки	0,20 (p<0,05)
Клітинна взвісь в передній камері	0,20 (p<0,05)
Не можливість візуалізації скловидного тіла (у зв'язку із увеїтом)	0,17 (p<0,05)
Гіпопійон	0,08 (p>0,05)

Температуру хворого ока в залежності від наявності/відсутності клінічної ознаки наведено в таблиці 3.7. На температуру поверхні ока в проекції циліарного тіла впливали всі клінічні прояви увеїту окрім гіпопійону та неможливості візуалізації очного дна у зв'язку з увеїтом (табл. 3.7)

Таблиця 3.7

Температура хворого ока в залежності від присутності клінічної ознаки

Клінічна ознака	Наявність клінічної ознаки	Температура (SD)	M	p
Ін'єкція	так	35,54 (1,16)		0,011
	ні	34,99 (1,17)		
Світлобоязнь	так	35,65 (0,95)		0,006
	ні	35,01 (1,22)		
Сльозотеча	так	35,97 (0,71)		0,007
	ні	35,07 (1,20)		
Преципітати	так	35,91 (0,88)		0,001
	ні	34,92 (1,18)		
Набряк рогівки	так	35,82 (0,87)		0,006
	ні	35,04 (1,20)		
Клітинна взвісь в передній камері	так	35,92 (0,82)		0,005
	ні	35,06 (1,20)		
Гіпопійон	так	35,46 (1,22)		0,45
	ні	35,14 (1,19)		
Фібрин в передній камері	так	35,69 (1,05)		0,003
	ні	34,99 (1,19)		
Свіжі сінехії	так	35,66 (1,2)		0,007
	ні	35,02 (1,16)		

Продовження табл. 3.7

Розширені судини райдужки	так	36,32 (0,90)	0,01
	ні	35,10 (1,18)	
Набряк райдужки	так	35,82 (0,96)	0,000
	ні	34,96 (1,19)	
Неможливість візуалізації скловидного тіла (у зв'язку із увеїтом)	так	36,08 (0,57)	0,05
	ні	35,11 (1,2)	
Неможливість візуалізації очного дна (у зв'язку із увеїтом)	так	35,55 (1,14)	0,005
	ні	34,96 (1,18)	

Починаючи з 14 дня, у всіх кроликів візуалізація скловидного тіла та очного дна були ускладнені у зв'язку із залишком фібрину на кришталику та розвитком змутнінь в кришталику.

Таким чином ми встановили слабкий кореляційний зв'язок між температурою поверхні очей в проекції циліарного тіла і зваженою сумою балів, що характеризують клінічну картину $r=0,32$ ($p=0,0001$) на всі терміни спостереження. За весь період спостереження більшість спостережень мали середню температурну різницю між хворим і парним оком (40,8%) в межах від 0,5 до 1,2° С. Найбільша кількість спостережень (57,1%) із найбільшим температурним діапазоном між хворим і парним оком $\geq 1,2^\circ$ С відмічається на п'ятий день. Різниця між хворим і парним оком не дає об'єктивної картини температурної відповіді очей на експериментальний увеїт у зв'язку із наявністю вегетативної температурної реакції. Тому в подальших розрахунках треба враховувати цю реакцію та проводити порівняння відносно референтних значень, а не парного ока. Найбільша температурна різниця Δ_2 між хворими та інтактними очима спостерігається на 8-й та 10-й дні розвитку увеїту, та складає 2,29 (0,61) та 2,46 (0,65), далі ця різниця знижується. Клінічні ознаки увеїту, які характеризують ступінь активності запального процесу, найбільш виражені на першу добу моделювання неінфекційного переднього та середнього увеїту в оці кролика, та поступово регресують і вже не відзначаються к 19 дню спостережень. Різниця температур між хворими та інтактними очима

кореляційно пов'язана зі зваженою сумою балів клінічної оцінки ступеню активності експериментального увеїту. Так, на першу добу розвитку увеїту встановлено сильний кореляційний зв'язок ($r=0,73$; $p=0,008$), у наступні дні він слабшає і з 8 дня він стає не значущим ($r=0,4$; $p=0,19$). При визначенні коефіцієнту кореляції Спірмана між температурою хворого ока та кожною клінічною ознакою запалення встановлено статистично значиму наявність слабого зв'язку з усіма ознаками, окрім гіпопіону [14, 16].

3.4. Гістоморфологічний стан очей кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при відсутності його клінічних ознак, але при підвищеній температурі очної поверхні

Далі, для виявлення об'єктивного стану ока та активності запалення кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом, ми провели співставлення температурних змін поверхні ока після зникнення симптомів активного переднього увеїту, але при збереженій підвищеній температурі очної поверхні.

В групу раннього виведення було включено 9 кроликів (відібрано з двох серій експерименту 17 кроликів). Ми орієнтувались на наступні клінічні дані: зникнення ін'єкції, зникнення преципітатів, зникнення набряку райдужки і відсутність розширення судин, відсутність фібрину в передній камері та свіжих сінехій, відсутність сльозотечі, світлобоязні та клітин у передній камері. Слід відмітити, що повноцінно оцінити стан скловидного тіла, тобто активність середнього увеїту, було неможливо майже з перших днів розвитку увеїту. В період активного переднього увеїту – у зв'язку із наявністю преципітатів, фібрину в передній камері та напластувань цього фібрину на передню капсулу кришталика, сінехій, та неспокій тварини при огляді у зв'язку із сльозотечею та світлобоязню. В період неактивного переднього увеїту – у зв'язку із формуванням ускладненої катаракти, наявністю старих сінехій та залишків напластувань фібрину на передній капсулі кришталика. У першого кролика

зникли ознаки переднього увеїту на 6 день, у 2 кроликів на 10 день, у 4 на 12 і по одному кролику на 13 та 14 дні. Середній день відсутності активного переднього увеїту дорівнює 11 дням (SD 2,4) [15, 16].

При гістоморфологічному дослідженні ми отримали наступну картину.

Райдужна оболонка не потовщена, не набрякла і не інфільтрована великою кількістю сторонніх клітин (рис. 3.33), що вказує на відсутність в ній вираженого запального процесу [15, 16].

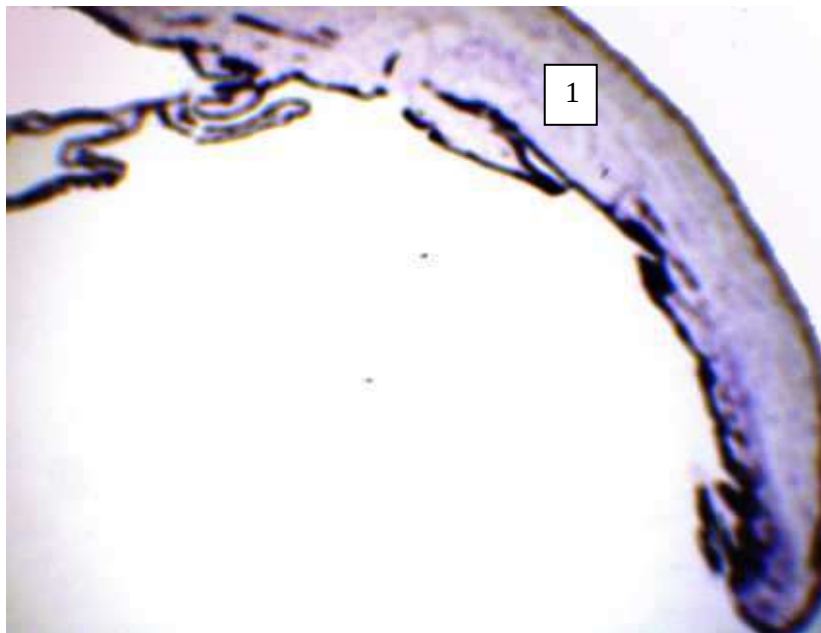


Рис. 3.33. Хворе око, 12 доба. Райдужка без ознак активного іриту (1).
Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 7

На відміну від райдужки, відростчата і плоска частини циліарного тіла дещо набряклі і інфільтровані сторонніми клітинами-мононуклеарами. Клітини-мононуклеари, переважно це різні лімфоцити, макрофаги і плазматичні клітини, рясно інфільтрують набряклі відростчаті (тобто війчастий вінець) (рис. 3.34., 3.35) і плоску (війчасте коло) частини циліарного тіла (рис. 3.35). При великих збільшеннях ці клітини видно краще (рис. 3.36) [15, 16].

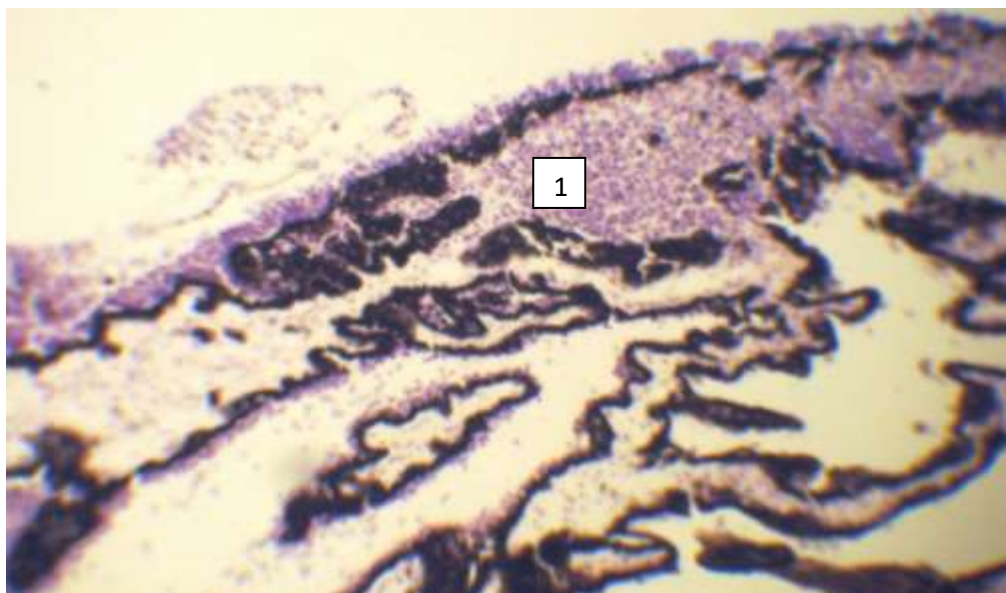


Рис. 3.34. Хворе око, 12 доба. Циліарне тіло (1) рясно інфільтровано клітинами лімфоїдного ряду, які виходять і на його задню поверхню. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

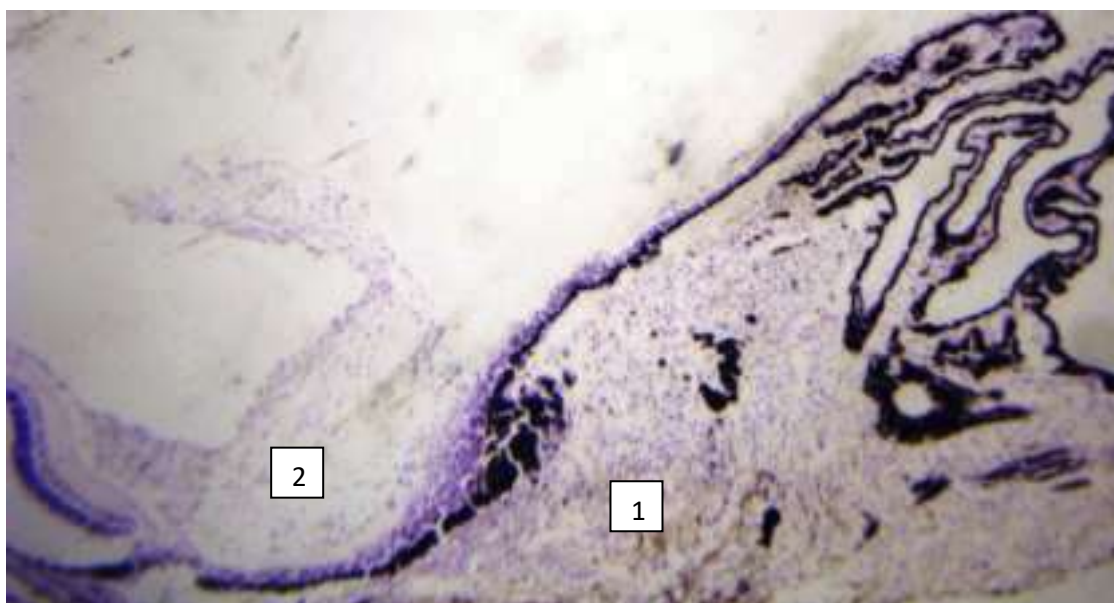


Рис. 3.35. Хворе око, 10 доба. Циліарне тіло набрякле (1), інфільтроване лімфоцитами і плазматичними клітинами. Такі ж клітини у великій кількості в склоподібному тілі (2). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 16

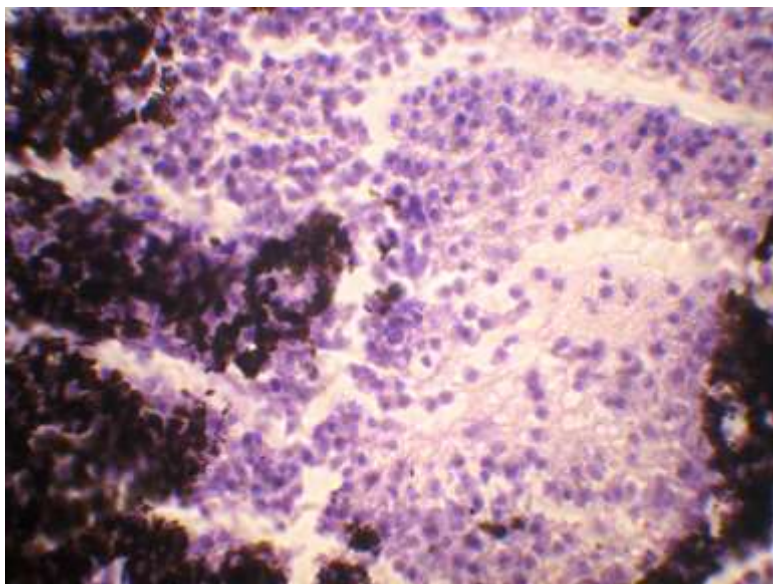


Рис 3.36. Хворе око, 12 доба. Інфільтрація циліарного тіла лімфоцитами, макрофагами і плазматичними клітинами. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7

Завдяки інфільтрації плоскої частини циліарного тіла вона істотно потовщується (рис. 3.37) [15, 16].

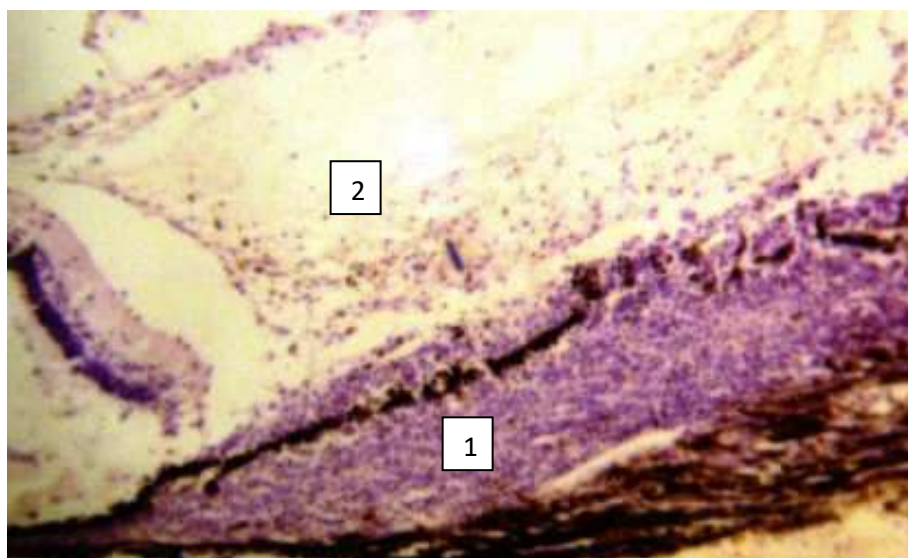


Рис. 3.37. Хворе око, 12 доба. Інфільтрована і потовщена плоска частина циліарного тіла (1). Круглоклітинні елементи поширюються звідси в склоподібне тіло (2). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 16

Стан війчастого вінця через 10 та 14 діб демонструється на рисунках 3.38 і 3.39. Значна кількість прийшлих клітин (а вони представлені лімфоцитами

різного виду, моноцитами і плазматичними клітинами) розташовується як всередині його стромального і м'язового компонентів серед фібробластів і меланоцитів, так і між війчастими відростками [15, 16].

