

# Функциональная морфология путей микроциркуляции в стекловидном теле (экспериментально-морфологическое исследование)

Э.Р. Мулдашев, В.У. Галимова, В.А. Гранадчиков

Федеральное государственное учреждение  
Всероссийский Центр глазной и пластической хирургии, Уфа

## Реферат

---

Экспериментально-морфологически обоснован механизм положительного действия вазолимфореконструктивных операций при различных заболеваниях глазного яблока, сопровождающихся нарушением венозного оттока в сосудах глазного яблока.

Сведения об описанных в работе путях интерстициального транспорта в стекловидном теле, а так же в сетчатке и хориоидее могут быть использованы в клинической офтальмологии при разработке новых методов терапевтического и хирургического лечения, в частности, при использовании интравитреального введения лекарственных веществ, в витреоретинальной хирургии и других разделах офтальмологии.

Разработанный метод введения цветowych маркеров с последующей мультифрактальной параметризацией может быть использован для моделирования путей интерстициального транспорта в других органах и тканях.

**Ключевые слова:** стекловидное тело, вазолимфореконструктивная операция, микроциркуляция, интерстициальный транспорт, сосудистые оболочки глазного яблока.

## Введение

---

Одной из фундаментальных проблем морфологии является изучение закономерностей структурной организации и функционирования путей микроциркуляции на уровне терминального кровеносного русла и за его пределами (Куприянов В.В. с соавт., 1983; Бородин Ю.И., Сапин М.П., Этинген Л.Е. 1990). При этом в последние годы все большее значение придается исследованиям путей внесосудистой циркуляции, обеспечивающей весь комплекс метаболических и дренажных функций в различных анатомических структурах (Караганов Я.Л., Банин В.В., Гусев С.А., 1978; Банин В.В., 2000). Основы учения об интерстициальном пространстве заложил в своих работах J.R. Casley-Smith

(Casley-Smith J.R., 1963 - 1983), который рассматривал его в тесной связи с функциональной морфологией путей гемо- и лимфоциркуляции.

На сегодняшний день достаточно подробно исследованы пути ультрациркуляции в различных органах и тканях: соединительной ткани (Караганов Я.Л., Банин В.В., 1982), ткани мозга (Doczi T., 1993; Weller R.O., 1998), периферической нервной системе (Банин В.В., Гасымов Э.К., 1990; Князева Л.А. с соавт., 1995), железах внутренней секреции (O'Morchoe C.C. et al., 1997; Wayland H., 1997), паренхиматозных органах – печени, селезенке (Банин В.В., 2000). Разработаны концептуальные подходы и методические приемы для исследования путей дососудистого транспорта (Банин В.В., 2000; Бородин Ю.И. с соавт., 1990).

В то же время, практически отсутствуют работы, в которых рассматриваются структурные основы циркуляции в стекловидном теле с позиций уже известных общих закономерностей морфологии путей дососудистой циркуляции.

Использование такого подхода, на наш взгляд, представляется исключительно перспективным, так как стекловидное тело представляет собой уникальную с точки зрения биохимического состава, оптических свойств и волоконно-фибриллярной организации анатомическую структуру. Именно здесь можно исследовать механизмы интерстициального транспорта, которые могут объяснить общие закономерности циркуляции метаболитов, характерные для различных тканей.

Выбирая стекловидное тело в качестве объекта морфологического исследования, мы исходили из того, что оно имеет специфическую тканевую организацию с собственным клеточным составом, хорошо развитым аморфным и волокнистым экстрацеллюлярным матриксом, который и формирует своеобразную и сложно организованную фибриллоархитектонику, в значительной степени определяющую пути интерстициального транспорта (Банин В.В., 2000).

Помимо теоретического аспекта, рассматриваемая проблема имеет так же существенное прикладное значение. Так, патогенез многих офтальмологических заболеваний рассматривается на сегодня с позиции дисрегуляционной патологии при ведущей роли путей сосудистой циркуляции и интерстициального транспорта.

Развитие науки в последние десятилетия требует пересмотра некоторых представлений в медицине, в том числе в офтальмологии, некоторые прежние данные ставятся под сомнение, исследуются и переосмысливаются. Этому способствуют новые технологии в диагностике и этого же требуют новые патогенетически обоснованные подходы в лечении, в том числе и при заболеваниях стекловидного тела и оболочек глазного яблока (Махачева З.А., 1994 - 2006; Каган И.И. с соавт., 2003 - 2006).

Практически все методы лечения данных заболеваний опираются на механизмы, влияющие на гемодинамику оболочек глазного яблока.

При лечении эндофтальмита, макулярных отеков, пролиферативных процессов, кровоизлияний, гемофтальма находит применение интравитреальное введение лекарственных препаратов (антибиотиков, глюкокортикоидов, ферментов, тромболитиков, цитостатиков (Рапис Е.Г. с соавт., 1965- 1979; Балашевич Л.И., Байбородов Я.В., 2006; Park S.S. et al., 1999; Galloway G.D. et al., 2004; Gragoudas E.S. et al., 2004; Bucher R.S. et al., 2005; Shahid H., Hossain P., Amoaku W.M., 2006).

Хирургические методы в лечении заболеваний с нарушением сосудистого компонента ориентированы на разные механизмы достижения одной цели – улучшить обмен веществ в глазном яблоке.

В последние годы в офтальмологии все большее внимание уделяется строению и функции стекловидного тела, с целью определить его значение в патогенезе воспалительных и дистрофических заболеваний глаза. В стекловидном теле глаза человека обнаружены группы каналов, сообщающихся между собой и участвующих в направлении тока жидкости (Worst J.G.F., 1977; Worst J.G.F., Los L.I., 1992; Махачева З.А., 1994 - 2006). Внутриглазная жидкость активно участвует в обмене веществ сетчатки в норме и патологии (Шилкин Г.А. с соавт., 1990), важное значение при этом придается скорости потоков относительно скорости диффузии (Сычев М.Г. с соавт., 1997). Доказана роль хронического нарушения кровообращения в патогенезе некоторых заболеваний (Заболотный А.Г., Гирина М.Б., 1999). Однако отсутствуют це-

лостные представления о реакции стекловидного тела и изменениях обмена веществ внутриглазной жидкости в ответ на патологические процессы в оболочках глазного яблока.

