

УДК 617.735-616-092.4

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИГЛАЗНЫХ СТРУКТУР ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ХИТОЗАНОВОЙ ПЛЁНКИ, НАСЫЩЕННОЙ 5-ФУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Т. К. Ботабекова¹, А. О. Байырханова^{1,2}, Е. А. Енин³,
Ю. М. Семёнова², А. Кампик⁴**

¹ Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней, г. Алматы, Казахстан;

² Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

³ Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, г. Алматы, Казахстан;

⁴ Клиника офтальмологии Университета Людвиг-Максиммилиана, г. Мюнхен, Германия.

Введение. Лечение пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) - весьма сложная и актуальная проблема в мире офтальмохирургии. На современном этапе определились новые тенденции применения антипролиферативных агентов на различных носителях-имплантатах, используемых во время интравитреальных вмешательств. Широкое применение получили цитостатики, в частности 5-фторурацил (5-ФУ).

Также возрастает интерес специалистов к препаратам на основе хитина и хитозана, который полностью разрушается и усваивается организмом, обладает противовоспалительным действием, высокой биосовместимостью, улучшает процессы регенерации клеток и тканей.

Целью исследования было изучить в эксперименте состояние внутриглазных структур после интравитреального введения (ИВВ) хитозановой пленки, насыщенной 5-фторурацилом (5-ФУ) в дозировках 0,05 и 0,1 мл.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 12 взрослых кроликах (24 глаза), породы шиншилла, весом от 2,5 до 3,5 кг. Глаза экспериментальных животных были разделены на 3 группы. Сравнивались терапевтическая доза 5-ФУ (0,1мл) и доза в 2 раза меньше терапевтической (0,05 мл). Контрольную группу составили 6 глаз, травмированных интравитреально ножом 19 G. Сравнительное описание гистологической картины глазных структур основных и контрольной групп осуществлялось после энуклеации глазных яблок на 7-е, 14-е и 28-е сутки.

Результаты. При изучении влияния хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ, на структуры глаза, в сроки от 7 до 28 суток макроскопических изменений в обеих основных группах выявлено не было. Различия были выявлены при гистологическом исследовании энуклеированных глаз. В обеих основных группах отмечалось отсутствие воспалительной реакции без образования соединительнотканной капсулы и макрофагов. Токсичность ни в первой, ни во второй основных группах морфологически не подтверждалась (лизис внутренней пограничной мембраны отсутствовал). Во второй основной группе быстрее происходил лизис эритроцитов, вышедших из сосудистого русла во время операции, без развития соединительной ткани и воспаления. В первой основной группе отмечалась небольшая пролиферативная активность, отсутствующая во второй.

Выводы. Таким образом, согласно результатам морфологического исследования, токсического действия от интравитреальной имплантации хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ в дозировках 0,05 и 0,1 мл в эксперименте не наблюдалось. Выявлена некоторая пролиферативная активность при имплантации хитозановой пленки, насыщенной 0,05 мл 5-ФУ.

Ключевые слова: пролиферативная витреоретинопатия, 5-ФУ, хитозан, имплантат.

STUDYING IN EXPERIMENT OF INTRAOCULAR STRUCTURES AFTER INTRAVITREAL INTRODUCTION OF CHITOSAN FILM, SATURATED WITH 5-FU

**T. K. Botabekova¹, A. O. Baiyrkhanova^{1,2}, Ye. A. Yenin³,
Yu. M. Semenova², A. Kampik⁴**

¹ Kazakh Science Research Institute of Eyes Disease, Almaty, Kazakhstan;

² Semey State Medicine University, Semey, Kazakhstan;

³ National scientific surgery center of A. N. Syzganov, Almaty, Kazakhstan;

⁴ Department of Ophthalmology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany.

Abstract. The treatment of proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a severe and actual problem in ophthalmosurgery. At the present stage of PVR treatment new tendencies of application of anti-proliferative agents on various carriers implants used during the intravitreal interventions were outlined. Preparations, which action is directed on an inhibition of fabric formation, are widely used. In particular: cytostatics. The famous representative of this group of preparations is 5-FU.

In recent years is growing the interest of experts in preparations on the basis of chitin and chitozan that collapses completely and acquired by an organism, possesses anti-inflammatory action, high biocompatibility, improves processes of cell and fabrics regeneration

The aim of our research was to study in experiment a condition of intraocular structures after intravitreal introduction of chitosan film, saturated with 5-FU in dosages of 0,05 and 0,1 ml.

Methods: Data from 12 healthy rabbits (N=24). Weight: (from 5.0 lb to 7.0 lb) adult rabbits. The experimental animals eyes were divided into 3 groups. The 1st main group of research included 9 right eyes, into which the chitosan film saturated with 0,05 ml 5-FU was entered. In the 2nd main group respectively - the left eyes – the chitosan film saturated with 0,1 ml 5-FU. The control group was made by 6 eyes injured intravitreally by a knife 19G. The chitosan films saturated with 5-FU were created in advance: the size - width of 1 mm, length of 8 mm, thickness of 0,5 mm is set; sterilization of the films in the autoclave at a temperature of 180°C. The comparative description of a histological picture of eye structures of the 1 and 2 main and control groups was carried out after an enucleation of eyeballs on 7th, 14th and 28th days.

Results: When studying influence of chitosan film, saturated with 5-FU, on eye structures, in terms from 7 to 28 days the macroscopic changes in both main groups wasn't revealed. Distinctions were revealed at histologic research of enucleated eyes. In both groups the lack of inflammatory reaction is noted, there was no formation of a connective tissue and macrophages. Toxicity neither in the first, nor in the second main groups morphologically wasn't confirmed (there is no lysis of an internal boundary membrane). In the second main group the lysis of erythrocytes, which left the vascular course during operation, was quicker and without development of connective tissue and inflammation. In the first main group a small proliferative activity was noted, in the second was absent.

Conclusion: Thus, according to results of morphological research, toxic action from intravitreal injection of chitosan film, saturated with 5-FU (0,05 and 0,1 ml) in experiment wasn't observed. Some proliferative activity was revealed after implantation of the chitosan film saturated with 0,05 ml 5-FU.

Keywords: proliferative vitreoretinopathy, 5-FU, chitosan, implantant.

5 - ФУ-МЕН БАЙЫТЫЛҒАН ХИТОЗАН ҚАБЫҚШАЛАРЫН ИНТРОВИТРЕАЛЬДЫ ЕНГІЗГЕННЕН КЕЙІНГІ КӨЗІШІЛІК ҚҰРЫЛЫМДАРДЫҢ ЖАҒДАЙЫН ТӘЖІРИБЕ БАРЫСЫНДА ТАЛДАУ

**Т. К. Ботабекова¹, А. О. Байырханова^{1,2}, Е. А. Енин³,
Ю. М. Семёнова², А. Кампик⁴**

¹ Қазақ көз аурулары ғылыми зерттеу институты. Алматы қ., Қазақстан;

² Семей қаласының Мемлекеттік Медициналық университет. Семей қ., Қазақстан;

³ А.Н. Сызганов атындағы хирургия ұлттық ғылыми орталығы. Алматы қ., Қазақстан;

⁴ Людвиг-Максиммилиан университетінің офтальмология клиникасы, Мюнхен қ., Германия.