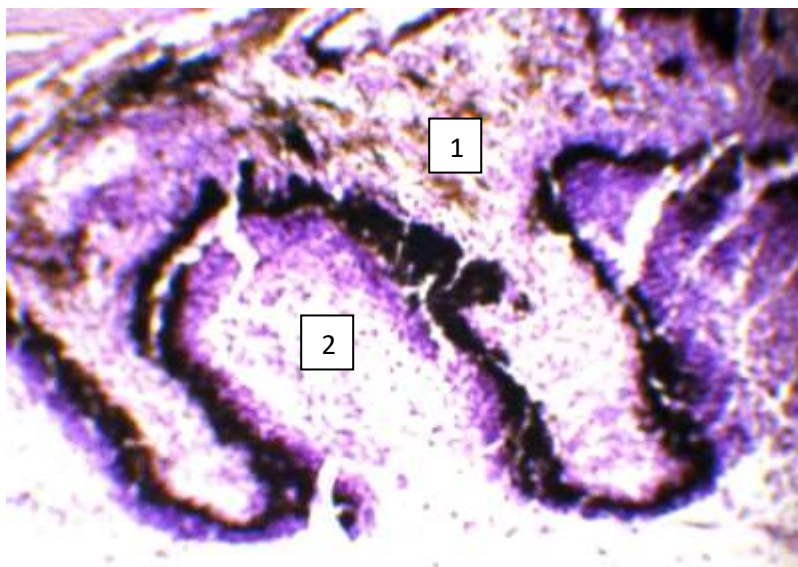


Рис. 3.38. Хворе око, 10 доба. Запальна реакція у відростчатій частині циліарного тіла (1) і прилеглому до нього склоподібному тілу (2). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7



Рис. 3.39. Хворе око, 14 доба. Запальна реакція у відростчатій частини циліарного тіла (1) і прилеглому до нього склоподібному тілу (2). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

Вищесказане, щодо запальної реакції у відростчатій частині, може бути віднесено і до війчастого кола (плоскої частини) циліарного тіла (рис. 3.40), а так само і до прилеглих до нього по сусідству сітківці і склоподібного тіла [15, 16].

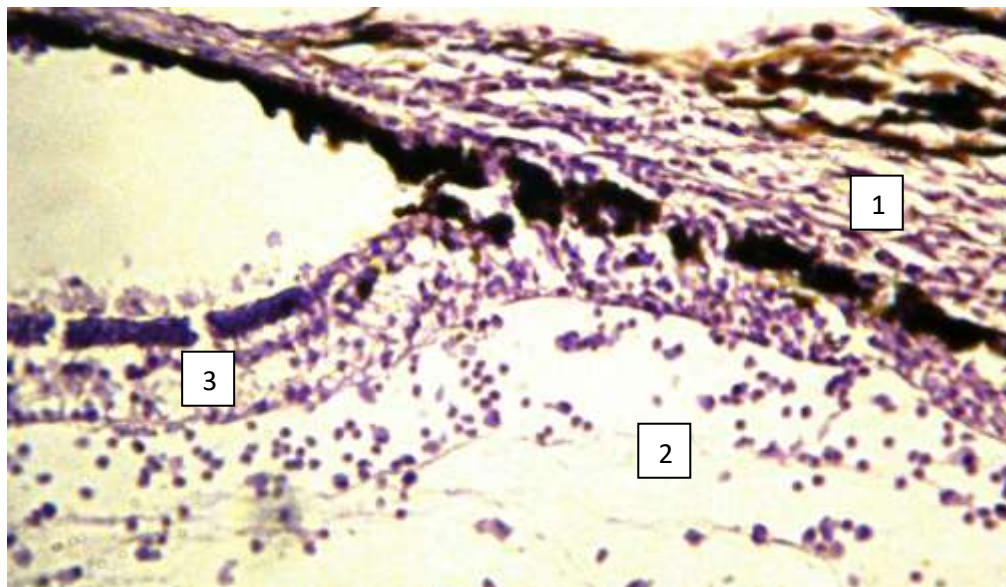


Рис. 3.40. Хворе око, 10 доба. Круглоклітинна інфільтрація (лімфоцити, плазмоцити, макрофаги) плоскої частини циліарного тіла (1), склоподібного тіла (2) і прилеглої до зубчастої лінії сітківки (3). Окр. гематоксилін-еозином.Об. 10. Ок. 16

У великій кількості імунокомпетентні клітини проникають і в склоподібне тіло з циліарного, де вони спочатку і локалізувалися (рис. 3.41, а також дивись рис 3.35). Ці клітини виходять, очевидно, і через його плоску частину також в простір між відростками його війкового вінця (рис. 3.42). Кількість таких клітин варіює у різних тварин, введених в експеримент, як в циліарному тілі, так і в склоподібному, відображаючи індивідуальну реактивність кожної з них [15, 16].



Рис. 3.41. Хворе око, 12 доба. Плоска частина циліарного тіла (1) і сітківка у зубчастої лінії. (2) Велика інфільтрація склоподібного тіла лімфоцитами і плазматичними клітинами (3). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

Цей процес ілюструється рисунком 3.42

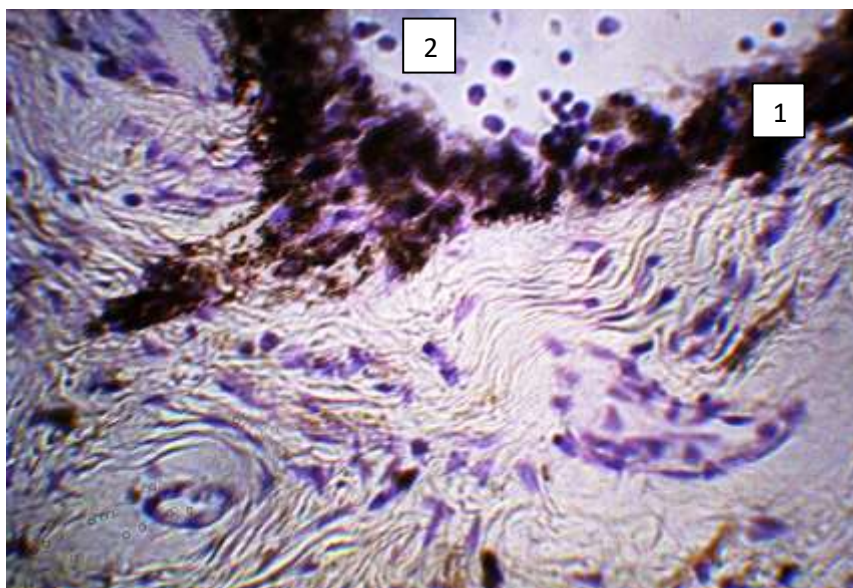


Рис 3.42. Хворе око, 14 доба. Пенетрація лімфоцитарних і плазматичних клітин із строми циліарного тіла через внутрішній безпігментний і зовнішній пігментований епітеліальні (1) шари в склоподібне тіло (2). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7

Варто відзначити, що ні тинкторіальні властивості склоподібного тіла, ні будь-які його грубі структурні перебудови при фарбуванні гематоксилін-

еозином в ранньому періоді спостереження не визначаються. Про це можна судити за рисунками, наведеними раніше, на яких представлено склоподібне тіло (рис. 3.35, 3.37, 3.41), та по рисунку 3.43 [15, 16].



Рис. 3.43. Хворе око, 10 доба. Круглоклітинна інфільтрація склоподібного тіла (1) біля сітківки у зубчастої лінії. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

Крім того, клітини-мононуклеари, що свідчать про активний запальний процес всередині ока, поширюються в склоподібному тілі вздовж внутрішньої поверхні сітчастої оболонки на значну відстань від циліарного тіла. При цьому такі мігруючі клітини розташовуються в багато шарів, кількість яких досягає 10-12 і більше, як показано, наприклад, на рисунку 3.44 [15, 16].

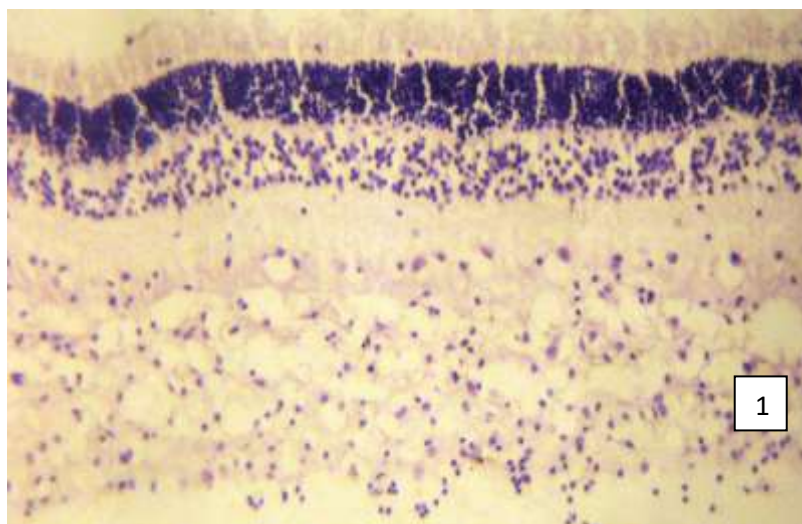


Рис. 3.44. Хворе око, 12 доба. Різні запальні клітини в склоподібному тілі (1) (їх до 10-12 рядів) на поверхні сітчастої оболонки. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 16

Також на рідкісних ділянках деяких препаратів відзначається проникнення поодиноких запальних клітин з порожнини склоподібного тіла у внутрішні шари сітківки, а з судинної оболонки - в шар фоторецепторів (рис. 3.45) [15, 16].

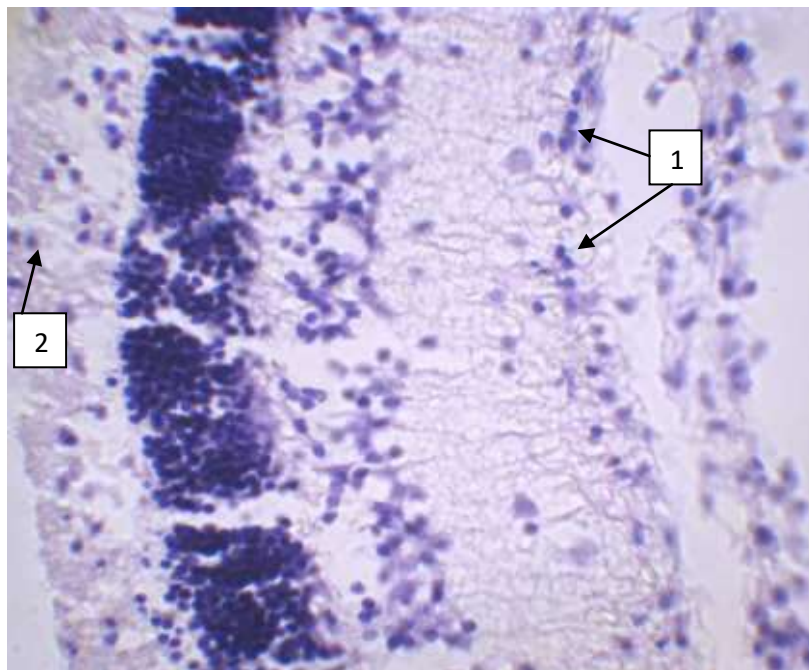


Рис. 3.45. Хворе око, 12 доба. Проникнення запальних клітин з порожнини склоподібного тіла у внутрішні шари сітківки (1), а з судинної оболонки - в шар фоторецепторів (2). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 40. Ок. 7

Відзначається невелика кількість ексудату в районі зубчастої лінії (рис. 3.46), а також і в воронці зорового нерва (рис. 3.47) та на м'якотному промені (рис. 3.48) [15, 16].

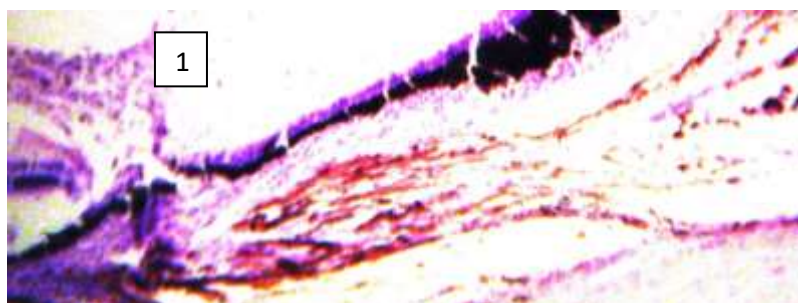


Рис. 3.46. Хворе око, 12 доба. Ексудат в склоподібному тілі у зубчастої лінії. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 16

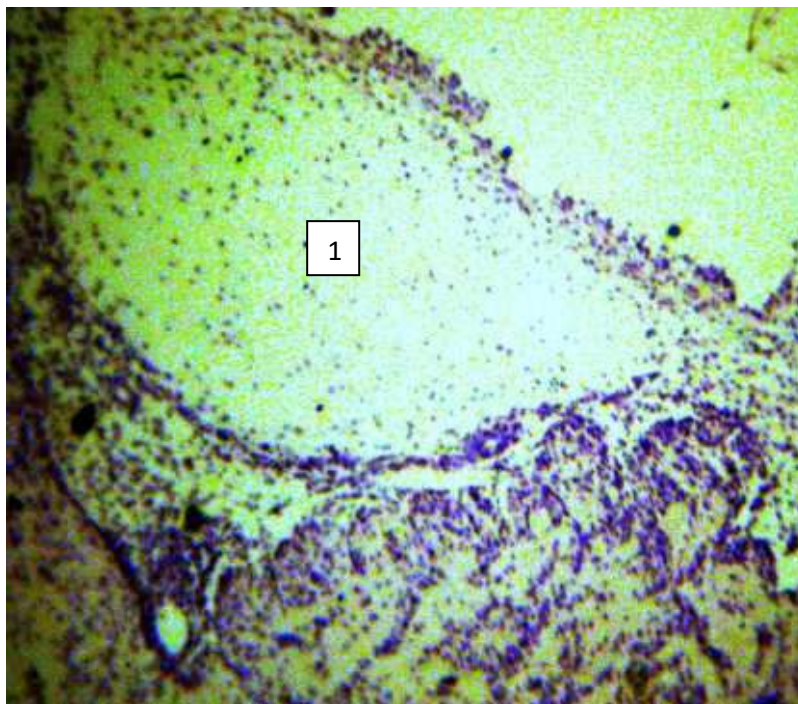


Рис. 3.47. Хворе око, 12 доба. Ексудат скловидного тіла в воронці головки зорового нерва (1). Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 16

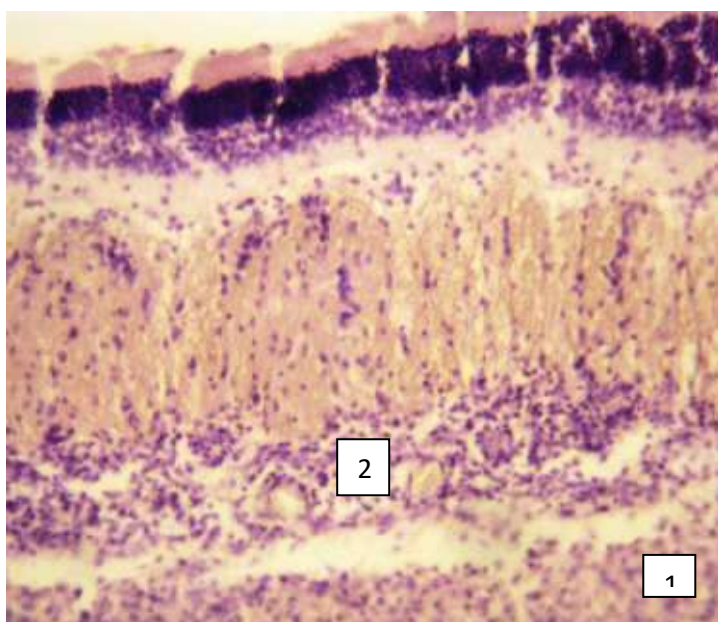


Рис 3.48. Хворе око, 12 доба. Ексудат (1) на поверхні м'якотного променя сітківки (2). Окр. гематоксилін-еозином.Об. 10. Ок. 16

Що ж стосується судинної оболонки, то її структура залишається незмінною. Про це легко судити по рис. 3.49 [15, 16].



Рис. 3.49. Хворе око, 13 доба. Хоріоїдея (1) поблизу зорового нерва. Окр. гематоксилін-еозином.Об. 40. Ок. 7

Таким чином, в результаті гістоморфологічного дослідження очей кроликів з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом при зникненні ознак активного переднього увеїту, але на тлі збереження підвищеної температури поверхні ураженого ока, визначаються ознаки активного середнього увеїту, причому циліарне тіло знаходиться в ексудативно-еміграційної фазі запалення [15, 16].

3.5. Гістоморфологічний стан ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної поверхні

Далі, для виявлення об'єктивного стану ока та активності запалення у кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом, ми провели співставлення температурних змін поверхні ока при нормалізації температури очної поверхні.

В групу пізнього виведення було включено 8 кроликів. У першого з них нормалізація температури хворого ока відносно контрольного ока відбулася на 34 добу, у трьох – на 40, по 1 кролику прийшлося на 44 та 55, та у двох – на 57 добу. Середній день нормалізації температури дорівнює 46 дням (SD 8,8) [16].

У пізньому терміні експерименту циліарне тіло, як і райдужна оболонка, вже не мають ознак набрякlostі і не інфільтровані численними імунокомпетентними клітинами (переважно лімфо-і плазмоцитами), як це мало місце на ранньому терміні спостереження [16]. Сказане легко підтверджується

мікрофотографіями названих структур ока (рис. 3.50, 3.51, 3.52). Втім, на останній мікрофотографії, можливо, ще й присутня деяка набряклість тканин відростчастої частини циліарного тіла, але цього немає на мікрофотографіях циліарного тіла (рис 3.53, 3.54) [16].