В настоящее время не подвергается сомнению значение циркуляции внутриглазной жидкости в стекловидном теле при дистрофических процессах в сетчатке (Шилкин Г.А. с соавт., 1990; Сычев М.Г. с соавт., 1997 - 2004; Заболотный А.Г., Гирина М.Б., 1999). В работах З.А. Махачевой (1994 – 2006); М.Г. Сычева с соавт. (1997 – 2004); Э.Р. Мулдашева с соавт. (2001); О.В. Родионова с соавт. (200); J.G.F. Worst, L.I. Los (1992 выявлены морфофункциональные закономерности в топографии стекловидного тела и его трактов, связочного аппарата и мембранных образований в обмене веществ и циркуляции цветковых маркеров в стекловидном теле. Данные работы вносят существенный вклад в описательную анатомию стекловидного тела, их авторы пытаются раскрыть закономерности его функционально-морфологической организации, в том числе в зависимости от состояния путей микроциркуляции в оболочках глазного яблока.

В последнее десятилетие возрос интерес к изучению взаимоотношений между стекловидным телом и сетчаткой, сетчаткой и хориоидеей – то есть строению и функционированию хориоретиновитреального комплекса (Сдобникова С.В., 1997; Рапис Е.Г., 2003; Зиангирова Г.Г., Антонова О.В., 2004; Балашевич Л.И. с соавт., 2006; Eisner G., 1989). Однако исследований проводимых в данном направлении недостаточно.

Учитывая изложенное, нами была сформирована следующая цель работы: изучить функциональную морфологию путей интерстициального транспорта в стекловидном теле и обосновать методы стимуляции его дренажных функций в эксперименте.

## **Цель исследования**

---

Изучить функциональную морфологию путей интерстициального транспорта в стекловидном теле и обосновать методы стимуляции его дренажных функций в эксперименте.

## Задачи исследования

---

1. Разработать метод исследования с оценкой функциональной активности путей интерстициального транспорта посредством введения цветowych маркеров и последующей мультифрактальной параметризацией.

2. Исследовать пути распределения цветowych маркеров в стекловидном теле изолированного глаза.

3. Изучить пути внесосудистой циркуляции жидкостей в стекловидном теле глаза кролика в норме.

4. Определить возможности функциональной активации системы интерстициального транспорта стекловидного теле при экспериментальном моделировании лазеркоагуляции и криоапликации сетчатки, а так же вазо-лимфореконструктивной операции.

5. Обосновать эффективность проведения вазо-лимфореконструктивной операции на моделях экспериментальной патологии ретинального и хориоидального кровотока.

## Материалы и методы

---

*Методика математического анализа исследования циркуляции цветowych маркеров в стекловидном теле изолированного глаза.* Для изучения микроциркуляции в стекловидном теле глаза с прекращенным кровотоком (изолированный глаз) проведены эксперименты на 10 взрослых кроликах (20 глаз) мужского пола породы Шиншилла весом 3 - 4 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Под общим обезболиванием кроликам через 5 мин после остановки кровотока глазного яблока (остановка сердечной деятельности передозировкой барбитуратов) через плоскую часть цилиарного тела глазного яблока вводили цветowych маркеры – по 0,1 мл 0,5% растворы метиленового синего (МС) (М.м. 373,90) и родамина Ж (РЖ) (М.м. 479,62), соответственно (Фрайштат Д.М., 1980).

Через 15, 30 и 60 мин глазные яблоки энуклеировали и замораживали в жидком азоте, после чего на криотоме (CRYOCUT 1800, Leica) изготавли-

вали серийные срезы глазного яблока с шагом 1 мм и толщиной 40 мкм. Не-медленно проводили цифровую фотосъемку замороженного макропрепарата и микропрепаратов оболочек глаза (цифровая фотокамера Canon матрица 6.0 мегапикселей). Полученные фотографии обрабатывали с помощью специаль-ной программы MFRDrom.

Для количественного определения пространственного распределения красителей в стекловидном теле, методом мультифрактальной параметриза-ции (МФП), применяли компьютерную программу MFRDrom (которая была нам любезно предоставлена Г.В. Встовским, Институт металлургии и мате-риаловедения им. А.А.Байкова РАН). Метод МФП – количественное описание конфигурации исследуемых структур в целом в рамках системного подхода, основанное на теории фракталов Б.Б.Мандельброта. Метод базируется на рас-смотрении материала как открытой нелинейной системы, свойства которой при внешних воздействиях определяются процессами структурообразования, протекающими при обмене системной энергией, веществом и информацией с окружающей средой (Vstovsky G. V., Bunin I. J., 1994).

Статистическая обработка полученных структурно–информацион-ных показателей проводилась с помощью программного пакета Statistica v.5 (StatSoft Inc.).

*Методы морфо-функционального исследования путей интерстициаль-ной циркуляции в глазном яблоке в норме.* Для изучения микроциркуляции в стекловидном теле глаза с сохраненным кровотоком (нормальный глаз) про-ведены эксперименты на 10 взрослых кроликах (20 глаз) мужского пола поро-ды Шиншилла весом 3-4 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Методом случайного отбора животные были разделены на 2 группы, в каж-дой из которых было по 5 животных (10 глаз).

Под общим обезболиванием кроликам через плоскую часть цилиарного тела глазного яблока вводили цветные маркеры – по 0,1 мл 0,5% растворы ме-тиленового синего и родамина Ж, соответственно в первой и второй группах.

Дальнейшее приготовление замороженных срезов глазного яблока и

обработка полученных результатов исследования не отличались от предыдущей серии эксперимента.

*Изучение методов интерстициального транспорта в различных экспериментальных моделях.* Эксперименты проведены на 30 взрослых кроликах (60 глаз) мужского пола породы Шиншилла весом 3-4 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Методом случайного отбора животные были разделены на 3 группы, в каждой было по 10 животных.

