

© І.Є. Герасимюк, Н.М.Шкільнюк

УДК 617.723.-085.224+617.7-007.681]-092.9

І.Є. Герасимюк, Н.М.Шкільнюк

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРИГУЮЧОГО ВПЛИВУ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА СТАН СУДИННОГО РУСЛА ОКА КРОЛЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГЛАУКОМИ

Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль)

Робота є частиною науково-дослідної теми "Медичні та інформаційні закономірності перебігу патологічних процесів при різних функціональних умовах та їх корекція" (номер Держреєстрації 0110U001937).

Вступ. Як відомо, підвищення внутрішньоочного тиску в поєднанні з ішемією сітківки і гіпоксією голови зорового нерва належать якщо не до основних, то принаймні потенціюючих факторів розвитку глаукоми [4, 5, 6, 7, 9,]. Крім того, рядом досліджень було встановлено, що ішемія і офтальмогіпертензія можуть викликати гіпоксію і цілу серію каскадних реакцій, які обумовлюють формування вторинних патогенетичних факторів до яких належить функціональна блокада шлемового каналу, деформація вільчастого пояса склери з порушенням аксоплазматичного транспорту в гангліозних клітинах сітківки [7, 8, 9].

Разом з тим, аналіз джерел літератури останніх років свідчить про те, що і до сьогоднішнього дня немає єдиної точки зору на морфогенез змін в тканинах ока при розвитку глаукоми. Повністю не встановлено зв'язок між глаукомою і офтальмогіпертензією. Суперечливим залишається питання про значення судинного фактора у розвитку глаукоми, а також особливостей морфофункціональних змін при глаукомі без підвищення внутрішньоочного тиску. Така розбіжність у поглядах обумовлює відсутність єдиного системного підходу і пріоритетів у лікуванні глаукоми.

Мета дослідження. Виявити основні морфогенетичні складові механізмів розвитку офтальмогіпертензії і дати обґрунтування для застосування при глаукомі препаратів, які покращують кровообіг ока.

Об'єкт і методи дослідження. Експерименти виконано на 66 кролях віком 2 роки і з масою тіла 2,5-3,0 кг. З них 12 тварин склали інтактну контрольну групу. 36 кролям моделювали експериментальну адреналін-індуковану глаукому шляхом введення у вушну вену по 0,1 мл 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду через день [2, 3]. 18 кролям паралельно до введення адреналіну починаючи з 15 дня протягом місяця щоденно здійснювали корекцію пентоксифіліном.

Забій тварин здійснювали введенням великих доз концентрованого тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/1кг) через 1,2 і 3 місяці від початку експерименту, після чого проводили забір біологічного матеріалу для дослідження. Кожних 5 днів експериментальним

тваринам реєстрували внутрішньоочний тиск. Всі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин".

Для гістологічного дослідження шматочки тканини ока фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну і в 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5 – 7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, резорцин-фуксином за Вейгертом, а також за Ван Гізон. Морфометричну оцінку інтраорганних судин здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-154 шляхом визначення величини зовнішнього (d) і внутрішнього (d1) діаметрів. При цьому розраховували товщину м'язового шару (ТМ), а також індекс Вогенворта (ІВ) для оцінки функціонального стану артеріальних стінок [1].

Забір матеріалу для електронномікроскопічного вивчення компонентів ока проводили згідно загальноприйнятих правил. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомах УМПТ-7, забарвлювали 1% водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel».

Результати досліджень та їх обговорення. Як у тварин з модельованою глаукомою без корекції, так і у тварин з корекцією судинних змін пентоксифіліном протягом першого місяця спостереження відмічалось поступове наростання внутрішньоочного тиску, проте інтенсивність його приросту у коригованих тварин була значно меншою. Рівень офтальмогіпертензії у них при цьому перевищував контрольні величини не більше, як на 25 – 30%. Протягом другого місяця цей процес продовжувався, однак, рівень внутрішньоочного тиску підвищився не більше як на 5–10%. З перебігом третього місяця експерименту прогресивне наростання внутрішньоочного тиску продовжувало зберігатися і він перевершував вихідні дані вже на 55 – 60%. Тобто, офтальмогіпертензія при коригуючому впливі також наростала, але рівень її був значно (на 20 – 25%) нижчим ніж у тварин аналогічного терміну спостереження з експериментальною глаукомою, але без корекції судинних змін.