Рис. 3.50. Хворе око, 40 доба. Циліарне тіло (1) і райдужка (2) нормальної будови. Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 3,2. Ок. 7

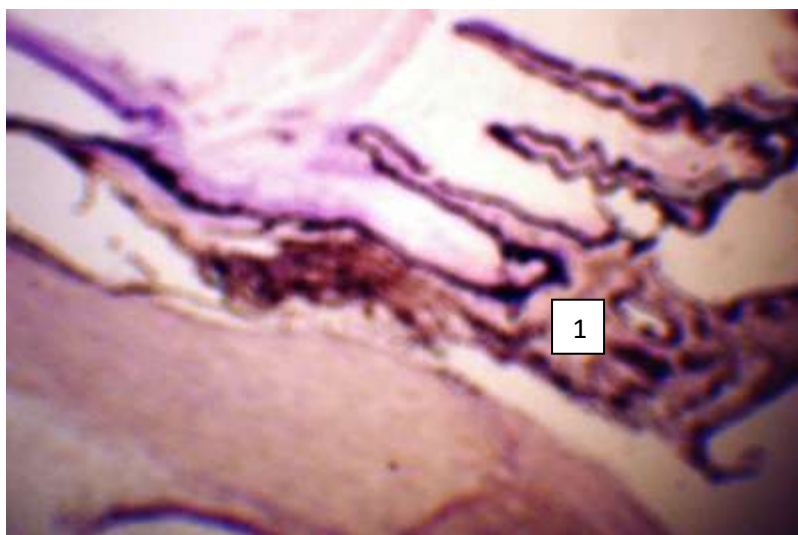


Рис 3.51. Хворе око, 40 доба. Циліарне тіло (1) без ознак набряку та клітинної інфільтрації. Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 3,2. Ок. 7



Рис. 3.52. Хворе око, 44 доба. Циліарне тіло, можливо, кілька набрякле, але без інфільтрації круглоклітинними елементами. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

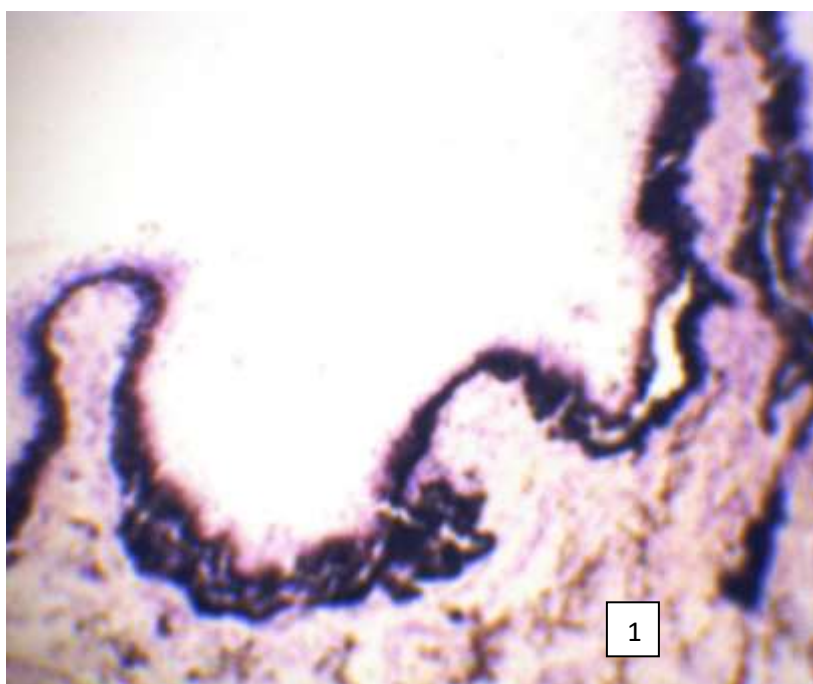


Рис. 3.53. Хворе око, 55 доба. Циліарне тіло (1) без ознак інфільтрації і набрякlostі. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 10. Ок. 7

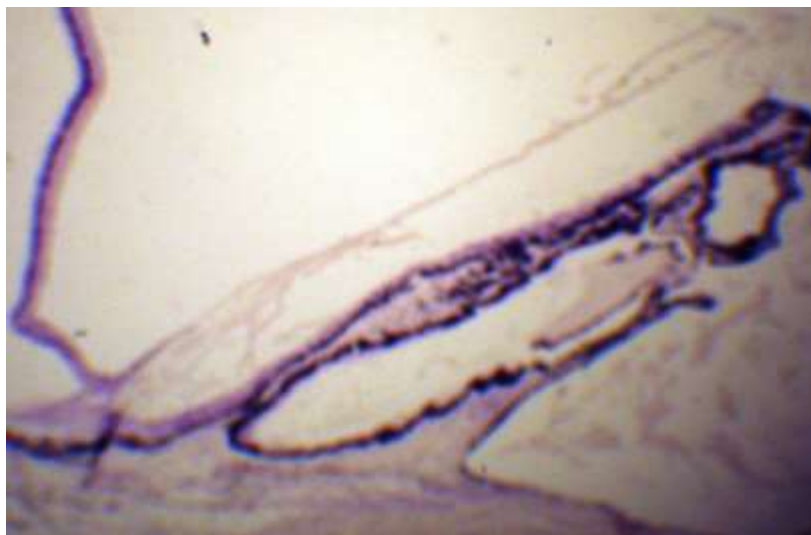


Рис. 3.54. Хворе око, 55 доба. Циліарне тіло і сітківка без ознак запалення. Окр. гематоксилін-еозином. Об. 3,2. Ок. 7

Відносно склоподібного тіла, то його структура в порівнянні з раннім періодом спостереження зазнала значних змін. Перш за все, це виражається різким зменшенням кількості клітин лімфоїдного ряду, які розташовувалися в ньому в попередньому терміні, хоча вони і присутні. До того ж посилюються тинкторіальні властивості склоподібного тіла, що свідчить на користь його ущільнення (рис. 3.55). На даному рисунку наведено ділянку організації в склоподібному тілі запального процесу на 44 добу експерименту. Цей знімок зроблений неподалік від головки зорового нерва, що знаходиться за межами кадру. У його правій частині розташовуються витягнуті клітини з такими ж ядрами і новоутворені волокна. Інші клітини, розташовані по сусідству, представлені макрофагами, лімфоцитами, плазмоцитами і навіть — еритроцитами. Загальна структура такої тканини, що утворилася в склоподібному тілі в місцях раніше присутніх масивних скупчень імунокомпетентних клітин (що було описано в ранньому терміні спостереження), показана на рисунку 3.56 [16].

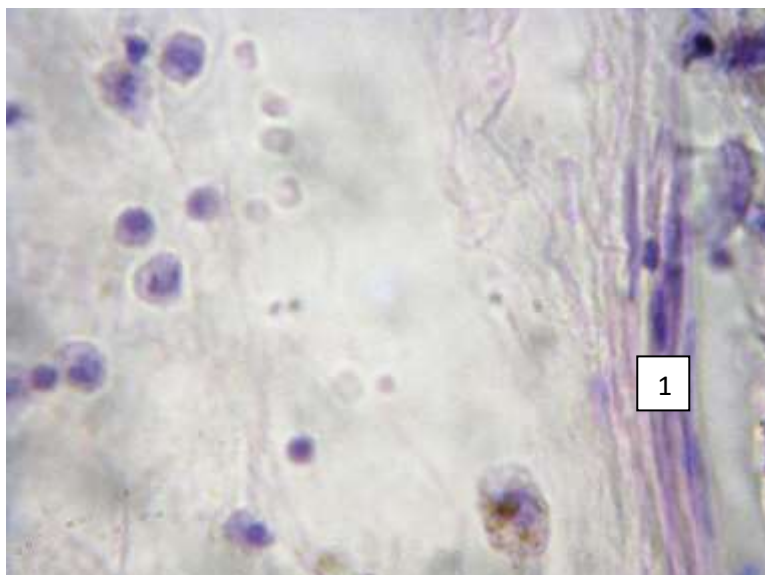


Рис 3.55. Хворе око. 44 доба. По периферії організації запального процесу поблизу головки зорового нерва в кадрі праворуч розташовуються клітини з витягнутими ядрами (1) і волокна. Інші клітини представлені макрофагами, лімфоцитами, плазмоцитами. Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 40. Ок. 16

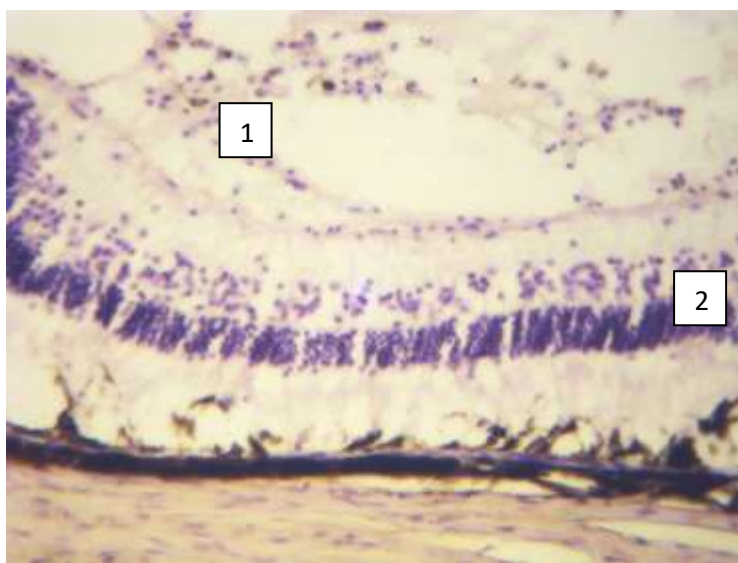


Рис 3.56. Хворе око, 40 доба. Клітинно-волокниста тканина в склоподібному тілі (1), що контактує з сітківкою (2). Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 10. Ок. 16

На цьому ж рисунку 3.66 можна бачити, що ширина описаної тут тканини може наближатися навіть до загальної товщини стінки очного яблука. Крім вже описаної особливості тканини, що утворилася в склоподібному тілі, слід

відзначити можливість появи в ній ще одного цікавого утворення. Мова йде про відносно щільний клітинний тяж, що простягнувся від плоскої частини циліарного тіла, поступово звужуючись, вглиб склоподібного тіла (рис 357) [16].

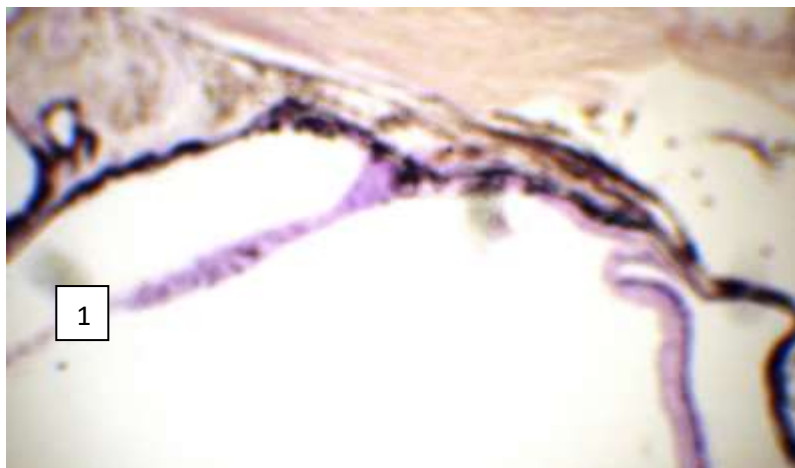


Рис. 3.57. Хворе око, 44 доба. Клітинний тяж (1), що тягнеться від плоскої частини циліарного тіла вглиб склоподібного тіла. Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 3,2. Ок. 7

Щодо морфологічного стану оболонок стінки очного яблука, можна сказати, що власне судинна оболонка виглядає не зміненою (не кажучи вже про склеру). Це добре помітно на рисунку 3.58. До речі, на цьому ж рисунку і структура сітківки практично не порушена, що однако має місце далеко не скрізь [16].

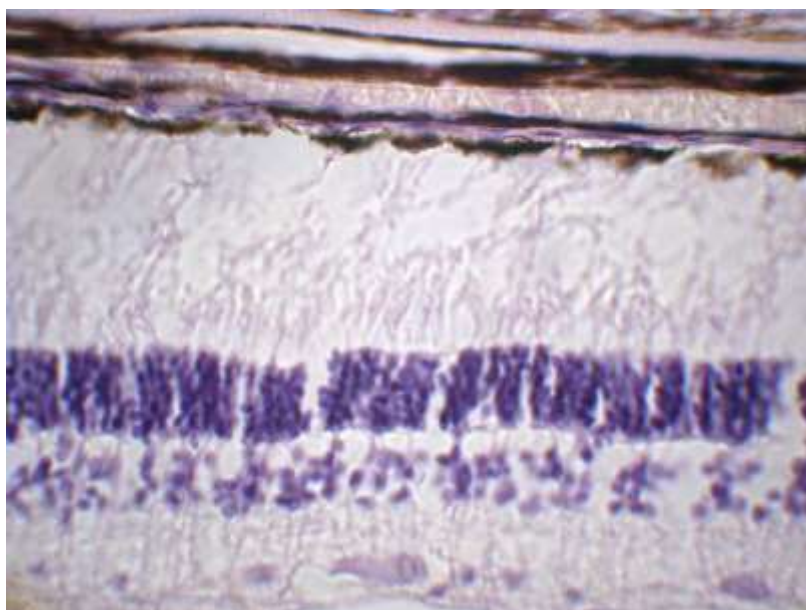


Рис 3.58. Хворе око, 40 доба. Оболонки ока зберегли нормальну будову.

Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 10. Ок. 7.

Таке явище як утворення множинних тракцій сітківки в склоподібне тіло – це нове патологічне утворення, яке не зустрічалося на попередньому, ранньому етапі експерименту (рис. 3.59, 3.60) [16]. На першому з них, де показана вся стінка очного яблука, видно, що описувані тракції носять множинний характер. А на наступному рисунку добре видна новоутворена тканина в склоподібному тілі, до якої підтягнута сітківка [16].

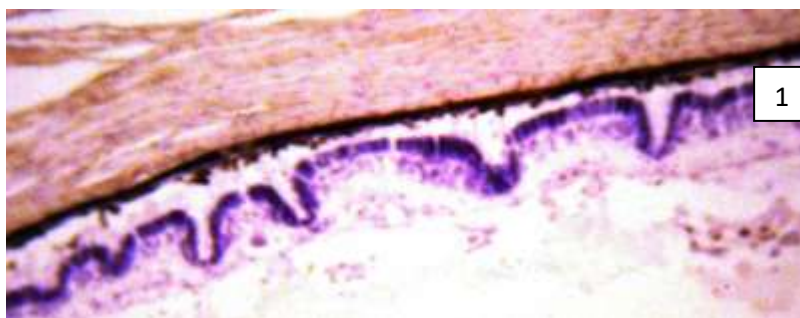


Рис. 3.59. Хворе око, 38 доба. Сітківка (1) хвилястої форми, з ознаками дегенерації, місцями вона підтягнута до тканини, розташованої в склоподібному тілі. Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 10. Ок. 7

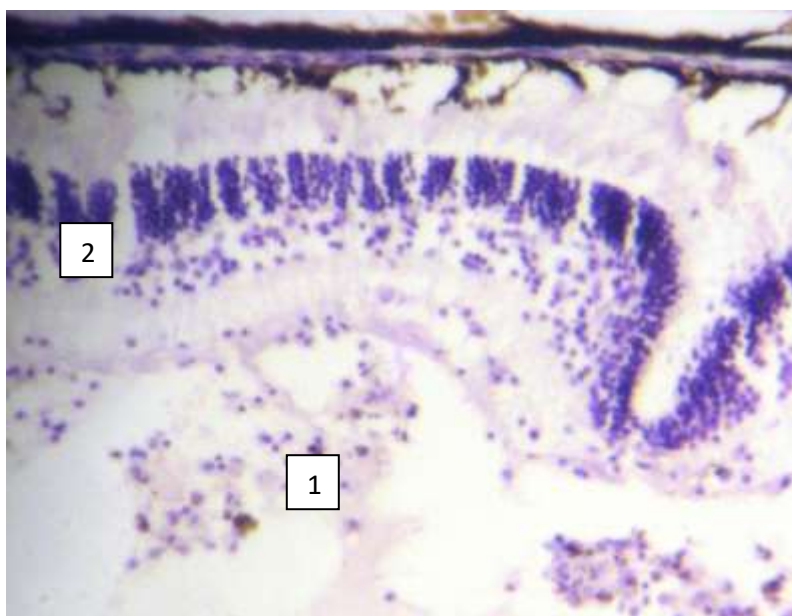


Рис. 3.60. Хворе око, 40 доба. Клітинно-волокниста тканина в склоподібному тілі (1), що контактує з сітківкою (2). Окр. гематоксилін-еозіном. Об. 10. Ок. 16

Головне в зміні гістологічної картини очних структур, в порівнянні з попереднім раннім терміном дослідження, є стихання в них проявів активного запалення. Зникнення запалення в циліарному тілі виражається практично повним зникненням набрякlostі циліарного тіла і інфільтрації його імунно-компетентними клітинами – плазмоцитами, макрофагами і різними представниками лімфоцитарного ряду. Однак невелика кількість таких клітин ще знаходиться в склоподібному тілі, тинкторіальні властивості якого трохи посилюються. Крім того, в ньому ж з'являються осередки організації у вигляді клітинно-волокнистої тканини, представлені клітинами з витягнутими ядрами і волокнами. Невелика кількість інших клітин тут макрофаги, лімфоцити, плазмоцити [16].