Кроликам 1-й группы была выполнена вазолимфореко reconstructивная операция по описанной ниже методике (заявка на изобретение № 2005129016/14(032557) от 07. 09. 2005 г.). Операцию проводили под общим обезболиванием. В любом из секторов глазного яблока между прямыми мышцами в 5 мм от лимба, концентрично ему, производили разрез конъюнктивы длиной 9-10 мм. После этого конъюнктиву отсепаровывали вместе с субконъюнктивальной тканью. На близлежащие прямые мышцы глаза накладывали швы-держалки, визуализировали ближайшую вортикозную вену, глазное яблоко фиксировали. В 3-4 мм от лимба из поверхностных слоев склеры формировали сосудистый эписклеральный лоскут в виде прямоугольника, ширина основания которого около 5мм, длина лоскута около 5 мм, толщина – 100-150 мкм, основанием к лимбу. Сосудистый эписклеральный лоскут откидывали в сторону роговицы, на желобоватом шпатель у основания сосудистого эписклерального лоскута производили сквозной разрез глубоких слоев склеры до супрахориоидального пространства, на всю ширину склерального ложа. Через этот разрез в супрахориоидальное пространство вводили сосудистый эписклеральный лоскут, а поверх него укладывали полоску биоматериала Аллоплант, изготовленного из висцеральной фасции, размерами 5x10 мм, в виде уплощенного заранее подготовленного валика в форме подковы, располагали его по краям супрахориоидальной части ампулы вортикозной вены. За счет этого, получали локальное расширение супрахориоидального пространства. Критериями улучшения венозного оттока считали: увеличение кровенаполнения и соответственно диаметра вортикозной вены, изменение

цвета вены с темно-фиолетового на темно-красный. На склеральную рану накладывали один П-образный шов. Целостность конъюнктивы восстанавливали непрерывным швом.

Кроликам 2-й группы под общим обезболиванием, провели лазеркоагуляцию сетчатки зеленым лазером Naidek 1000 длиной волны 532 нм нанесено 120 лазеркоагулятов, до получения коагулята 2-3 ст.

Кроликам 3-й группы под общим обезболиванием провели трансконъюнктивальную криокоагуляцию периферических отделов сетчатки жидким азотом, температура которого – 2350С. По методике описанной R. Benedett (1987). В проекции периферических отделов сетчатки глазного яблока животных нанесено 36 аппликаций по всей окружности, при этом по два коагулята ставили на каждом часу между зубчатой линией и экватором и по одному соответственно каждому полчаса. Длительность криодействия определяли по побелению сетчатки при непрямой офтальмоскопии, но не более 10 секунд.

Через 10 суток после проведения вазолимфорекогнструктивной операции, либо лазеркоагуляции сетчатки, либо трансконъюнктивальной криокоаппликации периферических отделов сетчатки в стекловидное тело под общим обезболиванием вводили 0,1 мл 0,5% раствор родамина Ж. Из двух примененных в предыдущих сериях красителей наиболее показательные результаты были получены при использовании именно родамина Ж, в следствии его большей молекулярной массы. Животных выводили из эксперимента передозировкой барбитуратов через 15, 30, 60 и 90 мин после введения красителя. Глазные яблоки энуклеировали и замораживали в жидком азоте. Дальнейшее исследование и обработка результатов эксперимента не отличались от проведенных в предыдущих опытных группах.

Для данной серии экспериментов контролем служили группы животных с распределениями красителя *in vivo* (2-я серия эксперимента).

Исследование циркуляции контраста, используемого при магнитно-резонансной томографии, проводилось на магнитно-резонансном томографе «OPART» фирмы TOSHIBA с напряженностью магнитного поля 0,35 Тесла.

Магнитно-резонансная томография выполнялась в трансверзальной, сагитальной и коронарной проекциях, в режиме T1 с применением контрастного вещества «МАГНЕВИСТ» фирмы «SCHERING» на основе редкоземельного элемента гадолиния (молекулярная масса 157,3), обычно используемого при проведении ЯМР томографии. При обследовании использовалась поверхностная радиочастотная принимающая катушка – QD Head Coil для исследования головного мозга.

Исследование включало изучение характера распределения контраста, введенного в витреальную полость глазного яблока с нормальным кровотоком (контроль) и после проведения вазолимфореконструктивной операции.

Эксперименты проведены на 10 взрослых кроликах (20 глаз) мужского пола породы Шиншилла весом 3 - 4 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария разделенных на 2 группы (по 10 глаз). Животным на одном глазу (OD) была проведена вазолимфореконструктивная операция, второй глаз (OS) оставался контрольным. Операцию проводили по описанной выше методике.

На 10 – е сутки под общим обезболиванием в стекловидное тело левого и правого глазного яблока кролика через плоскую часть цилиарного тела вводили 0.1 мл препарата «МАГНЕВИСТ». Исследование глаз экспериментальных животных с сохраненным кровотоком проводилось через 15 минут, 45 минут и 90 минут, 24 часа, 48 часов и 72 часа, 96 часов и 150 часов после интравитреального введения контраста в глазное яблоко.

*Методы оценки состояния путей микроциркуляции при проведении вазо-лимфореконструктивной операции на фоне экспериментальной патологии сосудистой системы глаза.* Для изучения нарушения хориоидального и ретинального кровообращения глаза и применяемого метода лечения смоделированной патологии, был выбран соответственно острый и подострый эксперимент, так как патологический процесс носит острый (хориоидальный регион) и подострый (ретинальный регион) характер.

Эксперименты проведены на 20 взрослых кроликах (40 глаз) мужского пола породы Шиншилла весом 3-4 кг, содержащихся в стандартных усло-

виях вивария. Методом случайного отбора животные были разделены на 2 группы, в каждой было по 10 животных.

Животным 1-й группы (модель нарушения хориоидального кровотока) на обоих глазах была выполнена флебодеструкция вортикозных вен по описанной ниже методике.

Операцию проводили под общим обезболиванием. В четырех секторах глазного яблока концентрично лимбу (примерно в 5 мм от него), производили круговой разрез конъюнктивы. После этого конъюнктиву отсепаровывали вместе с субконъюнктивальной тканью. На все прямые мышцы глаза накладывали швы-держалки, визуализировали все вортикозные вены, глазное яблоко фиксировали. Производили прошивание и диатермокоагуляция вортикозных вен, кроме одной, расположенной в нижнее - наружном секторе глазного яблока животного. В опытной группе в проекцию этой вены проводили вазолимфорекогностивную операцию по методике описанной во 2-й и 3-й серии эксперимента.

Животным 2-й группы (модель нарушения ретинального кровотока) на обоих глазах была выполнена трансцилиарную диатермокоагуляцию ретинальных вен. В опытной группе была выполнена вазолимфорекогностивная операция в проекцию вортикозной вены по методике во 2-й и 3-й серии эксперимента.

