

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БЕЛКИН ВИТАЛИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО
ЗАМЕНИТЕЛЯ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА
НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

14.01.07 – Глазные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор И.Б. Алексеев

Москва, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	4
ГЛАВА 1. СТЕПЕНЬ ИЗУЧЕННОСТИ НАТИВНОГО СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА И ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО ИСКУССТВЕННЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ В ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Эмбриогенез и анатомия стекловидного тела	15
1.2. Биохимия стекловидного тела.....	30
1.3. Основные методы хирургического лечения стекловидного тела и его заменители.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1. Основные критерии искусственного заменителя стекловидного тела.....	50
2.2. Методология экспериментального исследования.....	52
2.3. Общая характеристика материалов.....	55
2.4. Методика определения объема стекловидного тела глаз кроликов.....	60
2.5. Методика проведения экспериментального замещения стекловидного тела.....	62
2.6. Методика создания модели экспериментальной отслойки сетчатки.....	65
2.7. Методика гистологических исследований глаз кроликов.....	66
2.8. Методика регистрации результатов экспериментальных исследований и критерии оценки проведенных хирургических операций.....	67

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БИОСОВМЕСТИМОСТИ НОВОГО ГИДРОГЕЛЕВОГО ЗАМЕНИТЕЛЯ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА.....	71
3.1. Результаты первого этапа. Токсикологические свойства нового гидрогелиевого заменителя стекловидного тела.....	71
3.2. Результаты второго этапа. Тампонирующие свойства нового гидрогелиевого заменителя стекловидного тела в сравнении с силиконовым маслом.....	81
3.3. Результаты гистологического исследования.....	87
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	113

ВВЕДЕНИЕ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Обоснование актуальности темы. Патологические процессы в стекловидном теле (СТ) часто становятся причиной серьезных осложнений, могут спровоцировать отслойку сетчатки (ОС), а также вызвать частичную или полную утраты зрительных функций [32, 39]. От характеристик искусственного заменителя стекловидного тела (ИСТ) и/или тампонирующего вещества во многом зависит положительный исход большинства интравитреальных вмешательств при лечении отслойки сетчатки и других заболеваниях стекловидного тела. В настоящее время отслойка сетчатки, вызванная различными причинами, выявляется у 5-20 человек на 100 тыс. населения Земли [134, 161]. 84% пациентов с данной патологией – люди трудоспособного возраста [1, 8, 19, 115]. Более того, по данным ряда авторов, это заболевание особенно распространено в развитых странах среди мужского населения [162, 165]. Таким образом, сегодня заболевания стекловидного тела и сетчатки актуальны не только для медицины, но и приобретают большое социально-экономическое значение.

В последнее время была значительно усовершенствована техника проведения витреальных операций, разработаны и внедрены новые малоинвазивные хирургические протоколы, что позволяет проводить витреоретинальные операции с минимизацией внутриглазных манипуляций и обеспечивает высокие результаты лечения [48, 138, 149, 174, 190]. Однако, несмотря на это, в послеоперационный период все еще сохраняется риск возникновения осложнений, которые возникают из-за плохой адаптации применяемых тампонирующих веществ, недостаточной фиксации сетчатки в зоне разрыва [43, 46, 91, 120, 156], и прогрессирования пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) [2, 7, 70, 127].

Сегодня в качестве тампонирующих веществ используют силиконовое масло (СМ), жидкие перфторорганические соединения (ПФОС), и гидрогели различного состава и пр. Однако, все эти препараты имеют те или иные недостатки. Так, при силиконовой тампонаде осложненных отслоек сетчатки примерно в 50% случаев требуется повторная операция из-за рецидива отслойки [91, 156]. Технологии применения силиконового масла имеют существенные ограничения из-за его вязкости, особенно при лечении осложненных форм отслойки сетчатки [80, 108, 120, 143]. Из-за подверженности эмульгированию силиконовое масло не может являться постоянным тампонирующим веществом и требует проведения дополнительного оперативного вмешательства по его удалению [26]. Жидкие ПФОС из-за токсичности также не могут быть использованы в качестве постоянного заменителя стекловидного тела [58, 64, 66, 73, 91]. Попадание ПФОС во внутриглазные структуры может вызывать морфологические изменения сетчатки различной степени [62, 194]. Изученные составы гидрогелей также не обладают достаточной биосовместимостью: деградируют в течение месяца из-за фагоцитоза и послеоперационных воспалительных процессов [82, 100, 104, 114]. Кроме этого, при использовании канюлей малого диаметра (18-20 G) гидрогели подвержены фрагментации, которая приводит к необратимой деструкции и потере начальных физико-химических и физико-механических свойств [100].

Важно, что при исследовании гидрогелей различных составов с улучшенными физико-химическими и медицинскими характеристиками было отмечено, что по основным свойствам именно гидрогели наиболее приближены к параметрам нативного стекловидного тела [82, 100, 104, 114]. Однако, ни один из гидрогелей, изученных ранее, не обладал достаточной биосовместимостью и деградировал из-за фагоцитоза и воспалительных процессов, а также часто фрагментировался при сдвиговых нагрузках [100, 104]. Этой темой занимались Chirila T.V. et al., опубликовавшие в 1998 году

работу «*The Use Of Hydrophilic Polymers As Artificial Vitreous*» [100] и несколько других авторов [82, 104, 114]. Но и в настоящее время вопрос использования гидрогелей в офтальмохирургии недостаточно исследован ни в отечественной науке, ни в зарубежной.

В начале 2000-х годов отечественной компанией был разработан новый искусственный заменитель стекловидного тела на основе слабосшитого гидрогеля. В отличие от известных ранее полиакриламидных гидрогелей, этот сополимерный гель сочетает эластичность (относительное удлинение при разрыве составляло 400-500%), упругие свойства (высокий модуль упругости) и обладает, по заявлениям производителя, биосовместимостью с тканями глаза.

Новый гидрогелевый заменитель стекловидного тела уникален и по своим основным характеристикам на данный момент не имеет аналогов в мире. Для внедрения в клиническую практику этого препарата необходимо проведение ряда доклинических и клинических экспериментальных испытаний. Важным является изучение свойств нового препарата: определение безопасности использования в витреоретинальной хирургии, проверка биосовместимости со здоровыми тканями глаза, оценка эффективности использования для кратковременной и длительной тампонады. Поэтому в качестве объекта экспериментального исследования выбран новый гидрогелевый заменитель стекловидного тела.

В связи со всем вышеизложенным можно констатировать, что в условиях постоянно возрастающего объема интравитреальных вмешательств в плановых или экстренных случаях современная офтальмохирургия испытывает недостаток в качественных и апробированных препаратах, идеально заменяющих стекловидное тело. Таким образом, изучение и апробация нового современного заменителя стекловидного тела **является актуальной темой** как для отечественной, так и для зарубежной офтальмохирургии.

Цель исследования: оценить основные физико-химические свойства нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела и обосновать

возможность его применения в качестве искусственного заменителя стекловидного тела при хирургическом лечении отслойки сетчатки.

Задачи исследования:

1. Провести токсикологические испытания нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела и оценить безопасность его применения для интравитреальной хирургической операции при частичной или полной замене нативного стекловидного тела лабораторных животных.
2. Изучить биосовместимость нового заменителя стекловидного тела на здоровые ткани глаза экспериментальных животных.
3. Изучить на тест-системе терапевтическую эффективность трансплантаций нового препарата при смоделированной отслойке сетчатки.
4. Оценить тампонирующие свойства нового препарата в сравнении с силиконовым маслом при смоделированной отслойке сетчатки у лабораторных животных.
5. Определить возможные показания и противопоказания для использования нового препарата в офтальмохирургии.
6. Обосновать возможность применения нового заменителя стекловидного тела в клинической офтальмологической практике.

Эксперимент проводился в испытательной лаборатории медицинских изделий ФГБУ Федерального Научно-Клинического Центра Физико-Химической Медицины ФМБА (зам. руководителя – к.м.н. А.К. Мартынов). Гистологическое исследование полученного в ходе эксперимента материала было выполнено в лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии (руководитель – к.м.н. А.А. Федоров) ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Научная новизна результатов исследования. Впервые в ходе экспериментального исследования было доказано, что интравитреальное

введение нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела не оказывает аллергического и токсического воздействия на внутренние структуры глаза лабораторных животных. Подтверждена биосовместимость нового препарата и его полная безопасность для организма лабораторных животных.

Впервые проверены и подтверждены основные физико-химические свойства нового препарата, его соответствие критериям идеального искусственного заменителя стекловидного тела, и удобство использования препарата при проведении микроинвазивных витреоретинальных вмешательств (устойчивость к сдвиговым нагрузкам, возникающим в процессе инъекции).

Впервые экспериментально доказана эффективность нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела в качестве постоянного тампонирующего вещества при смоделированной отслойке сетчатки у лабораторных животных. На основе полученных данных определены показания и противопоказания для применения нового препарата при использовании в витреоретинальной хирургии.

Впервые проведено сравнение свойств нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела и силиконового масла при смоделированной отслойке сетчатки у лабораторных животных. Экспериментально доказано, что новый препарат не уступает силиконовому маслу по качеству тампонирующих свойств, а по физико-химическим параметрам обладает рядом существенных преимуществ.

Подтвержденные в ходе эксперимента данные о физико-химических свойствах нового препарата сопоставимы с результатами ранее проведенного исследования Traian V. Chirila, Ye Hongb, Paul D. Dalton, Ian J. Constable, Miguel F. Refojo (1998) [100]. Однако, в отличие от Chirila T.V. et al., результаты данного экспериментального исследования позволяют обосновать целесообразность использования нового препарата на основе гидрогеля в качестве тампонирующего вещества при отслойках сетчатки, а также

рекомендовать его для проведения дальнейших клинических испытаний и применения в офтальмохирургии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Подтверждение основных физико-химических свойств нового препарата позволяют обосновать возможность его применения в качестве искусственного заменителя стекловидного тела при хирургическом лечении отслойки сетчатки. Апробация и применение в клинической практике этого препарата позволит уйти от большинства проблем, которые присущи применяемым сегодня тампонирующим веществам и заменителям стекловидного тела, повысит эффективность лечения осложненных отслоек сетчатки с любой локализацией разрывов, сократит сроки послеоперационной реабилитации, снизит риски рецидивов отслойки сетчатки.

Исследуемый новый заменитель стекловидного тела по своим основным характеристикам близок к параметрам нативного стекловидного тела и на данный момент не имеет аналогов в мире. С увеличением срока тампонады новым заменителем стекловидного тела вероятность появления осложнений остается минимальной в отличие от тампонады силиконовым маслом. Новый гидрогелевый заменитель стекловидного тела может использоваться на заключительном этапе лечебного процесса, после которого не требуется дополнительное хирургическое вмешательство. Этот препарат нового поколения может стать единственным постоянным заменителем стекловидного тела.

Новый гидрогелевый заменитель стекловидного тела разработан и выпускается отечественной компанией и может быть доступен для применения прежде всего в России.

Полученные в ходе экспериментального исследования данные могут быть использованы как базисные для построения дизайна и алгоритма клинического исследования.

Методология и совокупность методов диссертационного исследования. Методологической основой диссертационной работы являлось последовательное применение стандартных методов научного познания. Работа выполнена в дизайне сравнительного экспериментального исследования. В работе использовался комплексный, аналитический подход к оценке эффективности нового препарата, основанный на результатах клинических, морфологических и функциональных исследований.

Основные положения, выносящиеся на защиту.

1. Определено, что свойства нового гидрогелевого препарата (прозрачность, вязкость и стерильность) максимально соответствуют критериям идеального искусственного заменителя стекловидного тела. Препарат не оказывает токсического, аллергического или иного влияния на внутриглазные структуры лабораторных животных, что подтверждено гистологическими исследованиями. Препарат не вызывает острую гипотонию глаз кроликов, не усиливает воспалительные изменения в оболочках глаза, не нарушает структуру оставшегося стекловидного тела, длительное время сохраняет свои структурные свойства и прозрачность.
2. Доказано, что тампонада витреальной полости новым заменителем стекловидного тела при смоделированной отслойке сетчатки у экспериментальных животных является эффективным методом лечения, в том числе и в сложных случаях отслойки сетчатки с любой локализацией разрывов. Определено, что новый препарат не уступает тампонирующим свойствам другим широко применяемым в настоящее время препаратам: держит объем, не расширяется, сохраняет поверхностное натяжение и хорошо удерживает сетчатку на месте. При этом он проницаем для внутриглазной жидкости и не подавляет деятельность цилиарного тела, более стабилен, длительное время сохраняет все свои основные характеристики, не эмульгирует и не

мигрирует в переднюю камеру глаза. Подтверждено, что благодаря своим тиксотропным свойствам новый препарат устойчив к сдвиговым нагрузкам, может быть использован с иглами малого диаметра (21 G), что позволяет минимизировать операционную травму глаза, сокращая количество хирургических этапов.

Степень достоверности результатов экспериментального изучения нового препарата основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала при использовании тест-систем (всего было прооперировано и изучено 74 глаза кролика), использовании современного высокотехнологичного исследовательского оборудования и объективной статистической обработки полученных данных.

Полученные в ходе эксперимента данные об основных свойствах нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела сопоставимы с ранее проведенными исследованиями гидрогелей Chirila et al. (1998).

