

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ПТЕРИГИУМОВ У ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО УРАЛА

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

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Россия

Резюме. Птериgium — это фиброзное новообразование конъюнктивы, которое может иметь различные патоморфологические характеристики в зависимости от региона проживания. Необходимо учитывать региональные факторы, служащие локальными предикторами риска возникновения, течения заболевания и рецидива заболевания. К факторам риска относят инсоляцию, вредные условия труда, климатические условия. Цель исследования — изучение морфологических особенностей птериgiumа, определение спектра цитокинов и факторов роста в биопсийных тканях больных пациентов птериgiumом Южного Урала. Было прооперировано 68 глаз с диагнозом первичный птериgium за период 2005 до 2025 гг. пациентов обоего пола в возрасте от 41 до 80 лет. Проводили морфологические (окраска гематоксилином и по Ван Гизону), иммуногистохимические (FGF- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , 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 птериgiumа выявлялись признаки активной коллагеногенеза, в других — активной пролиферативной деятельности. Так, в ряде тканей птериgiumа 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 птериgiumы подразделялись на три типа: пролиферативные, фиброматозные и атрофическо-склеротические. Проллиферативная группа птериgiumов 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- β , HLA-DR, p-53 наблюдалась во всех типах птериgiumа в одинаково равной степени. В пролиферативном птериgiumе количество зрелого коллагена I-го типа превосходило количественные значения фиброматозного и атрофическо-склеротического типов. А количество незрелого ретикулярного коллагена III типа и профиброгенного фактора роста TGF- β в клетках, напротив, значимо

Адрес для переписки:

Лебедева Анна Ивановна
Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
450075, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Р. Зорге, 67/1.
Тел.: 8 (903) 351-02-07.
E-mail: Jeol02@mail.ru

Address for correspondence:

Anna I. Lebedeva
Russian Eye and Plastic Surgery Center,
Bashkir State Medical University
67/1 R. Zorge St
Ufa, Republic of Bashkortostan
450075 Russian Federation
Phone: +7 (903) 351-02-07.
E-mail: Jeol02@mail.ru

Образец цитирования:

А.И. Лебедева, Р.З. Кадыров, Л.А. Мусина,
А.Р. Хакимов, Г.И. Юсупова «Имуногистохимическое
исследование различных типов птериgiumов
у пациентов Южного Урала» // Медицинская
иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 367-374.
doi: 10.15789/1563-0625-ISO-3291

© Лебедева А.И. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.I. Lebedeva, R.Z. Kadyrov, L.A. Musina, A.R. Khakimo,
G.I. Yusupova "Immunohistochemical study of various types
of pterygium in patients of the Southern Urals", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,
Vol. 28, no. 2, pp. 367-374.
doi: 10.15789/1563-0625-ISO-3291

© Lebedeva A.I. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ISO-3291

статистически значимо возрастало по мере фиброзирования ткани. Поэтому, следует нивелировать или провести коррекцию иммунодефицита, элиминацию аутоиммунных 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

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

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

Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

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- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , 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- β , 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- β 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

Введение

Птеригиум — 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 птеригиума могут иметь различные характеристики в странах Восточной Европы, в Российской Федерации (РФ)

и ее отдельных регионах. Россия — страна с обширной территорией, этническим составом, 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 птеригиума 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 птеригиума, определение спектра цитокинов и факторов роста в биопсийных тканях больных пациентов птеригиумом Южного Урала, находящихся на лечении во «Все-российском центре глазной и пластической хирургии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ в г. Уфе.

