

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ
ТИПОВ ПТЕРИГИУМОВ У ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО УРАЛА**

Лебедева А. И. ¹,
Кадыров Р. З. ¹,
Мусина Л. А. ¹,
Хакимов А. Р. ¹,
Юсупова Г. И. ¹

¹ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО
«Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Уфа, Россия

**IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF VARIOUS TYPES OF
PTERYGIUM IN PATIENTS OF THE SOUTHERN URALS**

Lebedeva A. I. ^a,
Kadyrov R. Z. ^a,
Musina L. A. ^a,
Khakimov A. R. ^a,
Yusupova G. I. ^a

^a All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University
of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

Резюме

Птеригиум - это фиброзное новообразование конъюнктивы, которое может иметь различные патоморфологические характеристики в зависимости от региона проживания. Необходимо учитывать региональные факторы, служащие локальными предикторам риска возникновения, течения заболевания и рецидива заболевания. К факторам риска относят инсоляцию, вредные условия труда, климатические условия. Цель исследования изучение морфологических особенностей птеригиума, определение спектра цитокинов и факторов роста в биопсийных тканях больных пациентов птеригиумом Южного Урала. Было прооперировано 68 глаз с диагнозом первичный птеригиум за период 2005 до 2025 г.г. пациентов обоего пола в возрасте от 41 до 80 лет. Проводили морфологические (окраска гематоксилином и по ван-Гизону), иммуногистохимические (Fgf-b, Nf-h, PCNA, TGF-b, Mmp-9, Timp-2, c-kit, Pro-col3, Col 1, Hla dr, Cd206, TNF-a, VEGF-R, p-53) исследования биоптатов. Статистический анализ численности клеток производили с использованием непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Выявлено, что соотношение фиброзного компонента к сосудисто-клеточному было различным. В ряде тканей первичного птеригиума выявлялись признаки активного коллагеногенеза, в других – активной пролиферативной деятельности. Так, в ряде тканей птеригиума соотношение стромальных элементов к сосудисто-клеточному смещалось в сторону последнего. В строме наблюдалось большое количество кровеносных и лимфатических сосудов с расширенными просветами, интенсивная инфильтрация тканей стромальными (фибробластические) и воспалительными (макрофаги, лейкоциты, лимфоциты) клетками, тонкие пучки коллагеновых волокон с большим количеством аморфного вещества. Морфологически птеригиумы подразделялись на три типа: пролиферативные, фиброматозные и атрофическо-склеротические. Пролиферативная группа птеригиумов содержала больше макрофагов M2 фенотипа CD206, мезенхимных стволовых клеток c-kit, MMP-9⁺ и VEGF-R⁺ клеток, чем в фиброматозных и атрофическо-склеротических типах. Экспрессия клетками FGF-b, HLA-DR, p-53 наблюдалась во всех типах птеригиума в одинаково равной степени. В пролиферативном птеригиуме количество зрелого коллагена I типа превосходило количественные значения фиброматозного и атрофическо-склеротического типов. А количество незрелого ретикулярного коллагена III типа и профиброгенного фактора роста TGF-b в клетках, напротив, значимо статистически значимо возрастало по мере фиброзирования ткани. Поэтому, следует нивелировать или провести коррекцию иммунодефицита, элиминацию аутоимунных комплексов, перепрофилирование макрофагов с ростстимулирующих M2 на провоспалительные M1, стимулировать TIMP-2, ингибировать васкулогенез конъюнктивы.

Ключевые слова: пролиферативный, фиброматозный, атрофическо-склеротический птеригиум, факторы роста, цитокины.