Соответствие Паспорту научной специальности. В соответствии с формулой специальности 14.01.07 «Глазные болезни (медицинские науки)» в данной диссертационной работе доказана эффективность применения нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела при хирургическом лечении отслойки сетчатки. Область исследования: Разработка (совместно с фармакологами) новых лекарственных препаратов. Экспериментальная и клиническая апробация. В рамках данной работы проведено экспериментальное исследование с использованием тест-систем и подготовлена база для проведения дальнейших клинических исследований.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» в 2017 году и на XVI Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» в 2018 году.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в подготовке и проведении экспериментальных исследований. Автором лично проведен отбор лабораторных животных и осуществлены все витреоретинальные операции, офтальмологические исследования, и подготовка материалов для морфологического и гистологического исследований. Автором самостоятельно проведен анализ полученных результатов и их статистическая обработка. Автор лично готовил все публикации и доклады по теме настоящей работы. Автором лично был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. На основе этого автором подготовлено первое полное русскоязычное описание истории изучения стекловидного тела и его искусственных заменителей.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 130 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и обсуждения, выводов и списка литературы. Работа содержит 7 таблиц, 13 рисунков, и 2 графика.

Список литературы, использованной в диссертации, состоит из 206 публикаций, из которых 77 – отечественные источники.

ГЛАВА 1. СТЕПЕНЬ ИЗУЧЕННОСТИ НАТИВНОГО СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА И ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО ИСКУССТВЕННЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ В ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Стекловидное тело (СТ) является сложной многофункциональной структурой глаза и занимает более половины внутреннего содержимого глаза. У взрослого человека масса СТ достигает 4 г, объем составляет 3,5-4 мл. В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что функции СТ не ограничиваются только поддержанием формы и тонуса глазного яблока, как предполагали ранее: стекловидное тело участвует в проведении света, во внутриглазном обмене веществ, обеспечение контакта сетчатки с сосудистой оболочкой.

В патологии глазного яблока, наряду с поражениями оболочек, хрусталика и зрительного нерва, большое значение имеют любые изменения СТ. Помутнения СТ, «летающие мушки», передняя или задняя отслойка, снижение тонуса, уменьшение его объема нередко ведут к изменению функций СТ, слепоте и даже к атрофии глазного яблока. Нарушения циклов обменных процессов в СТ и окружающих его тканях, которые сопровождаются накоплением промежуточных продуктов обмена веществ и дисбалансом кислотно-основного состояния, приводят к патологическим изменениям стекловидного тела, вызывают пролиферативную витреоретинопатию (ПВР), отслойку сетчатки (ОС) и оказывают неблагоприятное влияние на течение обменных реакций [32, 39, 127]. В подобных случаях проводится витрэктомия – удаление нативного СТ. От состояния нативного СТ (или свойств его искусственного заменителя) во многом зависит процесс восстановления после травм, воспалительных и дистрофических процессов, а также результат

оперативных вмешательств. Одной из основных проблем при лечении витреоретинопатии является возникновение рецидивов ОС в послеоперационном периоде, которые как правило, развиваются вследствие недостаточной адаптации и фиксации сетчатки в зоне разрыва, а также прогрессирования ПВР [91, 156].

Патологии СТ, вызывающие ОС, затрагивают значительное количество трудоспособного населения планеты и имеют тенденции к увеличению [1, 8, 19, 161, 162, 165, 178]. В настоящее время по разным данным ОС, вызванная различными причинами, выявляется у 5-20 человек на 100 тыс. населения, из них 84% пациентов составляют люди трудоспособного возраста [8, 19, 115, 134]. Более того, по данным ряда авторов, это заболевание особенно распространено в развитых странах среди мужского населения [162, 165]. Поэтому для сохранения внутриглазных процессов и зрительных функций, а также для сокращения срока послеоперационной реабилитации, **необходимо использовать препарат (искусственное стекловидное тело), наиболее приближенный по своим основным характеристикам к нативному СТ и обладающий отличными тампонирующими свойствами.**

Несмотря на столь важное значение стекловидного тела в научной литературе ему уделяется недостаточно внимания. В учебниках и специализированных руководствах по офтальмологии описанию СТ, его функций и патологии, как правило, отводится всего лишь несколько страниц (такая ситуация в большей степени характерна для отечественной науки). До недавнего времени такое положение не было случайным. С одной стороны, значительные трудности в изучении СТ были связаны с его водянистой структурой и бедностью проявлений патологии, выявляемых обычными клиническими методами исследования, и «вторичным» характером поражений. С другой стороны, отсутствие технологий исследования СТ и эффективных способов лечения обнаруживаемых изменений, долгое время не позволяли выявить роль и участие стекловидного тела в патологии глазного яблока.

В настоящее время, благодаря высокоточным диагностическим возможностям современного оборудования, офтальмология имеет достаточно широкое представление о строении и функциях СТ. Так, в последнее время значительно возросло количество научных публикаций, посвященных СТ и его свойствам. В рутинной клинической практике офтальмологов полноценное обследование глазного больного в обязательном порядке включает в себя также и детальное исследование стекловидного тела (если оно доступно наблюдению). Однако, несмотря на все это, в учении о стекловидном теле все же остается гораздо больше пробелов, чем в любом другом разделе офтальмологии.

В процессе подготовки данной диссертационной работы собраны и изучены большое количество отечественных и зарубежных научных исследований, посвященных СТ. На основе полученного материала подготовлено первое полное русскоязычное учебное пособие по истории изучения СТ: от первых попыток его исследования до современных разработок искусственных заменителей стекловидного тела. Но многие вопросы, касающиеся эмбриогенеза СТ, физиологии, биохимии, патологии, патогенеза различных процессов, а также методов терапии до сих пор остаются дискуссионными среди офтальмохирургов.

1.1. Эмбриогенез и анатомия стекловидного тела

Эмбриогенез. Образование СТ у эмбриона человека начинается на ранних стадиях: на четвертой неделе развития зародыша, при его длине 8-9 мм, в оформившемся вторичном глазном пузыре обнаруживается стекловидная артерия (*a. hyaloidea*), ветви которой оплетают заднюю поверхность зачатка хрусталика.

Обычно выделяют следующие периоды развития СТ: (1) период образования первичного или студенистого стекловидного тела; и (2) период формирования вторичного или зрелого стекловидного тела.

Первичное (мезенхимное) СТ состоит из мезенхимных клеток и волокнистого материала, который образуется из уже существующих фибрилл. При дальнейшем развитии эти волокна формируют густую сеть в полости глазного бокала, где располагаются клеточные элементы: клетки с короткими цитоплазматическими отростками; клетки, содержащие в цитоплазме включения (макрофаги); фибробласты, синтезирующие коллаген [11].

Вторичное (сосудистое) СТ начинает развиваться на 7-ой неделе эмбрионального развития, на 8-ой неделе начинает формироваться сосудистая система СТ [6]. На V месяце эмбрионального развития кровотоки в гиалоидной артерии постепенно сокращаются, первичное СТ оттесняется к центру глаза, где, сжимаясь в виде трубки, формирует клокетов канал (*canalis hyaloideus Cloquet*), который в дальнейшем играет существенную роль в гидродинамике глаза.

Некоторые исследователи выделяли еще и «третичный период эмбрионального развития СТ»: формирование дефинитивного (волокнистого) стекловидного тела, которое формируется после VIII месяца [11, 56]. Раньше, исследуя последние стадии эмбрионального развития СТ Iwanoff (1869), Retzius (1921) и др. онтогенетически связывали его образование и зонулярной связки. Называя последнюю «третичным стекловидным телом», они объясняли ее развитие уплотнением и обособлением в грубые волокна вторичных витреальных масс [157]. Современные исследования подтвердили, что на 12-й неделе происходит уплотнение коллагеновых волокон вторичного СТ. Зрачковая мембрана и сосудистая капсула на передней и задней поверхностях хрусталика подвергаются обратному развитию. На этом этапе гиалоциты начинают интенсивно синтезировать гиалуроновую кислоту, завершая развитие СТ формированием дефинитивного, или окончательного – волокнистого соединительно-тканного [11]. К моменту рождения витреум практически сформирован, поэтому присутствие эмбриональных сосудов может быть связано с отклонениями в развитии [135].

На протяжении XVIII и XIX веков существовало несколько совершенно разных теорий происхождения СТ. Транссудативная теория Kessler (1871), теория базальной мембраны Franz (1917), секторальная теория Vensen и Granacher, и мезостромальную теорию Studnicka (1933) [55, 185]. Эти теории рассматривали СТ как продукт транссудации, секреции или преформирования эмбриональных витреальных сосудов или межклеточного вещества сетчатки.

На сегодняшний день основными теориями происхождения СТ считаются: мезодермальная теория, эктодермальная теория и эктомезодермальная теория.

Согласно мезодермальной теории, выдвинутой Schöler в 1848 году, первичное стекловидное тело происходит из мезодермы, проникающей в глазной бокал через эмбриональную щель глаза. Сторонниками этой теории так же были Virchow (1851-1853) и Kölliker (1861). В защиту мезодермальной теории формирования стекловидного тела выступали Arnold (1874), А.О. Потехин (1879), Angelucci (1905), а позднее Fracassi (1924-1925), Lambertini (1925), Monesi (1925) [61, 157]. Авторитет авторов и последователей этой теории способствовал тому, что она долго занимала господствующее положение и только в 90-х годах XX века уступила место другим представлениям.

Эктодермальная теория была выдвинута Tornatola в 1897 году на Международном Конгрессе Анатомов, который состоялся в Москве [119, 157, 186]. Позднее, в 1898 году Tornatola представил ряд доказательств эктодермального происхождения СТ, связывая его образование с развитием сетчатки. Его теория была поддержана Fischel (1900), Addario (1902), Rabl (1903), Wolfrum (1906-1907), von Szily (1907), Mavas et Magitot (1912-1913), Seefelder (1910) и другими известными офтальмологами [157].

Еще в начале XX века были попытки объединить две эти противоречивые теории. Так Van Pee (1902) и von Kölliker (1903) почти одновременно высказали мнение, что некоторые участки СТ необходимо

рассматривать как сложную ткань, в образовании которой участвуют и *ectoderm*, и *mesoderm* [119]. Позже экто-мезодермальную теорию происхождения СТ детально разрабатывали von Szily (1908), Jokl (1927), Seefelder (1911) [6, 55, 157].

Согласно экто-мезодермальной теории, эмбриональные сетчатка и хрусталик анастомозами тонковолокнистых отростков своих клеток образуют первичное СТ, которое ко времени формирования гиалиновой капсулы хрусталика заменяется вторичным СТ. Сформированное вторичное СТ содержит как эктодермальные (из сетчатки), так и мезодермальные (из *a. hyaloidea*) элементы и представляет собой уже полноценное, зрелое стекловидное тело. В 1928 году Mann также подтвердила теорию экто-мезодермального происхождения стекловидного тела [157].

В настоящее время большинство исследователей придерживаются именно экто-мезодермальной теории происхождения стекловидного тела, хотя и расходятся в деталях. Одни считают, что первичное СТ является производным мезодермы, а вторичное – эктодермы [4, 5]. Другие утверждают, что вторичное СТ продуцируется сетчаткой только до VI месяца развития зародыша, затем его масса увеличивается параллельно росту глаза за счет разжижения уже имеющейся стекловидной массы [186].

Отдельно в литературе дискутируются тема происхождения пограничной мембраны стекловидного тела. В настоящее время наиболее признанным считается вариант, что существуют две пластинки, одна из которых относится к сетчатке (*membrana limitans interna*), другая – к СТ. Сторонники этой точки зрения признавали эту мембрану онтогенетически результатом конденсации фибрилл СТ на его границе с сетчаткой. Однако, одни считали витреальную мембрану самостоятельной оболочкой, другие – сгущением периферического слоя СТ в виде корки. До настоящего времени также нет единого мнения о сроках появления заднегиалоидной мембраны, которая играет важную роль в витреоретинальных процессах.

Исследователи также расходятся в объяснении происхождения многочисленных клеточных элементов эмбрионального стекловидного тела. Одни авторы (А.О. Потехин 1879; Tornatola 1903-1904) рассматривали их как видоизмененные лейкоциты и блуждающие клетки, другие (Virchow 1885, Н.И. Хрущов 1895) – как мезенхимальные клетки, третьи (Wolfrum 1907; Mavas et Magitot 1913) признавали одновременное наличие тех и других, утверждая, что мезенхимальные сосудистые клетки участвуют в образовании эмбриональной сосудистой сети СТ [61, 186].

Redslob (1932) и Gartner (1944) отмечали, что СТ очень сложная для изучения часть глаза. По морфогенезу СТ во многом аналогично мягкой мозговой оболочке и может рассматриваться как преформация последней в специфических условиях глаза [121, 186].

Стоит отметить, что методы, которые применяли первые исследователи СТ были далеки от совершенства. Как отмечали Baurmann (1926) и Redslob (1932), все исследуемые образцы в ранних работах содержали элементы фиксаторов тканей. И только после публикаций Gullstrand в 1912 году, с описанием использования щелевой лампы для проведения биомикроскопии, можно было изучать структуру СТ без искажений [88, 186].

С развитием технологий и применением высокоточных измерительных приборов появляется большое количество работ, посвященных эмбриогенезу СТ [6, 25, 30, 45]. Однако, как показывает анализ опубликованных источников, современные авторы, как и их предшественники, до сих пор расходятся в определении источников происхождения СТ. Дискуссионными являются вопросы не только развития, но и строения и гистофизиологии СТ. По мнению некоторых авторов, именно отсутствие конкретных морфологических данных объясняет трудности в построении доказательных и исчерпывающих теорий патогенеза многих офтальмологических заболеваний [55].

Анатомия. Стекловидное тело представляет собой прозрачную, бесцветную, студнеобразную массу, заполняющую полость глазного яблока,

ограниченную спереди хрусталиком, зонулярной связкой и цилиарными отростками, и на всем остальном протяжении – сетчатой оболочкой. Оно является самым обширным образованием глаза, составляющим 55% его внутреннего пространства. Анатомически различают три составные части: непосредственно стекловидное тело, пограничную мембрану и клокетов канал.