Кіріспе. Проллиферативті витреоретинопатияны (ПВР) емдеу - офтальмохирургия әлеміндегі аса қиын және маңызды мәселе. Заманауи сатыда интравитреальды араласулар кезінде қолданылатын әр-түрлі тасымалдаушы-имплантанттардағы антипролиферативті агенттерді қолдану бойынша жаңа мүмкіндіктер анықталды. Цитостатиктер кең қолданысқа енді, соның ішінде 5-фторурацил (5-ФУ).

Сонымен қатар, қабынуға қарсы қабілеті бар, жоғары биосәйкестілікке ие, жасушалар мен тіндердің қайта қалпына келу үрдісін жақсартатын және ағзада толық ыдырап, сіңетін хитин мен хитозан негізінде жасалған препараттарға мамандардың қызығушылығы артуда. Зерттеудің мақсаты 0,05 және 0,1 мл 5-ФУ-мен байытылған, хитозан қабықшаларын интровитреальды енгізгеннен кейінгі көзішілік құрылымдардың жағдайын тәжірибе барысында талдау болатын.

Материалдар мен әдістер. Тәжірибелік зерттеу салмағы 2,5 нан 3,5 кг дейінгі 12 қоянға жүргізілді. Тәжірибелік жануарлардың көздері 3 топқа бөлінді. 5-ФУ (0,1мл) емдік мөлшері мен емдік мөлшерден 2 есе аз (0,05 мл) мөлшер салыстырылды. Бақылау тобын 19 G пышағымен интровитреальды жараланған 6 көз құрады. Негізгі және бақылау топтарындағы көз құрылымдарының гистологиялық көрінісінің салыстырмалы сипаттамасы 7-і, 14-і және 28-і тәуліктерде жүргізілген көз алмасының энуклеациясынан кейін жүзеге асырылды.

Нәтижелері. 5-ФУ мен байытылған хитозан қабықшаларының көз құрылымдарына әсерін зерттеу кезінде, екі негізгі топта да макроскопиялық өзгерістер 7 тәуліктен 28 тәулікке дейін тіркелген жоқ. Әр түрлілік энуклеацияланған көздерді гистологиялық зерттеу кезінде тіркелді. Екі негізгі топта да қабыну үрдісінің жоқтығы, дәнекер тіндік қабықша мен макрофагтардың түзілмеуі тіркелді. Улылығы бірінші және екінші негізгі топта да морфологиялық тұрғыдан анықталған жоқ (ішкі шекаралық мембрана лизиске ұшырамаған). Екінші негізгі топта қабыну мен дәнекер тінінің дамуынсыз, операция кезінде қан тамырдан шыққан эритроциттердің лизиске ұшырауы жылдамырақ жүреді. Бірінші негізгі топта әлсіз пролиферативті активтілік тіркелді, ал екінші топта байқалмайды.

Қорытынды. Сонымен, морфологиялық зерттеу нәтижелеріне сәйкес, 5-ФУ мен байытылған 0,05 және 0,1 мл мөлшердегі хитозан қабықшасын интровитреальды енгізуден кейінгі токсикалық әсері тіркелген жоқ. 5-ФУ мен байытылған 0,05 мл хитозан қабықшаларын енгізу кезінде бірқатар пролиферативті активтілік анықталды.

Негізгі сөздер: пролиферативті витреоретинопатия, 5-ФУ, хитозан, имплантат.

Библиографическая ссылка:

Ботабекова Т. К., Байырханова А. О., Енин Е. А., Семёнова Ю. М., Кампик А. Изучение состояния внутриглазных структур после интравитреального введения хитозановой плёнки, насыщенной 5-ФУ в эксперименте // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 133-146.

Botabekova T. K., Baiyrkhanova A. O., Yenin Ye. A., Semenova Yu. M., Kampik A. Studying in experiment of intraocular structures after intravitreal introduction of chitosan film, saturated with 5-FU. *Nauka i Zdravooxranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 133-146.

Ботабекова Т. К., Байырханова А. О., Енин Е. А., Семёнова Ю. М., Кампик А. 5 - ФУ-мен байытылған хитозан қабықшаларын интравитреальды енгізгеннен кейінгі көзішілік құрылымдардың жағдайын тәжірибе барысында талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 133-146.

Введение. Проллиферативная витреоретинопатия (ПВР) представляет собой одну из тяжелейших форм заболеваний органа зрения и является серьёзной медико-социальной проблемой. ПВР рассматривается как типовой патологический процесс внутри глаза, характеризующийся местным рубцеванием, как средством ликвидации альтерации тканей, протекающий при таких офтальмологических заболеваниях как отслойка сетчатки, гемофтальм, травма, диабет [10].

В структуре инвалидности по зрению ПВР составляет 2-9%, причем 84-89% страдающих этим заболеванием – лица трудоспособного возраста, что обуславливает её социальную значимость [3, 6, 7].

ПВР требует комплексного хирургического лечения, осуществляемого зачастую в несколько этапов [4]. При отсутствии лечения слепота наступает в 100% случаев [1, 2, 5].

За последние годы достигнут прогресс в области хирургии отслойки сетчатки, что позволило снизить число интра- и послеоперационных осложнений, значительно повысить анатомические и функциональные результаты операций при данной патологии. Однако, несмотря на качественно новый уровень современных возможностей диагностики, значительный шаг вперед в сфере витреоретинальной хирургии (ВРХ), количество успешных операций при ПВР, согласно данным многих авторов, достигает 61,5-97,5% [12, 13, 15, 16, 19].

Прогрессирование ПВР в послеоперационном периоде является одной из главных причин неудачного хирургического лечения отслоек сетчатки и наблюдается в 2,2 - 29,4% случаев [12, 15, 17, 19]. Рецидивы отслойки сетчатки по причине прогрессирования ПВР составляют от 2,2 до 20,0% [14, 15, 18, 19, 20].

На современном этапе лечения ПВР, наметились новые тенденции применения антипролиферативных агентов на различных носителях-имплантатах, используемых во время интравитреальных вмешательств. Широкое применение получили препараты, действие которых направлено на ингибирование формирования рубцовой ткани. В частности: цитостатики. Известным представителем данной группы препаратов является 5-ФУ [11].

В последние годы возрастает интерес специалистов к препаратам на основе хитина и хитозана, который полностью разрушается и усваивается организмом, обладает противовоспалительным действием, высокой биосовместимостью, улучшает процессы регенерации клеток и тканей [8, 9, 21]. Жургумбаевой Г.К. совместно с лабораторией синтеза полимеров института химических наук им. А.Б. Бектурова был разработан витреосинеретик «Vitrenal», являющийся водным раствором полимера хитозан [2]. Проведенные клинические исследования подтвердили эффективность интравитреального введения водного раствора хитозана «Vitrenal» в хирургическом лечении пролиферативной витреоретинопатии при отслойке сетчатке и травматических повреждениях глаза.

Целью данного исследования явилось изучение воздействия хитозановой плёнки, насыщенной 5-ФУ, на ткани глаза в эксперименте, о чём и будет изложено ниже.

Материалы и методы. Нами проведены экспериментальные исследования на 12 взрослых кроликах породы «шиншилла» весом от 2,5 до 3,5 кг. Данная серия опытов включала в себя проведение исследований на обоих глазах 12 кроликов (24 глазных яблок), с выведением их из опыта с последующей энуклеацией в различные сроки (7-е, 14-е и 28-е сутки).

Таблица 1.

Распределение глаз экспериментальных животных по группам и срокам энуклеации.