Таким чином, нормалізація температури поверхні хворого ока в проекції циліарного тіла у кроликів з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом відбувається в фазу проліферації та завершення запального процесу, що відбувається в оці [16].

Список робіт, опублікованих за темою розділу:

1. Дорохова О. Е. Характеристика температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь, О. С. Задорожний // Офтальмол. журн. – 2020. – № 2. – С. 65–69.
2. Дорохова О. Е. Динаміка температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на ранніх строках моделювання неінфекційного увеїту у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 3. – С. 47–52.
3. Дорохова О. Е. Морфологічний стан здорового контралатерального ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 4. – С. 45–49.
4. Дорохова О. Е. Зв'язок температури поверхні ока з клінічною картиною у кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом / О. Е.

Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 6. – С. 38–44.

5. Дорохова А. Э. Гистоморфологическое состояние глаза кролика с моделированным передним и средним неинфекционным увеитом при отсутствии его клинических признаков, но повышенной температурой глазной поверхности / А. Э. Дорохова, Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – № 4. – С. 568–579.

6. Dorokhova, O. E., Maltsev, E. V., Zborovska, O. V., & GuanJun, M. (2021). ГІСТОМОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ОКА КРОЛЯ З МОДЕЛЬОВАНИМ ПЕРЕДНІМ І СЕРЕДНІМ НЕІНФЕКЦІЙНИМ УВЕЇТОМ ПРИ НОРМАЛІЗАЦІЇ ТЕМПЕРАТУРИ ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 76–83. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11758>
<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/download/11758/11124/41838>

7. Дорохова О. Е. Морфологічний стан здорового парного ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Теорія та практика сучасної морфології : четверта всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, 4-6 листопада 2020 р. : матеріали. – Дніпро, 2020. – С. 27–29.

8. Дорохова О. Е. Температура поверхні ока в проекції цилиарного тіла у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь, О. С. Задорожний // Лютневі зустрічі з офтальмології : науково-практична конференція, 3-4 лютого 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 22–24.

9. Мен Гуаньцзюнь. Гістоморфологічний стан ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної поверхні / Мен Гуаньцзюнь, О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська // Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології : науково-практична конференція з міжнародною участю, 25-26 лютого 2021 року. : матеріали. – Київ, 2021. – С. 41.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Внутрішньоочне запалення пов'язано приблизно з 150 захворюваннями. Увеїт – це загрозливий зору стан запального характеру, що спричиняється великою кількістю етіологічних факторів [6, 59, 60, 63, 150, 171]. Ураження органу при запальних захворюваннях залежить від активності і типу запалення. При призначенні імуносупресантів свідоме рішення про «кількість» імунної супресії та тривалість терапії засновано на оцінці ступеню запалення. Таким чином, кількісна оцінка запалення за своєю суттю направляє клініциста в прийнятті рішення про лікувальну стратегію та тривалість лікування.

Строк істинного одужання при увеїті може не збігатися зі строком клінічного одужання. Це, в свою чергу, може спричинити загибель ока, у зв'язку із наявним млявопреебігаючим запаленням, що не було проліковано вчасно через відсутність його чітких діагностичних критеріїв. Тому питання строків припинення протизапальної терапії увеїтів залишається край важливим і маловивченим [6].

Існуючи класифікації SUN та NIH залишаються основними, що використовуються для градації ступеню активності запалення при увеїті в більшості досліджень [59, 94]. Однак методики виявлення запального процесу в водянистій волозі та скловидному тілі, запропоновані в цих класифікаціях, повністю суб'єктивні, і в великій мірі залежать від дослідника. Порівняння ступеню опалесценції, визначеною двома різними офтальмологами, виявило невідповідність показників у 35% випадків [103, 129].

На сьогоднішній день існує методика, принцип якої базується на вимірюванні рівня білку в передній камері ока – це лазерна фотометрія. Вона спроможна об'єктивно встановити активність увеїту, навіть на субклінічному рівні. Лазерну фотометрію можна використовувати не тільки для діагностики, а

й для динамічного спостереження [5, 84, 87, 106, 163]. Але задні сінехії, катаракта та ступінь мідріазу впливають на результати фотометрії, вже не кажучи, що велика вартість лазерного фотометру та відсутність консенсусу по «клінічній користі» обмежують застосування даної методики [83, 174].

Виходячи з сказаного вище, зрозуміло, що на сучасному етапі розвитку офтальмології дуже важливим завданням є розробка інших об'єктивних методів оцінки внутрішньоочного запалення за допомогою простих, дешевих і надійних методів, оскільки від цього залежить не тільки тактика лікування конкретно взятого пацієнта, а й оцінка результатів клінічних випробувань і розробка клінічних настанов і протоколів. Економічними, неінвазивними та такими, що не мають протипоказань можна визнати методики обстежень по вимірюванню локальної температури ока. Ці методики прості, інформативні та повністю безпечні для хворих навіть при багаторазовій їх повторюваності [16, 21]. Можливість їх використання при увеїтах і являє собою основну наукову гіпотезу нашого дослідження. Інакше кажучи, воно присвячено ефективності оцінки активності запального процесу при неінфекційному передньому і середньому увеїті в експерименті.

Спочатку нашу увагу привернули дослідження локальної температури, які розширюють можливості аналізу біологічних процесів, що відбуваються в органах і тканинах організму, та активно використовуються в інших медичних галузях [7, 10, 16, 21, 25, 28, 31, 32, 36, 38, 41, 43, 55, 56, 65, 88, 89, 96, 100, 107, 131, 137, 138, 154].

Після того нами була визначена мета дослідження і сформульовані завдання, які були наведені у «Вступі» на с. 20-21.

В роботі було проведене дослідження на 59 кроликах (118 очей) породи «Шиншила», з яких 42 тварини (84 ока) залишались інтактними, і на них було проведено дослідження нормальних показників температури поверхні обох очей в проекції плоскої частини циліарного тіла та проведено розрахунок референтних значень. Експеримент з моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту був виконаний на 17 кроликах, у яких протягом

спостереження проводилось вимірювання температури поверхні обох очей в проекції плоскої частини циліарного тіла. Далі провели співставлення отриманих показників температури з клінічною картиною увеїту та гістоморфологічним станом очей [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Першим етапом роботи було виміряно температуру поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів в нормі та розраховано референтні показники. Також на цьому етапі роботи досліджували особливості теплообміну поверхні ока у кроликів та оцінили можливість створення моделі монолатеральних очних патологічних процесів, об'єктивним маркером яких будуть зміни локальної температури в проекції циліарного тіла [11, 16].

В результаті аналізу проведених вимірювань отримано наступні характеристики температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів. Розкид усередненої температури очей склав від $30,55^{\circ}\text{C}$ до $36,35^{\circ}\text{C}$, при середньому $34,11^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,421$). При вивченні кореляції температур приміщення з температурою тіла був встановлений слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,30$ $p=0,05$). Між температурою приміщення і температурою поверхні ока в проекції циліарного тіла існує дуже слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,02$), проте статистично він недостовірний ($p=0,9$). Подібна ситуація дуже слабого статистично недостовірного негативного кореляційного зв'язку була і в разі з температурою поверхні ока в проекції циліарного тіла і температурою тіла ($r=-0,04$, $p=0,82$). При цьому коефіцієнт кореляції між темпоральними і назальними ділянками поверхні ока в проекції циліарного тіла має високу, статистично значиму кореляцію ($r=0,895$, $p=0,0001$) [11, 16]. В експериментальному дослідженні В. Schwartz було вивчено вплив температури навколишнього середовища на температуру зовнішньої поверхні рогівки, кон'юнктиви, внутрішньоочних середовищ і орбіти кролика. Виміри проводилися в трьох діапазонах температур (22°C - $27,5^{\circ}\text{C}$, $15,9^{\circ}\text{C}$ - $17,6^{\circ}\text{C}$, $2,2^{\circ}\text{C}$ - $4,4^{\circ}\text{C}$). Було відзначено зниження ректальної температури кроликів при зниженні температури повітря, а також було виявлено лінійну залежність зниження температури зовнішньої поверхні рогівки і кон'юнктиви при

зниженні температури повітря. При цьому температура рогівки знижувалася в 5 разів інтенсивніше в порівнянні з нижнім кон'юнктивальним склепінням, що обумовлено, по всій видимості, аваскулярною структурою рогівки. Крім того, при зниженні температури навколишнього середовища відзначалося падіння температури всіх внутрішньоочних структур [145]. Схожі дані про вплив факторів навколишнього середовища на температуру зовнішньої поверхні рогівки кролика були описані і рядом інших авторів. Була виявлена лінійна залежність температури зовнішньої поверхні рогівки від температури повітря за відсутності його руху [2, 79]. Також наші данні корелюють із результатами, отриманими Кошак І. з соавторами, які за допомогою інфрачервоної термометрії виявили, що температура рогівки варіює протягом дня та ці зміни не залежать від навколишнього середовища. [102]. Отримані нами результати, які свідчать про слабкий, статистично незначущий кореляційний зв'язок між температурою оточуючого середовища, температурою тіла і температурою поверхні ока в проекції циліарного тіла, можна пояснити невеликим діапазоном коливань температури навколишнього середовища на відміну від згаданих вище досліджень. Таким чином, автономна терморегуляція може забезпечувати відносну стабільність температури поверхні ока в проекції циліарного тіла в досліджуваному діапазоні температур оточуючого середовища [11, 16].

Температура поверхні правого і лівого ока в проекції циліарного тіла у кролика при відсутності патологічних змін значимо не відрізняється. Середні показники температури поверхні правого ока склали $34,1^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,43$), а лівого – $34,2^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,43$). Різниця між середніми правого і лівого ока склала $0,11^{\circ}\text{C}$, що проте статистично незначуще $p=0,27$ [11, 16]. Відсутність статистично значущої різниці температури поверхні ока в проекції циліарного тіла правих і лівих очей співпадає з результатами інших досліджень [48] та дозволяє говорити про зручну можливість моделювання різних монолатеральних процесів, що призводять до динаміки локальної температури (наприклад, внутрішньоочних запальних процесів), з наступним вивченням зв'язку температурних змін з клінічними і анатомічними ознаками. До того ж,

автономна терморегуляція і стабільність температури поверхні ока в проекції циліарного тіла в межах незначних коливань температури оточуючого середовища теж створюють гарні умови для проведення досліджень, які імовірно дозволять розробити додаткові способи об'єктивізації оцінки запалення.

Отже, встановлені нами особливості теплообміну поверхні ока у кроликів дають можливість створення моделі монолатеральних очних патологічних процесів, об'єктивним маркером яких будуть зміни локальної температури в проекції циліарного тіла, а саме для моделювання обраної нами патології – увеїту [11, 16].

При вимірюванні температури вже на кроликах з модельованим переднім та середнім неінфекційним увеїтом, ми зафіксували слабкий значущий кореляційний зв'язок температури поверхні ока в проекції циліарного тіла очей експериментальних кроликів з температурою приміщення ($r=0,27$; $p=0,0001$) і температурою тіла ($r=0,15$; $p=0,04$). Температура тіла слабо корелювала з температурою приміщення ($r=0,37$; $p=0,0001$). Можливо наявність хоч і слабких, але значущих кореляційних зв'язків, які ми встановили в даній частині експерименту, пов'язана з більшою кількістю спостережень ($N=189$) в порівнянні з дослідженням очей інтактних кроликів ($N=84$), що дало підвищення статистичної значущості розрахунків [12, 16].

Через добу після інтравітреального введення провокуючої дози сироватки, коли розвинулася клінічна картина переднього і середнього увеїту, температура поверхні хворого ока в проекції циліарного тіла склала $35,7^{\circ}\text{C}$ ($SD=1,1$), а парного $35,0^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,9$), однак різниця між ними не значуща ($p=0,12$). При цьому температура хворого ока і інтактного статистично розрізнялася ($p=0,002$), також як і парного з інтактним ($p=0,05$). Це свідчить про підвищення температури як на хворому, так і на парному оці. На третю добу температура поверхні хворого ока в проекції циліарного тіла склала $36,0^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,7$), а парного $34,9^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,5$), однак різниця також статистично не була значуща ($p=0,09$). При цьому температура хворого ока і інтактного статистично

розрізнялася ($p=0,008$), а відмінність парного з інтактним не була значущою ($p=0,17$), що може вказувати на тенденцію зниження температури парного ока. На п'яту добу з'явилася значуща різниця температури поверхні хворого ока $36,0^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,7$) з парним $34,7^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,5$), ($p=0,04$). Зберігалася статистично значуща різниця між температурою хворого і інтактного очей ($p=0,008$). Різниця парного з інтактним оком зменшилася, в порівнянні з третім днем, і була статистично незначуща ($p=0,3$), що свідчить про продовження тенденції на зниження температури парного ока [12, 16].

У перші дні розвитку увеїту ми очікували системну реакцію організму кроликів у вигляді підвищення температури тіла. Однак, температура тіла експериментальних тварин ($39,1^{\circ}\text{C}$) через добу від початку експерименту і інтактних кроликів ($39,1^{\circ}\text{C}$) статистично не відрізнялася ($p=0,75$). На третю добу у експериментальних тварин температура тіла становила $39,2^{\circ}\text{C}$, і також статистично не відрізнялася від інтактних ($p=0,58$). Відсутність різниці між цими температурами вказує на мінімальну системну реакцію на розвиток увеїту [12, 16]. Хоча раніше в роботі Аксьонова С.В. з співавторами, були виявлені зміни в імунологічному статусі кроликів: підвищення кількості лейкоцитів, нейтрофілів, збільшення кількості НСТ-активних нейтрофілів, активізація фагоцитозу в периферичній крові, на тлі клінічного виникнення експериментального аутоімунного увеїту, також модельованого за допомогою нормальної кінської сироватки [1]. Також температура тіла контрольних ($39,1^{\circ}\text{C}$) і експериментальних тварин ($39,0^{\circ}\text{C}$) не розрізнялася статистично значимо за весь термін спостереження ($p=0,08$) [12].

Таким чином, в перші дні розвитку модельованого неінфекційного переднього увеїту ми спостерігали підвищення температури як хворих, так і парних очей. При цьому мала місце цікава картина: на першу добу розвитку увеїту підвищення температури тіла не відбувається, однак крім підвищення температури хворого ока відзначається підвищення температури парного ока, що статистично відрізняються від температури інтактних очей. Підвищення температури парного ока можна було б пов'язати з підвищенням температури

тіла (раніше показаний дуже слабкий кореляційний зв'язок), однак відсутність збільшення температури тіла на першу добу виключає цю можливу причину. Таким чином, найбільш очевидною причиною підвищення температури парного ока через добу від моменту моделювання є наявність так званої вегетативної температурної реакції парного ока. Вегетативна температурна реакція парного ока починає зникати з третьої доби, і з п'ятої знижується до такого рівня, що з'являється значуща різниця між хворим і парним оком. Наявність вегетативної температурної реакції парного ока слід враховувати при проведенні оцінки температури очної поверхні в період гострого увеїту [12].

Відомо, що зміни активності вегетативної нервової системи є однією з перших фаз реакції на стрес. Судини циліарного тіла, райдужки, хоріоїдеї мають як симпатичну, так і парасимпатичну іннервацію [118]. Вплив симпатичної системи на зміну температури було показано в роботі по внутрішньошкірному введенню гістаміну, яке супроводжувалося підвищенням температури кінцівки [105]. У дослідженні Stewart M. з колегами продемонстрована можливість використання показників температури поверхні ока, вимірної за допомогою інфрачервоної термографії, як індикатору активності вегетативної нервової системи у корів [156]. Крім того, біль і неспокій впливають на симпатичну систему і відчуття жару [105]. І, можливо, як саме запалення і порушення регуляції в кровообігу, так і виражені больові відчуття, викликані увеїтом в гострий період, призводять до зсуву балансу симпатичної/парасимпатичної нервової системи і підвищенню температури парного ока.