Строение самого СТ долгое время оставалось дискуссионным вопросом.

Наиболее старым является представление об альвеолярном строении стекловидного тела, сформулированное Demours (1741), согласно которому между фибриллярными структурами СТ находятся сообщающиеся друг с другом альвеолы, заполненные жидкостью. Сторонники этой теории, расщепляя оттаивающее СТ, наблюдали расположение льдинок в виде многоугольных долек. Существовала ламеллярная теория строения стекловидного тела, предложенная Zinn (1780), согласно которой СТ имеет сложную слоистую структуру, напоминающую строение луковицы. Более поздние исследователи, соглашаясь с теорией Zinn, говорили о «пластинчатом» строении СТ, называя луковичные слои «пластинками» они обнаружили, что по периферии пластинки лежали более плотно и были более тонкими, чем в центре [186]. Hannover (1845) выдвинул теорию радиальных секторов, обнаружив, что СТ представляет систему закрытых «мешочков», или «секторов», прилежащих друг к другу, как дольки апельсина. Фибриллярная теория, предложенная Bowman (1848), основывалась на наблюдении в центральной части СТ скопления микроскопических волнообразных волокон – фибрилл, которые Bowman описал как «хвост лошади». Стоит отметить, что тонковолокнистая структура СТ была подтверждена другими авторами и результатами гистологического исследования Szent-György [186].

Все теории о строении СТ довольно долгое время пользовались признанием офтальмологов, причем наибольшее распространение получили две последние: предположение о «пластинчатом» строении СТ и теория о его тонковолокнистой структуре. В середине прошлого века была выдвинута новая

теория – о коллоидальной природе СТ [150]. Однако, это не повлияло на популярность гипотез, выдвинутых ранее.

В 1934 году при наблюдении пациентов с гемофтальмом Lindner отмечал, что элементы крови в стекловидном теле распределены слоями. Благодаря этому он предположил, что СТ состоит из концентрических слоев, расположенных более компактно в наружных отделах и менее плотно – в центральных [154]. Исследования замороженных глаз, проведенные Oksala et al (1958) [168], подтвердили теорию Lindner: на разрезах структура стекловидного тела выглядела как наложенные друг на друга слои различной толщины, которые, оттаивая, превращались в водянистую жидкость. При соответствующем направлении разреза ясно выступало луковичеобразное расположение этих слоев. Заметим, что в ходе данного экспериментального исследования с использованием современного высокоточного оборудования мы неоднократно наблюдали подобную картину, что полностью подтверждает теорию Lindner и выводы Oksala.

На отдельных участках СТ довольно плотно связано с ограничивающими его тканями глаза. Наиболее прочно оно фиксировано впереди зубчатой линии у плоской части цилиарного тела и задних волокон зонулярной связки. Sallmann (1937) назвал этот участок в форме пояса шириной в 2-2,5 мм «основанием стекловидного тела» – *basis corporis vitrei* [176, 179]. Некоторые авторы, исходя из частого выявления сращений на более широком пространстве, считали, что граница витреального основания простирается до *ora serrata* [95, 180]. Другие за *basis corporis vitrei* принимали все сращения стекловидного тела с сетчаткой, особенно в области витреоретинальных сосудистых анастомозов [172]. Третьи определили витреальное основание в виде циркулярного лентовидного соединения СТ с сетчаткой в 3 мм от *ora serrata*, отличающегося аркадоформными контурами [186, 193].

Второе наиболее прочное место прикрепления СТ к стенке глаза находится у диска зрительного нерва по границе *area Martegiani*. Это

воронкообразное, углубление в СТ, расположенное перед диском зрительного нерва и, как выяснилось позже, представляющее начало клокетова канала. Оно выглядит как кольцо, диаметр которого равен диаметру диска зрительного нерва.

Ряд авторов отмечали, что фиксация СТ к сетчатке на остальном протяжении между *ora serrata* и диском зрительного нерва осуществляется тонкими волоконцами [186]. Другие говорили о небольших ограниченных сращениях СТ с сетчаткой в области желтого пятна, экватора и около сосудов [131, 186]. Третьи называли эти сращения «розетками» и придавали им определенное значение в патогенезе ОС [132, 193].

При макроскопическом осмотре СТ представляется гомогенным и прозрачным. Вынутое из глаза СТ почти не расплывается, что свидетельствует о наличии в нем остова. Консистенция стекловидного тела в различных отделах глаза не одинакова: в свежезнуклеированных глазах СТ представляется в середине более жидким, чем по периферии. Однако, очень быстро начинаются посмертные изменения, в результате которых все или почти все стекловидное тело быстро становится жидким, затрудняя изучение витреальной структуры [61]. Тем не менее, препарирование замороженного СТ позволили макроскопически определить его архитеконику, выявить оболочку, а также обнаружить заключенный в нем клокетов канал.

Обычно анатомически в стекловидном теле выделяли три отдела: (1) прилегающий к хрусталику – *pars retrolentalis*, (2) к цилиарному телу – *pars ciliaris* и (3) к заднему полюсу глаза – *pars posterior*. В 1964 году Г.Л. Старков для локализации витреальных изменений, выявляемых при биомикроскопии, предлагал условно дифференцировать СТ следующим образом: *передний отдел*, объединяющий ретролентальную, цилиарную зону и пространственно составляющий переднюю треть витреальной массы; *центральный отдел*, представляющий среднюю треть витреальной массы, и *задний отдел*, прилегающий к заднему отрезку глазного дна [61].

Стекловидное тело окружено обволакивающей оболочкой (*membrana hyaloidea*). Ее существование подтверждают гистологические и биомикроскопические исследования, макроскопические данные и клинические наблюдения. В сагиттальном направлении от диска зрительного нерва к задней капсуле хрусталика проходит клокетов канал, который часто обозначают как центральный канал, или тракт – *tractus, s. canalis, hyaloidea*. Заключенная в этом канале артерия СТ ко времени рождения ребенка исчезает, и при обычном осмотре канал не просматривается. Биомикроскопические исследования показывают S-образный ход клокетова канала и расширения его в определенных местах. Современная схема анатомического строения стекловидного тела представлена на рисунке 1.

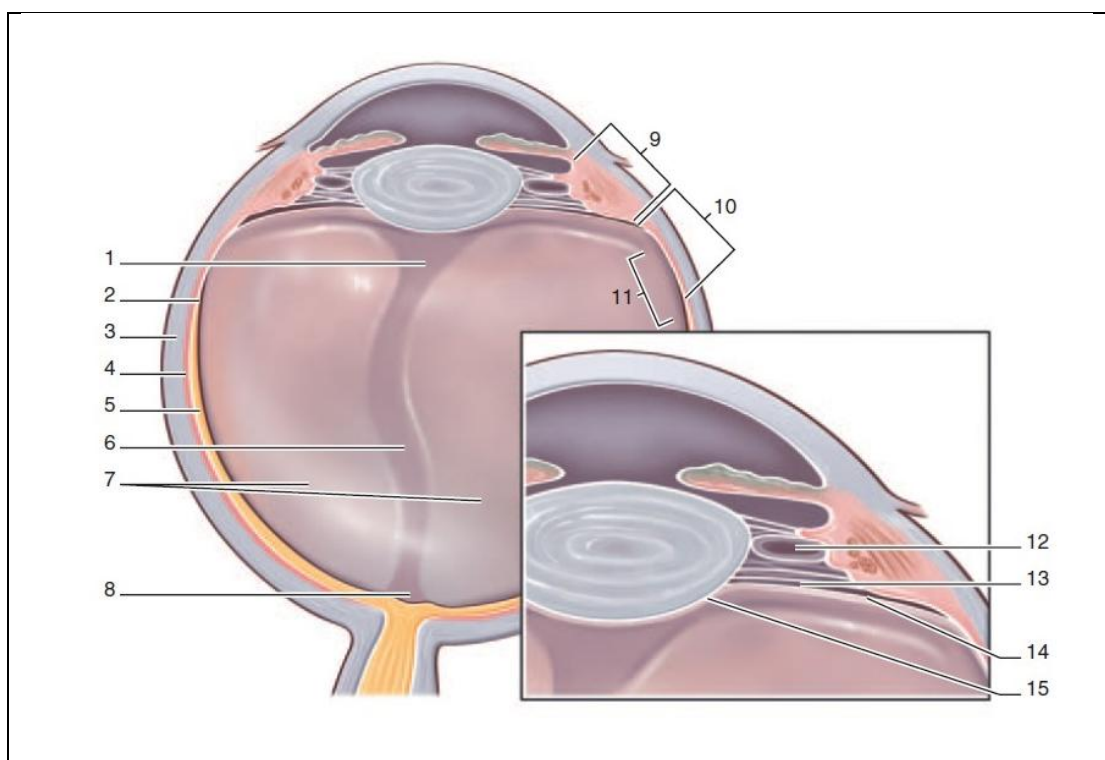


Рисунок 1. Схема анатомического строения стекловидного тела глаза человека (По статье: Sebag J. (2008) [187]).

Обозначения на рисунке: (1) – Ретролентальное пространство Бергера (Berger) отделяет хрусталик от стекловидного тела; (2) – Ora serrata; (3) – Склера; (4) – Сосудистая оболочка; (5) – Сетчатка; (6) – Клокетов канал; (7) – Вторичное стекловидное тело; (8) – Второе место прикрепления стекловидного тела к стенке глаза – area Martegiani; (9) – Передний отдел (складчатая часть) цилиарного тела –

pars plicata; (10) – Задний отдел цилиарного тела – *pars plana*; (11) – Основание стекловидного тела; (12) – канал Ганновера (Hannover); (13) – Петитов канал (Petit); (14) – Передняя мембрана стекловидного тела; (15) – Линия Эггера (Egger) – место соприкосновения нижней части передней гиалоидной мембраны и задней капсулы хрусталика.

В 1975 году Worst впервые описал премакулярную сумку (*bursa premacularis*) как мешкообразную полость грушевидной формы, находящаяся в непосредственной близости к желтому пятну сетчатки [201]. Позже, вводя в изолированное СТ человека красители, Worst (1977) обнаружил мешкообразные полости цилиндрической формы, сообщающиеся между собой и формирующие кольцо в проекции цилиарного тела. Он назвал их «цистерны» и, в зависимости от локализации, выделил несколько типов:

- *circulus cisternalis retrociliaris* (кольцо ретроцилиарных цистерн);
- *circulus cisternalis equatorialis* (кольцо экваториальных цистерн);
- *circulus cisternalis petaliformis* (кольцо петалиформных или, в переводе с английского, лепестковых цистерн);
- *cisterna preoptica* (преоптическая цистерна в виде небольшой полости, находящейся в непосредственной близости к диску зрительного нерва и соответствующей *spatium prepapillare Martegiani* (препапиллярное пространство Мартежиани)).

По периферии кольцо ретроцилиарных цистерн соединяется с плотным веществом, составляющим формообразующий каркас СТ, и располагаются на передней вогнутой поверхности этого плотного каркаса. Экваториальные и петалиформные цистерны находятся в толще каркаса, ориентируясь вокруг центрального конуса стекловидного тела, образованного каналами.

Наиболее важными в анатомическом и функциональном отношении являются премакулярная сумка и преоптическая цистерна, которые окружены плотным кольцом кортикального кожуха, покрытого снаружи гиалоидной мембраной. Премакулярная сумка представляет собой замкнутую

чашеобразную полость. В этой зоне кора СТ крайне истончена и практически отсутствует в области, соответствующей центральной ямке. Этим объясняется чрезвычайная ранимость префовеальных отделов СТ, при повреждении которых выпадают его внутренние структуры [202].

Переднюю стенку премакулярной сумки образует интравитреальная мембрана с многочисленными отверстиями (*membrana cribrosa Makhacheva*) [45]. Задняя стенка образована тонкой пограничной мембраной, которая внутри покрыта губчатым слоем (*stratum spongiosum Makhacheva*), за исключением участка, соответствующего фовеальной зоне сетчатки.

С передними отделами стекловидного тела премакулярная сумка и препапиллярное пространство связаны центральным каналом (лентико-макулярным) и оптико-цилиарным каналом (*canalis optico-ciliaris Makhacheva*), который связывает препапиллярное пространство с ретроцилиарными цистернами. Каналы также связаны между собой посредством соединительного канальца. Каналы выполняют обменно-транспортную функцию, регулируя направленное движение жидкостных потоков в СТ и поддерживая метаболический и гидродинамический баланс между передним и задним отделами глаза [45]. Существование оптико-цилиарного канала дает возможность переосмыслить механизмы возникновения глаукомы, осложненных катаракт при инволюционных и воспалительных поражениях желтого пятна, а также осложнений со стороны заднего отрезка глаза после удаления хрусталика и антиглаукоматозных операций.

На внутренних стенках центрального канала и на передней поверхности ретроцилиарных цистерн выявлены тонкие канальцеподобные структуры, возможно, принимающие участие в циркуляции витреальных жидкостей [202]. При ретроградном канюлировании премакулярной сумки краситель сначала заполняет лентико-макулярный канал, затем через соединительный каналец проникает в препапиллярное пространство и значительно позднее – в оптико-цилиарный канал. Возможно, существует некий клапан или механизм,

затрудняющий ретроградное заполнение оптико-цилиарного канала из премакулярной сумки, что обеспечивает однонаправленное движение жидкости, и нарушение этого механизма может способствовать возникновению глаукомы. Наличие в СТ постоянного тока жидкости подтверждено также результатами радиографических исследований [202]. Стоит отметить, что знание особенностей циркуляции внутриглазной жидкости позволяет представить характер распределения лекарственных веществ в полости глаза.