Вид операции	Группа	Сроки энуклеации		
		7-е сутки	14-е сутки	28-е сутки
OD – Частичная витрэктомия. ИВВ хитозановой плёнки + 0,05 мл 5-ФУ	1 основная	3 глаза	3 глаза	3 глаза
OS – Частичная витрэктомия. ИВВ хитозановой плёнки + 0,1 мл 5-ФУ	2 основная	3 глаза	3 глаза	3 глаза
ОИ – и/в травматизация ножом 19G	контрольная	2 глаза	2 глаза	2 глаза

В данной серии опытов изучалось влияние двух концентраций 5-фторурацила на хитозановом носителе на сетчатку, цилиарное тело, роговицу, хрусталик, сосудистую оболочку и другие структуры глаза. По многочисленным данным отечественной и зарубежной литературы оптимальной терапевтической дозой 5-ФУ для интравитреального введения является доза от 0,1 до 0,15 мл. В нашем исследовании мы использовали терапевтическую дозу (0,1) и дозу в 2 раза меньше минимальной терапевтической (0,05).

Глаза экспериментальных животных были разделены на 3 группы. В 1-ю основную группу исследования входили 9 правых глаз кроликов, во 2-ю основную группу соответственно - левые глаза, контрольную группу составили 6 глаз, травмированных интравитреально ножом 19G. Это было необходимо, по нашему мнению, для сравнения нормальных структур глаза кролика, а также реакции глаза на аналогичную травму с вышеперечисленными группами.

Хитозановые пленки, насыщенные 5-ФУ были сформированы заранее: задан размер - ширина 1 мм, длина 8 мм, толщина 0,35 мм; стерилизация пленок произведена в автоклаве при температуре 180 °С.

Операция «Частичная витрэктомия. Интравитреальное введение хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ» производилась на базе отдела моделирования и экспериментальной терапии и вивария ЦНИЛ Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. Анальгетический и спазмолитический эффекты достигались путем внутримышечной инъекции 0,1-0,4 мл ветеринарного препарата Ксилавет, 3-кратной инстилляцией инокаина.

Методика интравитреального введения полимерного имплантата в эксперименте: после наложения векорасширителя производилась отсепаровка конъюнктивы в 5 мм от лимба. Склеротомия длиной 1,0 мм в проекции плоской части цилиарного тела на 1 ч. копьём 19G. После частичной передней витрэктомии выполнялась имплантация хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ в заданной дозировке в стекловидное тело при помощи пинцета. На склере и конъюнктиву накладывался узловый шов (10/0). В конъюнктивальную полость инстиллировали антибиотик Флоксал.

На 7-е, 14-е, 28-е сутки произведена энуклеация обоих глаз кроликов с предварительным гуманным умерщвлением животных путем внутривенного введения кетамина 5% 10,0 мл и ардуана 1,0 мг. Препараты доставлены на гистологическое исследование в лабораторию патоморфологии на базе АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова». Энуклеированные глазные яблоки фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, вырезали, производя маркировку анатомических структур, заливали в парафин. Выполняли серии гистологических срезов с последующей их окраской гематоксилин - эозином, пикрофуксином по Ван – Гизону, трихромом по Массону. Параллельно брались кусочки для полутонких срезов с последующей фиксацией в 2,5% растворе глутаральдегида с постфиксацией в 1,0% растворе четырехоксида осмия, с заключением в эпоксидную смолу эпон. Окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Препараты изучали под микроскопом фирмы Leica DM4000, с применением фазовоконтрастных фильтров, с последующим фотографированием камерой Leica DFC320.

Результаты.

Энуклеированные глаза контрольных и опытных кроликов были обычного макроскопического строения.

7 сутки.**1 основная группа.**

Все структуры сетчатки сохранены, без каких-либо патологических изменений. Остатков коллагеновых волокон не было видно. Участок полимера обнаруживался в ретрогидалоидном пространстве, между сетчаткой и задней гиалоидной мембраной, отмечался умеренный отек, скудная лимфоидно-клеточная инфильтрация, в подлежащей ткани вокруг единичных кровеносных сосудов видна скудная лимфоидная инфильтрация. Цилиарное тело состоит из гладких мышечных клеток, отростки реснитчатого тела, покрыты двухслойным пигментированным и непигментированным

эпителием, расположенных на немного утолщенной мембране. Строма ресничных отростков состоит из оформленной соединительной ткани с большим количеством сосудов капиллярного типа. Стекловидное тело гомогенного однородного вида, розового цвета, в которое вдаются реснитчатые отростки цилиарного тела, выстланные двухслойным эпителием, базальная мембрана четкая. В области внедрения хитозановой пленки изменений со стороны структур глаза не выявлено, отмечался локальный отек соединительно-тканых элементов, расширенные полнокровные сосуды капиллярного типа. В двух случаях были выявлены мелко очаговые кровоизлияния между хориоидеей и сетчаткой представленные склеенными эритроцитами, единичными лимфоидными клетками с небольшим количеством фибрина (фото 1–8).

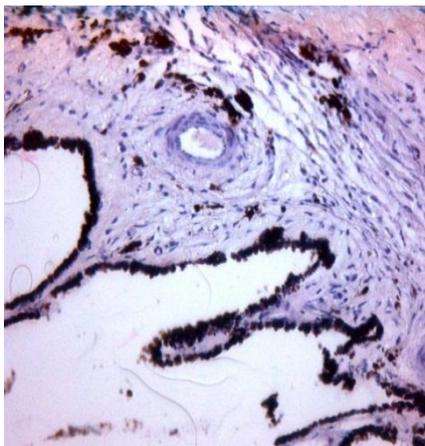
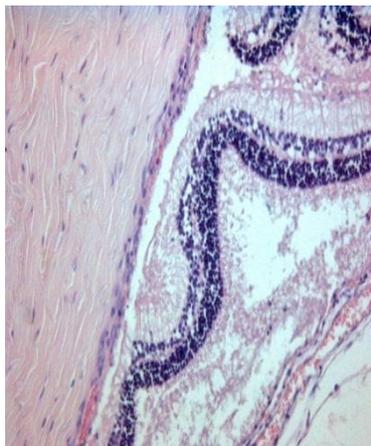
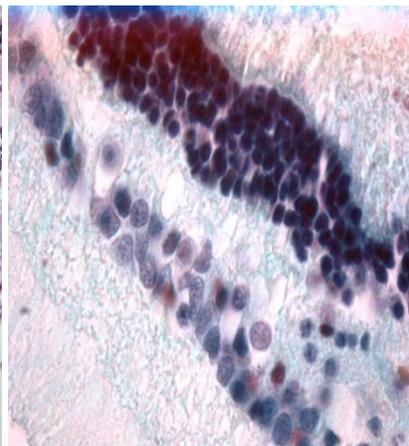
**Фото 1.****Фото 2.****Фото 3.**

Фото 1-3. Цилиарное тело представлено гладкомышечными элементами, отростки покрыты двухслойным пигментированным и непигментированным эпителием, который располагается на немного утолщенной мембране. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото1 x 100, фото 2 x 100, фото 3 x 200.