Нарушение хориоидального кровотока (1-я группа животных данной серии эксперимента) методом мультфрактальной параметризации распределения красителя в стекловидном теле изучали в промежутки времени на 14-е, 21-е и 30-е сутки (острый эксперимент), а нарушение ретинального кровотока (2-я группа животных данной серии эксперимента) - на 14-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки (подострый эксперимент).

В стекловидное тело 1-й группы животных на 14-е, 21-е и 30-е сутки (острый эксперимент) и 2-й группы животных на 14-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки (подострый эксперимент) под общим обезболиванием вводили 0,1 мл 0,5% раствор родамина Ж. Животных выводили из эксперимента через 15 мин

после введения красителя, глазные яблоки энуклеировали и замораживали в жидком азоте. Дальнейшее исследование не отличалось от проведенного в первой и второй серии эксперимента.

Для гистологического исследования животных выводили из эксперимента путём передозировки барбитуратов; при изучении нарушения хориоидального кровотока на 14-е, 21-е и 30-е сутки (острый эксперимент), а при нарушении ретинального кровотока на 14-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки (подострый эксперимент).

Глаза энуклеировали и изучали под микроскопом МБС-1 с последующей фиксацией в 10% нейтральном растворе формалина. После заливки в парафин производили микротомные срезы толщиной от 10 до 60 мкм с последующей окраской гематоксилин-эозином, по van Gieson, метиленовой синью. Микроскопия и фотографирование препаратов осуществлялось на световом микроскопе МБИ-15.

## **Результаты и обсуждение**

---

*Исследование циркуляции цветовых маркеров в стекловидном теле изолированного глаза и глазного яблока в норме и при экспериментальных моделях.* В первой и второй сериях эксперимента при изучении замороженных срезов оболочек глазного яблока в опытной группе было обнаружено, что оба красителя имели одинаковое гистотопографическое распределение. В периферических отделах сетчатки отмечалось диффузное прокрашивание всех слоев, в то время как в центральных участках происходило распределение красителей в виде цепочки сегментов основаниями обращенных к стекловидному телу. При этом, МС более интенсивно прокрашивал периферические, а РЖ - центральные участки сетчатки. Через 60 мин оба красителя определялись в небольшом количестве в хориоиде и в зрительном нерве, в котором МС преимущественно располагался в межоболочечных, а РЖ в периневральных пространствах зрительного нерва, что может объясняться как имеющейся афинностью красителей к нейрофиламентам межклеточного матрикса сетчатки, так и их разной молекулярной массой, которая может влиять на путь

выведения красителя. В контрольной группе – оболочки глаза через 60 мин оставались не окрашенными.

При сопоставлении изображений макропрепаратов опытной группы, по времени, отмечалось одинаковое перемещение красящих масс независимо от вида красителей, которое описывало следующую траекторию: по центральной оси – от центральных отделов сетчатки к хрусталику, по латеральным участкам – от цилиарного тела к диску зрительного нерва. В контрольной группе направленный ток красителей установить не удалось.

Результаты, полученные в ходе эксперимента сопоставимы с данными, полученными Баниным В.В., Куприяновым В.В. с соавт., о различных механизмах транспорта в интерстициальном пространстве (диффузия, транспорт за счет разницы градиентов давления и концентрации, активный транспорт).

Обнаруженная траектория временного топографического распределения красителей: по центральной оси – от центральных отделов сетчатки к хрусталику, по латеральным участкам - от цилиарного тела к диску зрительного нерва – в полной мере согласуется с принципами анатомического строения стекловидного тела, представленными в исследованиях З.А. Махачевой (1994-2006), J.G.F. Worst, L.I. Los (1992). В контрольной группе направленный ток красителей установить не удалось, что объясняется отсутствием гидродинамики в стекловидном теле при отсутствии гемодинамики в хориоидее.

Фрактальная симметрия красителя (мера носителя) по отношению к группе мультифрактальных преобразований подчиняется условию псевдоспектров –  $D_0 \leq D_1 \leq D_2$ . Согласно этому, трактовка степени однородности и упорядоченности (или, неравновесности) исследуемого объекта описывается правилом, «чем меньше значение данных параметров, тем более упорядоченной и однородной является структура исследованного объекта». По нашим данным, в опытной группе  $F_q$  равна 2,19 и 2,39 на 15-й и 60-й минуте эксперимента, соответственно, против контрольной группы, где  $F_q$  равна 2,40 и 2,23 на 15-й и 60-й минуте соответственно. При этом, в опытной группе  $D_1-D_q$  равна 0,07 и 0,12 на 15-й и 60-й минуте соответственно, а в контрольной груп-

пе при тех же временных промежутках  $D_1$ - $D_q$  равна 0,12 и 0,08. Как видно из приведенных значений, мы имеем повышение однородности и снижение упорядоченности в опытной группе, и напротив, снижение однородности и повышение упорядоченности в контрольной группе. Параметры распределения красителя в стекловидном теле опытной группы характеризуют его как более открытую динамическую систему, по сравнению со стекловидным телом в контрольной группе.

Учитывая, что фактически группы отличаются наличием (опытная) и отсутствием (контрольная) кровотока в глазном яблоке, можно уверенно сделать вывод, что обменные процессы в стекловидном теле, как в открытой динамической системе, всецело зависят от состояния сосудистой системы глазного яблока.

Динамика значений хаусдорфовой, информационной и корреляционной размерностей распределенного в стекловидном теле красителя характеризовалась своеобразной инверсией в опытной группе по сравнению с контрольной в исследованные временные промежутки эксперимента. Так, на 15-й минуте  $D_0=1,83$  в опытной группе против  $D_0=1,58$  в контрольной группе;  $D_1=1,93$  в опытной группе против  $D_1=1,76$  в контрольной группе. А на 60-й минуте эксперимента обнаружена обратно-направленная динамика,  $D_0=1,54$  в опытной группе против  $D_0=1,82$  в контрольной группе и  $D_1=1,87$  в опытной группе против  $D_1=1,91$  в контрольной группе.

Статистически значимое снижение параметров  $D_0$ ,  $D_1$ ,  $D_2$  и  $D_q$  в опытной группе может свидетельствовать о наличии активного транспорта в стекловидном теле при наличии кровотока в хориоидее. Повышение данных параметров в контрольной группе объясняется наличием химической диффузии при отсутствии внутриглазной циркуляции.