Микроскопическое строение. Стекловидное тело является высокоорганизованным органом, выполняющим важные физиологические функции, обеспечивающие гидродинамический баланс, внутриглазной гомеостазис и зрение. Однако, абсолютная прозрачность, высокое содержание жидкости и быстро наступающие посмертные изменения сильно затрудняли исследования СТ, некоторые авторы даже высказывали сомнения в пригодности гистологических методов для его изучения [71, 176].

При микроскопическом исследовании зрелое СТ глаза человека в свежеезуклеированном состоянии представляется полностью прозрачным, без каких-либо форменных элементов и следов фибрилл. Клокетов канал гистологически выявляется только в препаратах СТ детей первого года жизни. В старшем возрасте такая дифференциация невозможна. Заметного различия между заполняющим клокетов канал первичным СТ и окружающей его вторичной витреальной массой гистологически не установлено. Спустя несколько часов после энуклеации в СТ проявляются посмертные изменения и начинают выявляться нити, которые становятся отчетливо видимыми после обработки химическими реагентами.

Уже первые исследователи стекловидного тела выделяли его нитчатую структуру [154, 186]. Они различали остов СТ, построенный из перекрещивающихся в различных направлениях нитей и жидкость, заключенную в петлях образующей остов сети. Надо заметить, что представление о нитчатом строении стекловидного тела и наличии в нем остова

стало особенно популярным среди офтальмологов-клиницистов.

Однако, в 1886 году Keibel высказал предположение, что при изучении фиксированных препаратов наблюдаемые структуры являются результатом осаждения вещества СТ вследствие фиксации и обработки, то есть представляют собой искусственный продукт [88]. Это мнение, став предметом многолетней дискуссии, до сегодняшнего дня так и остается до конца не опровергнутым.

Ряд авторов также высказывались против нитчатой структуры СТ. Так Leplat (1932), исследуя СТ при помощи ультрамикроскопа, утверждал, что оно бесструктурно [88]. Düke-Elder (1943) считал, что сетчатая структура СТ представляет собой постмортальное изменение [105]. Такого же мнения придерживался и Rossi (1953), который при помощи фазоконтрастного микроскопа наблюдал появление нитей только через 40-50 мин. после смерти животного и связывал их появление с посмертными изменениями коллоида. [176].

Однако, большинство авторов, проводивших исследования СТ при помощи щелевой ультрамикроскопии, фазоконтрастной и электронной микроскопии, соглашались с наличием нитчатой структуры как характерной особенности строения стекловидного тела [86, 131, 186].

По наблюдениям Friedenwald et Stiehler (1935) структура СТ представлена волокнами субмикроскопической плотности: фибриллы располагаются параллельно поверхности СТ, плотнее на периферии и более рыхло в центре [117]. Позже Schwarz et Schuchardt (1950) и другие исследователи подтвердили эти данные [158, 182]. Внутри СТ присутствуют грубые переплетающиеся волокна, каждое из которых состоит из более тонких нитчатых элементов, распределяющихся подобно сети. Толщина тонких нитей в среднем 2,9 мкм, а составленных ими грубых нитей или фибрилл – 30 мкм. Наиболее густо нити располагаются в периферических отделах стекловидного тела, более толстые фибриллы – в области *fossa patellaris*.

Oksala et Lehtinent (1958) изучали акустические свойства и структуру СТ при помощи ультразвукового аппарата [168]. Они сделали вывод, что неповрежденное стекловидное тело акустически однородно, но при разрушении СТ нарушалась и его однородность. Авторы предположили, что это связано с повреждением и собиранием в пучки тонких нитей.

Наличие витреальной пограничной мембраны СТ (*membrana hyaloidea*) было убедительно показано многими авторами, изучавших ее отслойку. Так Busacca (1956-1957) показал, что на участке от *ora serrata* к хрусталику в пограничном отделе СТ четко выделяются три слоя: (1) зонулярные пучки; (2) тонкая кутикулярная пластинка – *membrana Hyaloidea anterior*; (3) полоса конденсации периферических отделов стекловидного тела [95].

Передняя пограничная пластинка СТ прилегает к валику *ora serrata* и идет параллельно задней поверхности *orbiculi ciliaris* до переднего отдела цилиарного тела и его отростков, образуя *lig. hyaloideum capsulare*. Между передней пограничной пластинкой и поверхностью плоской части цилиарного тела образуется пространство – продолжение задней камеры, в котором располагается зонулярная связка. Зонулярные волокна циркулярного и косого направления ложатся на краевой отдел передней мембраны, не позволяя ей отслоиться от плоской части цилиарного тела. Эти циркулярные волокна располагаются у вершины цилиарных отростков в зоне, где, по мнению Sallmann (1937), слой стекловидного тела, прилежащий к мембране, образует складки [176].

На участке, где зонулярные волокна удаляются от цилиарных отростков и пересекают перилентальное пространство, передняя витреальная мембрана ложится на их заднюю поверхность. В этом месте связывающие циркулярные волокна исчезают, и передняя мембрана легко отделяется. Достигнув задней поверхности хрусталика, передняя мембрана СТ покрывает его на всем протяжении, повторяя форму *fossa patellaris*. По краю этой ямки задняя поверхность мембраны прочно связана с другой лежащей за ней пластинкой –

складчатой мембраной Фогта (*membrana plicata Vogt*), представляющей собой тонкий дублированный слой конденсированного СТ.

Goldmann (1962) на основании данных об отслойках задней мембраны доказал, что она построена аналогично передней мембране и является самостоятельной обособленной оболочкой [128]. Складчатая мембрана Фогта по данным Mann (1928) и Goldmann (1962), представляет собой свисающую к низу верхнюю стенку клокетова канала [128, 157]. Между передней и задней пограничными пластинками в области экватора, по Busacca (1956), также имеется витреальная мембрана, подкладкой которой служит конденсированный слой стекловидного тела [95].

При микроскопическом исследовании СТ в нем обнаруживаются своеобразные клеточные элементы, весьма обильные – у эмбрионов, и более скудные – у взрослых людей. Без окраски в свежеезуклеированном СТ эти клетки выявляются с трудом, представляя собой очень бледные, почти прозрачные образования, сливающиеся с окружающей их витреальной массой. После обработки СТ хромиевой кислотой или жидкостью Мюллера клетки видны более отчетливо.

Большой вклад в изучение клеток СТ внес Iwanoff (1869), который выделил три типа [186]: (1) круглые с одним или несколькими ядрами, довольно редко разбросанные в периферических витреальных слоях; (2) звездчатые или веретенообразные клетки неправильной формой с длинными протоплазматическими отростками, также обнаруживаемые в корковом слое; (3) пузырьчатые клетки, иногда шарообразные, формой и отростками похожи на клетки второй группы, но содержащие в своей протоплазме светлый пузырь, и встречающиеся в центральном отделе СТ взрослых людей.

Iwanoff также описал много различных переходных форм и установил способность всех клеток стекловидного тела к амебоидному движению. На основании этого он пришел к выводу, что существенного различия между всеми типами клеток нет, и, вероятнее всего, они происходят из одного общего

источника.

Источником этих клеток Iwanoff считал элементы крови, преимущественно лейкоциты, проникающие в стекловидное тело из окружающих оболочек глаза. Позже к такому же выводу пришел и Schwalbe (1874) [186]. Оба исследователя полагали, что лейкоциты, располагаясь в периферических витреальных слоях, изменяют вид и форму, у них образуются протоплазматические отростки. В центре СТ эти клетки подвергаются вакуолизации, превращаясь в пузырьчатые. А.А. Заварзин и С.И. Щелкунов (1954) также считали пузырьчатые клетки третьего типа дегенеративной формой лейкоцитов [22]. Однако, веретенообразные клетки второго типа они относили к соединительнотканным элементам, которые происходили, по их мнению, из мезенхимы, окружающей эмбриональные сосуды СТ. Отметим, что несмотря на разное время проведения исследований, все авторы сходились во мнении, что СТ постоянно содержит то или иное количество клеток. Точное происхождение и функция этих клеток остаются пока неясными.

1.2. Биохимия стекловидного тела

Стекловидное тело характеризуется, прежде всего, чрезвычайно большим содержанием воды, которая составляет 98,875% витреальной массы [54]. Поскольку вода в СТ находится в связанном состоянии, при надрезе пограничной пластинки она не изливается, а медленно истекает каплями. В результате пропускания через фильтр остается только 0,5% фильтруемой массы в виде клейкого пленчатого вещества, который имеет очень сложный состав. В нем обнаружены белки, аминокислоты, мочевины, креатинин, сахар, калий, магний, натрий, фосфаты, хлориды, сульфаты, холестерин и пр.

Белки. Содержание белков в СТ очень невелико. Они составляют всего 0,041% его объема, или 3,6% сухого остатка [186]. В стекловидном теле белков в 100 раз меньше, чем в сыворотке крови [84]. Тем не менее, белки, по-видимому, обуславливают важнейшие специфические особенности СТ.

Качественный состав витреальных белков изучен не полностью. Были выделены муцин, сероальбумин, мукопротеин, остаточный протеин, гиалуроновая кислота, сывороточный альбумин и два глобулина, один из которых гамма глобулин. Также в СТ были обнаружены семь протеинов, из которых пять оказались аналогичными протеинам сыворотки крови и два – протеинам хрусталика [106, 172, 196].

Многие исследователи большое значение придавали муцину (муко- или гликопротеин), который заполняет интрафибриллярные пространства СТ, обуславливая вязущие свойства. Другие отмечали важную роль остаточного протеина [61, 180, 181]. Düke-Elder (1949) отмечал, что благодаря остаточному протеину СТ сохраняет состояние геля [106]. Schimeck (1955) считал, что от осадочного протеина зависит эластичность СТ, а Schepens (1955) предполагал, что осадочный протеин образует все структурные элементы СТ, видимые в обычный и электронный микроскоп [180, 181]. Balazs (1980) на основании фотометрических измерений сделал вывод о преобладании глобулинов перед альбуминами в соотношении 0,45/0,46 [84].

Schreck (1960) кроме альбумина и муцина, наиболее специфическими белками для СТ считал витреин и витрозин. Последний представляет собой клейкое нерастворимое в воде гигроскопическое вещество, из которого состоит нитчатый остов СТ. Витрозин, главный компонент остаточного протеина, является коллагеном или коллагеноподобным веществом (Balazs, 1980) и в различных отделах СТ составляет от 50 до 90% [84]. Однако, от других коллагенов витрозин отличается значительно большим содержанием сахаров (глюкоза, молочный сахар) и другой реакцией на воздействие энзимов [192].

Другие компоненты стекловидного тела представлены гиалуроновой кислотой, содержание которой равно 5-15%, а также неколлагеновыми протеинами. Отмечено, что кортикальные слои переднего отдела СТ содержат больше остаточного протеина, чем его центральная часть [89, 117].

Анализ научных публикаций показывает, что наибольшую часть

протеинов СТ представляют глобулины, альбумины и коллаген или коллагеноподобные вещества. Наряду с ними в СТ, по-видимому, существует еще ряд белков, природа и роль которых нуждается в дальнейшем изучении.

Гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота (ГК) впервые выделена Mayer et Palmer из стекловидного тела бычьих глаз в 1936 году [186]. По своим химическим свойствам она представляет собой мукополисахарид (соединение белка и полисахаридов), родственный другим соединениям подобного типа, которые входят в состав жидких слизистых выделений различных клеток и желез, обуславливая их вязкость, и являются необходимой частью фибриллярных структур соединительнотканых систем [10]. От наличия ГК в этих системах зависит проницаемость тканей, их регенерационные способности, защита от микробов и токсинов. Как установили Х.С. Коштойац (1951) и А.И. Смирнова-Замкова (1955) содержание ГК в тканях регулируется нервной системой [61].

Гиалуроновая кислота представляет собой гликозаминогликан, состоящий из двух чередующихся моносахаридов (N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, соединенных гликозидными связями). Она имеет неразветвленную спиралевидную структуру, низкую молекулярную массу (M_w 1000-10000) и представляет собой высокогидратированный полианион (отрицательно заряженный полимер), сорбирующая способность которого по воде – 2000-3000 см³/г. В СТ человека содержание ГК составляет 0,03-0,10% [83]. Для свободной ГК характерны гигроскопичность, легкая растворимость в воде и способность давать очень вязкие коллоидные растворы.

Долгое время роль гиалуроновой кислоты в СТ оставалась неясной. Mayer (1934) предполагал, что ГК поддерживает напряжение СТ, связывает воду в интерстициальных пространствах и цементирует клетки, что обуславливает состояние геля [159]. Schweer (1956) рассматривал всю жидкость СТ как водный раствор ГК с небольшой долей примесей органических и неорганических веществ [183]. Irvine et al (1955) объясняли упругость,

разжижение и сморщивание СТ степенью связывания воды гиалуроновой кислотой [140].

Современные исследователи предполагают, что ГК вместе с фибриллами остова и растворенным коллагеном участвует в формировании мягкого каркаса СТ, обеспечивая сохранность его гелеобразного состояния, прохождение света, светопреломление, прозрачность, а также реологические и механические свойства стекловидного тела [56]. Также ГК обладает противовоспалительными свойствами, принимает участие в процессах функционирования клеток, стимулирует миграцию эпителиальных клеток, способствующую заживлению ран роговицы [129, 139, 166].

Было доказано, что нарушение синтеза гиалуроновой кислоты и коллагена (например, при сахарном диабете) негативно отражается на функциональном состоянии стекловидного тела [3]. Деструкция СТ, выражающаяся процессом его разжижения, обусловлена изменением активности гиалуронидазы – фермента, который поддерживает постоянство состава стекловидного тела [60, 153, 182].