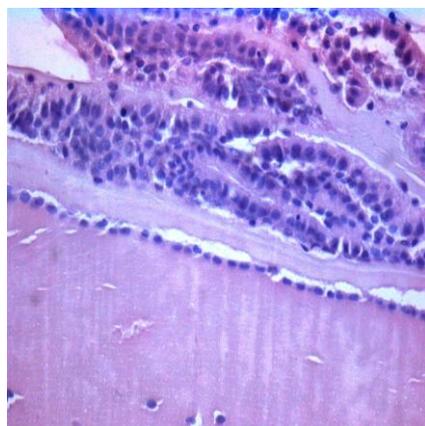
**Фото 4.****Фото 5.**

Фото 4-5. Стекловидное тело гомогенного однородного вида, розового цвета, в которое вдаются реснитчатые отростки цилиарного тела, выстланные двухслойным эпителием, базальная мембрана четкая. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x 200.

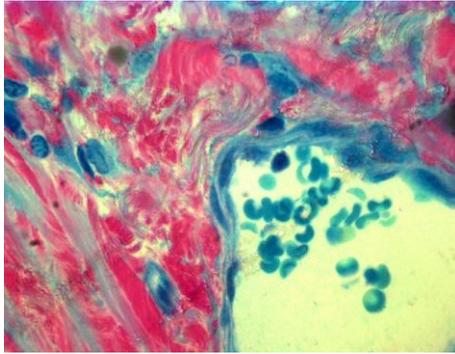


Фото 6

Фото 6. В области внедрения пленки: отмечается локальный отек соединительно-тканых элементов, расширенные полнокровные сосуды капиллярного типа с четкой базальной мембраной. Окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Увеличение x 1000.

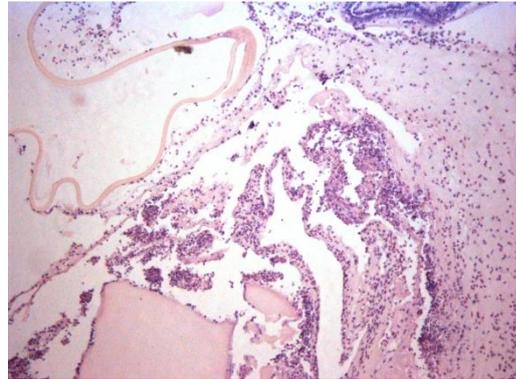


Фото 7

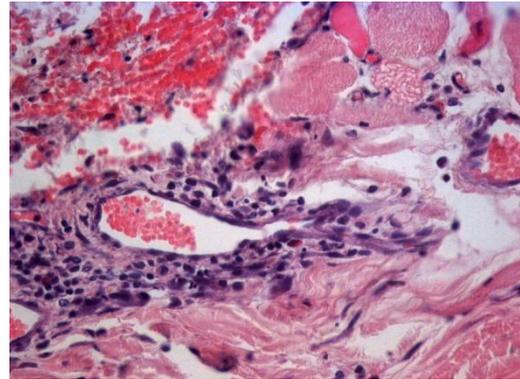


Фото 8

Фото 7-8. Участок полимера обнаруживался в ретрогиалоидном пространстве, в подлежащей ткани отмечался умеренный отек, скудная лимфоидно-клеточная инфильтрация, вокруг единичных кровеносных сосудов скудная лимфоидная инфильтрация. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 7 x 100, фото 8 x 200.

2 основная группа.

На 7 сутки во 2 основной группе сетчатка обычного строения, состоит из 10 отчетливо видимых слоев. Пигментный эпителий плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Внутренний зернистый слой представлен различными глиальными клетками. Цилиарное тело представлено цилиарными отростками с большим количеством пигментных клеток. Стекловидное тело розового цвета, однородного вида. Конъюнктивная склера представлена

рыхлой соединительной тканью с большим количеством сосудов капиллярного типа. Эпителий конъюнктивы многослойный плоский без ороговения с четкой базальной мембраной. В операционной зоне отмечаются участки хитозановой пленки, вокруг которых в подлежащей ткани отмечается слабо-выраженный отек, единичные кругло-клеточные элементы, полнокровные сосуды и единичные фибробласты с признаками слабой пролиферативной активности (фото 9 – 14).

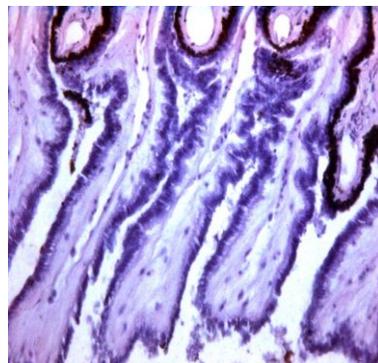


Фото 9

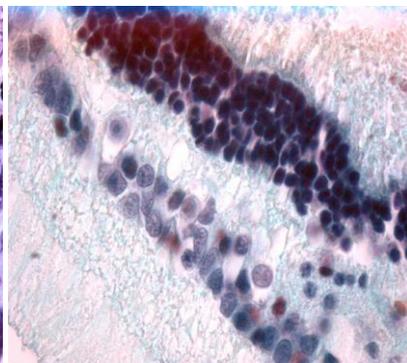


Фото 10

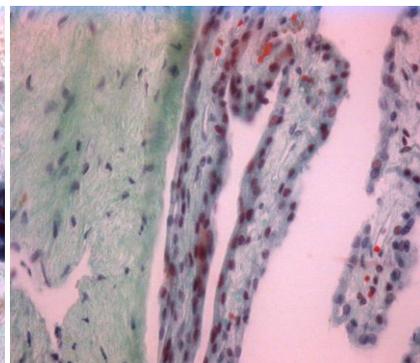


Фото 11

Фото 9, 10, 11. Цилиарное тело представлено отростками с большим количеством пигментных клеток. Пигментный эпителий плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Внутренний зернистый слой представлен глиальными элементами. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 9 x 100, фото 10 x 200, фото 11 x 100.

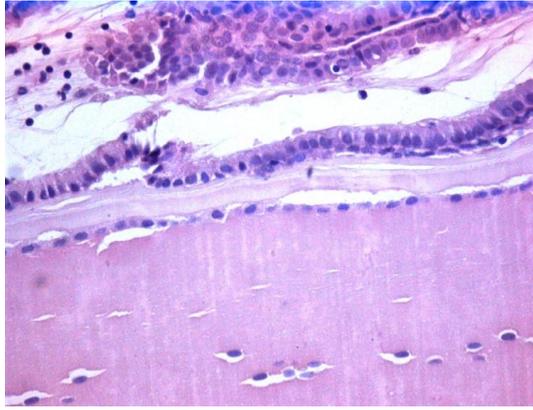


Фото 12

Фото 12. Стекловидное тело розового цвета, однородного вида. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x 200.

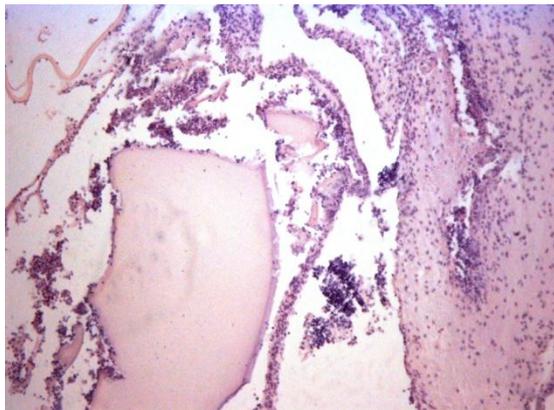


Фото 13

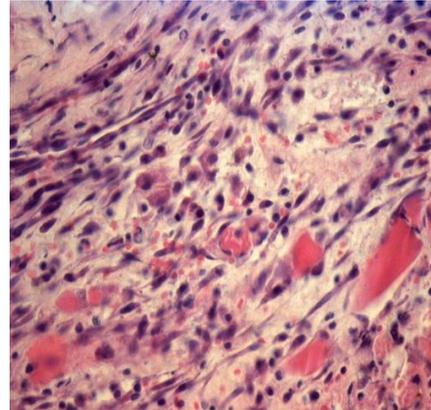


Фото 14

Фото 13, 14. В операционной зоне видны участки хитозановой пленки, в подлежащей ткани отмечается слабовыраженный отек, единичные круглоклеточные элементы, полнокровные сосуды и единичные фибробласты с признаками слабой пролиферативной активности. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото13 x 100, фото 14 x 200.