Материалы и методы

Было прооперировано 68 глаз с диагнозом «первичный птеригиум» за период с 2005 до 2025 гг. 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% случаев в процесс была вовлечена оптическая часть роговицы, т. е. птеригиум 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 (табл. 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 °С, блокировки эндогенной пероксидазы 3%-ного раствором перекиси водорода с экспозицией 30 минут при 37 °С. Для отмывки использовали PBS-буфер (pH 7,4). Срезы выдерживали в протеиновом блоке при 37 °С 30 мин, после чего нанесли первичные антитела в количестве 150 мкл, инкубировали 20 мин. После промывания PBS-буфером (pH 7,4) конъюгировали со 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» (ООО «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 полях зрения каждого образца в программе QuPath-image 0.5.0 при увеличении ×400. 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 из-

ТАБЛИЦА 1. АНТИТЕЛА

TABLE 1. ANTIBODIES

Антитела Antibodies	Разведение Dilution	Фирма Company	Страна Country
FGF-β	1:300	Santa Cruz Biotechnology	США
Nf-h	1:150	Santa Cruz Biotechnology	США
PCNA	1:300	Santa Cruz Biotechnology	США
TGF-β	1:300	Santa Cruz Biotechnology	США
MMP-9	1:300	Affinity Biotech	Китай
Timp-2	1:200	Affinity Biotech	Китай
c-kit	1:500	Affinity Biotech	Китай
Pro-col3	1:100	Santa Cruz Biotechnology	США
Col 1	1:100	Santa Cruz Biotechnology	США
Hla-dr	1:200	Affinity Biotech	Китай
Cd206	1:100	Affinity Biotech	Китай
TNFα	1:200	Abcam	США
VEGF-R	1:100	Affinity Biotech	Китай
p-53	1:100	Santa Cruz Biotechnology	США

менений количества клеток осуществляли при помощи модификации критерия Стьюдента для зависимых (составленных из парных значений) выборок. Использовали программу Statistica 10.0.

Результаты

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- β , NF-H, PCNA, TGF- β , MMP-9, TIMP-2, c-kit, pro-col 3, col 1, HLA DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53 и

приведены их количественные характеристики (табл. 2).

Макрофаги CD206 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 ($p = 0,683$). С-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- β , HLA-DR, NF-h, 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.

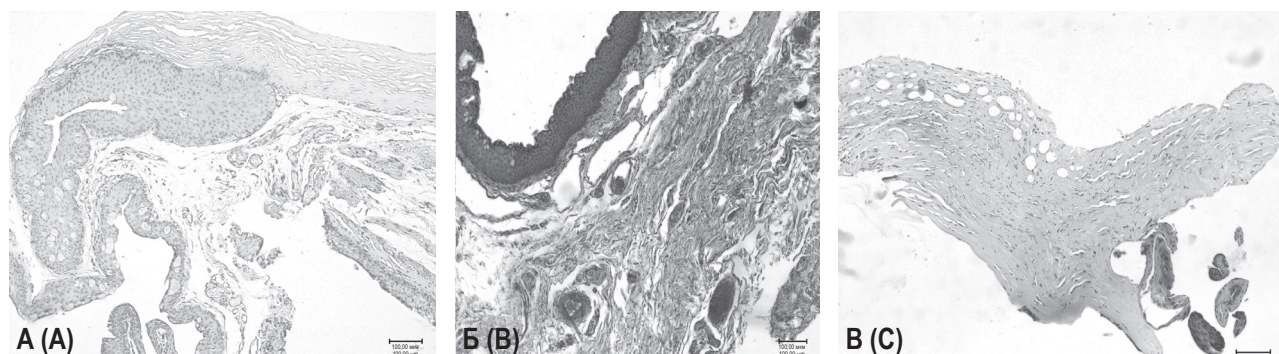


Рисунок 1. Птеригиум

Примечание. А – пролиферативный тип, окраска гематоксилином и эозином; Б – фиброматозный тип; В – атрофическо-склеротический тип; Б, В – окраска по Ван Гизону.

Figure 1. Pterygium

Note. A, proliferative type, hematoxylin and eosin staining; B, fibromatous type; C, atrophic-sclerotic type; B, C, van Gieson staining.