Неорганические вещества. Качественное и количественное определение неорганических веществ в СТ было проведено Е.Ж. Троном (1927) и Ф.А. Рачевским (1940) [61]. В стекловидном теле быка среди неорганических веществ преобладали натрий и хлор, в меньшем количестве был представлен калий и в очень малых количествах – другие вещества.

Содержание почти всех неорганических веществ в стекловидном теле соответствует их концентрации в камерной влаге, только неорганического фосфора в последней в 2 раза больше. Количество натрия и хлора в СТ приближается к их содержанию в сыворотке крови, а концентрация остальных веществ – почти 2 раза ниже, чем в сыворотке [54].

По химическому составу СТ близко к спинномозговой жидкости и эндолимфе ушного лабиринта [197]. Gloster (1934) обнаружил в СТ кроликов ангидразу угольной кислоты в концентрациях, равных примерно 1/150-1/600

содержания этого фермента в крови [125]. Green, Sawyer et Leopold (1957), изучая замороженное СТ кроликов, нашли в нем бикарбонаты в количестве от 23,9 до 31,3 ммоль на 1 л. Концентрация бикарбонатов, преимущественно бикарбоната натрия, в переднем отделе СТ оказалось на 18% выше, чем в заднем отделе [130].

Из витаминов в СТ постоянно обнаруживается витамин С, его концентрации составляют 8-25 мг% [20].

Коллоидные свойства. Исследования, проведенные ранее, дают основания рассматривать СТ не только как о гелеподобное вещество, но и как коллоид (Архангельский, 1931; Baurmann, 1933; Рачевский, 1939; Düke-Elder, 1940) [4, 5, 54, 88, 105]. Однако, полностью идентифицировать стекловидное тело как коллоид все-таки нельзя.

В коллоидных растворах частицы растворенного вещества (дисперсная фаза) имеют величину от 0,1 мк до 1 ммк и распределяются между частицами растворителя (дисперсная среда). Отличительными свойствами таких растворов является способность давать эффект Тиндаля при боковом освещении, а также низкая диффузия, крайне малое осмотическое давление, удлинённая форма частиц и образование ими электронеутральных комплексов (мицелл), коагуляция и седиментация.

В организмах большинство встречающихся коллоидов относятся к гидрофильной группе (дисперсная среда – вода). Обычно они состоят из крупных молекул с большой склонностью к полимеризации. Молекулы вытянуты в виде нитей или цепочек. При образовании раствора вокруг полярных групп таких молекул прочно удерживаются молекулы воды, которой насыщен весь комплекс. В определенных условиях происходит процесс коацервации – слияния водных оболочек нескольких гидрофильных частиц, что приводит к отделению коллоидов от водной среды и образованию оводненных хлопьев или капель.

Для СТ дисперсной средой является вода, а дисперсной фазой –

растворимые белки. Разнообразные электролиты обеспечивают удержание частиц белка нитевидной формы во взвешенном состоянии. По данным Baurmann et Thiessen (1922) толщина нитей равна 19 мкм и соответствует размерам частиц коллоидных растворов [86]. Нити заряжены и гидратированы, что дает основание рассматривать их как мицеллы. Гидратация частиц выражена очень сильно. Baurmann указывал, что при определенных условиях нитчатая субстанция СТ может связывать в 4 000 раз больше воды, чем ее собственный вес. Величина коллоидоосмотического давления СТ, согласно данным Goedbloed, равна 3,6 мм рт. ст. [126, 186]. Также распространено мнение, что помутнения, которые часто наблюдающиеся в СТ живого глаза, в ряде случаев можно рассматривать как проявление коллоидных свойств – коацервации, коагуляции или седиментации.

Однако, физико-химические особенности СТ соответствуют свойствам гидрогелей, которые вместе со свойствами, присущими любому коллоиду, обладают также эластичностью и способностью к набуханию.

Изучая свойства свежего стекловидного тела Baurmann (1934) сначала измерял его объем, затем помещал в растворы кислот, щелочей или нейтральных солей различной концентрации и через определенные промежутки времени повторно измерял объем [88]. Ни в одном из растворителей объем СТ не увеличивался, а наоборот, уменьшался, в той или иной степени. При повторении опытов с высушенной нитчатой субстанцией СТ отмечалось ее набухание до 50% исходного объема, то есть объема до высушивания. На основании этого Baurmann пришел к выводу, что СТ представляет собой гидрогель, который при физиологическом pH находится в состоянии максимального набухания. Нити гидрогеля состоят из цепей молекул, обладают электрическим зарядом и гидратированы. Изменение pH среды нарушает равновесие между гидратацией и зарядом, в связи с чем гидрогель теряет воду, а нити приобретают зернистый вид.

Исследования Goedbloed (1934) подтвердили отсутствие набухания СТ в

физиологической среде [126]. Однако, он установил, что объем СТ может увеличиваться, если его помещать на длительное время в часто сменяемую дистиллированную воду, в раствор со следами нейтральных солей или в раствор алкоголя до 60%. По механизму это набухание существенно отличается от набухания обычных гидрогелей, объем которых увеличивается при набухании за счет увеличения заряда и повышения гидратации, а в СТ происходит только усиление заряда мицелл. Также, по данным Goedbloed, отличие нативного стекловидного тела от гидрогелей заключалось в том, что после искусственного сжатия объем СТ не восстанавливается до первоначального, что могло свидетельствовать об отсутствии эластичности. Автор сделал вывод, что в физиологических условиях само СТ не имеет свойств геля, но свойствами гидрогеля обладают нити СТ: они эластичны и при сжатии, и при растяжении, дают кривые набухания, характерные для обычных гелей и представляют собой самостоятельный гель, который содержится в СТ независимо от его жидкости. По мнению Goedbloed нити – это не первичные коллоидные частицы, а мицеллярный агрегат, в интерстициальных пространствах которого заключена дисперсная среда [126].

Гипотеза Goedbloed, признававшего коллоидную природу нитчатых структур СТ, но отрицавшего гелеобразный характер самого СТ в целом, не получила поддержки. Наибольшим признанием пользовались выводы Baurmann. Позже стала популярна теория Studnicka (1933) и Lauber et al. (1936), которые считали стекловидное тело своеобразной структурой ткани [186]. Ряд авторов считали стекловидное тело структурной, но малодифференцированной соединительной тканью [128, 183].

В настоящее время продолжают исследования коллоидных свойств стекловидного тела. Ответ на вопрос, обладает ли СТ свойствами и качествами коллоида или гидрогеля имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, так как не только приблизил бы офтальмологов к пониманию природы СТ, но и помог бы в изучении его патологий, их

диагностики и лечения, а также в разработке идеальных искусственных заменителей СТ.

1.3. Основные методы хирургического лечения и заменители стекловидного тела

Методы хирургического лечения. Первая трансплантация человеческого стекловидного тела была произведена Weber в 1874 году [43]. Но только после публикаций научных трудов Von Graefe (1863) и Deutschmann (1913), которые были первыми клиницистами, выступающими за активное хирургическое вмешательство при лечении ОС, было начато системное изучение способов хирургического лечения патологий СТ и ОС, а также поиск возможных заменителей СТ.

Deutschmann (1933) отмечал, что при введении в полость глаза больного гетерогенного СТ во всех случаях возникала бурная воспалительная реакция, заканчивающаяся иногда абсцессом стекловидного тела пациента. С.Е. Стукалов (1958) при опытах на кроликах по аутогемо- и гетеротрансплантации СТ отдавал предпочтение аутоотрансплантации [63], в то время как Gartner et Priestley (1947) не отмечали существенной разницы в исходах этих трансплантаций [122]. Более поздние исследования Г.Г. Бордюговой (1973) показали, что гетеротрансплантация чаще сопровождается помутнениями СТ [9]. Было отмечено, что общее количество осложненных исходов при применении гетеротрансплантации значительно больше, чем при гомотрансплантации. В настоящее время трансплантация гетерогенного СТ не применяется.

Elschnig (1911) для лечения помутнений СТ предложил отсасывать часть мутного СТ с последующим замещением его 0,85% раствором хлористого натрия. Komoto (1919) усовершенствовал метод, производя одномоментное отсасывание и замещение СТ физиологическим раствором с помощью системы игл, в одну из которых насасывалось мутное СТ, а через другую вводился

заменитель [186]. Позднее процедуру отсасывания и замещения проводили сразу по несколько раз, как бы «прополаскивая» СТ. Однако, несмотря на большую популярность метода, идея замещения СТ имела большое число противников.

Одним из последовательных противников замещения СТ был Rosenstein, который считал, что нативное СТ не обладает бактерицидными свойствами, а при его частичном удалении глазное яблоко восполняется жидкостью, содержащей бактерицидные вещества, положительно влияющие на рассасывание мутного СТ. Основываясь на этом тезисе Rosenstein (1922) для оперативного лечения гемофтальма предложил метод отсасывания стекловидного тела без последующего введения замещающих растворов. В течение долгого времени метод Rosenstein имел многочисленных последователей. Однако, более поздние экспериментальные и клинические исследования доказали антифизиологическую сущность этого метода, который приводил к тяжелым осложнениям [98]. В настоящее время метод Rosenstein не применяется.

Совершенствование медицинской техники и методов изучения СТ позволили офтальмологам больше узнать о его составе и функциях, что способствовало дальнейшему развитию трансплантаций стекловидного тела и расширению диапазона их применения. Этому способствовали публикации научных исследований Cutler (1946-1947), после которых трансплантации стекловидного тела стали повсеместно применяться при помутнениях и кровоизлияниях СТ [102, 171], а позже и при лечении отслойки сетчатки [9, 34, 67]. В 1958 году В.А. Панева применила трансплантацию СТ при хирургической обработке прободных ранений глаза, осложненных обильной потерей содержимого, с положительным итогом лечения – 50%. Т.И. Брошевский (1977) первым из офтальмологов применил трансплантацию трупного стекловидного тела для устранения коллапса глаза, возникшего в результате обильной потери нативного СТ при сквозной кератопластике.

Оперированные глаза удалось спасти [63].

Многие авторы основной проблемой лечения ОС называли возникновение рецидивов в послеоперационном периоде, которые наблюдаются до 50% от числа успешно прооперированных пациентов [16, 43, 46, 73, 91, 95, 116, 120, 131, 133, 87, 151, 154, 156, 168]. Рецидивы ОС, как правило, развиваются вследствие недостаточной адаптации заменителя СТ, фиксации сетчатки в зоне разрыва, и прогрессирования ПВР.

Для предупреждения осложнений в послеоперационный период на протяжении последних лет совершенствовалась техника витреальных операций [91, 156], внедрялись новые оптические и осветительные системы, обеспечивающие хороший обзор глазного дна [105], разрабатывались новые способы механической фиксации края разрыва [111, 116]. Также были продолжены исследования и испытания новых тампонирующих веществ и заменителей СТ с улучшенными характеристиками, например, таких как, жидкие перфторорганические соединения (ПФОС) [36], силиконовое масло (СМ) [101], гидрогели [100].

Заменители стекловидного тела. В разное время, для решения актуальных задач офтальмохирургии использовали в качестве заменителей СТ различные вещества. По мере получения все более точных данных о строении и функциях стекловидного тела, возрастали требования к свойствам и качеству применяемых препаратов. Все используемые когда-либо заменители стекловидного тела условно можно разделить на три группы: (1) простые или временные заменители СТ; (2) тампонирующие вещества, используемые при ОС; (3) интравитреальные заменители СТ или ИСТ. Анализ научных источников показал, что почти все они имеют те или иные недостатки и далеки от характеристик нативного СТ.

Временные заменители стекловидного тела. Первоначально в качестве заменителя стекловидного тела пробовали использовать разнообразные жидкости. Первым из офтальмологов, заменивших СТ на физиологический

раствор в ходе операции катаракты, был Кнарр (1869). После распространения усовершенствованных методов хирургического замещения СТ, предложенных Elschmig (1911-1912), эту операцию стали использовать для лечения помутнений стекловидного тела [186]. Так Zavalia (1948), основываясь на данных своих экспериментов по замещению нативного СТ, дал положительную оценку физиологическому раствору хлористого натрия [195]. С.Е. Стукалов (1958) описывал замещение физиологическим раствором выпавшего СТ при операции субтотальной кератопластики [63]. Однако, получив неудовлетворительные результаты своих экспериментов, он высказал мнение о небезопасности и малоэффективности использования физиологического раствора.

По данным Widder (1960) 90% физиологического раствора рассасывается через 24 часа после введения его в СТ [200]. Таким образом, ряд авторов пришли к выводу, что ввиду очень низкой вязкости и быстрой эвакуации физиологического раствора из полости глаза, его применение лишь незначительно устраняет осложнения, связанные с потерей СТ [9, 63]. Также были отмечены обратное истечение физиологического раствора, что приводило к неполному восстановлению тургора глазного яблока на операционном столе, и выраженная длительная гипотония в послеоперационном периоде, которая у большинства больных нередко переходила в атрофию глазного яблока.

В качестве заменителя СТ пробовали использовать субретинальную и спинномозговую жидкости, как взятые у самого пациента, так и донорские. Birch-Hirschfeld (1904) предложил применять субретинальную жидкость в качестве тампонирующего вещества при ОС. Он отмечал высокие качества препарата, но при этом успех тампонирования субретинальной жидкостью был отмечен лишь в одном случае из трех, и поэтому данный метод не получил широкого распространения. Позднее Hegner (1929) сообщил об успешном применении спинномозговой жидкости в качестве заменителя СТ [186]. При введении в СТ спинномозговая жидкость хорошо переносится глазом и по

своему химическому составу идентична камерной влаге. Проведенные Scuderi (1954) эксперименты также продемонстрировали ее преимущества перед физиологическим раствором хлористого натрия [184].