Abstract

Pterygium is a fibrous neoplasm of the conjunctiva, which may have different pathomorphological characteristics depending on the region of residence. It is necessary to take into account regional factors that serve as local predictors of the risk of occurrence, course of the disease and relapse of the disease. Risk factors include insolation, harmful working conditions, climatic conditions. The purpose of the study was to study the morphological features of pterygium, determine the spectrum of cytokines and growth factors in biopsy tissues of patients with pterygium in the Southern Urals. A total of 68 eyes with a diagnosis of primary pterygium were operated for the period 2005 to 2025. Patients of both sexes aged 41 to 80 years. Morphological (hematoxylin and van Gieson staining) and immunohistochemical (Fgf-b, Nf-h, PCNA, TGF-b, Mmp-9, Timp-2, c-kit, Pro-col3, Col 1, Hla dr, Cd206, TNF-a, VEGF-R, p-53) studies of biopsy specimens were performed. Statistical analysis of cell counts was performed using nonparametric methods in Statistica 10.0 software. It was found that the ratio of the fibrous component to the vascular-cellular component varied. In some tissues of the primary pterygium, signs of active collagenogenesis were detected, while in others, active proliferative activity was observed. Thus, in some pterygium tissues, the ratio of stromal elements to the vascular-cellular component shifted towards the latter. The stroma contained a large number of blood and lymphatic vessels with dilated lumens, intense tissue infiltration by stromal (fibroblastic) and inflammatory (macrophages, leukocytes, lymphocytes) cells, thin bundles of collagen fibers with a large amount of amorphous substance. Morphologically, pterygia were divided into three types: proliferative, fibromatous and atrophic-sclerotic. The proliferative group of pterygia contained more M2 macrophages of the CD206 phenotype, mesenchymal stem cells c-kit, MMP-9⁺ and VEGF-R⁺ cells than in fibromatous and atrophic-sclerotic types. Expression of FGF-b, HLA-DR, p-53 by cells was observed in all types of pterygium to the same equal extent. In proliferative pterygium, the amount of mature collagen type 1 exceeded the quantitative values of fibromatous and atrophic-sclerotic types. And the amount of immature reticular collagen type III and profibrogenic growth factor TGF-b in cells, on the contrary, significantly statistically significantly increased as tissue fibrosis progressed. Therefore, it is necessary to level or correct immunodeficiency, eliminate autoimmune complexes, reprofile macrophages from growth-stimulating M2 to proinflammatory M1, stimulate TIMP-2, and inhibit conjunctival vasculogenesis.

Keywords: proliferative, fibromatous, atrophic-sclerotic pterygium, growth factors, cytokines.

1 Введение

Птериgium - это фиброзное новообразование конъюнктивы, которое имеет прогрессивный рост и может распространяться по поверхности роговицы, приводя к слепоте [1]. Это рецидивирующая патология и снижение частоты рецидивов требует изучения патогенеза заболевания, его морфологических особенностей. К факторам риска относят инсоляцию, вредные условия труда, климатические условия. Этиология и как следствие патоморфология птериgiumа может иметь различные характеристики в странах Восточной Европы, в Российской Федерации (РФ) и ее отдельных регионах. Россия – страна с обширной территорией, этническому составу, с разнообразными климато-географическими, метеорологическими и другими особенностями. Необходимо учитывать региональные факторы, служащие локальными предикторами риска возникновения и течения заболевания. Помимо этого, существует взаимосвязь между морфологией и рецидивом птериgiumа после иссечения открытой склеры. [2].

Разработка и детальный анализ патогенеза заболевания, ростовых факторов может способствовать улучшению результатов хирургического вмешательства и профилактике рецидивов. Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей птериgiumа, определение спектра цитокинов и факторов роста в биопсийных тканях больных пациентов птериgiumом Южного Урала, находящихся на лечении во «Всероссийском центре глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ в г. Уфе.

2 Материалы исследования

Было прооперировано 68 глаз с диагнозом первичный птериgium за период 2005 до 2025 г.г. у пациентов обоего пола в возрасте от 41 до 80 лет. Критериями включения в исследование являлись добровольное согласие и постоянное проживание в исследуемых районах Республики Башкортостан. В 92% случаях в процесс была вовлечена оптическая часть роговицы, т.е. птериgium влиял на остроту зрения. Проводили морфологические исследования биоптатов. Забор материала происходил с их добровольного согласия и в соответствии с показаниями протокола лечения. Для проведения гистологического исследования кусочки ткани фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин при помощи станции для заливки тканей в парафин MPS/P2 (Германия). Гистологические срезы готовили на ротационном микротоме CUT 6062 с системой переноса срезов Aquatex (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван-Гизону. Для иммуногистохимических исследований парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первичного антитела применяли ряд антител (таблица 1):

После депарафинизации в растворе ксилола проводили дегидратацию в нескольких порциях абсолютного этилового спирта. Демаскировка антигенов

проводилась фосфатно-солевым буфером (pH 8,0) в течение 20 минут при 96-97°C, блокировки эндогенной пероксидазы 3% раствором перекиси водорода с экспозицией 30 минут при 37 °C. Для отмывки использовали PBS буфер (pH 7,4). Срезы выдерживали в протеиновом блоке при 37 °C 30 мин., после чего наносили первичные антитела в количестве 150 мкл, инкубировали 20 мин. После промывания PBS буфером (pH 7,4) конъюгировали с вторичными антителами 30 мин. Обработка 3,3'-диаминобензидином тетрагидрохлоридом при комнатной температуре 200-600 мкл 5-10 мин. После промывки дистиллированной водой ядра докрашивали гематоксилином. Обработав срезы дистиллированной водой (2 мин.), TBS-буфером (pH 7,6, × 20) (2 мин), изопропиловым спиртом и ксилолом образцы тканей заключали под покровное стекло с монтирующей средой БиоМаунт (БиоВитрум, Россия). Для окрашивания использовали непрямую стрептавидин-биотиную систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Использовали микроскоп Leica108MD со встроенной камерой (Leica, Германия).