ТАБЛИЦА 2. ЧИСЛЕННОСТЬ ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК К АНТИТЕЛАМ FGF- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col 3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53 В ПТЕРИГИУМЕ

TABLE 2. THE NUMBER OF POSITIVE CELLS TO ANTIBODIES FGF- β , Nf-h, PCNA, TGF- β , MMP-9, Timp-2, c-kit, Pro-col 3, Col 1, HLA-DR, CD206, TNF α , VEGF-R, p-53 IN THE PTERYGIUM

Антитела Antibodies	Типы птериgiumа / количество клеток в полях зрения Types of pterygium/number of cells in the visual fields Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})			Численность клеток в полях зрения (шт.) Number of cells in the visual fields (pieces)
	1 Пролиферативные Proliferative	2 Фиброматозные Fibromatous	3 Атрофическо- склеротические Atrophic-sclerotic	
CD206	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 (131,1-205,5)	273 (244-303)	434 (365-533)	p ₁₋₂ = 0,1336 p ₁₋₃ = 0,0133 p ₂₋₃ = 0,1336
FGF- β	39,5 (22,5-60,5)	58,5 (51,1-66,5)	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 (354,1-445,5)	p ₁₋₂ = 0,0248 p ₁₋₃ = 0,0417 p ₂₋₃ = 0,0248
NF-h	68 (62-76)	42 (41-44)	62 (42,5-82,1)	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- β	230 (192-253)	419,5 (398,5-467,1)	913,5 (716,1-1051,5)	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 α	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

Примечание. p₁₋₂ – значимость между пролиферативной и фиброматозной группой птериgiumа, p₁₋₃ – значимость между пролиферативной и фиброматозной группой птериgiumа, p₂₋₃ – значимость между фиброматозной группой и атрофическо-склеротической.

Note. p₁₋₂, significance between the proliferative and fibromatous groups of pterygium; p₁₋₃, significance between the proliferative and fibromatous groups of pterygium; p₂₋₃, significance between the fibromatous group and the atrophic-sclerotic group.

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 CD206 макрофаги, которые относились к M2-фенотипу с профиброгенной активностью [6]. TNF α , который экспрессируется в основном макрофагами [7] не обнаруживался. Такие профиброгенные ростовые факторы как TGF- β , MMP-9, Col-3, FGF- β выявлялись. CD206 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 мезенхимных стволовых клеток, — 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 хорошим известным триггерным фактором для хемоаттракции этих стволовых клеток. Наблюдения показывают высоко развитую 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 значительно 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 пре-

восходило значения фиброзного и атрофическо-склеротического типов. А количество незрелого ретикулярного коллагена III типа значимо возрастало по мере фиброирования 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].

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

Соотношение MMP-9/Timp-2 смещалось в сторону металлопротеиназ, которые манифестируют особенно в пролиферативном типе птеригиума. По мере фиброирования и трансформации птеригиума в фиброматозный и атрофическо-склеротический типы экспрессия MMP-9 стихала и замещалась ингибитором протеиназ TIMP-2. Причем экспрессия MMP-9 отмечена не только в клетках стромы, но также и в эпителиоцитах. Значительное преобладание MMP-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, являющихся 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 эндотели-

альных 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 нами 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].

p-53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, антионкоген, опухолевый супрессор [18]. Обнаружено повышение уровня белка p-53 в птеригиуме как в первичном, так и рецидивирующем, по сравнению с нормальной конъюнктивой [19]. В нашем исследовании иммуногистохимически белок p-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.

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- β , HLA-DR, p-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 аутоиммунных комплексов, перепрофилирование макрофагов с ростстимулирующих M2 на провоспалительные M1, стимулировать TIMP-2, ингибировать васкулогенез конъюнктивы.