Опираясь на результаты исследований биохимических изменений СТ при введении спинномозговой жидкости Г.Г. Бордюгова (1973) отмечала, что ее низкая вязкость и трудности, связанные с ее получением и дальнейшим хранением, ограничивают использование спинномозговой жидкости в клинике [9]. На неудобства использования этого вещества также указывал П.И. Лебехов (1974), который считал невозможным замещение СТ собственной спинномозговой жидкости пациента при оперативных вмешательствах из-за сложности выполнения процедуры забора жидкости [38].

Некоторое время при лечении гемофтальма использовали свежее СТ, взятое из энуклеированных глаз доноров [102, 103, 109, 113, 188, 189]. Однако, быстрые постмортальные изменения СТ затрудняли эту процедуру. В 1949 году Fritz сообщил о способе консервации на холоде трупного человеческого СТ и последующего успешного применения в витреоретинальных операциях [171]. В отечественной офтальмологии консервированное СТ успешно применяли при лечении гемофтальма [17, 29], а позднее при ОС [17]. Позже метод консервирования СТ был усовершенствован французскими учеными Raufique et Moreau (1953), которые пытались свести к минимуму антигенную активность СТ и при этом сохранить все его ценные свойства. Предложенный ими метод консервации получил название – лиофилизация. Быстрозамороженное и медленно высушенное в вакууме лиофилизированное СТ выглядело как белая хлопьевидная масса и сохраняло свои свойства до 4 лет при хранении в ампулах. Перед использованием лиофилизированное СТ подвергалось регидратации в дистиллированной воде, в результате получалась прозрачная жидкость с вязкостью и микроскопической структурой нормального СТ [144].

Использование гомологического лиофилизированного СТ имело неплохие результаты [144]. Однако, Г.Г. Бордюгова (1973) отмечала резкое

снижение вязкости лиофилизированного СТ и изменения биохимических показателей СТ реципиента [9]. Проведенные позже клинические испытания лиофилизированного СТ при ОС и помутнениях нативного СТ показали, что наряду с положительными качествами регидратированного заменителя (хорошую переносимость, физиологичность, возможность длительного хранения), есть и недостатки (низкая вязкость и недостаточная прозрачность). Сравнительный анализ различных заменителей СТ не выявил явных преимуществ лиофилизированного СТ перед консервированным и свежим СТ [9]. Из-за малочисленности клинических наблюдений и трудностей получения трупных глаз с последующей лиофилизацией, этот метод не получил широкого распространения.

Отметим, что мнения о целесообразности применения свежего или консервированного СТ разделились. Н.Г. Гольфельд (1964) указывал на явное преимущество свежего СТ перед консервированным [17]. Однако последующие работы доказали, что консервированное СТ ничем не уступает свежему и вполне пригодно для интравитреального введения [57].

Для лечения отслойки сетчатки Ohm (1911) предложил вводить в полость глаза стерильный воздух [186]. И хотя, в подавляющем большинстве случаев, результаты таких операций были неудовлетворительными, идея использования стерильного воздуха имела большой успех. Позже в этих же целях некоторые авторы предлагали введение в СТ инертных газов [173].

Стремясь, сократить большое число послеоперационных осложнений при замене СТ или лечении ОС, офтальмохирурги хотели получить вещество, близкое по своим свойствам и характеристикам к нативному СТ. Так появилась гипотеза использовать гиалуроновую кислоту (ГК). Экспериментальные исследования [57, 200] и клинические наблюдения [98, 137] показали эффективность применения ГК в сравнении с используемыми в тот момент заменителями СТ (воздух, физиологический раствор и трупное СТ). Balazs E.A. et al. (1972) отмечали, что ГК обладает достаточной прозрачностью, имеет

довольно высокую вязкость и высокую физиологичность, и не оказывает аллергических реакций и токсического воздействия на ткани глаза при повторном введении [83].

В 1960 году в нашей стране группой разработчиков был синтезирован отечественный препарат ГК – луронит [28]. Для замещения СТ использовали 0,2% раствор луронита, который благодаря высокой вязкости хорошо удерживался в полости глаза и не вызывал осложнений. Было отмечено, что несмотря на присутствие в луроните белков, он, на тот момент, являлся наиболее физиологическим из всех гетерогенных заменителей [9]. Его пребывание глазу в течении 3-4 недель не вызывало аллергических и токсических реакций, и не изменяло биохимических показателей СТ. Луронит показал высокую эффективность при лечении гемофтальма, ОС и посттравматической субатрофии глаза, а также при замещении СТ [9]. Однако, малочисленность сведений о его применении при тяжелых травмах глаз, не позволила сделать окончательных выводов. В настоящее время промышленное производство луронита прекращено.

В 1970 году была опубликована работа о новом заменителе стекловидного тела – «искусственной камерной влаги», которая представляла собой сбалансированный раствор солей с максимальным количеством ионных компонентов, идентичных составу влаги передней камеры глаза. Авторы отмечали благоприятное воздействие искусственной влаги на ткани глаза. Позже появились сведения об использовании этого препарата в качестве заменителя СТ при реконструктивных вмешательствах [35]. Проведенные эксперименты показали ее преимущества перед раствором Рингера, который применялся ранее в подобных случаях и часто вызывал десцеметит и асептический иридоциклит.

Тампонирующие вещества. Основными функциями нативного СТ являются как поддержание формы и тонуса глазного яблока, так и обеспечение постоянного контакта сетчатки с сосудистой оболочкой. Поэтому при

патологии СТ и особенно при лечении ОС необходимо применять препараты с хорошими тампонирующими свойствами, обеспечивающими устойчивую фиксацию сетчатки в зоне разрыва.

Cibis et al. (1962) для тампонады при ОС предложили использовать полиметилсилоксан (жидкий силикон или силиконовое масло (СМ)). Результаты исследований свидетельствовали о хорошей переносимости силикона тканями глаза пациентов, его ареактивности, высокой вязкости и прозрачности [101]. Тампонада СМ значительно повысила эффективность лечения ОС, хотя и не всегда проходила с успехом. Дальнейшее наблюдения выявили, что имплантация СМ может вызвать при длительном использовании ряд осложнений в виде помутнений роговицы и хрусталика, а также дистрофические изменения сетчатки и появление вторичной глаукомы [112]. Также наблюдалось развитие увеита, осложненной катаракты и помутнения СТ [27, 68]. Применение СМ на афакичных глазах часто вызывало выход силиконового пузыря в переднюю камеру с последующим развитием вторичной глаукомы. Контакт силикона с поверхностью роговицы и цилиарного тела часто был причиной буллезного кератита и циклита. Поэтому Watzke (1967) даже называл применение силикона опасной и спекулятивной процедурой [198]. По данным Lucke et Laqua (1990) и Binder (1998) при лечении ОС, осложнённых высокой степенью ПВР, примерно в 20% случаев требуется повторная операция из-за рецидива ОС [91, 156]. На заключительном этапе от 70 до 80% пациентов имеют хороший прогноз. Однако, исследователи отмечают, что в оставшихся 20-30% случаев шансы на сохранение зрительных функций остаются низкими.

Отметим, что несмотря на длительность использования СМ в офтальмохирургии, в настоящее время все еще дискутируются вопросы о тактике ведения пациентов при созревании катаракты во время силиконовой тампонады, а также по срокам и показаниям для ее завершения [21, 26, 79, 85, 96, 152]. Кроме того, из-за подверженности эмульгированию СМ не является

постоянным тампонирующим веществом, в котором нуждаются сложные пациенты при длительных сроках тампонады [26]. В любом случае СМ необходимо удалять из полости глаза, что требует проведения дополнительного оперативного вмешательства. Также исследования последних лет показали, что при лечении осложненных форм ОС с использованием разрезов калибром 20 G, технологии применения СМ имеют существенные ограничения из-за его вязкости 5000-5700 сСт [80, 108, 120, 143].

Как было отмечено выше, еще в начале XX века были эксперименты по использованию стерильного воздуха или инертных газов в качестве корригирующей манипуляции в ходе хирургического лечения ОС [153, 186]. В настоящее время газовая тампонада широко применяется в витреоретинальной хирургии для лечения ОС, эпиретинального фиброза, макулярного разрыва и пр. Для этого используют различные газо-воздушные смеси [42]. Газо-воздушная эндотампонада выполняется традиционным методом замены жидкости на газ, при этом время эффективной тампонады для некоторых газовых смесей может составлять до 65 дней [50].

Жидкие перфторорганические соединения (ПФОС) начали применять в офтальмохирургии с 1982 года (Haidt et al.) [133]. Ранее полимеры использовали в качестве дополнительного интраоперационного инструмента, а потом стали применять и для тампонады витреальной полости в послеоперационном периоде [16, 45, 54, 58, 64, 66, 71, 73, 78, 84, 89, 91]. Позже в 1989 году Nabih et al. в качестве тампонирующего вещества представили новое жидкое ПФОС с улучшенными характеристиками – перфторпергидрофенантрен «Витреон», который был химически инертен и не оказывал токсического действия на оболочки глаз приматов до 5,5 месяцев [92, 164]. В 1994 году С.Н. Фёдоров и Я.И. Глинчук с соавт. (НИИ ИЭОС, ГУ «Микрохирургия глаза») представили жидкое ПФОС перфторполиэфир ДК-164 – «Витреопресс» [66], который также был химически инертен и не вызывал токсические проявления при длительном использовании (сроком до одного

месяца) [58].

Экспериментально было доказано, что краткосрочное пребывание некоторых видов ПФОС в витреальной полости не вызывало необратимых изменений в тканях глаза [20, 36, 73, 92, 99]. Однако, в этих исследованиях нет данных об их применении для послеоперационной тампонады, при которой лечение ОС являлось бы наиболее эффективным. Также были отмечены явные недостатки ПФОС при проведении ретинотомии: затруднения, связанные со сложностью удаления суб- и интратретиальной жидкости, и возникновение морфологических изменений сетчатки различной степени при попадании ПФОС во внутриглазные структуры и/или в субретиальное пространство глаза [62, 194]. Применение ПФОС в качестве постоянного заменителя стекловидного тела не представляется возможным из-за их токсичности.

Эксперименты с использованием новых полимеров с другими составами чаще сообщали об их непригодности для интравитреальных операций. Так, для замещения СТ невозможно использовать поливинилпирролидон [9], декстран и метилцеллюлоза и другие аллопластические вещества. Малоэффективным оказалось применение гемацеля или полигелина [9, 169]. Относительно успешно прошли экспериментальные испытания полиакриламида [163]. Отметим, что на наш взгляд сообщения об использовании жидких полимеров в качестве интравитреальных имплантатов следует расценивать как дань увлечению аллопластикой.

В качестве тампонирующего вещества также использовались различные составы гидрогелей. К настоящему времени были изучены следующие типы гидрогелей [82, 100, 104, 114]: (1) натуральные (гиалуроновая кислота, альгинаты, хондроитин сульфат, декстраны, желатин); (2) полусинтетические (производные целлюлозы); (3) синтетические (на основе полиэтиленоксида, полиакриламида, полиакриламида гликолата, поливинилового спирта, полигидроксиэтилакрилата, полиглицерилметакрилата, поли-N-винилпирролидона и некоторых других компонентов). Все перечисленные

составы гидрогелей отличались высоким влагосодержанием, прозрачностью, имели необходимые высокоэластические свойства, не обладали токсическим воздействием и могли вводиться через канюли. Были отмечены их удовлетворительные тампонирующие свойства.

Однако, исследования показали, что гидрогели этих составов через 2-4 недели подвергались деградации и вакуолизации из-за фагоцитоза и послеоперационных воспалительных процессов, что, в свою очередь, было связано с их недостаточной биосовместимостью или биологической/химической устойчивостью [82, 100, 104, 114]. Кроме этого, было отмечено, что при использовании канюлей малого диаметра (18-20 G) гидрогели часто подвергались фрагментации, которая приводила к необратимой деструкции (деградации), изменению структуры гидрогеля и потере начальных физико-химических и физико-механических свойств препарата [100].

Важно, что несмотря на существенные недостатки изученных составов гидрогелей, именно они по своим основным свойствам наиболее приближены к параметрам нативного СТ. Сегодня продолжаются исследования новых составов гидрогелей с улучшенными физико-химическими свойствами.

Интравитреальные заменители стекловидного тела (ИСТ). Исследования, направленные на поиск наиболее подходящего материала для создания полноценного искусственного стекловидного тела (ИСТ) ведутся в разных направлениях. Например, в настоящее время разрабатывается методика выращивания СТ в лабораторных условиях. Культивированы гиалоциты, которые способны продуцировать ГК и другие компоненты СТ [167]. Однако, эти эксперименты чрезвычайно дороги и в данный момент находятся на стадии разработки.

В нашей стране с 2001 года группой химиков под руководством А.Р. Коригодского проводились целенаправленные работы по созданию заменителя СТ на основе гидрогеля. Так был разработан препарат на основе

сильносшитого гидрогеля, который представлял собой сополимер N-винилпирролидона и акриламида [59]. Этот сополимерный гель сочетал в себе эластичность (относительное удлинение при разрыве составляло 400-500%) и упругие свойства (высокий модуль упругости). Препарат был оптически прозрачен, биологически инертен, не вызывал воспалительную реакцию тканей глаза даже при попадании в него значительных количеств крови, хорошо тампонировал сетчатку, не изменял объем и не резорбировался в течение долгого времени [37]. Эксперименты, проведенные на кроликах, подтвердили эффективность этого гидрогеля. Спустя год наблюдений зрение животных полностью сохранялось, ИСТ оставалось неизменным и прозрачным.