Подсчет клеток производили на 20-ти полях зрения каждого образца в программе QuPath-image 0.5.0 при увеличении x400. Для статистического анализа использовали непараметрические методы – критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок, критерий Уилкоксона для сравнения зависимых выборок, ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллесу для несопряженных и Фридмана для сопряженных данных. Оценку статистической значимости изменений количества клеток осуществляли при помощи модификации критерия Стьюдента для зависимых (составленных из парных значений) выборок. Использовали программу Statistica 10.0.

3 Результаты исследования

При морфологическом исследовании тканей птеригиумов выявлено, что соотношение фиброзного компонента к сосудисто-клеточному было различным. В ряде тканей первичного птеригиума выявлялись признаки активного коллагеногенеза, в других – активной пролиферативной деятельности. Так, в ряде тканей птеригиума соотношение стромальных элементов к сосудисто-клеточному смещалось в сторону последнего. В строме наблюдалось большое количество кровеносных и лимфатических сосудов с расширенными просветами, интенсивная инфильтрация тканей стромальными (фибробластические) и воспалительными (макрофаги, лейкоциты, лимфоциты) клетками, тонкие пучки коллагеновых волокон с большим количеством аморфного вещества. Это позволило охарактеризовать их как пролиферативный тип (рис. 1а). Наблюдались биоптаты птеригиума с соотношением стромальных и васкулярных компонентов 1:1. Определялись плотные пучки коллагеновых волокон, низкое содержание аморфного вещества, снижение количества клеток. Такие птеригиумы относились в фиброматозному типу (рис. 1б). Третий тип биоптатов птеригиумов состоял из плотной аваскулярной волокнистой соединительной ткани, практически не

содержал аморфного вещества и инфильтрирован фибробластами. Подобные птеригиумы относились к атрофическо-склеротическому типу (рис. 1в).

В зависимости от типа птеригиума в тканях определяли антигены к антителам FGF-b, NF- κ B, PCNA, TGF- β , MMP-9, TIMP-2, c-kit, pro-col 3, col 1, HLA DR, CD206, TNF-A, VEGF-R, p-53 и приведены их количественные характеристики (таблица 2).

Макрофаги CD 206 обнаруживались в пролиферативном типе птеригиума в достоверно большей степени, чем в фиброматозном ($p=0,013$). А фиброматозный и атрофическо-склеротический типы не отличались друг от друга по численности искомых клеток ($p=0,683$). C-kit клетки выявлялись во всех типах птеригиума и их численность значимо не различалась по характеру искомых клеток ($p=0,22$). Col-1 клетки преобладали в большей степени в пролиферативном типе ($p=0,0248$), а Col-3 накапливался по мере фиброобразования птеригиума, т.е. в фиброматозном и атрофическо-склеротическом. Уровень FGF-b, HLA-DR, NF- κ B, p-53 клеток находился в равной степени между всеми тремя типами птеригиума, внутригрупповых различий не было отмечено ($p \geq 0,05$). Наибольшая численность MMP-9+ клеток наблюдалась в пролиферативном типе птеригиума, чем в фиброматозном и атрофическо-склеротическом ($p=0,0248$; $0,0417$) соответственно. В пролиферативном и атрофическо-склеротическом типе птеригиума PCNA находился на одном уровне ($p=0,6170$), а в фиброматозном количество PCNA⁺ клеток было значимо снижено ($p=0,0248$).

По мере фиброобразования и накопления коллагена достоверно увеличивался уровень TGF- β и TIMP-2 клеток ($p < 0,05$). TNF- α не определялся вовсе в птеригиуме. Уровень VEGF-R+ клеток имел неравнозначное течение. Его уровень был повышен в фиброматозном птеригиуме, в пролиферативном и атрофическо-склеротическом он был достоверно ниже и между собой не различался.

Таким образом, рост птеригиума обусловлен сложными клеточно-стромальными взаимодействиями, которые происходят в различных типах птеригиума по-разному.