Відповідно до цього у коригованих тварин порівняно менше вираженими були процеси структурно-функціональної перебудови зі сторони судинного

русла ока. Як в артеріях, так і венах через місяць від початку експериментального спостереження місцями можна було відмітити помірне повнокров'я, іноді вдавалося виявити окремі капіляростазис. Разом з тим, повнокров'я мікросудин значно меншим, ніж при експериментальній глаукомі без медикаментозної корекції. Свідченням певних порушень гемодинаміки, які все-таки розвивалися незважаючи на медикаментозні впливи, міг бути незначний набряк тканин війчастого тіла і його відростків, які були



Рис. 1. Помірний набряк війчастого тіла з потовщенням стромы війчастих відростків (1) через 1 місяць від початку моделювання адреналін-індукованої глаукоми з паралельною корекцією судинних змін пентоксифіліном. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$.

дещо потовщеними, переважно біля своєї основи, а контури самих відростків згладжувалися (рис. 1).

При цьому артеріоло-венулярні співвідношення хоча і наростали, але не так суттєво відрізнялися від норми, як при моделюванні глаукоми без одночасної медикаментозної корекції. В обох випадках (як із застосуванням коригуючого впливу, так і без нього) даний показник в місячний термін спостереження достовірно перевищував вихідні дані, проте його значення при застосуванні корекції було достовірно меншим ($p < 0,01$) від показника, зареєстрованого у тварин з модельованою глаукомою без медикаментозного впливу. Тобто, якщо при моделюванні адреналін-індукованої глаукоми в кінці 1-го місяця спостереження АВІ перевершував вихідний рівень на 90%, то при одночасному застосуванні медикаментозної корекції пентоксифіліном його приріст на аналогічний термін спостереження не перевищував 53% (рис. 2, табл. 1).

Як наслідок, товщина самої судинної стінки у експериментальних тварин даної серії також хоча дещо і наростала, однак була не більшою за 25-30 мкм. Таким чином можна сказати, що безпосередній медикаментозний вплив на судинні стінки в оці кроля, гальмуючи до певної міри констрикторну дію адреналіну, сприяє покращенню кровообігу в судинній оболонці і попереджає тим самим інтенсивний розвиток офтальмогіпертензії.

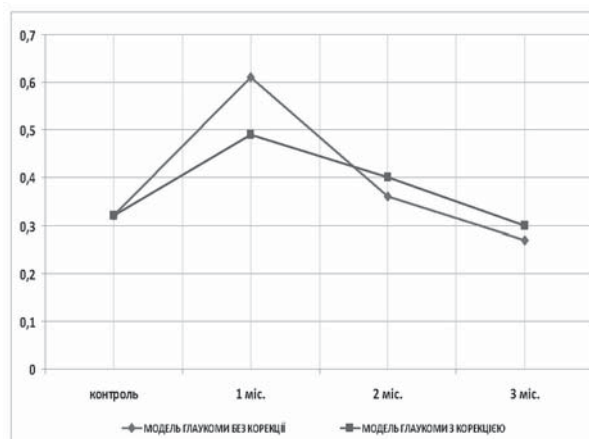


Рис. 2. Морфометрична характеристика артеріоло-венулярних співвідношень судин ока кроля в динаміці підвищення внутрішньоочного тиску при моделюванні адреналін-індукованої глаукоми без медикаментозної корекції та з корекцією судинних змін пентоксифіліном.