Контрольная группа

В контрольной группе морфологические изменения в сетчатке представлены микрофокусами разрушения внутренней пограничной мембраны, умеренными дистрофическими изменениями ганглиозных клеток, фокусов

кровоизлияний, отеком и набуханием нервных волокон с участками фанероза. В некоторых полях зрения во внутренних слоях сетчатки определялись участки некроза, окруженные умеренной лимфо-гистоцитарной инфильтрацией (15, 16, 17).

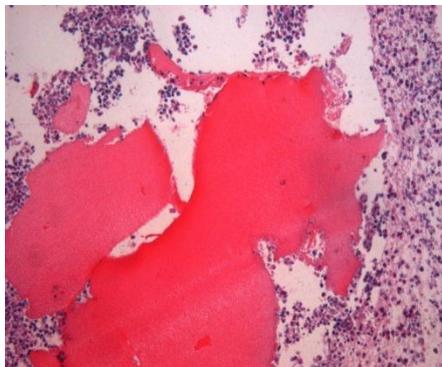


Фото 15

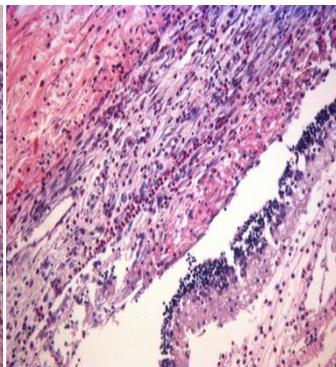


Фото 16

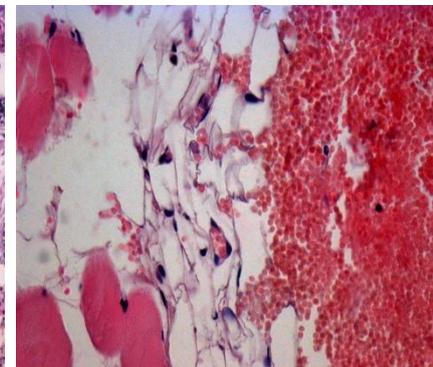


Фото 17

Фото 15, 16, 17. В сетчатке видны микрофокусы разрушения внутренней пограничной мембраны, умеренные дистрофические изменения ганглиозных клеток, фокусы кровоизлияний, отек и набухание нервных волокон. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 15 x 100, фото 16 x 200, фото 17 x 200.

14 сутки.

1 основная группа.

В основной группе изменений в сетчатке не отмечается. Имплантат представлен мелкими слегка опалисцирующими структурами, вокруг в подлежащей ткани видны мелкие фокусы отека, единичные круглоклеточные элементы, расположенные вокруг полнокровных сосудов,

базальная мембрана сосудов четкая. Стекловидное тело обычного гистологического строения. Цилиарное тело представлено отростками, выстланных пигментными клетками. Пигментный эпителий плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Внутренний зернистый слой представлен глиальными элементами (фото 18 – 22).

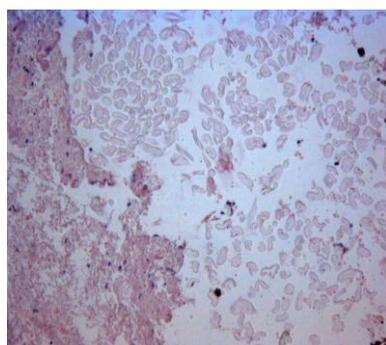


Фото 18

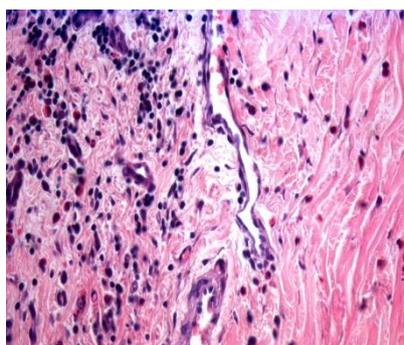


Фото 19



Фото 20

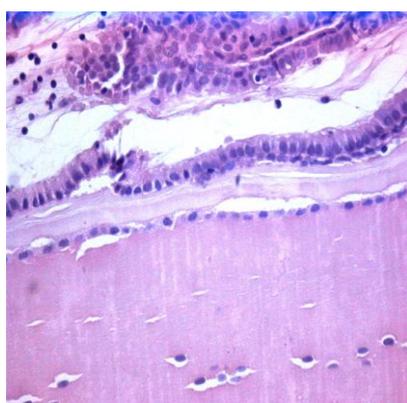


Фото 21

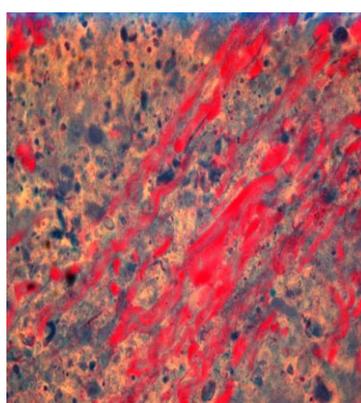


Фото 22

Фото 18 – 22. Имплантат представлен мелкими слегка опалисцирующими структурами, вокруг которых в подлежащей ткани отмечаются мелкие фокусы отека, единичные лимфоидные клетки. Стекловидное тело обычного гистологического строения. Цилиарное тело представлено отростками, выстланным пигментными клетками. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение фото 18 x 100, фото 19 x 200, фото 20 x 100, фото 21 x 200. Фото 22 - окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Увеличение x1000.

2 основная группа

На 14 сутки все структуры глаз без изменений, только в операционном поле определяются явления отека, единичные круглоклеточные элементы, легкая дистрофия

ганглиозных клеток, встречаются мелкие фокусы в ткани, подлежащей к хитозановой пленке единичные сосуды синусоидного типа (фото 23 – 26).