4 Обсуждение

Роль макрофагов и фибробластов в развитии и/или гомеостазе ткани неоспорима за счет активной фагоцитарной и секреторной деятельности, включая птеригиум [3]. Маннозный рецептор CD206 экспрессируется макрофагами и дендритными клетками и играет важную роль в эндоцитозе, а также в обработке и презентации антигенов. Благодаря своей способности распознавать, связывать и интернализировать широкий спектр эндогенных и экзогенных лигандов, он играет значительную роль в иммунных реакциях хозяина, включая как врожденный, так и адаптивный иммунитет [4]. В целом, M2 макрофаги характеризуются *in vitro* фенотипом IL-12^{low}IL-23^{low}IL-10^{high}TGF- β ^{high}, как правило, высоко экспрессируют акцепторные (scavenger), маннозные и галактозные рецепторы; участвуют в развитии Th2-опосредованных иммунных реакциях, в ограничении воспаления,

иммунорегуляции, ремоделировании тканей и ангиогенезе [5]. В данном исследовании были обнаружены CD 206 макрофаги, которые относились к M2 фенотипу с профиброгенной активностью [6]. TNF-а, который экспрессируется в основном макрофагами [7] не обнаруживался. Такие профиброгенные ростовые факторы как TGF- β , MMP-9, Col-3, FGF- β выявлялись. CD 206 макрофаги определялись преимущественно в пролиферативной группе птеригиума, а в фиброматозной и атрофическо-склеротической группах выявлялись в статистически достоверно меньшей степени.

C-kit клетки - маркеры циркулирующих прогениторных клеток, полученных из костного мозга мезенхимные стволовые клетки – наблюдались во всех группах птеригиумов. Как c-kit мигрируют из костного мозга в лимб через сосудистую систему для участия в развитии птеригиума пока не ясно. Но гипоксия является хорошо известным триггерным фактором для хемоаттракции этих стволовых клеток. Наблюдения показывают высокоразвитую инвазию мелких сосудов на самых ранних стадиях птеригиума. Поэтому наибольшее количество c-kit клеток выявлялось в головке пролиферативной группы птеригиума вблизи кровеносных сосудов или в их стенке. А по мере фиброзирования и склерозирования процесса их количество значимо уменьшалось. Мультипотентные стволовые клетки c-kit могут быть вовлечены в патогенез первичного птеригиума посредством его дифференциации в фибробласты и сосудистые эндотелиальные клетки [8]. Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки, полученные из костного мозга, участвуют в патогенезе птеригиума и, возможно, являются важными клетками, как для возникновения, так и для рецидива птеригиума.

Незрелый коллаген III типа, значительно превосходил численные значения коллагена I типа. Так, с одной стороны, в пролиферативном птеригиуме количество зрелого коллагена I типа превосходило значения фиброзного и атрофическо-склеротического типов. А количество незрелого ретикулярного коллагена III типа значимо возрастало по мере фиброзирования ткани.

Разрушенные коллагеновые и эластичные волокна, некробиотические клетки, отложение клеточного детрита могут являться антигенными детерминантами и аутоантигенами для стимуляции миграции HLA-DR⁺ клеток [9], которые существуют и персистируют во всех видах птеригиума без значимых числовых различий. Причем, HLA-DR позитивные клетки обнаруживались как в строме, так и в эпителии птеригиума.

MMPs отвечают за разрезание компонентов внеклеточного матрикса, преимущественно, коллагена, а TIMPs, связываясь с активными сайтами MMPs, ингибируют их действие. Баланс этих молекул в организме регулирует процессы синтеза и деградации соединительной ткани, а его нарушение может приводить к развитию фиброза – избыточной продукции и отложению внеклеточного матрикса [10].

ММР-9 интенсивно выявляется в головке птеригиума, по мере фиброзирования тканей его количество значительно снижалось, а количество TGF- β клеток и незрелого коллагена III типа, напротив, увеличивалось.

Соотношение ММР-9/Timp-2 смещалось в сторону металлопротеиназ, которые манифестируют особенно в пролиферативном типе птеригиума. По мере фиброзирования и трансформации птеригиума в фиброматозный и атрофическо-склеротический типы экспрессия ММР-9 стихала и замещалась ингибитором протеиназ TIMP-2. При этом экспрессия ММР-9 отмечена не только в клетках стромы, но также и в эпителиоцитах. Значительное преобладание ММР-9 над TIMP-2 может говорить о способности этих клеток ограничивать процесс фиброза, препятствуя тем самым развитию патологической репарации – рубцу [11]. Происходила реорганизация стромы птеригиума – замена и разрастание незрелого коллагена III типа вместо зрелого коллагена I типа. Можно предположить, что росту птеригиума предшествует разрушение нормального здорового коллагена конъюнктивы и замена его патологичным избыточным незрелым ретикулярным коллагеном с нерегулируемым ростом.

Прорастанию кровеносных сосудов в первичном птеригиуме способствует экспрессия VEGF-R, FGF- β , TGF- β факторов, являющимися ангиогенными факторами [12]. Гистологический анализ показал сильную положительную реакцию VEGF в пролиферативной и фиброматозной птеригиальной ткани по сравнению с атрофическо-склеротической формой. Это подразумевает, что VEGF обладает хемоаттрактантным эффектом для мезенхимальных прогениторных клеток, вовлеченных в процесс роста птеригиума и может стимулировать хоуминг и рекрутинг эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга [13]. Чрезмерный рост стромальных фибробластов и кровеносных сосудов, сопровождается накоплением внеклеточного матрикса [14].