Разработчиками нового ИСТ была также предложена технология замены нативного СТ. Вначале, из гидрогеля формировались прозрачные упругие шарообразные формы диаметром 23-25 мм, которые вводились в глазную полость через специальный инжектор, имеющий внутренний диаметр выходного отверстия 3,5 мм. После введения препарат восстанавливал изначальную шарообразную форму. Однако, несмотря на хорошие результаты исследований, эти работы были остановлены на стадии клинических испытаний, в первую очередь, из-за инвазивности процесса имплантации (большого размера отверстия для ввода ИСТ).

Последние несколько лет в отечественной компании «ХайБиТек» проводились интенсивные работы по созданию нового ИСТ на основе неупругих гидрогелей, не сохраняющих изначальную форму и после введения принимающих форму витреальной полости. Так, был разработан новый гидрогелевый заменитель СТ, который представляет собой слабосшитый гидрогель на основе сополимера N-винилпирролидона и акриловых сомономеров, полученный из мономеров в процессе радикальной полимеризации.

По основным своим характеристикам и консистенции этот препарат на основе слабосшитого гидрогеля близок к нативному СТ. Он биологически

инертен, стабилен в водных биологических средах, не вызывает и не поддерживает воспалительные процессы, не проникает под сетчатку, не вызывает изменения в тканях, непосредственно контактирующих с материалом (включая сетчатку глаза и цилиарное тело), проницаем для внутриглазной жидкости и пригоден для длительного использования. Одной из характеристик нового гидрогеля является его способность к самоструктурированию при введении в витреальную полость. Благодаря своим тиксотропным свойствам он легко вводится и извлекается из полости глаза с помощью канюли 21 G.

Таким образом, по своим свойствам новое гидрогелевое ИСТ максимально приближено к нативному СТ и, на сегодняшний день, не имеет отечественных и зарубежных аналогов.

Несомненно, для подтверждения эффективности и безопасности использования нового ИСТ на основе слабосшитого гидрогеля в офтальмохирургии, сегодня необходимо проведение экспериментальных исследований нового препарата, апробация методик проведения витрэктомии с его использованием и выявление возможных побочных эффектов.

Анализ изученных научных источников показал, что стекловидное тело имеет сложное и многофункциональное строение. Несмотря на достаточно хорошую изученность нативного стекловидного тела все еще остаются дискуссионные темы и открытые вопросы относительно его эмбриогенеза, строения и физико-химических функций. Внутриглазные процессы, за которые отвечает нативное СТ, жизненно важны для сохранения зрения. Поэтому даже сегодня невероятно сложно подобрать аналог, отвечающий всем параметрам нативного СТ либо максимально приближен к нему. В связи с этим значительное количество вопросов, касающихся свойств и характеристик искусственных заменителей стекловидного тела, которые напрямую влияют на эффективность лечения отслойки сетчатки и предупреждение рецидивов ее возникновения, остаются по-прежнему актуальными и требуют дальнейшего изучения.

Уверены, что попытки создания идеального ИСТ будут продолжены. Однако, уже сегодня в распоряжении практикующих офтальмохирургов есть не только необходимые методики для выявления заболеваний и патологий СТ, но и доступны качественные материалы для их оперативного лечения, позволяющие значительно повысить эффективность хирургического лечения ОС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Основные критерии искусственного заменителя стекловидного тела

Как было указано выше, одной из основных проблем витреоретинопатии является возникновение рецидивов ОС в послеоперационном периоде, которые развиваются вследствие недостаточной адаптации и фиксации сетчатки в зоне разрыва, и прогрессирования ПВР [91, 156]. От параметров искусственного заменителя СТ и/или используемого тампонирующего вещества во многом зависит положительный исход большинства оперативных вмешательств в витреальной полости.

В условиях возрастающего объема интравитреальных вмешательств в плановых или экстренных случаях офтальмохирургия испытывает недостаток в качественных заменителях и имплантатах, идеально заменяющих СТ. Все используемые ранее для этих целей препараты имели те или иные недостатки. Поэтому, на наш взгляд, будущее офтальмохирургии за новыми искусственными заменителями, которые по своим функциям и характеристикам максимально близки к нативному СТ.

Стекловидное тела глаза человека состоит на 99% из воды, имеет показатель преломления 1,334. В его состав входят неразветвленные фибриллы коллагена II типа и гиалуроновая кислота, образующие взаимопроникающую полимерную сетку. ГК нативного СТ представляет собой гликозаминогликан, состоящий из двух чередующихся моносахаридов (N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, соединенных гликозидными связями). Она имеет неразветвленную спиралевидную структуру, низкую молекулярную массу (M_w 1000-10000) и представляет собой высокогидратированный полианион

(отрицательно заряженный полимер), сорбирующая способность которого по воде – 2000-3000 см³/г. В стекловидном теле человека содержание ГК составляет 0,03-0,10% [83].

На основе некоторых исследований последних лет (Kleinberg et al., 2011; Donati et al., 2014 и др.) [82, 104, 145], для определения четких критериев оценки результатов данного эксперимента и проверки эффективности применения изучаемого нового гидрогелевого заменителя СТ нами были сформулированы основные характеристики ИСТ, близкие к идеалу:

1. Показатель преломления, плотность и вязкоэластичные свойства должны быть аналогичны характеристикам нативного СТ.
2. Оптическая прозрачность, без возникновения помутнений после проведения операции.
3. Отсутствие токсических, аллергических и иммунных реакций.
4. Биосовместимость.
5. Биологическая и химическая стабильность (устойчивость).
6. Гидрофильность при нерастворимости в воде.
7. Возможность поддерживать ВГД в физиологическом диапазоне.
8. Способность выполнять каркасную функцию.
9. ИСТ не должно препятствовать перемещению ионов и электролитов и поддерживать концентрацию наиболее важных веществ (кислорода, молочной и аскорбиновой кислоты).
10. Возможность введения через канюлю небольшого диаметра (не более 21 G).
11. Текучесть и удобство при манипуляциях во время операции.
12. Устойчивость при стерилизации.
13. Стабильность при хранении.

Можно констатировать, что данные характеристики наиболее близки к показателям гидрогелей, разрабатываемых в последнее время для

интравитреальных вмешательств (Chirila et al., 1998; Foster, 2008; Azad et al., 2012; Donati et al., 2014) [82, 100, 104, 114]. И хотя описанные в данных работах гидрогели не обладали достаточной биосовместимостью и в течении месяца начинали деградировать из-за фагоцитоза и послеоперационных воспалительных процессов, именно эти полимеры по своим свойствам в наибольшей степени обладают большинством параметров, необходимых для имитации физико-химического поведения нативного СТ и его биологических функций. На наш взгляд, для создания полноценного ИСТ или заменителя СТ наиболее перспективными материалами являются гидрогели – полимеры, обычно сшитые, содержащие в своей структуре значительное количество сорбированной воды.

Поэтому, в качестве объекта данного экспериментального исследования было выбрано новое ИСТ на основе гидрогеля, разработанное отечественной компанией и, на сегодняшний день, не имеющее аналогов ни в отечественной, ни в мировой хирургической практике офтальмологов.

2.2. Методология экспериментального исследования

Экспериментальное исследование нового гидрогелевого ИСТ и его тампонирующих свойств при лечении смоделированной хирургическим способом ОС у лабораторных животных строилось на последовательном применении стандартных методов научного познания, по принципу сравнительного анализа. Использовался комплексный, аналитический подход к оценке эффективности нового препарата, основанный на результатах клинических, морфологических и функциональных исследований.

Согласно поставленным целям и задачам эксперимент был разделен на два этапа. На первом этапе проводилось исследование токсикологических свойств нового ИСТ на ткани глаза лабораторных животных при частичной замене нативного СТ животного. На втором – изучались тампонирующие свойства нового ИСТ на основе гидрогеля в сравнении с СМ на

смоделированной хирургическим способом ОС глаза у кроликов.

Экспериментальное исследование и хирургическое вмешательство с использованием тест-систем проведены согласно требованиям утвержденного протокола исследования и стандартным операционным процедурам (СОП), в соответствии с:

- Правилами лабораторной практики в РФ (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н);
- Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Москва, 2010);
- Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. Washington, D.C. 1996

Для формирования тест-систем основным критерием при отборе кроликов были показатели их физического здоровья, возраста, веса и состояние глаз. В экспериментальные группы были отобраны животные без признаков отклонений от внешнего вида, случайным образом.

Всего для эксперимента отобрали 37 кроликов. Хирургические операции проводились на обоих глазах каждого кролика. Исследование токсикологических свойств нового ИСТ на основе гидрогеля на первом этапе проведено на 25 кроликах. Для второго этапа – изучения тампонирующих свойств нового ИСТ в сравнении с СМ на смоделированной ОС глаз было дополнительно отобрано еще 12 кроликов. Всего в ходе экспериментального исследования было прооперировано и изучено всего 74 глаза (50 глаз – на первом этапе и 24 глаза – на втором). Отобранные для эксперимента животные полностью соответствовали необходимым критериям.

До начала исследования животные содержались 14 дней для адаптации. Во время этого периода контролировались любые признаки отклонения в состоянии здоровья. Перед формированием групп проводился подробный клинический осмотр. Животные с обнаруженными в ходе осмотра

отклонениями в экспериментальные группы не включались.

Перед оперативным вмешательством каждому кролику был проведен офтальмологический осмотр. Объем СТ каждого кролика определялся в зависимости от диаметра роговицы кролика по методу П.И. Лебехова (1974). Все показатели фиксировались в таблицах.

Для проведения операции кролика погружали в состояние медикаментозного сна и фиксировали веревкой в стерильной хирургической пленке. Кролика располагали на операционном столе, на боку, спиной к хирургу с отведением ушей назад для лучшего доступа к глазу животного. Есть мнение, что такая поза кролика способствует предохранению от некоторых осложнений, таких как гемофтальм на этапе склеротомии из-за структурных особенностей глаза кролика. Эти методы безопасны для исследователя и не доставляет дискомфорта животному. После этого в глаз кролика проводились инстилляциии антибиотиком и анестетика. Далее проводили необходимую хирургическую операцию: для первого этапа – операцию по замещению СТ, для второго этапа – моделирование ОС и последующее введение тампонирующих средств (нового ИСТ на основе гидрогеля или силиконового масла).

В послеоперационный период оценивали результаты офтальмологических обследований глаз кроликов и показатели их ВГД в динамике. При возникновении гипертензии глазное давление корректировалось медикаментозно при помощи гипотензивных капель. Также контролировались параметры общего здоровья каждого кролика, активность, сон, аппетит и пр. Велось наблюдение за повседневным поведением животных, чтобы в дальнейшем получить представление о возможном состоянии/изменении/утрате их зрительных функций после проведения витреоретинальных операций. Все полученные данные были проанализированы и представлены в виде таблиц и графиков.

Экспериментальное исследование было проведено в динамике –

фиксируют показатели до выполнения хирургического вмешательства и после операции до завершения срока наблюдения. Все манипуляции в ходе экспериментов проводились с соблюдением стерильности и проходили одинаково для всех этапов по общепринятой методике [49, 52].

Работа с экспериментальными животными проводилась в соответствии с приказом Министерства здравоохранения № 755 от 12.08.77 и положениями Хельсинской декларации. Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Измерения, проведенные в ходе эксперимента, осуществлялись современными высокотехнологичными приборами. Измерение вертикального диаметра роговицы кроликов проводилось с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2 (Ziemer Ophthalmic Systems AG 6.0.2, Швейцария). Контроль внутриглазного давления прооперированных глаз осуществлялся при помощи контактного тонометра Tonovet (Icare, Финляндия). Офтальмологический осмотр осуществлялся при помощи коаксиального офтальмоскопа Prestige Coaxial-Plus (WelchAllyn, США). Гистологические препараты готовили на «Ультратоме-IV» (LKB, Швеция) и исследовали на световом микроскопе Leica DM-2500 (Leica Microsystems AG, Германия).

Базой проведения эксперимента была испытательная лаборатория медицинских изделий ФГБУ Федерального Научно-Клинического Центра Физико-Химической Медицины ФМБА (зам. руководителя – к.м.н. А.К. Мартынов). Гистологическое исследование полученного в ходе эксперимента материала было выполнено в лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии (руководитель – к.м.н. А.А. Федоров) ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

2.3. Общая характеристика материалов

Новое ИСТ на основе гидрогеля. Исследуемое искусственное

стекловидное тело (гидрогелевый заменитель СТ) – это слабосшитый гидрогель на основе сополимера N-винилпирролидона и акриловых сомономеров, полученный из мономеров в процессе радикальной полимеризации. По своим основным характеристикам и консистенции он близок к нативному стекловидному телу и представляет собой прозрачный бесцветный или слегка желтоватый гель, имеющий равновесное влагосодержание 93,5-94,2 мас. %, плотность 1,055-1,060 г/см³, коэффициент преломления 1,345-1,350, пропускание света 93-95%.

Новый гидрогелевый заменитель СТ биологически инертен, стабилен в водных биологических средах, не вызывает и не поддерживает воспалительные процессы, не проникает под сетчатку, не вызывает изменения в тканях, непосредственно контактирующих с материалом, включая сетчатку глаза и цилиарное тело. Он не мигрирует в переднюю камеру глаза при длительном использовании. Благодаря своим тиксотропным свойствам новый препарат устойчив к сдвиговым нагрузкам: под нагрузкой (при введении) его вязкость значительно уменьшается, а затем восстанавливается в витреальной полости из-за процессов самоструктурирования полимера. Для его введения может быть использована канюля 21 G, что позволяет минимизировать операционную травму глаза. Также в случае необходимости препарат может легко извлекаться из полости глаза и заменяться с помощью канюли того же размера.

В данном исследовании были использованы два типа препаратов нового ИСТ на основе слабосшитого гидрогеля, отличающихся соотношением сомономеров. Для первого типа сополимеров звенья сомономеров различной природы регулярно чередуются при соотношении N-винилпирролидона и акриловых сомономеров составляет 90:10 мас.%, для второго типа сополимеров соотношение составляет – 80:20 мас. % (далее в таблицах обозначенные как 1А-2А-3А и 103, соответственно).