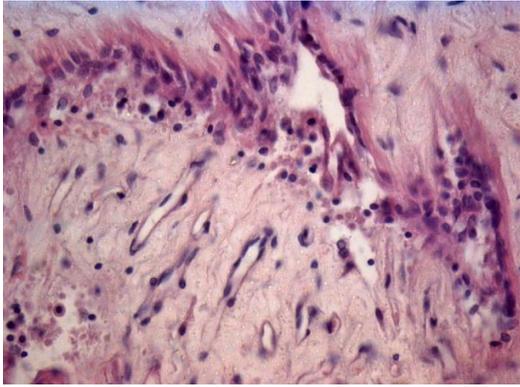


Фото 23

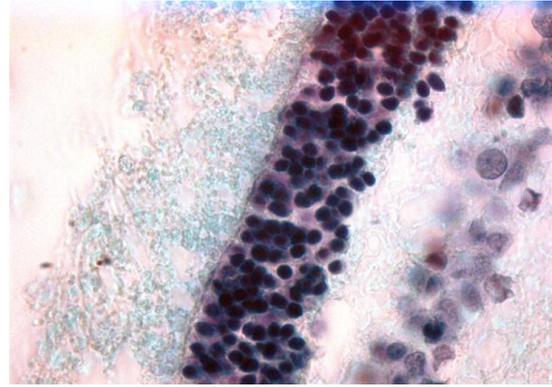


Фото 24

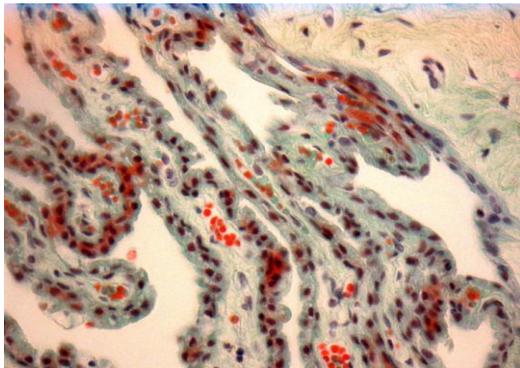


Фото 25

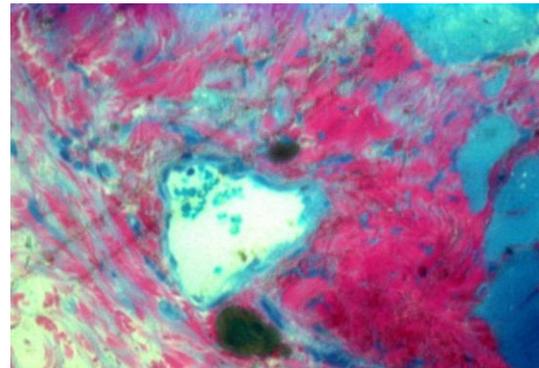


Фото 26

Фото 23 – 26. Пигментный эпителий цилиарного тела плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Встречаются сосуды капиллярного и синусоидного типа, их базальные мембраны четкие. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение фото 23 x200, фото 24 x 200, фото 25 x 100. Фото 26 - окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Увеличение x1000.

Контрольная группа.

В контрольной группе отмечается элиминация некроза в поверхностных слоях сетчатки с развитием глиоза. В склере, в области операционного вмешательства определяются участки разрастания нежной неоформленной соединительной ткани с наличием фибробластов и мелкие фокусы скопления круглоклеточных элементов (фото 27).

28 сутки.

1 основная группа

В основной группе отмечаются мелкие фокусы разволокнения соединительнотканых структур. Встречаются единичные тонкостенные сосуды синусоидального типа без перипитеральной пролиферации и единичные ганглиозные клетки со слабо выраженными дистрофическими изменениями. Стекловидное тело бледно-розоватого цвета, однородного

вида. Цилиарные отростки высокие, выстланные пигментным эпителием (фото 28 – 30).

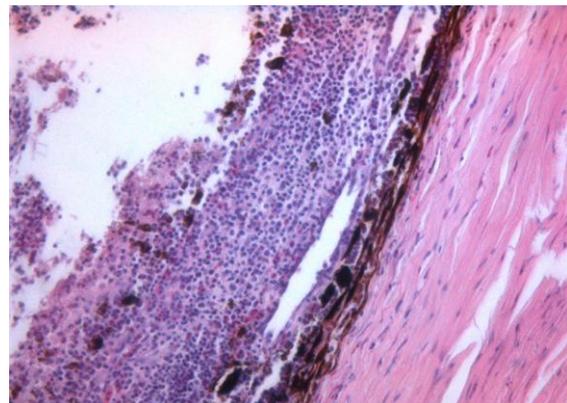


Фото 27

Фото 27. Организация некротической ткани в поверхностных слоях сетчатки с развитием глиоза. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x100.

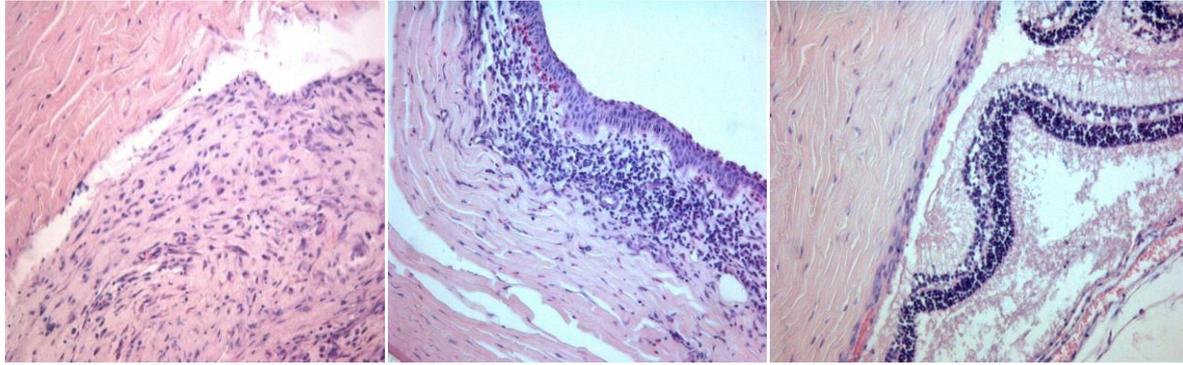


Фото 28

Фото 29

Фото 30

Фото 28 – 30. Участки разволокнения соединительнотканых структур, встречаются единичные тонкостенные сосуды синусоидального типа и единичные ганглиозные клетки с явлениями легкой дистрофии. Цилиарные отростки выстланы пигментным эпителием. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x100.

2 основная группа

На 28 сутки во 2 основной группе в области послеоперационной раны отмечается полное рассасывание хитазановой пленки, в подлежащей ткани определяются единичные мелкие сосуды капиллярного и синусоидного типа, вокруг видны единичные скопления пигментных клеток хориоидеи, встречаются нервные стволы с четкой миелиновой

оболочкой. Склера немного отечная, местами разволокнена с участками мелких сосудов синусоидного типа. В некоторых полях зрения встречаются единичные клетки фиброцитарного ряда. Стекловидное тело гомогенного вида, светло розового однородного цвета. Цилиарные отростки высокие, стланы пигментным эпителием, мембраны четкие (Фото 31 – 35).