Близькою за характером була і динаміка індекса Вогенворта. Спостерігався його рівномірний приріст протягом всього терміну спостереження, однак темпи цього приросту при застосуванні медикаментозної корекції були відчутно нижчими, ніж при традиційному моделюванні адреналін-індукованої глаукоми без коригуючого впливу (рис. 3). Тобто, якщо до кінця першого місяця спостереження у кролів з модельованою глаукомою приріст індекса

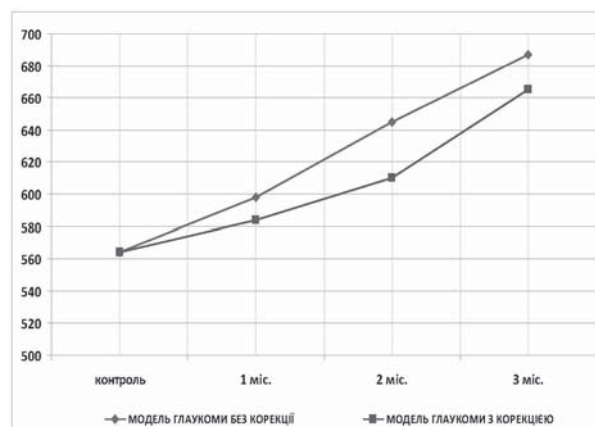


Рис. 3. Динаміка зміни індекса Вогенворта артерій ока кроля в динаміці підвищення внутрішньоочного тиску при моделюванні адреналін-індукованої глаукоми без медикаментозної корекції та з корекцією судинних змін пентоксифіліном.

Вогенворта в середньому складав 6 – 8%, то при застосуванні медикаментозної корекції андекаліном він не перевищував 2 – 4%.

Щодо ультраструктурних змін, то вже на першому місяці спостереження відчувався позитивний вплив пентоксифіліну на кровообіг в судинах очного яблука. Просвіт капілярів при цьому залишався досить широким (рис. 4) на відміну від тварин без корекції у яких капіляри були значно звуженими за рахунок набряку ендотеліоцитів і тиску набряклих періцитів.

Таблиця 1

Морфометрична характеристика артеріоло-венулярних співвідношень в оці кроля при моделюванні адреналін-індукованої глаукоми з паралельною корекцією судинних змін (M ± m)

Термін спостереження	Параметр		
	Середній діаметр артеріол	Середній діаметр венул	Артеріоло-венулярний індекс
Контроль	15,66±0,94	49,66±3,30	0,32±0,01
1 міс.	17,67±0,70	36,33±1,25	0,49±0,02**
2 міс.	15,17±0,67	37,83±0,77	0,40±0,02*
3 міс.	12,17±0,99	40,50±1,85	0,30±0,01

Примітка: * - P < 0.05; ** - P < 0.05;

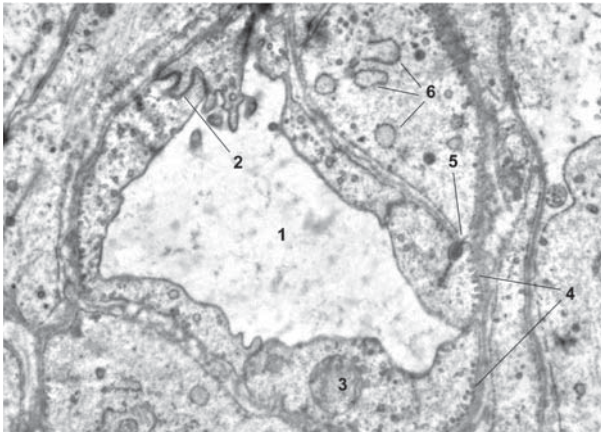


Рис. 4. Просвіт капіляра ока кроля через 1 місяць після моделювання адреналін-індукованої глаукоми з паралельною медикаментозною корекцією пентоксифіліном (1), міжендотеліальний контакт у вигляді «замка» (2), ядро ендотеліоцита (3), мікропіноцитозні везикули біля базальної мембрани (4), трансендотеліальне переміщення внутрішньоклітинних включень (5), розширені цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума в цитоплазмі перицита. Фото з електронограми. Зб. 18000 х.