TGF- β сам по себе важен для фиброваскулярного роста в птеригиуме, паттерны экспрессии и способы действия всех трех изоформ TGF- β в птеригиуме еще не были полностью установлены [15]. В данном исследовании видно, что по мере накопления стромального компонента уровень количества TGF- β^+ клеток достоверно увеличивался.

Фибробласты считаются клетками-мишенями для FGF- β , который вызывает миграцию фибробластов, пролиферацию, отложение коллагена и биосинтез через рецепторы [16]. FGF- β антиген определялся при всех видах птеригиумов и статистически значимых различий между ними не отмечено.

Определялось наличие нервных волокон в птеригиуме (NF-h) во всех трех группах. Значимых различий между количеством NF-h $^+$ клеток не выявлено ($p=0,4795$). Известно о высоком нейрорегенеративном потенциале макрофагов M2-фенотипа, который опосредуется через растворимые факторы и проявляется в усилении пролиферации и снижении апоптоза клеток SH-SY5Y [17].

Р-53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, антионкоген, опухолевый супрессор [18]. Обнаружено повышение уровня белка р-53 в птеригиуме как в первичном, так и рецидивирующем по сравнению с нормальной конъюнктивой [19]. В нашем исследовании иммуногистохимически, белок р-53 выявлялся в субэпителиальной зоне в виде единичных клеток. Какая-либо достоверная численная зависимость от типов птеригиумов не отмечена.

Ядерный антиген пролиферирующих клеток PCNA – активно выявлялся в базальном и шиповатом слоях эпителия. В строме определялись позитивно окрашенные эндотелиоциты сосудов и клетки периваскулярного бассейна, фибробласты. Пролиферативная активность клеток PCNA⁺ была наиболее выражена в пролиферативном и атрофическо-склеротическом типах, нежели в фиброматозном, что, вероятно, связано с накоплением коллагенпродуцирующих клеток.

5 Заключение

В результате исследования можно предложить систему классификации птеригиума, основанную на инфильтрации стволовых клеток для лучшего прогнозирования риска рецидива клинически. Пролиферативная группа птеригиумов содержала больше макрофагов M2 типа CD206, мезенхимных стволовых клеток c-kit, MMP-9⁺ и VEGF-R⁺ клеток, чем в фиброматозных и атрофическо-склеротических типах. Экспрессия клетками FGF-b, HLA-DR, р-53 персистировала во всех типах птеригиума, могла поддерживать рост и миграцию популяции патологических клеток.

Изучение факторов роста, специфичных для возникновения и/или роста, распространения птеригиума приведет к улучшению терапии с использованием антиростовых факторов для первичного птеригиума и к профилактике рецидива. Следует нивелировать или провести коррекцию иммунодефицита, элиминацию аутоимунных комплексов, перепрофилирование макрофагов с ростстимулирующих M2 на провоспалительные M1, стимулировать TIMP-2, ингибировать васкулогенез конъюнктивы.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Антитела.

Table 1. Antibodies

№	антитела antibodies	разведение dilution	фирма company	страна country
1.	Fgf-b	1:300	Santa Cruz Biotechnology	USA
2.	Nf-h	1:150	Santa Cruz Biotechnology	USA
3.	PCNA	1:300	Santa Cruz Biotechnology	USA
4.	TGF-b	1:300	Santa Cruz Biotechnology	USA
5.	Mmp-9	1:300	Affinity Biotech	China
6.	Timp-2	1:200	Affinity Biotech	China
7.	c-kit	1:500	Affinity Biotech	China
8.	Pro-col3	1:100	Santa Cruz Biotechnology	USA
9.	Col 1	1:100	Santa Cruz Biotechnology	USA
10.	Hla-dr	1:200	Affinity Biotech	China
11.	Cd206	1:100	Affinity Biotech	China
12.	TNF-a	1:200	Abcam	USA
13.	VEGF-R	1:100	Affinity Biotech	China
14.	p-53	1:100	Santa Cruz Biotechnology	USA

Таблица 2. Численность позитивных клеток к антителам FGF-b, NF-H, PCNA, TGF-B, MMP-9, TIMP-2, c-kit, pro-col 3, col 1, HLA DR, CD206, TNF-A, VEGF-R, p-53 в птеригиуме.

Table 2. The number of positive cells to antibodies FGF-b, NF-H, PCNA, TGF-B, MMP-9, TIMP-2, c-kit, pro-col 3, col 1, HLA DR, CD206, TNF-A, VEGF-R, p-53 in the pterygium.