Отсутствие достоверных отличий в степенях однородности и упорядоченности распределения красителей в динамике между группами, может свидетельствовать об интактности красителей как химических веществ относительно сред стекловидного тела. О наличии различных механизмов распределения красителей в стекловидном теле также могут свидетельствовать

достоверные отличия ( $p \leq 0.05$ ) хаусдорфовой, корреляционной и информационной размерностей красителей между опытной и контрольной групп в промежутках времени 15 и 60 мин. При этом указанные параметры в опытной группе снижались с течением времени ( $p \leq 0.01$ ), а в контрольной повышались ( $p \leq 0.05$ ). Таким образом, есть основания полагать, что в опытной группе существует направленный активный транспорт химических веществ, в то время как в контрольной группе – диффузия. Нельзя исключить возможную реакцию стекловидного тела на введение красителей в опытной группе и ее отсутствие в контрольной, как определенной анатомической структуры в функциональном и афункциональном состояниях.

Четко определяются тенденции распределения размерностей красителя в зависимости от временного фактора. Имеются разнонаправленные процессы, которые обособлено ставят изменения после вазолимфореконструктивной операции по отношению к изменениям происходящим после лазер- или криокоагуляции, что характеризует вазолимфореконструктивную операцию, как иного рода вмешательство (рис. 1).

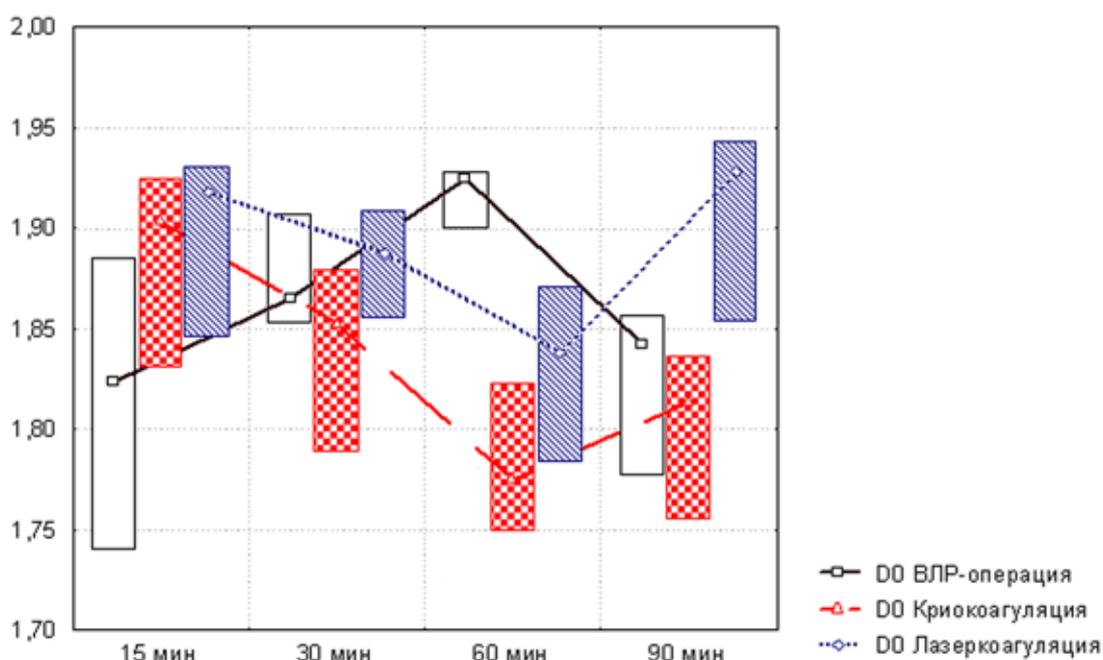


Рис. 1. Динамика значений средних величин и квантилей  $D_0$  в опытных группах

При вазолимфореконструктивной операции нами не было обнаружено значимых отличий циркуляции красителя в стекловидном теле по сравнению с нативными глазами, что подтверждается и изучением циркуляции контраста при ЯМР исследовании. Также отсутствовало достоверно статистическое отличие критериев мультифрактальной параметризации, в том числе, хаусдорфовой и информационной размерностей. Однако значение этих параметров было несколько выше в нативных глазных яблоках, что свидетельствовало о более интенсивном выведении красителей после вазолимфореконструктивной операции, которая, таким образом, обеспечивает адекватную потребностям дренажную функцию.

На основании полученных экспериментальных данных вазолимфореконструктивную операцию можно считать более физиологичным в сравнении с лазеркоагуляцией сетчатки и криокоагуляцией периферических отделов сетчатки.

*Обзорное гистологическое исследование глазного яблока на фоне нарушения хориоидального кровотока.* На 3-е сутки в опытной и контрольной группах основными патогистологическими проявлениями были: резкое полнокровие венозной сети хориоидеи, плазматическое пропитывание и разволокнение сосудистых стенок, периваскулярный отек с диапедезным выходом эритроцитов в периваскулярное пространство, межуточный и внутриклеточный отек нейроглии сетчатки, с преимущественно высокой степени выраженности в не оперированной группе, диффузное и очаговое утолщение мембраны Бруха, соответственно в контрольной и опытной группах, также за счет отека и разволокнения. Признаки воспаления в исследованном материале не обнаружены.

Патоморфоз при флебодеструкции в контрольной и опытной группах к 7-м суткам эксперимента имел существенные патогистологические отличия. Во первых, в хориоиде оперированных глазных яблок практически отсутствовали явления реактивной экссудативной сосудисто-стромальной реакции, хотя явления нарушения венозного оттока сохранялись на уровне средней и высокой степеней выраженности. Во вторых, в сетчатке к данному периоду, не отмечено появление очаговых дистрофических изменений.

При обзорном гистологическом исследовании экспериментального материала

ла в период с 14-х по 21-е сутки, существенных микроскопических отличий внутри групп отмечено не было.

При обзорном гистологическом исследовании экспериментального материала в период с 14-х по 21-е сутки, существенных микроскопических отличий внутри групп отмечено не было.