До кінця другого місяця експериментального спостереження в судинах ока кролів з коригуючим впливом спостерігалось деяке посилення кровонаповнення судин. Разом із помірним набряком тканин війчастого тіла відмічався набряк оболонок артерій різного калібру про що свідчило потовщення їх стінок, збільшення відстані між ядрами гладком'язових клітин і просвітлення їх цитоплазми (рис. 5). Все це на фоні наростання звивистості дрібних артерій та артеріол свідчило про певне посилення гемодинамічного навантаження на судинне русло ока. Зниження при

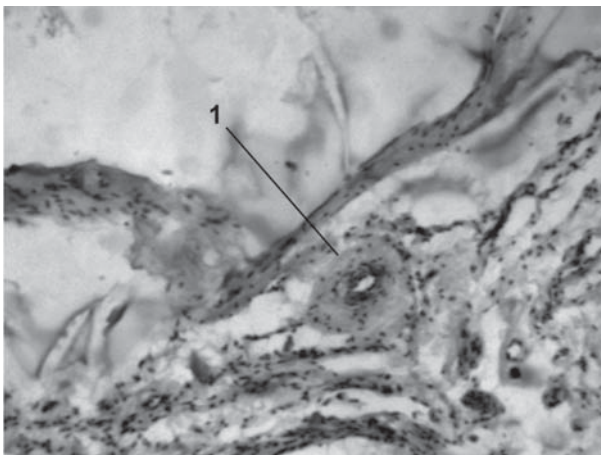


Рис. 5. Птовщення стінки артерії ока кроля за рахунок набряку (1) через 2 місяці від початку моделювання адреналін-індукованої глаукоми з паралельною корекцією судинних змін пентоксифіліном. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 140.

цьому артеріоло-венулярного індекса і наближення його до контрольних величин могло бути як результатом зниження тону венул, так і результатом підвищення тону м'язових оболонок артеріол (табл. 1).

Водночас слід відмітити, що динаміка змін АВІ при застосуванні медикаментозної корекції була

більш плавною, ніж при моделюванні глаукоми без застосування коригуючих впливів. А той факт, що на другому місяці експериментального спостереження показник АВІ у коригованих тварин навіть дещо перевищував аналогічний параметр у некоригованих кролів може бути наслідком того, що медикаментозна корекція не тільки зменшує інтенсивність структурно-функціональної перебудови судинного русла ока, але й розтягує цей процес у часі.

Саме завдяки описаним змінам індекс Вогенворта в судинах артеріального русла продовжував наростати, однак темпи його приросту знову ж таки були нижчими, ніж у тварин з аналогічним терміном спостереження без корекції офтальмогіпертензії. І хоча вказаний індекс продовжував відчутно перевищувати рівень інтактних тварин, він водночас достовірно був нижчим, ніж у кролів без застосування коригуючого медикаментозного впливу (рис. 3, табл. 2).

При ультраструктурному дослідженні гемомікроциркуляторного русла війчастого тіла через 2 місяці від початку експерименту звертало на себе увагу посилення набряку ендотеліоцитів із збільшенням розмірів їх ядер та кількості органел в цитоплазмі, зокрема мітохондрій. Цитоплазма при цьому

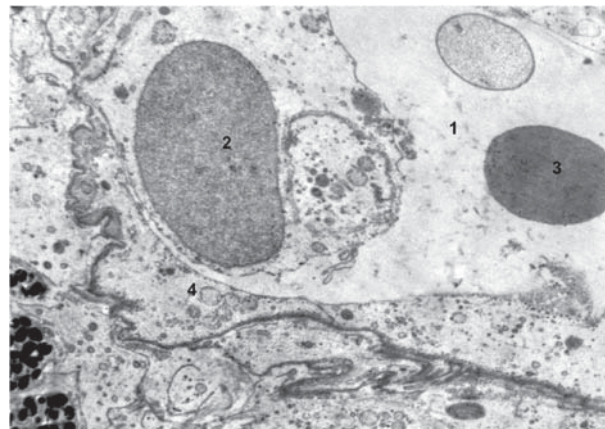


Рис. 6. Просвіт капіляра ока кроля через 2 місяці після моделювання адреналін-індукованої глаукоми з паралельною медикаментозною корекцією пентоксифіліном (1), ядро ендотеліоцита (2), еритроцит (3), скупчення мітохондрій (4). Фото з електронограми. Зб. 18000 х.