Більшість досліджень температури очей на кроликах в нормі та при будь якій патології сфокусовані на вимірюванні внутрішньоочної температури, або температури рогівки [3, 69, 78, 79, 110, 141, 145]. В попередніх дослідженнях температурних реакцій у людей при увеїтах визначалась така ж тенденція, вимірювали температуру рогівки та лімба [4, 26, 39, 112, 113, 114] і навіть шкіри повік [35]. Тільки Бакбардіна Л.М., окрім вимірювання температури рогівки оцінювала температуру проекції циліарного тіла [6]. На наш погляд,

при дослідженні увеїтів, а особливо передніх та середніх, найбільш доцільно вимірювати температуру саме в проекції циліарного тіла, оскільки температура рогівки не буде відображати істинну картину. Щоб зазнати змін на поверхні рогівки, тепловій енергії треба «пройти довгий шлях» від локуса запалення в райдужці, а особливо в циліарному тілі. На відміну від цього «довгого шляху» температура, виміряна в проекції циліарного тіла, буде значно краще відображати картину теплових процесів в судинній оболонці за рахунок зменшення «теплових втрат». Як відомо, рогівка не має власних судин і тому її нагрівання відбувається пасивно, за рахунок тепла, що поширюється від внутрішніх структур ока (переважно від судинної оболонки) через вологу передньої камери. На відміну від рогівки, циліарне тіло є добре васкуляризованою структурою судинної оболонки, яка генерує тепло і контактує безпосередньо зі склерою ока [176]. Крім того відомо, що теплопровідність склери вище теплопровідності рогівки [82]. Отже, показники температури, зареєстровані на поверхні ока в проекції циліарного тіла, очевидно, будуть більш точно відображати теплові процеси в циліарному тілі, особливо при наявності запального процесу в ньому, в порівнянні з показниками, виміряними на поверхні рогівки.

Стосовно вимірювання температур поверхні ока при увеїтах, є цікаве, на наш погляд, дослідження J. O. Rushton з колегами по застосуванню інфрачервоної термографії та інфрачервоної безконтактної термометрії при увеїтах у коней. В цьому дослідженні оцінювалась температура та теплове поле зовнішньої поверхні обох очей тварин, хворих на гострий увеїт одного ока, а також здорових тварин. Вимірювання проводились від першого до третього днів від виявлення симптомів запалення. Автори встановили тенденцію, хоч і статистично незначущу, до підвищення температури поверхні очей з увеїтом в порівнянні з парними очами без увеїту, що співвідноситься з нашими результатами. Крім того, автори не виявили кореляції між ректальною температурою тварин та температурою поверхні ока. Було виявлено вплив температури оточуючого середовища на результати інфрачервоної термометрії

[144]. І в цьому (3 дні) і в нашому дослідженні (5 днів), вимірювання виконувались в гострий період. На нашу думку, на результати, які отримали автори цієї роботи, окрім технічних характеристик застосованих приладів, могли мати вплив ще декілька факторів: по-перше, термометрія і термографія поверхні ока відбувалась з відстані 1 м, що могло відобразитись на отриманих результатах, оскільки на такій дистанції важко уникнути небажаного зовнішнього впливу, наприклад, руху повітря. По друге, це складність прицільного виконання інфрачервоної термометрії. По-третє: в деяких випадках не було ясно, як довго були присутні клінічні ознаки запалення на момент початку дослідження. І нарешті могла мати місце температурна реакція вегетативної нервової системи на ранніх строках розвитку гострого увеїту, яку вдалося визначити в нашому дослідженні. Отже зазначені нами фактори могли завадити авторам зробити висновок про значуще підвищення температури хворого ока відносно здорового.

Для уточнення характеру підвищення температури в проекції циліарного тіла на парному здоровому оці в перші дні експерименту, а саме: чи є температурне підвищення суто функціональним або мають місце запальні зміни внаслідок симпатичної реакції парного ока, ми провели гістоморфологічне дослідження парного здорового ока.

За результатами гістологічного дослідження парного здорового ока кролика з модельованим переднім і середнім увеїтом (як на ранньому, так і на пізньому термінах спостереження) було встановлено, що будь-які патологічні структурні зміни відсутні. Це виключає наявність симпатичної офтальмії, як можливої причини підвищення температури на здоровому парному оці. А також – підкреслює виключно функціональний характер такої вегетативної температурної реакції.

Згідно з даними літератури, є досить багато свідчень того, що в парному оці розвиваються локальні специфічні зрушення, вираженість яких залежить від характеру змін в ушкодженному оці. Ці зміни можуть бути функціональні, біохімічні та імунологічні. Про існування окуло-окулярного феномена можна

говорити як про складний комплекс ознак, що характеризують реакцію парного ока при односторонній офтальмопатології різного генезу [41].

Загальна знахідка при симпатичній офтальмії – це увеальне гранульоматозне запалення, головним чином лімфоцитами, макрофагами та багатоядерними гігантськими клітинами [172]. В нашому гістоморфологічному дослідженні парних здорових очей, незважаючи на підвищення температури в перші дні розвитку увеїту, ми не виявили ніяких із вищезазначених ознак симпатичної офтальмії.

У більшості робіт з вивчення очної температури не описано підвищення температури здорового ока, контралатерального оку з патологічним процесом. Наприклад, при вимірюванні температури рогівки за допомогою термографії в перший день після проведення антиглаукоматозної операції спостерігається значне підвищення температури але тільки оперованого ока, з виникненням різниці, що перевищує нормальну, між оперованим і не оперованим оком [29].

А ось в роботі по вивченню окуло-окулярних реакцій при однобічній травмі ока автор при дистанційній термографії не проводить зрівняння між парним та травмованим оком. А замість цього використовує температурний градієнт око-губа, оскільки використання симетричних зон в контралатеральних очах через можливі окуло-окулярні реакції може бути некоректним [41]. Але на відміну від нашої роботи, ця робота сконцентрована саме на симпатичній офтальмії та передбачає і очікує можливий розвиток окуло-окулярної реакції.

Наша методика виявилась настільки чутливою, що за її допомогою ми змогли виявити функціональну окуло-окулярну реакцію парного здорового ока на розвиток увеїту в контралатеральному оці. Проведене нами гістоморфологічне дослідження підтвердило функціональний характер підвищення температури парного ока при відсутності в ньому будь-яких структурних змін.

Можно вважати, що спосіб запропонованого нами контактного вимірювання температури очної поверхні більш доцільний і точний при

дослідженні увеїтів, ніж доволі широко розповсюджена зараз в офтальмології термографія. І саме вибір нашої методики дав змогу виявити таку функціональну окуло-окулярну реакцію, опису якої ми не зустрічали в літературі.

Тут треба пояснити, що, незважаючи на широту застосування інфрачервоної термографії для дослідження температури на поверхні ока, у даного методу є ряд недоліків. Для коректного дослідження необхідно створити умови навколишнього середовища з конкретними показниками. J.S.Church зі співавторами було виявлено, що швидкість руку повітря біля живих тварин і у сурогатного «ока» знижує температуру поверхні рогівки, отриману в результаті інфрачервоної термографії, а пряме сонячне світло збільшує температуру очей [67]. До подібних висновків дійшла ще інша група дослідників в експерименті над групою поні [95]. Виходячи з цього, складно уявити собі застосування методу інфрачервоної термографії у великих скринінгових дослідженнях, так як висока ймовірність неможливості створення ідентичних умов проведення дослідження для всіх випадків. Також ряд джерел повідомляє про високий ступінь залежності результатів дистанційної термографії від емоційного стану і рівня стресу досліджуваного [61, 68, 155].

Крім того, слід чітко розуміти при якій офтальмологічній патології планується використовувати інфрачервону термографію. Оскільки частим симптомом увеїту є слъозотеча [53, 84, 91, 124, 151], а кількість, якість та швидкість випаровування слъози впливає на температурні показники очної поверхні при проведенні термографії [45, 70, 122, 160], вибір термографії для оцінювання увеїтів може бути вкрай небажаним та наперед може містити помилку. І на наш погляд, при виборі способу визначення локальної температури слід віддавати перевагу саме контактним методикам.

Далі ми дослідили зв'язок температури очної поверхні та клінічних проявів модельованого переднього та середнього увеїту у кроликів. При цьому було встановлено, що присутній слабкий кореляційний зв'язок між температурою поверхні очей в проекції циліарного тіла і зваженою сумою

балів, що характеризують клінічну картину $r = 0,32$ ($p = 0,0001$) на всі терміни спостереження. За весь період спостереження більшість тварин мали середню температурну різницю між хворим і парним оком (40,8%) в межах від $0,5$ до $1,2^{\circ}\text{C}$. Найбільша кількість спостережень (57,1%) із найбільшим температурним діапазоном між хворим і парним оком $\geq 1,2^{\circ}\text{C}$ відмічається на п'ятий день. Різниця між хворим і парним оком не дає об'єктивної картини температурної відповіді очей на експериментальний увеїт у зв'язку із наявністю вегетативної температурної реакції. Тому в подальших розрахунках треба враховувати цю реакцію та проводити порівняння відносно референтних значень, а не парного ока. Найбільша температурна різниця Δ_2 між хворими та інтактними очима спостерігається на 8-й та 10-й дні розвитку увеїту і складає $2,29^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,61$) та $2,46^{\circ}\text{C}$ ($SD=0,65$), далі ця різниця знижується. Зважена сума балів клінічної оцінки ступеню активності запального процесу виявляється найбільшою на першу добу розвитку увеїту, та поступово знижується, так що к 19 дню становить 0 балів. Δ_2 кореляційно пов'язана зі зваженою сумою балів клінічної оцінки ступеню активності запального процесу. Коефіцієнт кореляції слабкий, статистично значущий ($r=0,3$ при $p=0,0001$). На першу добу розвитку увеїту встановлено сильний кореляційний зв'язок між Δ_2 для хворих очей і сумою балів клінічної оцінки ($r=0,73$, $p=0,008$), але у наступні дні він слабшає і з 8 дня стає не значущим ($r=0,4$, $p=0,19$), а з 12 дня вже повністю відсутній ($r=-0,09$, $p=0,7$). При визначенні коефіцієнту кореляції Спірмана між температурою хворого ока та кожною клінічною ознакою запалення встановлено статистично значиму наявність слабого зв'язку з усіма ознаками окрім гіпопіону [14, 16].

Раніше теж були зроблені спроби встановлення зв'язку між клінічними проявами увеїту та локальними змінами температури ока. Ще в 1968 р. Mapstone R. у роботі по дослідженню температури очної поверхні при увеїтах за допомогою болометра визначали температуру рогівки, чола і нижньої повіки. Та встановили температурну різницю (дельту) між вказаними ділянками вимірювання ураженої та здорової сторони. Автори знайшли, що гострий

монолатеральний передній увеїт викликає підвищення температури рогівки і периорбітальної шкіри на стороні хворого ока та зазначили лінійну залежність між максимальною температурою рогівки і тривалістю наявності циліарної ін'єкції [112]. На відміну від автора цієї роботи, ми визнали некоректним порівняння ураженої ділянки із здоровою, що пояснюється вегетативною реакцією контралатерального ока. Також такі розрахунки можуть заздалегідь призводити до похибки, і більш коректним ми вважаємо порівняння температури очної поверхні із референтними значеннями (Δ_2). Розрахунки запропоновані нами, виявились доволі чутливими, що дозволило встановити кореляцію між температурою очної поверхні та різноманітними клінічними ознаками увеїту. При визначенні коефіцієнту кореляції Спірмана між температурою хворого ока та кожною клінічною ознакою запалення ми встановили статистично значиму наявність слабого зв'язку з усіма ознаками, окрім гіпопіону.

Також відомі деякі роботи по встановленню зв'язку клінічних проявів офтальмологічних хвороб та температурними змінами. В одній роботі, в експерименті на кроликах було показано, що температура очної поверхні є індикатором стадій загоєння ран рогівки та корелює з запальною відповіддю [69].

Цікава робота щодо стану кровообігу та співвідношення з температурою привернула нашу увагу. Morgan P.B. виявив, що зниження кровообігу в оці в разі стенозу сонної артерії негативно корелювало з температурою очної поверхні [123]. Також в своїй роботі Horven I. продемонстрував зниження температури рогівки при артеріальних оклюзивних станах [92]. При цьому, згідно наших отриманих даних, логічно було б припустити, що оскільки ми виявили підвищення температури при увеїті, то повинно було б відбуватися локальне підсилення кровообігу. Але є кілька робіт, які суперечать цьому припущенню. Дроздова Е.А. встановила, що відбувається уповільнення кровообігу в циліарних артеріях, залежне від локалізації увеїту: при передньому – в задніх довгих циліарних артеріях; при генералізованому увеїті-

в задніх довгих, коротких циліарних артеріях і центральній артерії сітківки [17]. Також Петраєвський А.В. за даними ФАГ райдужки, а також вазотонетрії в передніх циліарних артеріях при периферичних увеїтах виявив гіперперфузійний синдром в передньому сегменті ока [33]. Отже дослідження температурних змін при увеїті та зв'язок цих змін з кровообігом потребує подальших досліджень.

Для виявлення об'єктивного стану ока та активності запалення у кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом, ми провели співставлення температурних змін поверхні ока після зникнення симптомів активного переднього увеїту, але при збереженій підвищеній температурі очної поверхні, з морфологічними даними. Виведення тварин здійснювалося при офтальмоскопічному зникненні симптомів активного увеїту (строк біля 1 – 2 тижнів). Ми орієнтувались на наступні клінічні ознаки: зникнення ін'єкції, преципітатів, набряку райдужки і розширення судин, відсутність фібрину в передній камері та свіжих синехій, відсутність слъозотечі, світлобоязні та клітин у передній камері. В групу раннього виведення було включено 9 кроликів. Слід відмітити що повноцінно оцінити стан скловидного тілу, тобто активність середнього увеїту, було неможливо майже з перших днів розвитку увеїту. В період активного переднього увеїту – у зв'язку із наявністю преципітатів, фібрину в передній камері та напластувань цього фібрину на передню капсулу кришталика, синехій та неспокій тварини при огляді у зв'язку із слъозотечею та світлобоязню. В період неактивного переднього увеїту – у зв'язку із формуванням ускладненої катаракти, наявністю старих синехій та залишків напластувань фібрину на передній капсулі кришталика. У першого кролика зникли ознаки переднього увеїту на 6 день, у 2 кроликів на 10 день, у 4х на 12, а по одному кролику було на 13 та 14 дні. Середній день відсутності активного переднього увеїту дорівнює 11 дням (SD 2,4) [15, 16].

В результаті гістоморфологічного дослідження очей кроликів з цієї групи ми встановили наступне. Циліарне тіло знаходиться в ексудативно-еміграційній фазі запалення згідно патофізіологічних критеріїв цих фаз [23], воно набрякло і рясно інфільтроване імунокомпетентними клітинами – різними представниками

лімфоцитів, моноцитами і плазматичними клітинами. Це якраз і характерно для модельованого нами у кроликів негранульоматозного імунного запалення, що розвинулось в якості алергічної відповіді на алергени, які потрапили ззовні [9]. Такі ж клітини розташовуються в склоподібному тілі, звідки вони і проникають на різну глибину в сітчасту оболонку.

Для виявлення об'єктивного стану ока та активності запалення у кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом, ми провели співставлення температурних змін поверхні ока при нормалізації температури очної поверхні хворого ока відносно парного. В групу пізнього виведення було включено 8 кроликів. У першого з них нормалізація температури хворого ока відносно парного здорового відбулася на 34 добу, у трьох – на 40, по 1 кролику на 44 та 55, та у двох на 57 добу. Середній день нормалізації температури дорівнював 46 дням ($SD = 8,8$) [16].

Отже, завдяки гістоморфологічному дослідженню, нам вдалось співставити об'єктивний стан внутрішньоочного запалення з температурою поверхні ока. Нормалізація температури поверхні хворого ока в проекції цилиарного тіла у кроликів з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом відбувається в фазу проліферації та завершенні запального процесу, згідно критеріїв запалення [16, 23].

Отримані нами результати співвідносяться з результатами Бакбардіної Л.М. За допомогою температурних тестів було встановлено і підтверджено дані про розбіжності в часі клінічного і повного одужання пацієнтів з передніми увеїтами різноманітної етіології. Клінічне одужання констатується набагато раніше, ніж настає повне (стійке) одужання. Так, за 1 місяць лікування гострого переднього увеїту ні в одному випадку не було відзначено нормалізації температурних тестів, хоча клінічне одужання було зареєстровано вже у 40% пацієнтів [6].

Необхідно відзначити, що при увеїтах, асоційованих з системними захворюваннями, їх активність відображає загальну компенсацію хвороби, і потрібен регулярний моніторинг активності запального процесу для

своєчасного прийняття рішення про корекцію системної терапії. Контроль запалення в передній камері за допомогою лазерної фотометрії – набагато більш чутливий метод і носить кількісний характер на відміну від загальноприйнятого «підрахунку клітин» в передній камері [16, 54]. Але наша методика вимірювання температури очної поверхні в проекції циліарного тіла при увеїтах може представляти величезну цінність, особливо в тих випадках, коли утруднена візуалізація склоподібного тіла. Наприклад, хоча розвиток середнього увеїту і рідше зустрічається, ніж переднього, у пацієнтів, позитивних по HLA-B27-антигену, діагностика саме середнього увеїту може бути важкою через часті ускладнення переднього увеїту у вигляді задніх синехій і катаракти [16, 132]. В такому випадку оцінити наявність/активність як переднього, так і середнього увеїту за допомогою єдиного існуючого на сьогоднішній день методу об'єктивної оцінки рівня внутрішньоочного запалення – лазерної фотометрії – неможливо через технічні характеристики приладу [16, 83, 174]. Подібна ситуація неможливості об'єктивної оцінки активності запалення може скластися і при інших важких увеїтах, таких як увеїт, асоційований з ювенільним ідіопатичним артритом, увеїт при хворобі Бехчета і при синдромі Фогта - Каянагі - Харада через розвиток таких же ускладнень, як зазначені вище. А у випадку з ювенільним ідіопатичним артритом до них ще додається і частий розвиток стрічкоподібної дистрофії рогівки [16, 136]. У подібних випадках розроблена нами методика термометрії очної поверхні в проекції циліарного тіла є єдиною, яка дозволить об'єктивно оцінити наявність/активність середнього увеїту і, відповідно, провести корекцію терапії при необхідності [16].