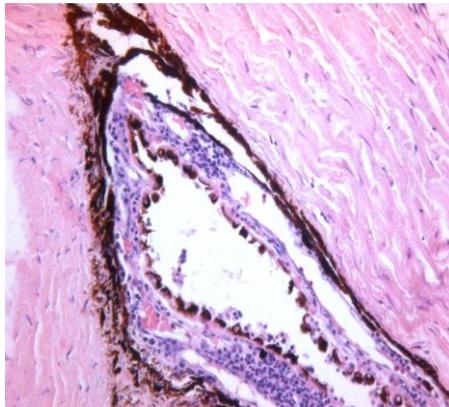


Фото 31

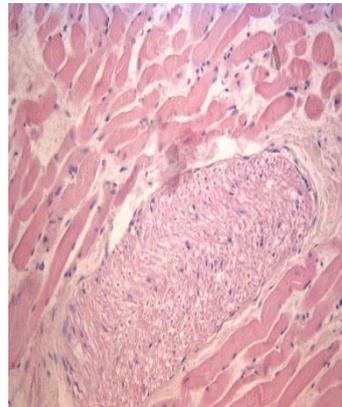


Фото 32

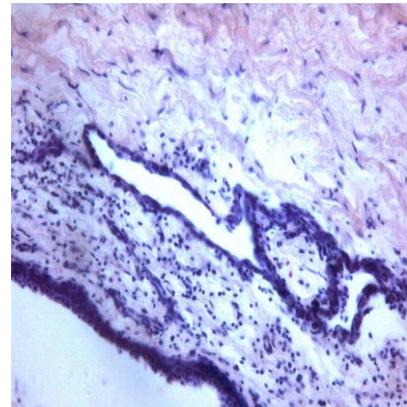


Фото 33

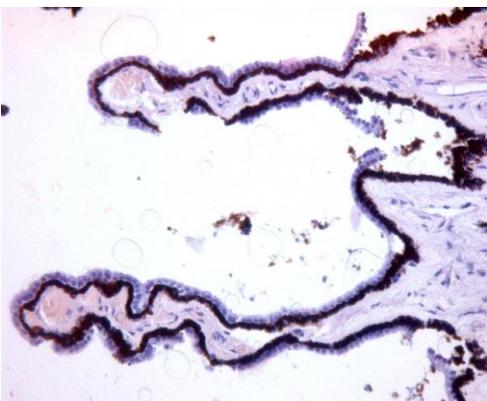


Фото 34

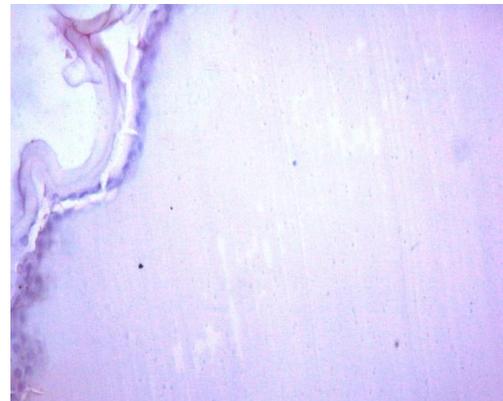


Фото 35

Фото 31 – 35. Встречаются мелкие сосуды капиллярного и синусоидного типа, единичные скопления пигментных клеток хориоидеи и единичные клетки фиброцитарного ряда. Нервный ствол с четкой миелиновой оболочкой. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 31 x200, фото 32 x100, фото 33 x100, фото 34 x200, фото 35 x100.

Выводы.

Токсического влияния на ткани глаза кролика в 1 и во 2 основных группах не выявлено.

В контрольной группе отмечался выраженный отек, очаговое разрушение внутренней пограничной мембраны, образование мелких очажков некроза с умеренной воспалительной инфильтрацией, фокусы кровоизлияний, выраженные дистрофические изменения ганглиозных клеток, и как следствие развитие глиоза, разрастание грубой волокнистой соединительной ткани с толстостенными сосудами и фокусами умеренной пролиферации глиальных элементов.

В обеих основных группах отмечалось отсутствие воспалительной реакции без образования соединительнотканной капсулы и макрофагов (гигантских клеток инородных тел, которые образуются на инородные тела). Токсичность в первой и во второй основных группах морфологически не подтверждается (лизис внутренней пограничной мембраны отсутствует)

Во второй группе быстрее происходит лизис эритроцитов (вышедших из сосудистого русла во время операции) без развития соединительной ткани и воспаления.

В первой группе отмечается небольшая пролиферативная активность, во второй она отсутствует.

Сравнительный анализ.

1. Сравнительное патоморфологическое исследование структур глаза в эксперименте показало значительное удлинение процессов репарации, развитие соединительной ткани и длительное сохранение воспалительной реакции в контрольной группе и отсутствие данных процессов при применении хитозана, насыщенного 5-ФУ.

2. В контрольной группе отмечается затяжное восстановление структурно-функциональных свойств сетчатки с выраженными признаками пролиферации и преобладанием пролиферативного компонента над волокнистым в течении длительного времени, а также развитием толстостенных кровеносных сосудов, что не наблюдается при применении хитозана, насыщенного 5-ФУ.

3. Включение в эксперимент хитозана в дозе 0,1 ускоряет купирование отека, сопровождается меньшей выраженностью воспалительной инфильтрации.

4. Сравнительный анализ показал, что применение хитозана, насыщенного 5-ФУ способствует ускорению регенераторных процессов, что подтверждается снижением процессов деструкции в исследуемых тканях в ранние сроки.

Литература:

1. Глинчук Я. И. Роль витрэктомии в лечении заболеваний глаз травматической, дегенеративной и воспалительной этиологии (докт. дис.). Москва, 1987. 378 с.

2. Жургумбаева Г. К. Витреосинеретик «Vitrenal» в хирургии пролиферативной витреоретинопатии при отслойке сетчатки: дис. ... д-ра мед. наук. Алматы, 2009. 112 с.

3. Захаров В. Д., Балинская Н. Р. Комбинированные интравитреальные хирургические вмешательства при отслойке сетчатки, осложненной витреоретиальной тракцией. Офтальмохирургия. 1997. 1. С. 28-34.

4. Захаров В. Д. Витреоретиальная хирургия. М. Медицина. 2003. 180 с.

5. Захаров В. Д., Шарипова Д. Н., Шацких А. В. Возможности лечения пролиферативной витреоретинопатии в свете современных аспектов ее этиологии и патогенеза. Офтальмохирургия. 2006. № 2. С. 59-65.

6. Ильницкий В. В. Временное и постоянное эписклеральное пломбирование в хирургии отслойки сетчатки, ее профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1995. 40 с.

7. Кочмала О. Б., Запускалов И. В., Кривошеина О. И., Дашко И. А. Хирургия отслойки сетчатки: современное состояние проблемы. Вестн. офтальмол. 2010. №6. С. 46-49.

8. Кузовников В. В., Гарькавенко В. В., Чанчиков Д. Г. и др. Использование изделий медицинского назначения на основе хитозана в офтальмологии. Материалы межд. конф. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. Ставрополь, 2008. С. 181-183.

9. Лазаренко В. И., Большаков И. Н., Ильенков С. С. и др. Опыт применения изделий медицинского назначения «Бол-хит» и

«Коллахит-бол» в офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2009. Т.2. №4 С.21-24.

10. Сосновский С. В., Бойко Э. В., Харитоновна Н. Н. Обоснование и разработка системы количественной оценки тяжести пролиферативной витреоретинопатии. Офтальмохирургия. 2009. №4 С. 25.

11. Шарипова Д. Н. Профилактика пролиферативной витреоретинопатии с использованием 5-фторурацила на гидрогелевом имплантате: дис. ... д-ра мед. наук... Москва, 2006. 109 с.

12. Afrashi F., Erakgun T., Akkin C. et al. Conventional buckling surgery or primary vitrectomy with silicone oil tamponade in rhegmatogenous retinal detachment with multiple breaks. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004. Vol. 242, № 4. - P. 295-300.

13. Christensen U., Villumsen J. Prognosis of pseudophakic retinal detachment. J. Cataract. Refract. Surg. 2005. Vol. 31, № 2. P. 354-358.