Антитела Antibodies	Типы птеригиума / количество клеток в полях зрения Types of pterygium/number of cells in the visual fields Me (Q25; Q75)			Численность клеток в полях зрения (штуки) Number of cells in the visual fields (pieces)
	1 Пролиферативные Proliferative	2 Фиброматозные Fibromatous	3 Атрофическо- склеротические Atrophic-sclerotic	
Cd 206	369,5 (280,5; 445)	185 (161,5; 203,5)	195 (120; 330)	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}=0,6830$ $p_{2-3}=0,683$
c-kit	500 (450; 545)	300 (270; 320)	349 (224; 602)	$p_{1-2}= 0,220$ $p_{1-3}= 0,2206$ $p_{2-3}= 0,6830$
Col-1	69 (67; 73)	25 (22; 27)	61 (59; 61,5)	$p_{1-2}= 0,0248$ $p_{1-3}= 0,1336$ $p_{2-3}= 0,0248$
Col-3	157,5 (131; 205,5)	273 (244; 303)	434 (365; 533)	$p_{1-2}= 0,1336$ $p_{1-3}= 0,0133$ $p_{2-3}= 0,1336$
FGF-b	39,5 (22,5; 60,5)	58,5 (51; 66,5)	45 (41; 72)	$p_{1-2}= 0,6170$ $p_{1-3}= 0,6171$

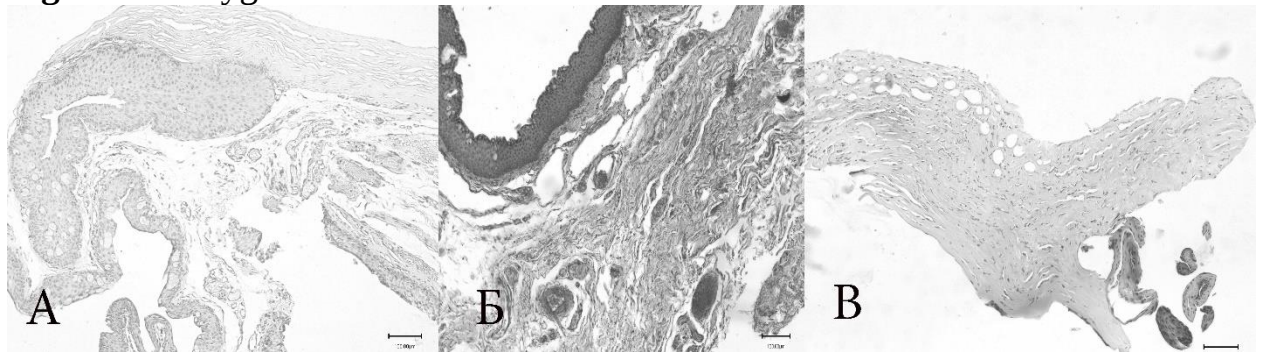
				p ₂₋₃ = 0,6171
HLA-DR	84,5 (71; 94)	53,5 (71; 94)	52 (50; 60)	p ₁₋₂ = 0,6170 p ₁₋₃ = 0,4795 p ₂₋₃ = 0,4795
MMP-9	569 (509; 709)	224 (200; 228)	365,5 (354; 445,5)	p ₁₋₂ = 0,0248 p ₁₋₃ = 0,0417 p ₂₋₃ = 0,0248
NF-h	68 (62; 76)	42 (41; 44)	62 (42,5; 82)	p ₁₋₂ = 0,4795 p ₁₋₃ = 0,6170 p ₂₋₃ = 0,4795
p-53	33 (21; 45)	53,5 (45; 59)	39,5 (30; 41)	p ₁₋₂ = 0,6170 p ₁₋₃ = 1,0 p ₂₋₃ = 1,0
PCNA	224 (208; 245)	84,5 (82; 86)	250 (225; 263)	p ₁₋₂ = 0,0248 p ₁₋₃ = 0,6170 p ₂₋₃ = 0,0133
TGF-b	230 (192; 253)	419,5 (398,5; 467)	913,5 (716; 1051,5)	p ₁₋₂ = 0,0317 p ₁₋₃ = 0,0133 p ₂₋₃ = 0,0133
TIMP-2	43 (41; 45)	39 (24; 40)	117,5 (107; 139)	p ₁₋₂ = 1,0 p ₁₋₃ = 0,0056 p ₂₋₃ = 0,0076
TNF-a	Не определялись Not determined			
VEGF-R	341 (300; 360)	420,5 (400; 439)	350 (326; 399)	p ₁₋₂ = 0,0133 p ₁₋₃ = 0,0771 p ₂₋₃ = 0,0133

Примечания: p_{1-2} - значимость между пролиферативной и фиброматозной группой птеригиума, p_{1-3} – значимость между пролиферативной и фиброматозной группой птеригиума, p_{2-3} – значимость между фиброматозной группой и атрофическо-склеротической.