Морфометрична характеристика гілок очної артерії кроля при моделюванні адреналін-індукованої глаукоми з паралельною корекцією судинних змін ($M \pm m$)

Термін	Параметр	Зовнішній діаметр d, мкм	Внутрішній діаметр d, мкм	Товщина м'язового шару ТМ, мкм	Індекс Вогенворта ІВ
	Калібр судин				
Контроль	Середні артерії (51-125 мкм)	83,66±2,49	50,83±1,84	16,42±0,34	171,25±3,75
	Дрібні артерії (30-51 мкм)	40,33±1,95	15,67±1,06	12,33±0,46	564,24±27,39
	Центральна артерія сітківки	83,33±2,30	49,67±1,19	16,83±0,57	181,42±3,01
1 місяць	Середні артерії (51-125 мкм)	87,33±1,25	52,33±0,94	17,50±0,31	178,68±4,91
	Дрібні артерії (30-51 мкм)	48,83±3,97	18,67±1,49	15,08±1,24	584,05±7,25
	Центральна артерія сітківки	87,83±2,93	52,17±1,69	17,83±0,62	183,45±1,21
2 місяці	Середні артерії (51-125 мкм)	89,00±3,42	52,50±1,89	18,25±0,79	187,31±3,45*
	Дрібні артерії (30-51 мкм)	50,67±2,91	19,00±1,03	15,83±0,94	610,50±8,04
	Центральна артерія сітківки	81,00±1,32	46,00±0,73	17,47±0,32	210,08±2,41**
3 місяці	Середні артерії (51-125 мкм)	84,00±1,37	47,83±0,67	18,08±0,42	208,43±5,00**
	Дрібні артерії (30-51 мкм)	51,67±4,04	18,67±1,40	16,50±1,33	665,56±14,07*
	Центральна артерія сітківки	87,00±1,75	44,33±1,01	21,33±0,39	285,21±3,87**

Примітка: * - $P < 0.05$; ** - $P < 0.05$;

виглядала просвітленою, а мітохондрії – гіпертрофованими. Не зважаючи на це, просвіт капілярів продовжував залишатися прохідним. В ньому можна було бачити еритроцити і інші клітини крові (рис. 6).

Третій місяць експериментального спостереження характеризувався подальшим зниженням величини артеріо-венозних співвідношень (рис. 2., табл. 1). Однак зниження АВІ відбувалося повільніше і в дещо меншій мірі, ніж при моделюванні глаукомі без корекції судинних змін.

Щодо артерій різного калібру, то набряк їх стінок поступово знижувався, однак товщина м'язової оболонки, навпаки, наростала. Це відбувалося як за рахунок залишкового набряку, так і за рахунок гіпертрофії гладком'язових клітин внаслідок постійного підвищення тону, що морфометрично проявлялося вираженим зростанням індекса Вогенворта з статистично достовірним переважанням його над контрольними величинами і наближенням до рівня, що був зафіксований у кролів з глаукомою, але без корекції андекаліном (рис. 3, табл. 2). На відміну від тварин без корекції в даній серії експерименту у 3-х місячний термін були відсутні чіткі ознаки проліферації сполучної тканини як довкола судин, так і у війчастому тілі в цілому.

Щодо гемомікроциркуляторного русла то воно характеризувалося зниженням прохідності за

рахунок набряку ендотеліоцитів капілярів, що нагадувало картину аналогічну до тої, яка спостерігалася у кролів з глаукомою без медикаментозного впливу пентоксифіліном у місячний термін. Ядра ендотеліоцитів були округло-овальної форми, різко збільшені у розмірах з дифузно розміщеним хроматином. Їх оточували вузькі смужки цитоплазми (рис. 7). Хоча