В контрольной группе сохранялись признаки нарушения венозного оттока, которые проявлялись полнокровием сосудов с явлениями стаза эритроцитов. Интерстициальный отек и диапедезные кровоизлияния в хориоидеи, как проявления эксудативной сосудисто-стромальной реакции, во всех наблюдениях отсутствовали. И по-прежнему имели максимальную степень выраженности в цилиарном теле. В сетчатке наблюдали диффузные дистрофические изменения средней степени тяжести, которые характеризовались уменьшением плотности ядер нейронов, и повышением эозинофилии цитоплазмы в клетках нейроглии. Также сохранялся отек межклеточного матрикса нейроглии средней степени выраженности. В некоторых препаратах сетчатки были обнаружены сосуды мелкого калибра, спирального типа с высоким базофильным эндотелием, что можно расценивать как наличие в некоторых наблюдениях сосудистой компенсаторно-приспособительной реакцией.

В опытной группе в данный период наблюдения были отмечены признаки нарушения венозного оттока только слабой и средней степени выраженности, и преимущественно в сосудах цилиарного тела и прилегающих отделах хориоидеи. Патологических изменений в склере в зоне хирургического вмешательства обнаружено не было. Гистологическое строение сетчатки соответствовало таковому в интактных глазных яблоках. Только в некоторых наблюдениях был отмечен отек слабой степени выраженности.

Гистологические изменения исследованных оболочек глазных яблок, в контрольной группе на 30-е сутки, характеризовались стромальной дистрофией толстых коллагеновых волокон склеры, сопровождающейся слабой фибробластической реакцией и диффузной нейрональной дистрофией сетчатки, с нарушением стратификации ядер нейронов и уменьшением их клеточной плотности. Кроме этого, в большинстве случаев, имело место диффузное утолщение мембраны Бруха. В хориоидеи было от-

мечено развитие слабо выраженного периваскулярного склероза. Признаки нарушения венозного оттока на 30-е сутки эксперимента отсутствовали.

В опытной группе, к 30-м суткам, строение исследованных оболочек во всех наблюдениях соответствовало таковому в интактных глазных яблок. Каких-либо стойких патогистологических изменений в данных наблюдениях отмечено не было.

Таким образом, данные обзорного гистологического исследования однозначно свидетельствуют о том, что создание дополнительного анастомоза (ВЛР операция) при нарушении хориоидального кровотока предотвращает склеротические изменения в склере и хориоидеи, а также препятствует развитию стойких дистрофических изменений в сетчатке, как следствие нарушения венозного оттока в системе хориоидального кровотока.

*Распределение цветового маркера в стекловидном теле при экспериментальной патологии хориоидального кровотока.* При изучении фрактальных параметров, в контрольной (неоперированной) и опытной (оперированной) группах было выявлено следующее. Фрактальная симметрия красителя (мера носителя) по отношению к группе мультифрактальных преобразований подчиняется условию псевдоспектров –  $D_0 \leq D_1 \leq D_2$ . Согласно этому, трактовка степени однородности и упорядоченности (или, неравновесности) исследуемого объекта описывается правилом, «чем меньше значение данных параметров, тем более упорядоченной и однородной является структура исследованного объекта». Степень однородности ( $F_q$ ) равна 2,29, 2,94 и 2,86 на 14-е, 21-е и 30-е сутки эксперимента, соответственно. При этом, степень упорядоченности ( $D_1 - D_q$ ) равна 0,05, 0,30 и 0,24 на 14-е, 21-е и 30-е сутки соответственно.

После флебодеструкции, в стекловидном теле, к 21-м суткам, формируется стойкий патологический процесс, характеризующийся значительным замедлением тока жидкости в стекловидном теле.

Динамика значений хаусдорфовой, информационной и корреляционной размерностей распределенного в стекловидном теле красителя характеризовалась статистически значимым снижением к 21-м суткам, и сохранением данных значений на 30-е сутки. Данная динамика, может свидетельствовать о восстановлении

активного транспорта красителя в стекловидном теле, опосредованного наличием какой-либо интенсивности кровотока в хориоидеи.

ВЛР операция, на фоне модели нарушения хориоидального кровотока, с учетом полученных значений мультифрактальной параметризации распределения родамина Ж в стекловидном теле, препятствует формированию стойкого патологического процесса в динамической системе «циркуляция жидкости в стекловидном теле». Отличительной чертой полученных данных в опытной группе, явилось: во первых, сохранение показателей однородности, упорядоченности и фрактальной размерности с течением времени на начальном уровне (разница средних значений статистически незначима); во вторых, тенденция изменений изучаемых характеристик в опытной группе противоположна тенденции в контрольной группе. В опытной группе на изучаемом отрезке времени, значения хаусдорфовой размерности ( $D_0$ ) повышались с 1,84 до 1,87, значения упорядоченности ( $D_1-D_q$ ) снизились с 0,09 до 0,8 и значения однородности ( $F_q$ ) также имели тенденцию к понижению с 2,51 до 2,38.

По данным мультифрактальной параметризации можно судить о характере нарушений в динамической системе – «транспорт красителя в стекловидном теле», при моделировании патологии хориоидального кровотока (рис. 2).

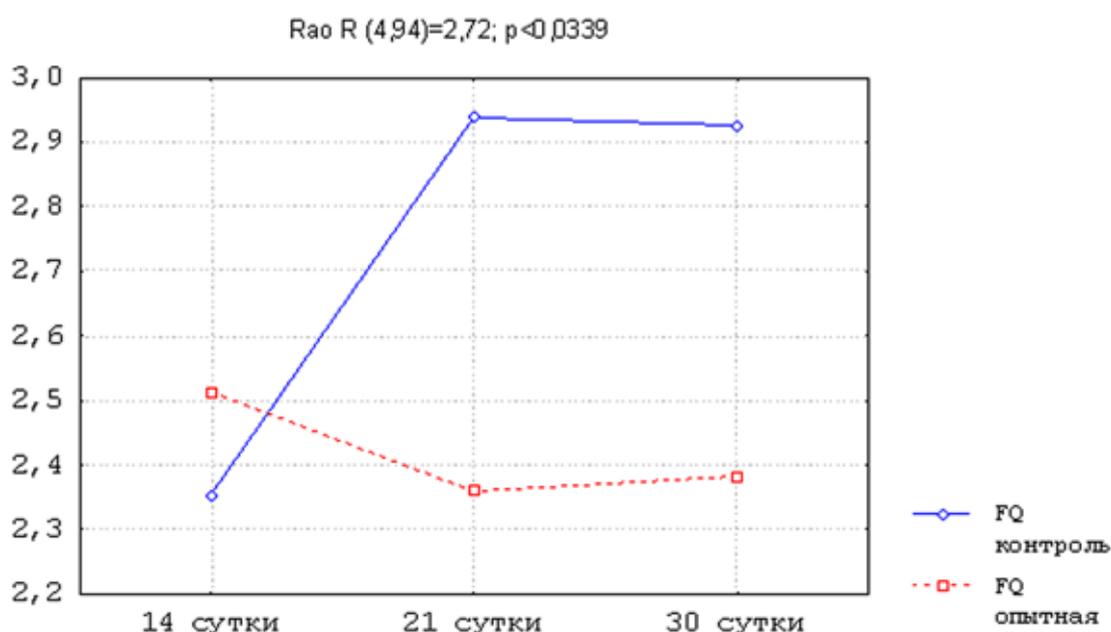


Рис. 2. Динамика значений однородности маркера при флебодеструкции в контрольной и опытной группах.