Notes: p_{1-2} - significance between the proliferative and fibromatous groups of pterygium, p_{1-3} - significance between the proliferative and fibromatous groups of pterygium, p_{2-3} - significance between the fibromatous group and the atrophic-sclerotic group.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Птеригиум.
Figure 1. Pterygium.



А - Проллиферативный тип. Окраска гематоксилином и эозином. Б - Фиброматозный тип. В - Атрофическо-склеротический тип. Б,В - окраска по ван-Гизону.

A - Proliferative type. Hematoxylin and eosin staining. B - Fibromatous type. C - Atrophic-sclerotic type. B,C - van Gieson staining.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Лебедева Анна Ивановна*, д.б.н., зав. отделом морфологии «Всероссийского центра глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

адрес: 450075, Россия, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1;

телефон: +79033510207;

ORID: 0000-0002-9170-2600;

e-mail: Jeol02@mail.ru

Anna Ivanovna Lebedeva*, Doctor of Biological Sciences, Head of the Morphology Department of the All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia;

address 450075, Russia, Ufa, R. Sorge St., 67/1;

telephone: +79033510207;

ORID: 0000-0002-9170-2600;

e-mail: Jeol02@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Кадыров Радик Завилович, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, врач-офтальмолог «Всероссийского центра глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

ORCID: [0000-0002-6353-9084](https://orcid.org/0000-0002-6353-9084)

e-mail: radkad@yandex.ru

Kadyrov Radik Z., MD, Deputy Director for Medical Work, Ophthalmologist of the All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: [0000-0002-6353-9084](https://orcid.org/0000-0002-6353-9084)

e-mail: radkad@yandex.ru

Мусина Ляля Ахияровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии «Всероссийского центра глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

ORCID: [0000-0003-1237-9284](https://orcid.org/0000-0003-1237-9284)

e-mail: morphoplant@mail.ru

Musina Lyalya A., MD, Biological Sciences, Leading Researcher of the Morphology Research Department of the All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: [0000-0003-1237-9284](https://orcid.org/0000-0003-1237-9284)

e-mail: morphoplant@mail.ru

Хакимов Альберт Рузилевич, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии «Всероссийского центра глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

ORCID: [0009-0001-9667-1516](https://orcid.org/0009-0001-9667-1516)

e-mail: shershakov2015a@mail.ru

Khakimov Albert R., Junior Researcher of the Morphology Research Department of the All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: [0009-0001-9667-1516](https://orcid.org/0009-0001-9667-1516)

e-mail: shershakov2015a@mail.ru

Юсупова Гузель Ильясовна, врач офтальмолог «Всероссийского центра глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

ORCID: 0009-0009-0829-1651

e-mail: guzelka-garipova@rambler.ru

Yusupova Guzel I., ophthalmologist at the All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia

ORCID: 0009-0009-0829-1651

e-mail: guzelka-garipova@rambler.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ
ПТЕРИГИУМОВ У ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО УРАЛА
IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF VARIOUS TYPES OF PTERYGIUM
IN PATIENTS OF THE SOUTHERN URALS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ПТЕРИГИУМ У ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО УРАЛА
PTERYGIUM IN PATIENTS OF THE SOUTHERN URALS

Ключевые слова: пролиферативный, фиброматозный, атрофическо-склеротический птеригиум, факторы роста, цитокины.

Keywords: proliferative, fibromatous, atrophic-sclerotic pterygium, growth factors, cytokines.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 1.

02.09.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Ращупкин И.М., Максимова А.А., Сахно Л.В., Останин А.А., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Влияние растворимых факторов макрофагов м2-фенотипа на пролиферацию и апоптоз клеток линии sh-sy5y// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171. № 1. С. 59-63.	Rashchupkin I.M., Maksimova A.A., Sakhno L.V., Ostanin A.A., Shevela E.Y., Chernykh E.R. Effect Of M2 Macrophage-Derived Soluble Factors On Proliferation And Apoptosis Of Sh-Sy5y Cells. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021, 171, № 1, pp 45-48. (In Russ.)	doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-59-63

2	Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. 2007, Т. 47, с. 3–52.	Chumakov P. M. Protein p53 and its universal functions in a multicellular organism. Advances in Biological Chemistry. 2007, 47, pp. 3–52. (In Russ.)	https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Chumakov.pdf
3	Янковская А.А., Сахно Л.В., Шевела Е.Я. Сравнительная характеристика продукции ммр-9 и timp-1 различными подтипами макрофагов // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13. № 2-2 (22). С. 997-998.	Yankovskaya A.A., Sakhno L.V., Shevela E.Ya. Comparative characteristics of mmr-9 and timp-1 production by different macrophage subtypes. Russian Journal of Immunology. 2019, Vol.13, N2-2 (22),pp 997-998. (In Russ.)	doi.org/10.31857/S102872210006493-7
4	Bernauer W, Wright P, Dart JK, Leonard IN, and Lightman S. Cytokines in the		doi: 10.1007/BF00936519.