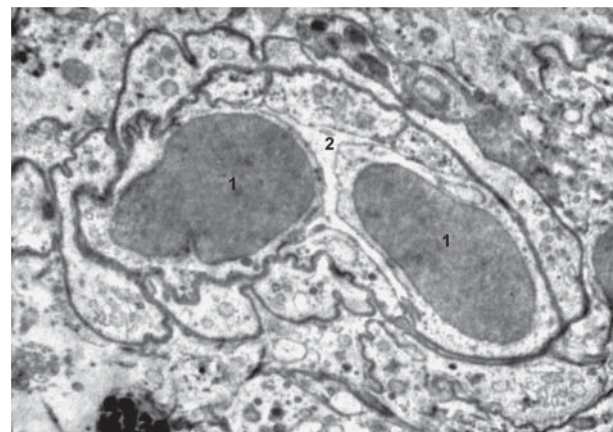


Рис. 7. Звужений просвіт капіляра ока кроля (2) за рахунок вираженого набутання ядер ендотеліоцитів (1) через 3 місяці від початку моделювання адреналін-індукованої глаукоми з паралельною корекцією судинних змін пентоксифіліном. Фото з електронорами. 36. 20000 х.

поряд із цим нерідко виявлялися капіляри з просвітом цілком достатнім для проходження формених елементів. Ще однією відмінністю була відсутність або незначна вираженість реакції перичитів.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують важливу роль судинного фактора у розвитку офтальмогіпертензії. Це проявляється порівняно нижчим рівнем внутрішньоочного тиску у тварин з коригуючим впливом, який розвивається на фоні менш виражених і відтермінованих у часі структурно-функціональних змін в судинах ока. Підтвердженням цього була зафіксована в процесі експериментального дослідження динаміка артеріоло-веулярного індекса і індекса Вогенворта, а також дані гістологічного і ультраструктурного досліджень. Особливо це було помітним протягом першого і другого місяців спостереження, тобто у період, коли паралельно із адреналіном тварини отримували пентоксифілін. Його безпосередній позитивний вплив на стан судинного русла і кровообігу ока сприяв кращому кровопостачанню, зниженню рівня гіпоксії, що підтверджувалося меншою вираженістю склеротичних процесів у кінцевій стадії експерименту. Разом з тим, наслідком припинення введення пентоксифіліну було наростання темпів зниження пропускної здатності судинного русла ока, що підтверджувалося результатами проведених гістологічних (гіпертрофія м'язових оболонок артерій

з потовщенням їх стінок і звуженням просвіту), морфометричних (наростання величини індекса Вогенворта) і електронномікроскопічних (звуження просвіту капілярів за рахунок набухання ендотеліоцитів і їх ядер) досліджень.

Висновки.

1. Судинному фактору належить значна роль у розвитку офтальмогіпертензії.

2. Застосування пнетоксифіліну як засобу медикаментозної корекції при експериментальній адреналін-індукованій глаукомі має позитивний вплив на кровопостачання ока, що підтверджується результатами морфологічних досліджень і нижчим у порівнянні з некоригованими тваринами рівнем офтальмогіпертензії.

3. Позитивний вплив пнетоксифіліну проявляється менш вираженими морфофункціональними змінами зі сторони кровоносного русла ока із кращим збереженням пропускної здатності його судин, що в подальшому сприяє сповільненню розвитку склеротичних процесів.

4. Припинення впливу пнетоксифіліну на судинне русло ока сприяє відновленню на нього впливу адреналіну при експериментальному моделюванні глаукоми.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження дозволять глибше розкрити механізми підвищення внутрішньоочного тиску і морфогенез розвитку глаукоми, а також вдосконалити підходи до їх лікування.