В статті, опублікованій в 2019 році, автори наголошують на необхідності для кращого використання моделей аутоімунних увеїтів точних та зручних методів динамічної оцінки, які, крім того, повинні бути неінвазивними, щоб не впливати на розвиток та прогресування захворювання. Вони пропонують такі неінвазивні клінічні методики як фотографування, оптичну когерентну томографію та функціональну оцінку за допомогою електроретинографії, які

потім порівнюються з гістопатологією. Ці автори демонструють, що клінічні варіанти захворювання можуть бути точно оцінені як клінічно, так і функціонально, полегшуючи динамічне спостереження та надаючи інформацію, яку неможливо отримати лише за допомогою фундоскопії та гістології [15, 16, 64]. Запропоноване нами дослідження температури поверхні ока в проекції цилиарного тіла ніяк не може впливати на перебіг досліджуваного процесу, і набагато краще відповідає запропонованим умовам оцінки експериментальних увеїтів. Важливим є також те, що даний метод простий у виконанні і його застосування не потребує відтворення складних умов проведення дослідження чи спеціальних навиків [15, 16].

В подальшій роботі ми плануємо перейти до клінічних випробувань методики вимірювання температури очної поверхні у пацієнтів з неінфекційними передніми та середніми увеїтами, оскільки в експерименті було продемонстровано велику точність та клінічну цінність цього методу.

ВИСНОВКИ

1. Захворюваність пов'язана з увеїтом та їх ускладненнями, залишається значним тягарем для систем охорони здоров'я. Для оцінки ступеню активності увеїтів на сьогоднішній день використовується класифікація SUN та NIH, але оцінка ступеня тяжкості носять суб'єктивний характер. На сьогоднішній день єдиним об'єктивним методом визначення активності увеїту є лазерна фотометрія, але ряд причин обмежують її застосування. Останнім часом відбувається поступова спроба обмеження суб'єктивної оцінки запалення з переходом і кращим вибором об'єктивних методів оцінки внутрішньоочного запалення. Об'єктивна оцінка наявності і ступеня внутрішньоочного запалення за допомогою простих, дешевих і надійних методів залишається метою дослідників протягом багатьох років.

2. Температура поверхні правого і лівого ока в проекції циліарного тіла у кролика при відсутності патологічних змін значимо не відрізняється. Середні показники температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у інтактних кроликів склали $34,1^{\circ}\text{C}$ ($\text{SD}=1,4$).

3. Температурі поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів притаманна відносна стабільність при малих коливаннях температури оточуючого середовища завдяки певній автономній терморегуляції. Особливості теплообміну поверхні ока у кроликів дає можливість створення моделі монолатеральних очних патологічних процесів, об'єктивним маркером яких будуть зміни локальної температури в проекції циліарного тіла.

4. На першу добу розвитку модельованого неінфекційного переднього та середнього увеїту на кроликах відмічається значуще підвищення температури в проекції циліарного тіла як хворих очей до $35,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$), так і парних очей $35,0^{\circ}\text{C}$ ($p=0,05$) відносно інтактних, що може бути обумовлено реакцією вегетативної нервової системи на фоні ініціації запального процесу.

5. На п'яту добу розвитку модельованого неінфекційного переднього та

середнього увеїту на кроликах з'являється значуща різниця температури поверхні хворих очей $36,0^{\circ}\text{C}$ з парними $34,7^{\circ}\text{C}$ ($p=0,04$), що може бути обумовлено регресом вегетативної температурної реакції та поступовим зниженням температури парного ока.

6. Значуще підвищення температури в проекції циліарного тіла здорових парних очей до $35,0^{\circ}\text{C}$ ($p=0,05$) відносно інтактних на першу добу розвитку моделі переднього та середнього неінфекційного увеїту у кроликів не супроводжується будь-якими гістоморфологічними патологічними змінами і носить функціональний характер.

7. Клінічні ознаки увеїту, які характеризують ступінь активності запального процесу, найбільш виражені на першу добу моделювання неінфекційного переднього та середнього увеїту в оці кролика, та поступово регресують і вже повністю не відзначаються з 19 дня спостереження.

8. Встановлений слабкий кореляційний зв'язок ($r = 0,32$; $p = 0,0001$) між температурою очної поверхні в проекції циліарного тіла кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом і зваженою сумою балів, що характеризують клінічну картину увеїта, на всі терміни спостереження. Між температурою поверхні хворого ока та кожною клінічною ознакою запалення (окрім гіпопіону) також встановлено наявність значимого ($p<0,05$) слабого зв'язку.

9. Різниця температур між хворими та інтактними очами кореляційно пов'язана зі зваженою сумою балів клінічної оцінки ступеню активності експериментального увеїту. Так, на першу добу розвитку увеїту встановлено сильний кореляційний зв'язок ($r=0,73$; $p=0,008$), у наступні дні він слабшає і з 8 дня він стає не значущим.

10. Згідно з результатами гістоморфологічних досліджень, у кролика з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом при клінічному зникненні ознак активного переднього увеїту на тлі збереження підвищеної температури очної поверхні, визначаються ознаки активного середнього увеїту, причому циліарне тіло знаходиться в ексудативно-еміграційній фазі запалення.

11. Згідно з результатами гістоморфологічних досліджень, у кролика з модельованим неінфекційним переднім і середнім увеїтом нормалізація температури очної поверхні в проекції цилиарного тіла відбувається в фазу проліферації та завершені запального процесу.

12. Результати роботи впроваджені в наукову роботу відділу запальної патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», лабораторії патоморфології та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксенова С. В. Сравнительная оценка двух методов моделирования аутоиммунного увеита / С. В. Аксенова, Н. А. Пятаев, М. В. Малькина [и др.] // Вестник Мордовского университета. – 2017. – Т. 27., N 3. – С. 428–439.
2. Анатычук Л. И. Распределение температуры в различных отделах глаза кролика в зависимости от температуры окружающей среды / Л. И. Анатычук, Н. В. Пасечникова, О. С. Задорожный, [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – №4. – С. 60–68.
3. Анатычук Л.И. Динамика внутриглазной температуры в процессе витреоретинальной хирургии с применением ирригационных растворов различной температуры / Анатычук Л.И., Пасечникова Н.В., Наumenко В.А., Назаретян Р.Э., Уманец Н.Н., Кобылянский Р.Р., Задорожный О.С. // Офтальмол. журн. – 2019. – № 1. – С. 33-38.
4. Антончик С. Л. Температурные характеристики органа зрения в норме и при некоторых патологических процессах: дис. на соискание науч. степени кандидата биол. наук: спец. 03.00.13. «Физиология» / С. Л. Антончик. – Тюмень, 2005. – 157 с.
5. Астахов Ю. С. Значение лазерной фотометрии в клинической практике / Ю. С. Астахов, Т. И. Кузнецова // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9., № 2. – С. 36-44.
6. Бакбардина Л. М. Термометрическая диагностика воспалительного процесса переднего отдела увеального тракта: автореф. дис. на соискание науч. степени кандидата мед. наук: спец. 14.00.08. – «Глазные болезни» / Л. М. Бакбардина. – Одесса, 1988. – 15 с.
7. Виноградов В. И. Некоторые аспекты применения термографии при реабилитации пациентов с нарушением функций опорно-двигательной и нервной систем / В. И. Виноградов, И. С. Веретенков, В. Н. Слезко [и др.] // Функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 72–78.

8. Вит В.В. Строение зрительной системы человека / В.В. Вит. – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.

9. Вит В. В. Патология глаза, его придатков и орбиты /В.В. Вит.– Одесса: Астропринт, 2019.– С. 223-300.

10. Гаевская О. Э. Тепловизионная оценка микроциркуляторных нарушений в области верхних конечностей после радикальной мастэктомии / О. Э. Гаевская, Л. М. Смирнова // Гений ортопедии. – 2008. – № 4. – С. 108–113.

11. Дорохова О. Е. Характеристика температуры поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь, О.С. Задорожний // Офтальмологічний журнал. – 2020. – № 2. – С. 65–69.

12. Дорохова О. Е. Динаміка температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на ранніх строках моделювання неінфекційного увеїту у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмологічний журнал. – 2020. – № 3. – С. 47–52.

13. Дорохова О. Е. Морфологічний стан здорового контралатерального ока кролика з моделюванням переднім і середнім неінфекційним увеїтом / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмологічний журнал. – 2020. – № 4. – С. 45–49.

14. Дорохова О. Е. Зв'язок температури поверхні ока з клінічною картиною у кроликів з моделюванням неінфекційним переднім та середнім увеїтом / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь. Офтальмологічний журнал. – 2020. – № 6. – С. 38–44, <http://www.ozhurnal.com/ru/archive/2020/6/7-abstract>.

15. Дорохова А. Э. Гистоморфологическое состояние глаза кролика с моделированным передним и средним неинфекционным увеитом при отсутствии его клинических признаков, но повышенной температурой глазной поверхности / А. Э. Дорохова, Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. – №4. – С. 568–579.

16. Dorokhova, O. E., Maltsev, E. V., Zborovska, O. V., & GuanJun, M. (2021). ГІСТОМОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ОКА КРОЛЯ З МОДЕЛЬОВАНИМ

ПЕРЕДНІМ І СЕРЕДНІМ НЕІНФЕКЦІЙНИМ УВЕЇТОМ ПРИ НОРМАЛІЗАЦІЇ
ТЕМПЕРАТУРИ ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ. *Здобутки клінічної і експериментальної
медицини*, (4), 76–83. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11758>
<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/download/11758/11124/41838>.

17. Дроздова Е. А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности
клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение: дисс. на соискание ученой
степени доктора медицинских наук: специальность 14.01.18 «Офтальмология» /
Е. А. Дроздова.– Челябинск, 2006.– 319 с.

18. Дроздова Е. А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов / Е.
А. Дроздова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 16. – №. 3.

19. Дурново Е. А. Возможности инфракрасной термографии в
комплексной диагностике заболеваний челюстно-лицевой области / Е. А.
Дурново, Ю. П. Потехина, Н. Е. Хомутинова, Н. А. Янова // Современные
проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. <http://www.science-education.ru/104-6657>.

20. Еременко А. И. Термография в диагностике сосудистых невритов
зрительного нерва / А. И. Еременко // ОЖ. – 1990. – №4. – С. 235–239.

21. Журавльов А.С. Діагностика гострих параназальних синуситів на
основі використання дистанційної інфрачервоної термографії / А.С. Журавльов,
О.О. Карчинський // Ринологія. - №2. – 2017. – С. 10-20

22. Задорожный О.С. Структура хориоретинального комплекса кролика
после витрэктомии. Сообщение 2. Ирригация витреальной полости растворами
различной температуры в течение 60 минут / О.С. Задорожный, Р.Э. Назаретян,
В.В. Мирненко, В.А. Науменко, Э.В. Мальцев, Н.В. Пасечникова, В.В.
Шафранский // Офтальмол. журн. – 2018. – № 4. – С. 49-53.

23. Зайко Н. Н. Патологическая физиология / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць.–
город, 2004.– С. 194–221.

24. Замечник Т. В. Изучение надежности комбинированной термографии
как метода диагностики состояния вен нижних конечностей / Т. В. Замечник, Н.
С. Овчаренко, С. И. Ларин, А. Г. Лосев // Флебология. – 2010. – Т. 3., № 4. – С.

23–26.

25. Замечник Т. В. Возможности термографии в диагностике варикозной болезни нижних конечностей / Т. В. Замечник, С. И. Ларин // Флебология. – 2009. – № 3. – С. 10–14.

26. Катаргина Л. А. Эндогенные увеиты у детей раннего возраста. Клинико-функциональные и иммунологические особенности, профилактика и лечение осложнений: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.08 «Офтальмология» / Л. А. Катаргина. – М., 1992. – 39 с.

27. Кравчук Ж. П. Орфанные заболевания: определение, проблемы, перспективы / Ж. П. Кравчук, О. А. Румянцева // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №. 4 (38).

28. Лакуста В. Н. Термография и криотерапия в вертеброневрологии / В. Н. Лакуста, А. Т. Морару. Кишинёв, 2005. – 190 с.

29. Лопатинская Н. Р. Дистанционная термография и анализ зрачковых реакций в комплексной оценке состояния органа зрения при первичной открытоугольной глаукоме: автореф. дис. на соискание уч. степени кандидата мед. наук: спец. 14.01.07. – «Глазные болезни», 03.01.02. – «Биофизика» / Н. Р. Лопатинская. – Саратов, 2012. – 25 с.

30. Малецкий А. П. Диагностическая ценность дистанционной термометрии передней поверхности глаза при эпibuльбарных и внутриглазных новообразований: автореф. дис. на соискание науч. степени кандидата мед. наук: спец. 14.00.08. – «Глазные болезни» / А. П. Малецкий. – Одесса, 1986. – 17 с.

31. Маркель А. Л. Инфракрасная термография в диагностике рака молочной железы / А. Л. Маркель, Б. Г. Вайнер // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 10. – С. 57–61.

32. Неврология. Национальное руководство / ред. Е. И. Гусева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 291–297.

33. Петраевский А. В. Исследование кровообращения переднего сегмента глаза, его клиническое значение: дисс. на соискание ученой степени доктора

медицинских наук: специальность 14.01.18. «Офтальмология» / А. В. Петраевский. – М, 2004. – 326 с.

34. Погосова Н. В. Профилактический скрининг: все за и против / Н. В. Погосова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – №. 3. – С. 4–13.

35. Сафроненкова И. А. Диагностическая ценность термографии кожи орбитальных областей при односторонних эндогенных увеитах: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.08. – «Глазные болезни» / И. А. Сафроненкова. – Одесса, 1989. – 14 с.

36. Сергеев С. В. Комплексное применение термографии и местной термометрии в диагностике, прогнозировании, моделировании течения и оценке эффективности лечения острого синусита / С. В. Сергеев, Е. С. Григорькина, В. В. Смогунов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2014. – №. 5. – С. 52–54.

37. Способ моделирования токсико-аллергического увеита: авторское свидетельство 1601629 СССР / Пеньков М. А., Сайтов М. А., Панченко Н. В. – опубл. 23.10.90, Бюл. № 39.

38. Тиханова А. Я. Система термографии при поясничном остеохондрозе / А. Я. Тиханова. – М.: Наука, 1990. – 120 с.

39. Хватова А. В. Применение дистанционной термографии при увеитах у детей / А. В. Хватова, Л. А. Катаргина, В. П. Лохманов [и др.] // ОЖ. – 1986. – №8. – С. 46 – 49.

40. Черешнев В. А. Системное воспаление - миф или реальность? / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Вестник российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 3. – С. 219-227.

41. Черноокова В. А. Клинико-функциональные закономерности окулокулярных реакций при односторонней механической травме глаза: автореф. дис. на соискание науч. степени кандидата мед. наук: спец. 14.00.08 «Офтальмология» / В. А. Черноокова. – Москва, 2007. – 27 с.

42. Шушарин А. Г. Медицинское тепловидение - современные

возможности метода [Электронный ресурс] / А. Г. Шушарин, В. В. Морозов, М. П. Половинка // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4726>

43. Якупов А. Ф. Возможности термографии в диагностике и лечении больных циррозом печени, осложненным портальной гипертензией / А. Ф. Якупов, А. Ю. Анисимов, А. Ф. Галимзянов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. – № 6. – С. 842–846.

44. Acharya N. R. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study / N. R. Acharya, V. M. Tham, E. Esterberg [et al] // JAMA ophthalmology. – 2013. – Vol. 131, N. 11. – P. 1405–1412.

45. Acharya U. R. Automated diagnosis of dry eye using infrared thermography images / U. R. Acharya, J. H. Tan, J. E. Koh, [et al.] // Infrared Physics & Technology. – 2015. – Vol. 71. – P. 263–271.

46. Agarwal A. High-speed optical coherence tomography for imaging anterior chamber inflammatory reaction in uveitis: clinical correlation and grading / A. Agarwal, D. Ashokkumar, S. Jacob [et al] // Am J Ophthalmol. – 2009. – Vol. 147. – P. 413–416.

47. Aibiki M. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans / M. Aibiki [et al] // Journal of neurotrauma. – 1999. – Vol. 16, N. 3. – P. 225–232.

48. Anatychuk L. Original device and approaches to the study of temperature distribution in various eye segments (experimental study) / L. Anatychuk, N. Pasychnikova, O. Zadorozhnyy [et al] // J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 6. – P. 50–53.

49. Anatychuk L. Prospects of Temperature Management in Vitreoretinal Surgery / L. Anatychuk, N. Pasychnikova, V. Naumenko, R. Kobylanskyi, R. Nazaretyan, O. Zadorozhnyy // Ther. Hypothermia Temp. Manag. – 2020.