Список литературы / References

1. Ращупкин И.М., Максимова А.А., Сахно Л.В., Останин А.А., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Влияние растворимых факторов макрофагов m2-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. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2021, Vol. 171, no. 1, pp. 45-48. (In Russ.)]
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. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biological Chemistry*, 2007, Vol. 47, pp. 3-52. (In Russ.)]
3. Янковская А.А., Сахно Л.В., Шевела Е.Я. Сравнительная характеристика продукции MMP-9 и TIMP-1 различными подтипами макрофагов // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13. № 2, 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. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol.13, no. 2, pp. 997-998. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006493-7.
4. Bernauer W., Wright P., Dart J.K., Leonard I.N., Lightman S. Cytokines in the conjunctiva of acute and chronic mucous membrane pemphigoid: an immunohistochemical analysis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1993, Vol. 231, no. 10, pp. 563-570.
5. Bradley J.C., Yang W., Bradley R.H., Reid T.W., Schwab I.R. The science of pterygia. *Br. J. Ophthalmol.*, 2010, Vol. 94, no. 7, pp. 815-820.
6. Fonseca E.C., Rocha E.M., Arruda G.V. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.*, 2018, Vol. 102, no. 6, pp. 748-756.
7. Di Girolamo N., Chui N., Coroneo J., Wakefield M.T. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog. Retin Eye Res.*, 2004, Vol. 23, no. 2, pp. 195-228.

8. Jaynes J.M., 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 J.C., de Groot A.E., Mehta M., Fan L., Hu X., Simeonov A., Pate N., Abu-Asab M., Ferrer M., Southall N., Ock C.Y., Zhao Y., Lopez H., Kozlov S., de Val N., Yates C.C., Baljinniyam B., Marugan J., Rudloff U. Mannose receptor (CD206) activation in tumor-associated macrophages enhances adaptive and innate antitumor immune responses. *Sci. Transl. Med.*, 2020, Vol. 12, no. 530, eaax6337. doi: 10.1126/scitranslmed.aax6337.
9. Lee J.K., Song Y.S., Ha H.S., Park J.H., Kim M.K., Park A.J., Kim J.C. Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis. *Eye (Lond.)*, 2007, Vol. 21, no. 9, pp. 1186-1193.
10. Lee S.J., Koh A., Lee S.H., Kim K.W. Distinct activation of M1 and M2 macrophages in the primary pterygium lymphangiogenesis. *Exp. Eye Res.*, 2024, Vol. 248, 110108. doi: 10.1016/j.exer.2024.110108.
11. Phillips G.D., Whitehead R.A., Stone A.M., Ruebel M.W., Goodkin M.L., Knighton D.R. Transforming growth factor beta (TGF- β) stimulation of angiogenesis: an electron microscopic study. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 1993, Vol. 25, no. 2, pp. 149-155.
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, Vol. 30, pp. 4386-4398.
13. Robert S., Gicquel T., Victoni T., Valença S., Barreto E., Bailly-Maître B., Boichot E., Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci. Rep.*, 2016, Vol. 36, no. 4, e00360. doi: 10.1042/BSR20160107.
14. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, pp. 787-795.
15. Tarique A.A., Logan J., Thomas E., Holt P.G., Sly P.D., Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2015, Vol. 53, no. 5, pp. 676-688.
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, Vol. 16, no. 5, pp. 299-306.
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, Vol. 30, no. 6, pp. 1232-1237.
18. Ye J., Song Y.S., Kang S.H., Yao K., Kim J.C. Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. *Eye (Lond.)*, 2004, Vol. 18, no. 8, pp. 839-843.

Авторы:

Лебедева А.И. — д.б.н., заведующая отделом морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Кадыров Р.З. — д.м.н., заместитель директора по лечебной работе, врач-офтальмолог Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Мусина Л.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Хакимов А.Р. — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Юсупова Г.И. — врач-офтальмолог Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Authors:

Lebedeva A.I., PhD, MD (Biology), Head, Morphology Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Kadyrov R.Z., PhD, MD (Biology), Deputy Director for Medicine, Ophthalmologist, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Musina L.A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Morphology Research Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Khakimov A.R., Junior Research Associate, Morphology Research Department, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Yusupova G.I., Ophthalmologist, Russian Eye and Plastic Surgery Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Поступила 02.09.2025

Отправлена на доработку 08.09.2025

Принята к печати 23.09.2025

Received 02.09.2025

Revision received 08.09.2025

Accepted 23.09.2025