*Обзорное гистологическое исследование глазного яблока на фоне нарушения ретинального кровотока.* При обзорном гистологическом исследовании сетчатки и хориоидеи во всех сроках наблюдения не было выявлено различий в морфологических проявлениях между контрольной и опытной группами. Все патоморфологические изменения в исследованных группах носили только временные отличия.

В наблюдениях на 3-е сутки отсутствовали нарушения кровообращения в хориоидее, в том числе и в цилиарном теле, также не было выявлено данных патологических изменений и в последующие сроки наблюдений: 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки.

Все изменения, которые были выявлены, характеризовали развитие дистрофических процессов сетчатки, с утяжелением степени дистрофии в указанные временные промежутки.

Развитие тромбоза центральной вены сетчатки: во первых, вызывает медленно прогрессирующий дистрофический процесс в сетчатке; во вторых, создание дополнительного анастомоза (ВЛР операция) при данной модели патологии ретинального кровотока – не влияет на его патоморфоз.

*Распределение цветового маркера в стекловидном теле при экспериментальной патологии ретинального кровотока.* В данных группах эксперимента проявился феномен, относящийся к природе вычисления спектров. На 14-е и 30-е сутки мультифрактальные параметры соответствуют выполнению условия канонических спектров, но на 60-е и 90-е сутки появилась их инверсия в псевдоспектры мультифрактальных характеристик, которые мы наблюдали во всех предыдущих экспериментах. Наличие псевдоспектров можно рассматривать как собственное свойство носителя меры, связанное с нарушением его геометрической симметрии. Несмотря на отсутствие строгого теоретического обоснования, появление таких спектров является более или менее стабильным эффектом. Более того, в наших исследованиях, наблюдались структуры, позволяющие вычислить только псевдоспектры. Параметры таких псевдоспектров можно использовать для целей количественной па-

раметризации. Однако условие для трактовки параметров упорядоченности и однородности меняется на противоположное. Так, фрактальная симметрия красителя (мера носителя) по отношению к группе мультифрактальных преобразований подчиняется условию псевдоспектров –  $D_0 \leq D_1 \leq D_2$  только в наблюдениях на 60-е и 90-е сутки. Согласно этому, трактовка степени однородности и упорядоченности (или, неравновесности) исследуемого объекта в эти сроки описывается правилом, «чем меньше значение данных параметров, тем более упорядоченной и однородной является структура исследованного объекта». Для наблюдений в 14-е и 30-е сутки правило трактовки значений мультифрактальных параметров противоположно меняется (рис.3).

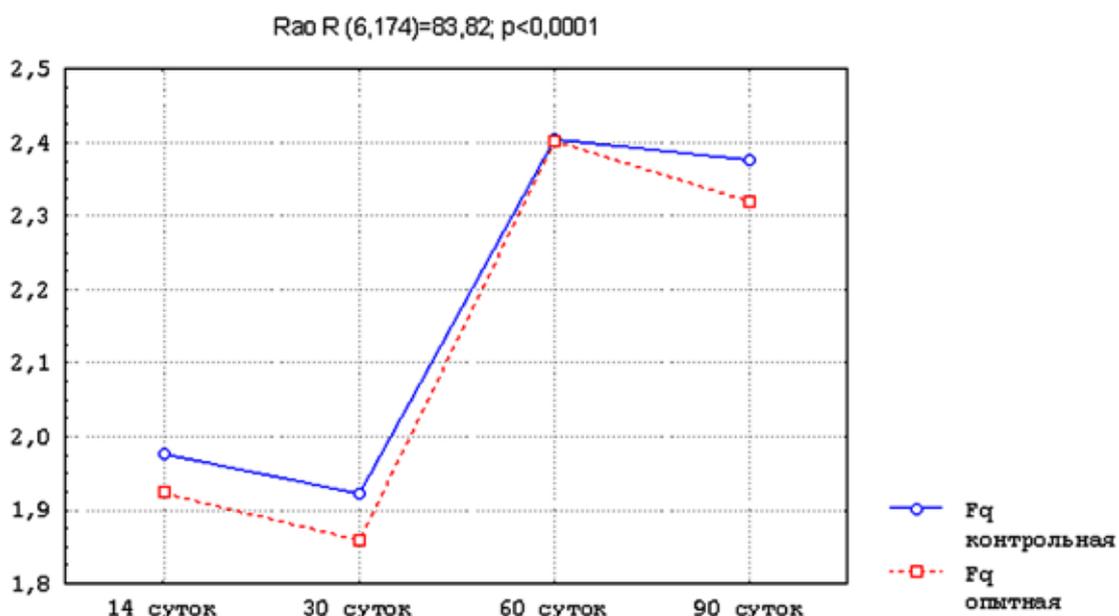


Рис. 3. Динамика значений однородности маркера при тромбозе центральной вены сетчатки в контрольной и опытной группах.

Исходя из изложенного, дать однозначную трактовку по формированию и течению патологического процесса в стекловидном теле, при моделировании патологии ретинального кровотока, не представляется возможным. По этой же причине, нельзя с уверенностью судить и о влиянии оперативного вмешательства на изменения в открытой динамической системе «циркуляция жидкости в стекловидном теле».

Интерес в данном случае представляют данные сравнительного анализа мультифрактальных параметров распределения родамина Ж в стекловидном

теле между животными опытных и контрольных групп. Это обусловлено тем, что временные зависимости однородности и упорядоченности, в опытных и контрольных группах, идентичны между собой. То же самое можно сказать и о состоянии хаусдорфовой, корреляционной и информационной размерностях, которые при сходных временных зависимостях могут иметь статистически достоверную разницу в средних значениях между собой.