50. Andrasch R. H. Immunosuppressive therapy for severe chronic uveitis / R. H. Andrasch, B. Pirofsky, R. P. Burns // Archives of Ophthalmology. – 1978. – Vol. 96, N. 2. – P. 247–251.

51. Ankush A. Kawali. Thermography in ocular inflammation / Ankush A. Kawali // *Indian J Radiol Imaging*. – 2013. – Vol. 23. – P. 281–283.
52. Azharuddin M. Thermal fluctuation based study of aqueous deficient dry eyes by non-invasive thermal imaging / M. Azharuddin, S. K. Bera, H. Datta, [et al] // *Exp Eye Res*. – 2014. – Vol. 120. – P. 97–102. doi: 10.1016/j.exer.2014.01.007.
53. Ben Ezra D. Uveitis in children and adolescents / D BenEzra, E Cohen, G Maftzir // *Br J Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 89. – P. 444–448.
54. Bernasconi O. Sensitivity of laser flare photometry compared to slit-lamp cell evaluation in monitoring anterior chamber inflammation in uveitis / O. Bernasconi, M. Papadia, C. P. Herbort // *Int Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 495–500. doi.org/10.1007/s10792-010-9386-8
55. Berry R. J. Daily variation in the udder surface temperature of dairy cows measured by infrared thermography: Potential for mastitis detection / R. J. Berry, A. D. Kennedy, S. L. Scott, [et al] // *Canad. J. of Animal Science*. – 2003. – Vol. 83. – P. 687–693.
56. Biagioni P. A. Electronic infrared thermography as a dental research technique / P. A. Biagioni, J. G. McGimpsey, P. J. Lamey // *Br Dent J*. – 1996. – Vol. 180, N. 6. – P. 226–230.
57. Bichinho G. L. A computer tool for the fusion and visualization of thermal and magnetic resonance images / G. L. Bichinho, M. A. Gariba, I. J. Sanches, [et al] // *J. Digit. Imaging*. – 2009. – Vol. 22, N. 5. – P. 527–534.
58. Biondi F. Infrared ocular thermography in dogs with and without keratoconjunctivitis sicca / F. Biondi, P. T. Dornbusch, M. Sampaio, [et al] // *Vet Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 18, N. 1. – P. 28–34. doi: 10.1111/vop.12086. Epub 2013 Aug 1.
59. Bloch-Michel E. International Uveitis Study Group: recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease / E. Bloch-Michel, R. B. Nussenblatt // *Am J Ophthalmol*. – 1987. – Vol. 103. – P. 234–235.
60. Bodaghi B. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center / B. Bodaghi, N. Cassoux, B. Wechsler [et al.] //

Medicine (Baltimore). – 2001. – Vol. 80, N. 4. – P. 263–270.

61. Boileau A. Infrared thermography of agonistic behaviour in pigs // A. Boileau, [et al.] // Physiology & behavior. – 2019. – Vol. 210. 112637.

62. Cardona G. Ocular and skin temperature in ophthalmic postherpetic neuralgia / G. Cardona, P. B. Morgan, N. Efron, [et al] // The Pain Clinic. – 1996. – Vol. 9, N. 2. – P. 145–150.

63. Chang J. H. M. Uveitis: a global perspective / J. H. M. Chang, D. Wakefield // Ocular immunology and inflammation. – 2002. – Vol. 10. – №. 4. – P. 263–279.

64. Chen J. Clinical and Functional Evaluation of Ocular Inflammatory Disease Using the Model of Experimental Autoimmune Uveitis / J. Chen, R. R. Caspi // Immunological Tolerance. – 2019. – P. 211–227.

65. Chidambaram. R. Digital infrared thermal imaging: as adjuvant screening modality in medical specialties / R. Chidambaram, S. Shrinivasan, R. Srikumar, [et al.] // Journal of innovative research and solutions (JIRAS). – 2015. – Vol. 1, N. 1. – P. 13-19.

66. Chu D. S. Healthcare costs and utilization for privately insured patients treated for non-infectious uveitis in the USA / D. S. Chu, S. J. Johnson, U. G. Mallya, [et al.] // Journal of ophthalmic inflammation and infection. – 2013. – Vol. 3, N. 1. – P. 64.

67. Church J. S. Influence of environmental factors on infrared eye temperature measurements in cattle / J. S. Church, [et al.] // Research in veterinary science. – 2014. – Vol. 96, № 1. – P. 220–226.

68. Clay-Warner J. Infrared thermography as a measure of emotion response / J. Clay-Warner, D. T. Robinson // Emotion Review. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 157–162.

69. Coles W. H. Ocular surface temperature (ocular thermography) as a predictor of corneal wound healing / W. H. Coles, R. K. Pandya, M. Anbar, [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1988. – Vol. 29. – P. 313.

70. Craig, J. P. The role of tear physiology in ocular surface temperature / J. P.

Craig, I. Singh, A. Tomlinson, [et al.] // Eye. – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 635–641.

71. Davis J. L. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children / J. L. Davis [et al] // American journal of ophthalmology. – 2003. – Vol. 135, N. 6. – P. 763–771.

72. De Smet M. D. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes / M. D. De Smet, S. R. J. Taylor, B. Bodaghi, [et al] // Prog Retin Eye Res. – 2011. – Vol. 30. – P. 452–470. 10.1016/j.preteyeres.2011.06.005.

73. De Long J. P. The combined effects of reactant kinetics and enzyme stability explain the temperature dependence of metabolic rates / J. P. De Long [et al] // Ecology and Evolution. – 2017. – Vol. 7, N. 11. – P. 3940–3950.

74. Dick A. D. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A / A. D. Dick [et al] // British journal of ophthalmology. – 1997. – Vol. 81, N. 12. – P. 1107–1112.

75. Dick A. D. Risk of ocular complications in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis / A. D. Dick, N. Tundia, R. Sorg, [et al] // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, N.3. – P. 655–662.

76. Eming S. A. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms / S. A. Eming, T. Krieg, J. M. Davidson // Journal of Investigative Dermatology. – 2007. – Vol. 127, N. 3. – P. 514–525.

77. Fabiani C. Relationship between Corneal Temperature and Intraocular Pressure in Healthy Individuals: A Clinical Thermographic Analysis / C. Fabiani, R. Li Voti, D. Rusciano, [et al] // Journal of Ophthalmology. – 2016. – Vol. 2016. – 7 p.

78. Fatt I. Errors in eye tissue temperature measurements when using a metallic probe / I. Fatt, J. F. Forester // Exp. Eye Res. – 1972. – Vol. 14. – P. 270–276.

79. Freeman R. D. Environmental influences on ocular temperature / R. D. Freeman, I. Fatt // Investigative Ophthalmology. – 1973. – Vol. 12, № 8. – P. 596–602.

80. Fujishima H. Increased comfort and decreased inflammation of the eye by cooling after cataract surgery / H. Fujishima, Y. Yagi, I. Toda, [et al] // American journal of ophthalmology. – 1995. – Vol. 119, N. 3. – P. 301–306.

81. Galassi F. Evaluation of ocular surface temperature and retrobulbar haemodynamics by infrared thermography and colour Doppler imaging in patients with glaucoma / F. Galassi [et al] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 91, N. 7. – P. 878–881.

82. Gokul K. Thermal effects of eyelid in human eye temperature model / K. Gokul, Dil Bahadur Gurung, P. R. Adhikary // *J. Appl. Math.&Informatics*. – 2014. – Vol.32, № 5-6, P. 649 – 663.

83. Gonzales C. A. Relationships between laser flare photometry values and complications of uveitis / C. A. Gonzales, J. G. Ladas, J. L. Davis, [et al] // *Archives of ophthalmology*. – 2001. – Vol. 119, N. 12. – P. 1763–1769.

84. Guney E. Ilknur Tugal-Tutkun Symptoms and Signs of Anterior Uveitis / E. Guney, Tugal-Tutkun Ilknur // *US Ophthalmic Review*. – 2013. – Vol. 6, N. 1. – P. 33–37.

85. Harper S. L. Diagnosis of uveitis. *Diagnosis and Treatment of Uveitis* / S. L. Harper, L. J. Chorich, C. S. Foster. – Philadelphia: Saunders, 2002. – 91 p.

86. Held B. Temperature effects on low-frequency electric microfields in multicomponent plasmas / B. Held // *Phys Rev A*. – 1985. – Vol. 31. – P. 1939–1940.

87. Herbort C. P. Use of laser flare photometry to assess and monitor inflammation in uveitis / C. P. Herbort, Y. Guex-Crosier, E. de Ancos [et al.] // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104, № 1. – P. 64–71.

88. Hildebrandt C. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria / C. Hildebrandt, C. Raschner, K. Ammer // *Sensors (Basel)*. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 4700–4715.

89. Hildebrandt Y. The importance of thermography in the diagnosis of lumbar radicular pain syndromes / Y. Hildebrandt // *ROFO*. – 1987. – Vol. 146, № 2. – P. 325–329.

90. Holland G. N. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis) / G. N. Holland // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. – 2007. – Vol. 105. – P. 344.

91. Hogan M. J. Signs and Symptoms of Uveitis: I. Anterior Uveitis / M. J. Hogan, J. S. Kimura, Ph. Thygeson [et al] // American Journal of Ophthalmology. – 1959. – Vol. 47, №1. – P. 155–170.
92. Horven I. Corneal temperature in normal subjects and arterial occlusive disease / I. Horven // Acta Ophthalmol (Copenh). – 1975. – Vol. 53. – P. 863–874.
93. Invernizzi A. Objective Quantification of Anterior Chamber Inflammation: Measuring Cells and Flare by Anterior Segment Optical Coherence Tomography / A. Invernizzi, S. Marchi, R. Aldigeri [et al] // Ophthalmology. – 2017. – Vol. 124, № 11. – P. 1670–1677.
94. Jabs D. A. Standardization of Uveitis Nomenclature for reporting clinical data (SUN). Working Group. Results of the First International Workshop. / D. A. Jabs, R. B. Nussenblatt, J. T. Rosenbaum // Am J Ophthalmol. – 2005. – Vol. 140. – P. 509–516.
95. Johnson S. R. Thermographic eye temperature as an index to body temperature in ponies / S. R. Johnson, [et al.] // Journal of Equine Veterinary Science. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 63–66.
96. Kaczmarek M. Infrared thermography: applications in heart surgery / M. Kaczmarek, A. Nowakowski, J. Siebert, [et al] // Proc. SPIE. – 1999. – Vol. 3730. – P. 184–188.
97. Keane P. A. Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography / P. A. Keane, M. Karampelas, D. A. Sim, [et al] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – P. 1706–1714.
98. Keane P. A. Automated analysis of vitreous inflammation using spectral-domain optical coherence tomography / P. A. Keane, K. Balaskas, D. A. Sim, [et al] // Transl Vis Sci Technol. – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 4.
99. Kempen J. H. Interobserver agreement in grading activity and site of inflammation in eyes of patients with uveitis / J. H. Kempen, S. K. Ganesh, V. S. Sangwan, [et al] // Am J Ophthalmol. – 2008. – Vol. 146. – P. 813–818.
100. Keyserlink J.R. Functional infrared imaging of the breast / J. R. Keyserlink, E. Yu, N. Belliveau, [et al] // J. IEEE Engin. Med. Biol. – 2000. – Vol.

19, № 3. – P. 30–41.

101. Kim J. S. Clinical trials in noninfectious uveitis. / J. S. Kim, J. E. Knickelbein, R. B. Nussenblatt, [et al] // *International ophthalmology clinics*. – 2015. – Vol. 55, № 3. – P. 79.

102. Koçak I. Variability in the measurement of corneal temperature using a noncontact infrared thermometer / I. Koçak, S. Orgül, J. Flammer // *Ophthalmologica*. – 1999. – Vol. 213, № 6. – P. 345–349. doi: 10.1159/000027452. PMID: 10567864.

103. Konstantopoulou K. A comparative study between clinical grading of anterior chamber flare and flare reading using the Kowa laser flare meter / K. Konstantopoulou, R. Del'Omo, A. M. Morley, [et al] // *Int Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 629–633. doi: 10.1007/s10792-012-9616-3. Epub 2012 Aug 2.

104. Kotaniemi K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study / K. Kotaniemi, H. Kautiainen, A. Karma, [et al] // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, № 11. – P. 2071–2075.

105. Lacrimal gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3: Basic Science and Clinical Relevance Part B. (Advances in Experimental Medicine and Biology) / editors: D. A. Sullivan, M. E. Stern, K. Tsubota, [et al.]. – Lacrimal Gland, 2002. – 1399 p.

106. Ladas J. G. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications / J. G. Ladas, N. C. Wheeler, P. J. Morhun [et al.] // *Surv Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 50, № 1. – P. 27–47.

107. Lahiri B. B. Medical applications of infrared thermography: a review / B. B. Lahiri, S. Bagavathiappan, T. Jayakumar, [et al.] // *Infrared Phys. Technol*. – 2012. – Vol. 55. – P. 221–235.

108. Levy-Clarke G. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders / G. Levy-Clarke, D.A. Jabs, R.W. Read, [et. al] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 3. – P. 785–796.

109. Li W. Ocular Surface Cooling Corresponds to Tear Film Thinning and

Breakup / W. Li, A. D. Graham, S. Selvin, [et. al] // *Optom Vis Sci.* – 2015. – Vol. 92, № 9. – P. 248–256.

110. Lorget F. Characterization of the pH and temperature in the rabbit, pig, and monkey eye: key parameters for the development of long-acting delivery ocular strategies / F. Lorget, [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2016. – Vol. 13. – P. 2891–2896.

111. Mackie I. The questionably dry eye / I. Mackie, D. V. Seal // *Br. J. Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 65. – P. 2–9.

112. Mapstone R. Corneal thermal patterns in anterior uveitis / R. Mapstone // *Br. J. Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 52. – P. 917- 921.

113. Mapstone R. Dheterminants of corneal temperature / R. Mapstone // *Br. J. Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 52. – P. 729.

114. Mapstone R. Measurement of corneal temperature / R. Mapstone // *Experimental Eye Research.* – 1968. – Vol. 7, №. 2. – P. 237–243.

115. Matteoli S. A novel image processing procedure for thermographic image analysis / S. Matteoli, D. Coppini, A. Corvi // *Medical & Biological Engineering & Computing.* – 2018. – Vol. 10. – P. 1747-1756. doi:10.1007/s11517-018-1800-9

116. Matthias K. J. Ocular Surface Temperature Gradient Is Increased in Eyes with Bacterial Corneal Ulcers / K. J. Matthias, Anna-Karina B. Klamann, Maier Johannes, [et. al] // *Ophthalmic Research.* – 2012. – Vol. 49, №. 1. – P. 52–56.

117. Mc Cluskey P. J. Management of chronic uveitis / P. J. Mc Cluskey, H. M. A. Towle, S. Lightman // *Bmj.* – 2000. – Vol. 320, №. 7234. – P. 555–558.

118. Mc Dougal D. H. Autonomic control of the eye / D. H. Mc Dougal, P. D. Gamlin // *Compr. Physiol.* – 2015. – Vol. 5, №1. – P. 439–473.

119. Menezo V. The development of complications in patients with chronic anterior uveitis / V. Menezo, S. Lightman // *American journal of ophthalmology.* – 2005. – Vol. 139, №. 6. – P. 988–992.

120. Mérida S. New immunosuppressive therapies in uveitis treatment / S. Mérida [et. al] // *International journal of molecular sciences.* – 2015. – Vol. 16, №. 8. – P. 18778–18795.

121. Morgan P. B. Potential applications of ocular thermography / P. B.

Morgan, M. P. Soh, N. Efron, [et. al] // *Optom Vis Sci.* – 1993. – Vol. 70, №. 7. – P. 568–576.

122. Morgan P. Infrared thermography of the tear film in dry eye / P. Morgan, A. Tullo, N. Efron // *Eye.* – 1995. – Vol. 9. – P. 615–618.

123. Morgan P. B. Ocular temperature in carotid artery stenosis / P. B. Morgan, J. V. Smyth, A. B. Tullo, [et. al] // *Optom Vis Sci.* – 1999. – Vol. 76. – P. 850 – 854.

124. Navid Mahabadi. Iritis StatPearls [Internet]/ Navid Mahabadi, Jessica Kim, Mary Ann Edens // URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430909/>

125. Ng E. Y. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor / E. Y. Ng // *Int. J. Therm. Sci.* – 2009. – Vol. 48, №. 5. – P. 849–859.

126. Nussenblatt R. B. The natural history of uveitis / R. B. Nussenblatt // *Int Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 303–308.

127. Ooi E. H. A boundary element model for investigating the effects of eye tumor on the temperature distribution inside the human eye / E. H. Ooi, W. T. Ang, E. Y. K. Ng // *Computers in Biology and Medicine.* – 2009. – Vol. 39, №. 8. – P. 667–677.

128. Ophtharmometry: a method of measuring eye temperature for diagnosis and surgery: пат. 5115815 США / Hansen D. H. – 1992.

129. Padmamalini Mahendradas. Quantification of inflammation in inflammatory eye diseases / Mahendradas Padmamalini, Khanna Anjani, Ankush Kawali, [et. al] // *Internet journal of rheumatology and clinical immunology.* – 2014. – Vol 2. – P. 1.