	conjunctiva of acute and chronic mucous membrane pemphigoid: an immunohistochemical analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993, 231, pp 563 - 570		
5	Bradley JC, Yang W, Bradley RH, Reid TW, Schwab IR. The science of pterygia. Br J Ophthalmol. 2010, 94, pp 815–820.		doi: 10.1136/bjo.2008.151852.
6	Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2018, 102, pp 748–756		doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310288.

7	Girolamo Di, Chui N, Coroneo J, Wakefield M.T. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. Prog. Retin Eye Res. 2004, 23, p 195e228.		doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.02.002.
8	Jaynes JM, Sable R, Ronzetti M, Bautista W, Knotts Z, Abisoye-Ogunniyan A, Li D, Calvo R, Dashnyam M, Singh A, Guerin T, White J, Ravichandran S, Kumar P, Talsania K, Chen V, Ghebremedhin A, Karanam B, Bin Salam A, Amin R, Odzorig T, Aiken T, Nguyen V, Bian Y, Zarif JC, de Groot AE, Mehta M, Fan L, Hu		doi: 10.1126/scitranslmed.aax6337.

	X, Simeonov A, Pate N, Abu-Asab M, Ferrer M, Southall N, Ock CY, Zhao Y, Lopez H, Kozlov S, de Val N, Yates CC, Baljinnyam B, Marugan J, Rudloff U. Mannose receptor (CD206) activation in tumor-associated macrophages enhances adaptive and innate antitumor immune responses. Sci Transl Med. 2020 Feb 12;12(530):eaax6337.		
9	Lee JK, Song YS, Ha HS, Park JH, Kim MK, Park AJ, Kim JC. Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis. Eye		doi: 10.1038/sj.eye.6702433

	(Lond). 2007, 21(9), pp.1186-1193.		
10	Lee SJ, Koh A, Lee SH, Kim KW. Distinct activation of M1 and M2 macrophages in the primary pterygium lymphangiogenesis. Exp Eye Res. 2024, 248, p 110108.		doi: 10.1016/j.exer.2024.110108.
11	Phillips GD, Whitehead RA, Stone AM, Ruebel MW, Goodkin ML, Knighton D R. Transforming growth factor beta (TGF-B) stimulation of angiogenesis: an electron microscopic study. J Submicrosc Cytol Pathol. 1993, 25(2), pp.149-155.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7686811/

12	Rahabi M., Jacquemin G., Prat M., Meunier E., AlaEddine M., Bertrand B., Lefèvre L., Benmoussa K., Batigne P., Aubouy A., Auwerx J., Kirzin S., Bonnet D., Danjoux M., Pipy B., Alric L., Authier H., Coste A. Divergent Roles for Macrophage C-Type Lectin Receptors, Dectin-1 and Mannose Receptors, in the Intestinal Inflammatory Response. Cell Rep. 2020, 30, 4386–4398.		doi: 10.1016/j.celrep.2020.03.018.
13	Robert S., Gicquel T., Victoni T., Valença S., Barreto E., Bailly-Maître B, Boichot E., Lagente V. Involvement of matrix		doi: 10.1042/BSR20160107.

	metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. Biosci Rep. 2016, 36, 4; e00360.		
14	Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest. 2012, V. 122, pp 787-795.		doi: 10.1172/JCI59643.
15	Tarique AA, Logan J, Thomas E, Holt PG, Sly PD, Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. Am J Respir Cell Mol Biol. 2015 Nov;53(5):676-88.		doi: 10.1165/rcmb.2015-0012OC

16	Tsironi S, Ioachim E, Machera M, Aspiotis M, Agnantis N, Psillas K. Immunohistochemical HLA-DR antigen expression with lymphocyte subsets and proliferative activity in pterygium. In Vivo. 2002, 16(5), pp 299-306.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12494867/
17	Turan M, Turan G. Bcl-2, p53, and Ki-67 expression in pterygium and normal conjunctiva and their relationship with pterygium recurrence. Eur J Ophthalmol. 2020, 30(6), pp. 1232-1237.		doi: 10.1177/1120672120945903.
18	Ye J, Song YS, Kang SH, Yao K, Kim JC. Involvement of bone marrow-derived stem		doi: 10.1038/sj.eye.6701346.

	and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. Eye (Lond). 2004 Aug;18(8):839-43.		
--	---	--	--