Параметры фрактальных размерностей (хаусдорфовой, корреляционной, информационной, а также обобщенной размерности Реньи), на протяжении всего эксперимента, не имели стойких статистически достоверных различий между опытными и контрольными группами.

Из полученных результатов выявлено, что система ретинального кровотока, а также последствия смоделированного в сетчатке патологического процесса и последующего хирургического вмешательства, не оказывают значимого влияния на систему «циркуляция жидкости в стекловидном теле».

## **Заключение**

---

Стекловидное тело обладает структурно оформленной системой интерстициального транспорта, функционально связанной с микроциркуляторным руслом сетчатой и сосудистой оболочек глазного яблока. При этом структурная организация путей ультрациркуляции определена фибриллоархитектоникой экстрацеллюлярного матрикса, топографией цистерн и каналов стекловидного тела.

Метод введения цветных маркеров с последующей обработкой полученных результатов с помощью метода МФП позволяет исследовать пути ультрациркуляции в стекловидном теле и дренажных системах оболочек глазного яблока.

Распределение цветных маркеров в стекловидном теле изолированного глаза подчинено законам диффузии, осмоса и градиента концентрации.

В стекловидном теле глазного яблока *in vivo*, т.е. с сохраненным кровотоком существуют пути циркуляции: по центральной оси – центральных отделов сетчатки к хрусталику, по латеральным участкам - от цилиарного тела

к диску зрительного нерва. Определены пути трансретинального выведения красителей в зависимости от молекулярной массы вещества.

Лазеркоагуляция и криоапликация сетчатки активируют дренажную систему стекловидного тела. Однако наибольшим стимулирующим эффектом обладает экспериментальная модель вазолимфорекогнструктивной операции.

Экспериментальная модель вазолимфорекогнструктивной операции на фоне нарушения хориоидального кровотока позволяет сохранить клеточную структуру компонентов сетчатки. Ретинальный венозный кровоток несет меньшую удельную нагрузку в системе циркуляции жидкости в стекловидном теле по сравнению с хориоидальным венозным кровотоком.

## **Внедрение**

---

Метод введения цветных маркеров с последующей обработкой полученных результатов с помощью метода мультифрактальной параметризации может быть рекомендован при изучении путей микроциркуляции в различных органах и тканях.

Вазолимфорекогнструктивные операции, выступающие в качестве инструмента активации путей витреоретинальной микроциркуляции, могут быть рекомендованы при хирургическом лечении сосудистых и дистрофических поражений глазного яблока.

## **Литература**

---

1. Распределение и циркуляция цветных маркеров в стекловидном теле и оболочках глазного яблока экспериментальных животных // Материалы III Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии. Часть. 2. – Екатеринбург, 2003. – С. 76 – 77 (соавт. Мулдашев Э.Р., Родионов О.В., Булатов Р.Т., Мусин У.К., Ларин А.И., Корнилаева М.П).
2. Способ хирургического лечения больных с заболеваниями внутренних оболочек глазного яблока и стекловидного тела // Новое технологии микрохирургии глаза: XIV Российская ежегодная научно-практическая конференция. – Оренбург, 2003. – С. 195 – 199 (соавт. Мулдашев Э.Р., Родионов О.В., Булатов Р.Т., Мусин У.К., Ларин А.И., Корнилаева М.П).
3. Циркуляция цветных маркеров в стекловидном теле экспериментальных животных // Морфология. – 2004. - Т. 126. - № 4. – С. 105 (соавт. Родионов О.В., Шумкин А.М.).

4. Циркуляция жидкостей в стекловидном теле и оболочках глазного яблока экспериментальных животных // Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии: Научно-практическая конференция, посвященная 60-летию РАМН. Сборник научных статей и тезисов. – Москва, 2004. – С. 222 – 224 (соавт. Родионов О.В., Кантюкова Г.А.).
5. Способ хирургического лечения сосудистых заболеваний внутренних оболочек глаза // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. - Т. 38. – С. 118 - 120 (соавт. Родионов О.В., Булатов Р.Т., Мусин У.К., Ларин А.И.).
6. Применение ЯМР – томографии при исследовании циркуляции внутриглазных жидкостей в эксперименте // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. - Т. 38. – С. 234 - 235 (соавт. Родионов О.В., Кантюкова Г.А., Булатов Р.Т.).
7. Влияние нарушения венозного кровотока на циркуляцию цветовых маркеров в стекловидном теле глаза экспериментальных животных // Материалы VIII съезда офтальмологов России. – Москва, 2005. – С. 699 (соавт. Родионов О.В., Шумкин А.М.).
8. ЯМР томография с интравитреальным контрастированием в эксперименте на животных // Материалы VIII съезда офтальмологов России. – Москва, 2005. – С. 702 (соавт. Кантюкова Г.А., Булатов Р.Т.).
9. Сравнительная оценка влияния вазолимфорекогнитивной операции на циркуляцию цветового маркера при острой венозной недостаточности в эксперименте // Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия: Ежегодник Российской ассоциации клинических анатомов в составе ВНОАГЭ. Приложение к журналу «Морфологические ведомости» / Под ред. Проф. И.И. Кагана. – Вып. 6-й. – Оренбург, 2006. – С. 92 – 100 (соавт. Родионов О.В., Шумкин А.М., Мусин У.К.).
10. Морфо-функциональное состояние хориоретиновитреального интерфейса в норме и при экспериментальных хирургических вмешательствах // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. - Т. 61. - № 11. – С. 214 – 217 (соавт. Мулдашев Э.Р., Родионов О.В., Шумкин А.М.).
11. Декомпрессия ампулярной части вортикозных вен глазного яблока в лечении сосудистых заболеваний глаз // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. - Т. 61. - № 11. – С. 253 – 254 (соавт. Родионов О.В., Галимова В.У., Корнилаева М.П., Мусин У.К.).
12. Обзорное гистологическое исследование хориоидеи и сетчатки при нарушении венозного кровотока на фоне вазолимфорекогнитивной операции в эксперименте // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. - Т. 61. - № 11. – С. 253 – 254 (соавт. Родионов О.В., Шумкин А.М., Мусин У.К.)