14. Foster R. E., Meyers S. M. Recurrent retinal detachment more than 1 year after reattachment. Ophthalmology. 2002. Vol. 109, № 10. P. 1821-1827.

15. Goezinne F., La Heij E. C., Berendschot T.T. et al. Incidence of redetachment 6 months after scleral buckling surgery Acta Ophthalmol. 2010. Vol. 88, № 2. P. 199-206.

16. Heimann H., Zou X., Jandek C. et al. Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: an analysis of 512 cases. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006. Vol. 244, № 1. P. 69-78.

17. Kon C. H., Asaria R. H., Occeleston N. L. et al. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. Br. J. Ophthalmol. 2000. Vol. 84, № 5. P. 506-511.

18. Miki D., Hida T., Hotta K. et al. Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants. Jpn. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 45, №2. P. 187-191.

19. Salicone A., Smiddy W. E., Venkatraman A., Feuer W. Management of retinal detachment when no break is found. Ophthalmology. 2006. Vol. 113, № 3. P. 398-403.

20. Sharma Y.R., Karunanithi S., Azad R.V. et al. Functional and anatomic outcome of scleral

buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. Acta Ophthalmol. Scand. 2005. Vol. 83, № 3. P. 293-297.

21. Yang H. et al., Feasibility study of chitosan asintravitreal tamponade material // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008. Vol. 246. P. 1095-1097.

Referensec:

1. Glinchuk Ya. I. Rol' vitrektomii v lechenii zabolovaniy glaz travmaticheskoi, degenerativnoi i vospalitel'noi etiologii (dokt. diss.) [Role of vitrektomiy in treatment of eye diseases of a traumatic, degenerate and inflammatory etiology Doct. Diss.]. Moscow, 1987, 378 p.

2. Zhurgumbaeva G. K. Vitreosineretik «Vitrenal» v khirurgii proliferativnoi vitreoretinopatii pri otsloike setchatki (dokt. diss.) [Vitreosineretik "Vitrenal" in surgery of a proliferative vitreoretinopathy at a retinal detachment. Doct. Diss.]. Almaty, 2009. 112 p.

3. Zakharov V. D., Balinskaya N. R. Kombinirovannye intravitreal'nye khirurgicheskie vmeshatel'stva pri otsloike setchatki, oslozhnennoi vitreoretinal'noi traktsiei. [The combined intravitreal surgical interventions by the retinal detachment complicated by vitreoretinal traction]. Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]. 1997, 1, pp. 28-34.

4. Zakharov V. D. Vitreoretinal'naya khirurgiya. [Vitreoretinal surgery]. Meditsina. [Medicin]. Moscow, 2003, 180 p.

5. Zakharov V. D., Sharipova D. N., Shatskikh A. V. Vozmozhnosti lecheniya proliferativnoi vitreoretinopatii v svete sovremennykh aspektov ee etiologii i patogeneza. [Possibilities of treatment of a proliferative vitreoretinopathy according to its modern aspects of etiology and pathogenesis]. Oftal'mokhirurgiya. [Ophthalmosurgery]. 2006. Iss. 2. pp. 59-65.

6. Il'nitskii V. V. Vremennoe i postoyannoe episkleral'noe plombirovanie v khirurgii otsloiki setchatki, ee profilaktika (dokt.diss.) [Temporary and continuous episkleral sealing in surgery of retinal detachment, its prevention. Doct. Diss.] Moscow, 1995, 40 p.

7. Kochmala O. B., Zapuskalov I. V., Krivosheina O. I., Dashko I. A. Khirurgiya otsloiki setchatki: sovremennoe sostoyanie problemy. [Surgery of retinal detachment: current state of a

problem]. Vestn. oftal'mol. [Messenger of ophthalmology]. 2010, iss. 6, pp. 46-49.

8. Kuzovnikov V. V., Gar'kavenko V. V., Chanchikov D. G. i dr. Ispol'zovanie izdelii meditsinskogo naznacheniya na osnove khitozana v oftal'mologii. [Use of products of medical appointment on the basis of chitosan in ophthalmology] Materialy mezhd. konf. Sovremennye perspektivy v issledovanii khitina i khitozana. [Materials of international conference. Modern prospects in research of chitin and chitosan]. Stavropol', 2008, pp. 181-183.

9. Lazarenko V. I., Bol'shakov I. N., Il'enkov S. S. i dr. Opyt primeneniya izdelii meditsinskogo naznacheniya «Bol-khit» i «Kollakhit-bol» v oftal'mologii. [Experience of application of products of medical purpose "Bol hit" and "Kollakhit-bol" in ophthalmology] Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. [Russian Ophthalmology Journal] 2009. T.2. iss. 4. pp.21-24.

10. Sosnovskii S. V., Boiko E. V., Kharitonova N. N. Obosnovanie i razrabotka sistemy kolichestvennoi otsenki tyazhesti proliferativnoi vitreoretinopatii [Justification and development of quantitative assessment system of proliferative vitreoretinopathy severity]. Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]. 2009, 4, pp. 25.

11. Sharipova D. N. Profilaktika proliferativnoi vitreoretinopatii s ispol'zovaniem 5-ftoruratsila na gidrogelevom implantate (dokt. diss.) [Prevention of a proliferative vitreoretinopathy using 5-FU on a hydrogel implant. Dokt. Diss.]. Moscow, 2006, 109 p.

12. Afrashi F., Erakgun T., Akkin C. et al. Conventional buckling surgery or primary vitrectomy with silicone oil tamponade in rhegmatogenous retinal detachment with multiple breaks. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004. Vol. 242, № 4. pp. 295-300.

13. Christensen U., Villumsen J. Prognosis of pseudophakic retinal detachment. J. Cataract. Refract. Surg. 2005. Vol. 31, № 2. pp. 354-358.

14. Foster R. E., Meyers S. M. Recurrent retinal detachment more than 1 year after reattachment. Ophthalmology. 2002. Vol. 109, № 10. pp. 1821-1827.

15. Goezinne F., La Heij E. C., Berendschot T. T. et al. Incidence of redetachment 6 months after scleral buckling surgery. Acta Ophthalmol. 2010. Vol. 88, № 2. pp. 199-206.

16. Heimann H., Zou X., Jandeck C. et al. Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: an analysis of 512 cases. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006. Vol. 244, № 1. pp. 69-78.

17. Kon C. H., Asaria R. H., Occleston N. L. et al. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. Br. J. Ophthalmol. 2000. Vol. 84, № 5. pp. 506-511.

18. Miki D., Hida T., Hotta K. et al. Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants. Jpn. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 45, №2. pp. 187-191.

19. Salicone A., Smiddy W. E., Venkatraman A., Feuer W. Management of retinal detachment when no break is found. Ophthalmology. 2006. Vol. 113, № 3. pp. 398-403.

20. Sharma Y. R., Karunanithi S., Azad R.V. et al. Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. Acta Ophthalmol. Scand. 2005. Vol. 83, № 3. pp. 293-297.

21. Yang H. et al., Feasibility study of chitosan asintravitreal tamponade material. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008. Vol. 246. pp. 1095-1097.

Контактная информация:

Байырханова Алмагуль Ораловна – докторант PhD Государственного медицинского университета города Семей, врач-стажер Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, г. Алматы, Казахстан;

Почтовый адрес: 050057, Казахстан, г. Алматы, мкрн Казахфильм, 46 – 78

E-mail: bapple1984@bk.ru

Телефон: 269-70-05