130. Padmapriya Nammalwar. Non-invasive Glaucoma Screening Using Ocular Thermal Image Classification / Padmapriya Nammalwar, Venkateswaran Narasimhan, Toshita Kannanand, [et. al] // *Journal of Computing and Information Technology.* – 2017. – Vol. 25, No. 3. – P. 227–236. doi: 10.20532/cit.2017.1003412

131. Paulrud C. O. Infrared Thermography and Ultrasonography to Indirectly Monitor the Influence of Liner Type and Overmilking on Teat Tissue Recovery/ C. O. Paulrud, S. Clausen, P. E. Andersen, [et. al] // *Acta vet. Scand.* – 2005. Vol. – 46.

– P. 137–147.

132. Pathanapitoon K. Clinical Spectrum of HLA-B27-associated Ocular Inflammation / K. Pathanapitoon, E. M. Dodds, E. T. Cunningham, [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2017. – Vol. 25, №4. – P. 569–576. doi: 10.1080/09273948.2016.1185527

133. Polderman K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia / K. H. Polderman // *Critical care medicine*. – 2009. – Vol. 37., N. 7. – P. 186-S202.

134. Priem H. Diagnostic problems in chronic vitreous inflammation / H. Priem, H. Verbraeken, J. J. de Laey // *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. – 1993. – Vol. 231, №. 8. – P. 453–456.

135. Purslow C. Ocular surface temperature: a review / C. Purslow, J. S. Wolffsohn // *Eye Contact Lens*. – 2005. – Vol. 31. – P. 117–123.

136. Qian Y. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis / Y. Qian, N. R. Acharya // *Current opinion in ophthalmology*. – 2010. – Vol. 21, №6. – P. 468.

137. Ring E. F. The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine / E. F. Ring // *J. Med. Eng. Technol.* – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 192–198.

138. Ring E. F. Thermal Imaging Today and Its Relevance to Diabetes / E. F. Ring // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 857–862.

139. Romano M. R. The Effect of Temperature Changes in Vitreoretinal Surgery / M. R. Romano, V. Romano, A. Mauro, [et. al] // *Transl Vis Sci Technol.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 4.

140. Romano M. R. Thermodynamics of vitreoretinal surgery / M. R. Romano, J. L. Vallejo-Garcia, V. Romano, [et. al] // *Curr Eye Res.* – 2013. – Vol. 38, № 3. – P. 371–374. doi: 10.3109/02713683.2012.745160. Epub 2012 Dec 11.

141. Rosenbluth R. F. Temperature measurements in the eye / R. F. Rosenbluth, I. Fatt // *Exp. Eye. Res.* – 1977. – Vol. 25. – P. 325–341.

142. Rothova A. Uveitis and systemic diseases / A. Rothova, H. J. Buitenhuis, C.

Meenken, [et al.] // Br J Ophthalmol. – 1992. – Vol. 76. – P. 137 – 141.

143. Rothova A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease / A. Rothova, M. S. Suttorp-van Schulten, W. Frits Treffers, [et. al] // Br J Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80. – P. 332 – 336. 10.1136/bjo.80.4.332.

144. Rushton J. O. Introduction of the use of thermography and thermometry in the diagnosis of uveitis in horses: a pilot project / J. O. Rushton, A. Tichy, B. Nell // Veterinary Record Open. – 2015. - Vol. 2, №1. - e000089.

145. Schwartz B. Environmental temperature and the ocular temperature gradient / B. Schwartz // Arch. Ophthalmol. – 1965. – Vol. 74. – P. 237–243.

146. Sharma S. Automated analysis of anterior chamber inflammation by spectral-domain optical coherence tomography / S. Sharma, C. Y. Lowder, A. Vasanthi, [et. al] // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – P. 1464–1470.

147. Shyang-Rong Shih. The application of temperature measurement of the eyes by digital infrared thermal imaging as a prognostic factor of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy / Shyang-Rong Shih, Hung-Yuan Li, Yung-Lien Hsiao [et. al] // Acta ophthalmologica. –2010. – Vol. 88, № 5. – P. 154–159.

148. Siewert C. Difference method for analysing infrared images in pigs with elevated body temperatures/ C. Siewert, S. Dänicke, S. Kersten, [et. al] //Z Med Phys. – 2014. – Vol. 24. – P. 6–15.

149. Singh G. Closed chamber thermometry and humidity measurements in normal and dry eye patients: a pilot study / G. Singh, H. S. Bhinder // European journal of ophthalmology. – 2003. – Vol. 13, №. 4. – P. 343–350.

150. Smit R. L. Epidemiology of uveitis / R. L. Smit, G. S. Baarsma // Curr Opin Ophthalmol. – 1995. – Vol. 6. – P. 57– 61.

151. Smith J. R. Management of uveitis: A rheumatologic perspective / J. R. Smith, J. T. Rosenbaum / Arthritis & Rheumatism. – 2002. – Vol. 46, №2. – P. 309–318.

152. Sniegowski M. Difference in ocular surface temperature by infrared thermography in phakic and pseudophakic patients / M. Sniegowski, M. Erlanger, R.

Velez-Montoya, [et. al] // Clin Ophthalmol. – 2015. – Vol. 9. – P. 461–466. doi: 10.2147/OPTH.S69670. PMID: 25834383; PMCID: PMC4358693.

153. Sodi A. Ocular surface temperature in diabetic retinopathy: a pilot study by infrared thermography / A. Sodi, B. Giambene, P. Miranda, [et. al] // Eur J Ophthalmol. – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 1004–1008.

154. Soffin C. B. Thermography and oral inflammatory conditions / C. B. Soffin, D. R. Morse, S. Seltzer, [et. al] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol. – 1983. – Vol. 56, № 3. – P. 256–262.

155. Stewart M. Infrared thermography as a non-invasive method for detecting fear-related responses of cattle to handling procedures / M. Stewart, [et al.] // Anim Welf. – 2008. – Vol. 17, №4. – P. 387–393.

156. Stewart M. Technical note: Effects of an epinephrine infusion on eye temperature and heart rate variability in bull calves / M. Stewart, J. R. Webster, K. J. Stafford, [et al.] // J. Dairy Sci. – 2010. – Vol. 93, № 11. – P. 5252–5257.

157. Suttorp-Schulten M. S. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey / M. S. Suttorp-Schulten, A. Rothova // Br J Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80. – P. 844–848.

158. Talin Barisani-Asenbauer. Uveitis - a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients Talin / Barisani-Asenbauer, Saskia M Maca, Lamiss Mejdoubi, [et. al] // Orphanet Journal of Rare Diseases 20127:57 <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-5>

159. Tan J. H. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review / J. H. Tan, Ng, E. Y. K., Rajendra U. Acharya, [et. al] // Infrared physics & technology. – 2009. – Vol. 52, №. 4. – P. 97–108.

160. Tan J. H. Evaluation of tear evaporation from ocular surface by functional infrared thermography / J. H. Tan, Ng, E. Y. K., Rajendra U. Acharya // Medical Physics. – 2010. – Vol. 11, N37. – P. 6022–6034.

161. Tan Li Li. Morgan Static and Dynamic Measurement of Ocular Surface Temperature in Dry Eyes / Tan Li Li, Srinivasan Sanjay, and Philip B. // Journal of Ophthalmology. – 2016. – Vol. 2016. – 11 p.

162. Trusko B. J. Thorne. The standardization of uveitis nomenclature (sun) project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques / Trusko B. J Thorne, D Jabs, R Belfort, [et. al] // *Methods of information in medicine*. – 2013. – Vol. 52, № 3. – P. 259–265.

163. Tugal-Tutkun I. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation / I. Tugal-Tutkun, C. P. Herbort // *Int Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 453–464.

164. Tullo A. B. Ocular and facial thermography in herpes zoster ophthalmicus and post-herpetic neuralgia / A. B. Tullo, G. Cardona, P. B. Morgan, [et. al] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 1996. – Vol. 37, № 3. – P. 49.

165. Vallet H. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: multicenter study of 124 patients / H. Vallet, S. Riviere, A. Sanna, [et al.] // *J Autoimmun*. – 2015. – Vol. 62. – P. 67–74.

166. Versura P. Subjective Discomfort Symptoms Are Related to Low Corneal Temperature in Patients With Evaporative Dry Eye / P. Versura, G. Giannaccare, M. Fresina, [et. al] // *Cornea*. – 2015. – Vol. 34, № 9. – P. 1079–1085. doi: 10.1097/ICO.0000000000000512.

167. Wakefield D. Epidemiology of uveitis / D. Wakefield, J. H. Chang // *International ophthalmology clinics*. – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 1–13.

168. Wakefield D. Controversies in ocular inflammation and immunology laser flare photometry / D. Wakefield, C. P. Herbort, I. Tugal-Tutkun, [et. al] // *Ocul Immunol Inflamm*. – 2010. – Vol. 18, № 5. – P. 334–340. doi: 10.3109/09273948.2010.512994.

169. Weiner A. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis / A. Weiner, D. Ben Ezra // *American journal of ophthalmology*. – 1991. – Vol. 112, № 2. – P. 151–158.

170. Whitcup S. M. Examination of the patient with uveitis. Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice / S. M. Whitcup. – Philadelphia: Mosby; 2004. 57–69 p.

171. Woods A. C. Modern concepts of the etiology of uveitis / A. C. Woods //

American journal of ophthalmology. – 1960. – Vol. 50, №. 6. – P. 1170–1187.

172. Xi K Chu. Sympathetic ophthalmia: to the twenty-first century and beyond / Xi K Chu, Chi-Chao Chan // J Ophthalmic Inflamm Infect. – 2013. – Vol. 3. – P. 49.

173. Yang W. J. Literature survey on biomedical applications of thermography / W. J. Yang, P. P. Yang // Bio-Med. Mater. Eng. – 1992. – Vol. 2. – P. 7–18.

174. Yeo T. H. Discrepancies in assessing anterior chamber activity among uveitis specialists / T. H. Yeo, S. Ilangoan, P. A. Keane, [et al.] // Jpn J Ophthalmol. – 2016. – Vol. 60. – P. 206–211.

175. Yuko Hara. Evaluation of Allergic Conjunctivitis by Thermography / Yuko Hara, Masahiko Yamaguchi, Atsushi Shiraishi, [et al.] // Ophthalmic Research. – 2014. – Vol. 51, №. 3. – P. 161–166.

176. Zadorozhnyy O. S. Improving the technique for controlled cryogenic destruction of conjunctival tumors located in the projection of the ciliary body onto the sclera: A preliminary report / O. S. Zadorozhnyy, N. V. Savin, A. S. Buiko // J. ophthalmol. – 2018. – Vol. 5. – P. 60–65.

177. Zarranz-Ventura J. EQUATOR Study Group. Evaluation of objective vitritis grading method using optical coherence tomography: influence of phakic status and previous vitrectomy / J. Zarranz-Ventura, P. A. Keane, D. A. Sim, [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2016. – Vol. 161. – P. 172–80.

178. Zierhut M. Die Diagnostik der Uveitis. Uveitis: Differentialdiagnosen / M. Zierhut // Kohlhammer Verlag. – 1993. – P. 15-33.

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача

1. Дорохова О. Е. Характеристика температури поверхні ока в проекції циліарного тіла у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь, О. С. Задорожний // Офтальмол. журн. – 2020. – № 2. – С. 65–69.
2. Дорохова О. Е. Динаміка температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на ранніх строках моделювання неінфекційного увеїту у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 3. – С. 47–52.
3. Дорохова О. Е. Морфологічний стан здорового контралатерального ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 4. – С. 45–49.
4. Дорохова О. Е. Зв'язок температури поверхні ока з клінічною картиною у кроликів з модельованим неінфекційним переднім та середнім увеїтом / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмол. журн. – 2020. – № 6. – С. 38–44.
5. Дорохова А. Э. Гистоморфологическое состояние глаза кролика с моделированным передним и средним неинфекционным увеитом при отсутствии его клинических признаков, но повышенной температурой глазной поверхности / А. Э. Дорохова, Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмология. Восточная Европа. – 2020. – № 4. – С. 568–579.
6. Dorokhova, O. E., Maltsev, E. V., Zborovska, O. V., & Guanjun, M. (2021). ГІСТОМОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ОКА КРОЛЯ З МОДЕЛЬОВАНИМ ПЕРЕДНІМ І СЕРЕДНІМ НЕІНФЕКЦІЙНИМ УВЕЇТОМ ПРИ НОРМАЛІЗАЦІЇ ТЕМПЕРАТУРИ ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 76–83. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11758>

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/download/11758/11124/41838>

ДОДАТОК 2

Апробація результатів дисертації

1. Дорохова О. Е. Морфологічний стан здорового парного ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Теорія та практика сучасної морфології : четверта всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, 4-6 листопада 2020 р. : матеріали. – Дніпро, 2020. – С. 27–29.
2. Дорохова О. Е. Температура поверхні ока в проекції цилиарного тіла у кроликів / О. Е. Дорохова, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь, О. С. Задорожний // Лютневі зустрічі з офтальмології : науково-практична конференція, 3-4 лютого 2021 р. : матеріали. – Одеса, 2021. – С. 22–24.
3. Мен Гуаньцзюнь. Гістоморфологічний стан ока кролика з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної поверхні / Мен Гуаньцзюнь, О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська // Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті суспільства. Сучасні проблеми офтальмології : науково-практична конференція з міжнародною участю, 25-26 лютого 2021 року. : матеріали. – Київ, 2021. – С. 41.

ДОДАТОК 3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб об'єктивного визначення активності модельованого переднього та середнього увеїту на кроликах

2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65058, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; О.Е. Дорохова, Е.В. Мальцев, А.В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т. п.): Дорохова А. Э. Гистоморфологическое состояние глаза кролика с моделированным передним и средним неинфекционным увеитом при отсутствии его клинических признаков, но повышенной температурой глазной поверхности / А. Э. Дорохова, Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. – №4. – С. 568–579; Дорохова О. Е. Гістморфологічний стан ока кроля з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної поверхні / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – №4. – С. 76–83.

4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу): лабораторія патоморфології та електронно-мікроскопічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України»; 65058, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса.

5. Область застосування методу:

А) лікувально-профілактична робота: _____

Б) педагогічний процес: - використовувалось при курсах стажування

В) наукова діяльність: спосіб був використаний при проведенні експериментів з моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту

6. Строки впровадження з квітня 2018 р. до грудня 2020 р.

7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники): зіставлення температурних зміни в проекції плоскої частини циліарного тіла з гістморфологічними змінами ока кроликів з модельованим переднім та середнім

неінфекційним увеїтом, дозволило виключити суб'єктивну складову в визначенні активності переднього та середнього увеїту.

8. *Зауваження, пропозиції:* немає

« 29 » грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
д.мед.н., проф., заст. директора
з наукової роботи ДУ «Інститут
очних хвороб і тканинної терапії ім.
В.П. Філатова АМН України»



Віт В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заст. директора з наукової роботи
 ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної
 терапії ім. В.П. Філатова НАМН
 України»
 д. мед. н., проф. Віт В.В.
 «29» грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

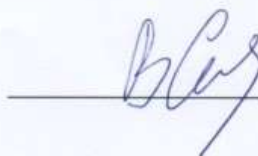
1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб об'єктивного визначення активності модельованого переднього та середнього увеїту на кроликах
2. Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, автори: ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65058, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса; О.Е. Дорохова, Е.В. Мальцев, А.В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь..
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, вихідні дані статті, з'їздів, конференцій, № АС і т. п.): Дорохова А. Э. Гистоморфологическое состояние глаза кролика с моделированным передним и средним неинфекционным увеитом при отсутствии его клинических признаков, но повышенной температурой глазной поверхности / А. Э. Дорохова, Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, Мен Гуаньцзюнь // Офтальмология Восточная Европа. – 2020. – №4. – С. 568–579; Дорохова О. Е. Гістморфологічний стан ока кроля з модельованим переднім і середнім неінфекційним увеїтом при нормалізації температури очної поверхні / О. Е. Дорохова, Е. В. Мальцев, О. В. Зборовська, Мен Гуаньцзюнь // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – №4. – С. 76–83.
4. Впроваджено в (найменування лікувально-профілактичного закладу): відділ запальної патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; 65058, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса
5. Область застосування методу:
 - А) лікувально-профілактична робота: _____
 - Б) педагогічний процес: -використовувалось при курсах стажування-
 - В) наукова діяльність: спосіб був використаний при проведенні експериментів з моделювання переднього та середнього неінфекційного увеїту
6. Строки впровадження з квітня 2018 р. до грудня 2020 р.
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, планування диспансерних заходів, прогнозування здоров'я, економічний ефект і інші показники): зіставлення температурних змін в проекції плоскої частини циліарного тіла з гістморфологічними змінами ока кроликів з модельованим переднім та середнім неінфекційним увеїтом, дозволило виключити суб'єктивну складову в визначенні активності

переднього та середнього увеїту та розпочати роботу безпосередньо у пацієнтів.

8. *Зауваження, пропозиції:* немає

« 29 » грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
д.мед.н., зав відділу запальної
патології ока ДУ «Інститут
очних хвороб і тканинної терапії ім.
В.П. Філатова НАМН України»



Савко В.В.