Список літератури

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М. : Медицина. – 1990. – 382 с.
2. Алексеев В. Н. Клинико – морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме / В. Н. Алексеев, И. А. Самусенко // Глаукома. – 2004. – № 1. – С. 2 – 7.
3. Алексеев В. Н. Клинико-морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме / В. Н. Алексеев, И. А. Самусенко // Глаукома. – 2004. – № 4. – С. 3 – 7.
4. Алексеев В. Н. Роль нарушения центральной гемодинамики и микроциркуляции в стабилизации первичной открытоугольной глаукомы / В. Н. Алексеев, Е. Б. Мартынова, Н. В. Муратова, А. М. Хаева // Офтальмологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 12 – 13.
5. Прокопьева Н. Н. Особенности центральной и мозговой гемодинамики у больных глаукомой. / Н. Н. Прокопьева, А. П. Спицин, Т. В. Абрамова // Новости глаукомы. – 2010. – № 3. – С. 3.
6. Степанова Е. А. Оценка кровоснабжения сосудов глаза и орбиты при различных вариантах течения глаукомы / Е. А. Степанова, О. И. Лебедев, Т. Ю. Матненко // Глаукома. – 2005. – № 1. – С. 13 – 15.
7. Харлап С. И. Гемодинамические характеристики кровотока по а. ophthalmica и некоторым ее ветвям в норме и при воздействии фармакологических препаратов / С. И. Харлап, Г. В. Харлап, О. К. Воробева // Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии : тезисы докл. юбилейной науч. –практ. конф., посв. 60 –летию РАМН, 1 окт. 2004 г. – М. : Экономика, 2004. – С. 130 – 139.
8. Харлап С. И. Диагностика нарушений кровообращения в зрительном нерве при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1. Система кровообращения орбитальной части зрительного нерва и ее анатомо – топографические особенности / С. И. Харлап, И. В. Козлова // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 6. – С. 55 – 59.
9. Lebedev O. I. Role of secondary pathogenic factors in the pathogenesis of primary open – angle glaucoma // O. I. Lebedev, E. A. Stepanova // Annals of Ophthalmol. – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 42 – 45.

УДК 617.723.-085.224+617.7-007.681]-092.9

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРИГУЮЧОГО ВПЛИВУ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА СТАН СУДИННОГО РУСЛА ОКА КРОЛЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГЛАУКОМИ

Герасимюк І.Є., Шкільнюк Н.М.

Резюме. В експерименті на кролях з моделюванням адреналін-індукованої глаукоми виявлено судинні реакції констрикторного типу та зміну артеріоло-венулярних співвідношень, які відбуваються на фоні розладів гемомікроциркуляції, що можуть впливати на продукцію і всмоктування вологи камер ока і тим самим на рівень внутрішньоочного тиску. Застосування з метою корекції пентоксифіліну дає позитивний ефект який проявляється покращенням кровообігу ока і зниженням рівня офтальмогіпертензії.

Ключові слова: глаукома, офтальмогіпертензія, артеріоли, венули, серицити.

УДК 617.723.-085.224+617.7-007.681]-092.9

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКТИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ПЕНТОКСИФИЛИНА НА СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА ГЛАЗА КРОЛЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ГЛАУКОМЫ

Герасимюк И.Е., Шкильнюк Н.М.

Резюме. В эксперименте на кроликах с моделированием адреналин-индуцированной глаукомы выявлено сосудистые реакции констрикторного типа и изменение артериоло-венулярных соотношений, которые происходят на фоне расстройств гемомикроциркуляции и которые могут влиять на продукцию и всасывание влаги камер глаза и тем самым на уровень внутриглазного давления. Применение с целью коррекции пентоксифиллина дает положительный эффект, который проявляется улучшением кровоснабжения глаза и снижением уровня офтальмогипертензии.

Ключевые слова: глаукома, офтальмогипертензия, артериолы, венулы, серициты.

UDC 617.723.-085.224+617.7-007.681]-092.9

Morphofunkcional'noe Ground Of Correcting Influence Of Pentoksifilina On The State Of Vascular River-Bed Of Eye Of Krolya At Experimental Design Of Glaucoma

Gerasimyuk I.E., Shkil'nyuk N.M.

Summary. During modeling adrenaline- induced glaucoma experiment on rabbits were detected vascular reactions of constrictor type and the change of arteriole-venule correlations, which appear during hemomicrocirculation disorders, which can influence production and absorption of dampness and ocular pressure. Using pentoxifylline makes positive effect in eye blood circulation and reduction of ophthalmohypertension.

Key words: glaucoma, ophthalmohypertension, arterioles, venules, sericites.

Стаття надійшла 21.06.2011 р.