Силиконовое масло. На втором этапе эксперимента было проведено сравнение тампонирующих свойств нового ИСТ и СМ, которое сегодня

достаточно широко применяется в витреальной хирургии при ОС.

Тампонада СМ достаточно эффективна при лечении ОС, и по данным различных авторов, в зависимости от степени тяжести ПВР и давности заболевания, составляет от 37 до 95% [33, 46, 70]. Однако, при сложных отслойках сетчатки с высокой степенью ПВР примерно в 50% случаев требуется повторная операция из-за возникновения рецидива отслойки [91, 97, 156, 203]. Основной причиной рецидивов являются пролиферативные изменения витреальной полости, формирующие динамическое тракционное воздействие с разблокированием старых разрывов после эписклерального пломбирования, либо образования новых разрывов. В ряде случаев развивается индуцированный астигматизм, протрузии пломб [69, 124].

В зависимости от локализации разрыва для тампонады необходимо подбирать препарат различной степени вязкости и удельного веса в [43]. СМ с удельным весом $0,97 \text{ г/см}^3$ и менее – эффективно в случае локализации рецидива ОС в средних и верхних сегментах глазного яблока. В нижнем сегменте необходимо применение препарата с удельным весом $1,02 \text{ г/см}^3$ и более. Проводились эксперименты по использованию нескольких силиконовых масел с различным удельным весом для тампонады одной витреальной полости [72, 205], или одновременного сочетания тампонады СМ и ПФОС [41, 123, 199]. Однако, некоторые авторы все же считают, что при осложненных формах ОС применение СМ в любом случае затруднительно из-за его вязкости [80, 108, 120, 143].

Одним из важных свойств СМ является то, что оно может оставаться в витреальной полости дольше, чем все остальные известные заменители СТ. Однако, срок силиконовой тампонады ограничен, поскольку рано или поздно масло вызывает различные интраокулярные осложнения (катаракта, эмульгирование масла, глаукома и др.), которые приводят к снижению зрительных функций [26]. До сих пор среди офтальмохирургов существуют различные мнения о сроках и показаниях для ревизии витреальной полости во

время силиконовой тампонады при возникновении рецидива ОС, применяются разные тактики ведения пациентов при созревании катаракты и определения сроков завершения силиконовой тампонады. По мнению большинства практикующих хирургов, срок нахождения препарата в витреальной полости не должен превышать трех месяцев, в противном случае значительно возрастает риск развития осложнений [90, 94, 97, 107, 142].

Несмотря на продолжающиеся дискуссии об использовании силиконового масла многие офтальмологи считают его наиболее подходящим для лечения ОС отмечая, что на заключительном этапе при тампонаде СМ от 70 до 80% пациентов имеют хороший прогноз [91, 156], но в оставшихся 20-30% случаев шансы на сохранение зрительных функций остаются низкими.

В данном эксперименте для сравнения тампонирующих свойств нового ИСТ использовалось силиконовое масло Sil-1000-S[®] (D.O.R.C. Dutch Ophthalmic Research Center (International, Нидерланды).

Препарат D.O.R.C. Sil-1000-S[®] это высокоочищенное силиконовое масло, которое рекомендуется использовать в качестве как короткой, так и более долгосрочной тампонады сетчатки заднего сегмента глазного яблока. По данным производителя Sil-1000-S[®] обладает следующими физическими свойствами: его вязкость – 1 000-1 500 мПа; индекс рефракции – 1,40; удельный вес (при 250°C) – 0,97 г/см³; коэффициент поверхностного натяжения – 21 mN/m на границе с воздухом; коэффициент поверхностного натяжения вне границы разделов – 40 mN/m на границе с водой.

Основными показаниями к применению СМ Sil-1000-S[®] являются случаи пролиферативной витреоретинопатии (ПВР); ОС в следствии травмы; обширные разрывы; тракционная ОС вследствие диабетической ретинопатии; цитомегаловирусный (ЦМВ) ринит; ретинопатия недоношенных.

Лабораторные животные. В эксперименте в качестве тест-системы использовали половозрелых, физически здоровых кроликов линии «серая

шиншилла», примерно равных по весу. Как показывает практика, оптимальным весом кролика для проведения подобного эксперимента считается вес от 2,5 до 3,5 килограммов, что может гарантировать одинаковый объем СТ животного (в рамках статистической погрешности). Для контроля объема стекловидного тела кролика и определения необходимого количества ИСТ был применен метод зависимости объема СТ от диаметра роговицы кролика, разработанный П.И. Лебеховым.

Выбор вида кроликов основан на том, что животные линии «серая шиншилла» наиболее часто используется для экспериментальных исследований [204, 206] и обладают относительно крупным размером глаз, близким к размеру глаз человека [136], что дает возможность введения препарата в объеме, приближенном к тому, который планируется использовать в клинической практике.

Для первого этапа эксперимента по исследованию токсикологических свойств нового ИСТ на основе гидрогеля было отобрано 25 кроликов. Для второго этапа по изучению тампонирующих свойств нового ИСТ в сравнении с СМ на смоделированной хирургическим способом ОС глаз дополнительно было отобрано еще 12 кроликов. Всего в эксперименте было задействовано 37 кроликов. Исследование проводилось на обоих глазах каждого животного. Всего было прооперировано 74 глаза.

Все отобранные животные полностью соответствовали заданным критериям эксперимента. Перед формированием групп проводился подробный клинический и офтальмологический осмотр. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы не включались. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер (в соответствии с номером группы и порядковым номером). На каждой клетке укрепляли этикетку соответствующей группы. Кролики содержались по одному в клетках, укомплектованных поильниками и кормушками. Правила содержания и ухода полностью соответствовали «Санитарным правилам по содержанию

экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденным МЗ СССР 06.07.73 г. и приказа МЗ СССР № 755 от 12.08.77. Все процедуры по рутинному уходу за животными выполнялись в соответствии с СОП лаборатории. Кормление всех лабораторных животных проводилось согласно «Санитарным правилам по содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденным МЗ СССР 06.07.73 г. и приказа МЗ СССР № 755 от 12.08.77.

2.4. Методика определения объема стекловидного тела глаз кроликов

По данным разных авторов объем СТ кроликов составляет от 1,5 до 2,3 мл: А.В. Ходин (1875) определял объем в 1,6-2,0 мл; З.М. Скрипниченко (1958) и С.Е. Стукалова (1960) отмечали диапазон 1,3-2,2 мл; Widder (1960) – 1,5-2,3 мл [51, 63, 177, 200]. В связи с этим в данном экспериментальном исследовании для определения объема СТ кроликов использовался метод на зависимости объема от диаметра роговицы кролика, предложенный П.И. Лебеховым (1974) [38].

В 1965 году М.Д. Гзгзян предположил, что такие колебания данных объема стекловидного тела кроликов зависят от общего веса животного [13]. Он подбирал для опытов кроликов одного веса (1,8-2,0 кг) и установил, что средний объем СТ у этих животных равен 1,6-1,7 мл.

Позже в своем исследовании П.И. Лебехов (1974) производил измерения вертикального диаметра роговицы на глазах живых кроликов. После энуклеации глаза разрезали по экватору, передний отрезок удаляли, а СТ целиком выдавливали в мерный стаканчик. Анализируя полученные данные, он выделил четыре размера вертикального диаметра роговицы – 15,0 мм, 15,5 мм, 16,0 мм, 16,5 мм. Каждому из них соответствовал определенный объем СТ, причем прослеживалась строгая зависимость объема СТ от вертикального диаметра роговицы: чем больше диаметр роговицы, тем больше объем СТ.

Данные его измерений представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Объем стекловидного тела кролика в зависимости от диаметра роговицы

	Диаметр роговицы, мм	Объем СТ, мл
1.	15,0	1,45 ± 0,03
2.	15,5	1,58 ± 0,01
3.	16,0	1,73 ± 0,02
4.	16,5	1,82 ± 0,01

Измерение вертикального диаметра роговицы кроликов проводилось с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2 (Ziemer Ophthalmic Systems AG 6.0.2, Швейцария), которая является современным высокоточным не инвазивным анализатором переднего сегмента глаза и сочетает в себе две технологии: кольца Пласидо и две шаймпфлюг-камеры (Рисунок 2).



Рисунок 2. Внешний вид шаймпфлюг-камеры Galilei G2.

Шаймпфлюг-камера Galilei G2 позволяет делать трехмерный анализ структур переднего отдела глаза и получать различные биометрические параметры, в том числе диаметр роговицы по вертикали и горизонтали от лимба до лимба, а также проводить пахиметрию роговицы, кератометрию

передней и задней поверхностей роговицы с созданием топографических карт, определять глубину передней камеры, плотность роговицы и пр. [47].

Для проведения исследования роговицы с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2 каждого кролика заворачивали в стерильную пленку и помещали боком перед камерой (Рисунок 3). Показатели фиксировали, а затем определяли объем СТ кролика.



Рисунок 3. Исследование роговицы глаза кролика с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2.

2.5. Методика проведения экспериментального замещения стекловидного тела

Перед началом опыта по экспериментальному замещению стекловидного тела кролику внутримышечно проводилась премедикация раствором дифенгидрамина (10 мг, 0,2 мл) и преднизолоном (5 мг, 0,3 мл). Через 15 минут внутримышечно вводился раствор тилетамина гидрохлорида (250 мг) и золазепам гидрохлорида (250 мг, 0,5 мл).

Кролика помещали в стерильную хирургическую пеленку, фиксировали веревкой и располагали на боку на операционном столе. Это метод позволяет фиксировать быстро, надежно и безопасно для исследователя, а также не доставляет физического и психического дискомфорта животному, которое к моменту фиксации уже находилось в состоянии медикаментозного сна.

В конъюнктивальную полость проводилась инстилляцией антибиотиком. Для этих целей использовался раствор тобрамицина (3 мг). После трехкратной инстилляцией анестетика в конъюнктивальный мешок вводился обратной стороной общехирургический пинцет для выведения глазного яблока из-под век. Во всех случаях в качестве анестетика использовался проксиметакаина гидрохлорид (5 мг). Это процедура безопасна для животного и абсолютно безболезненна, так как кролики даже без наркоза на процедуру не реагируют.

В верхненаружном отделе в 2 мм от лимба через конъюнктиву прошивалась склера и накладывался предварительный узловый шов 8-0, концы которого не завязывались. С помощью шприца и надетой на него иглы 21 G косо входили в полость глаза по направлению к зрительному нерву на глубину 2 мм (Рисунок 4).

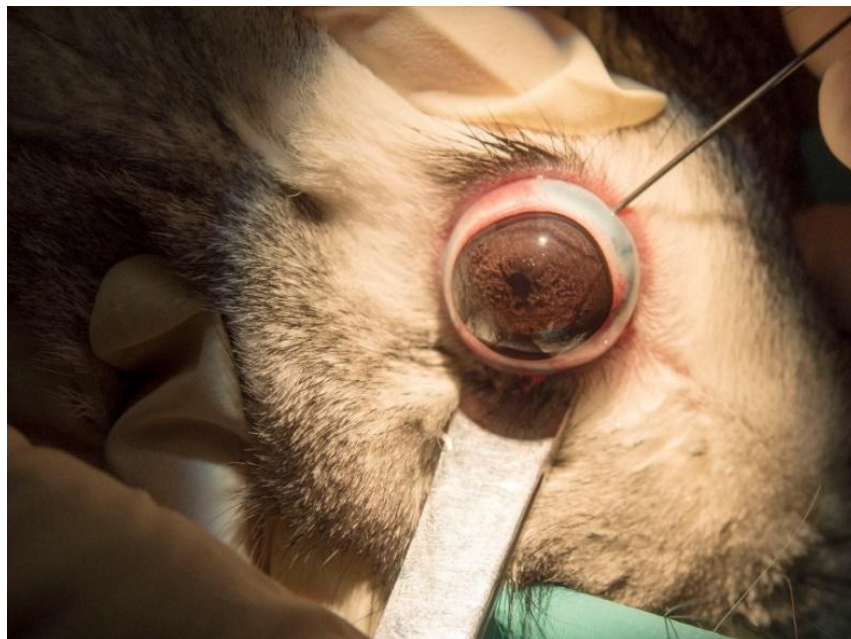


Рисунок 4. Введение иглы 21G для аспирации стекловидного тела.

Через рану осторожно отсасывали примерно 3/4 объема стекловидного тела животного в соответствии с расчетами, сделанными ранее. Далее через не извлечённую иглу, после отсасывания СТ, другим шприцом, с набранным заменителем, медленно вводили новый гидрогелевый заменитель СТ до получения легкой гипертензии глазного яблока (Рисунок 5).



***Рисунок 5.** Введение нового ИСТ на основе гидрогеля через иглу 21 G после смены шприца.*

Одновременно с извлечением иглы из полости глаза, ассистент затягивал склеральный шов. В глаз инсталлировали раствор тобрамицина (3 мг). Все манипуляции в опытах проводили с соблюдением стерильности.

Стоит отметить, глаз кролика отличается от глаза человека и имеет ряд особенностей, что влияет на методику проведения витреальных операций. У кроликов более выпуклая форма роговицы, поэтому передняя камера более глубокая, в 3 мм от лимба находится плоская часть цилиарного тела, хрусталик имеет большие размеры, в то время как витреальная полость – меньше по объему. Из-за такого строения глаза склеротомию у кролика необходимо проводить только в верхнем квадранте глаза, так как во время проведения манипуляций с иглой можно повредить в нижнем секторе аркады центральной

вены или артерии сетчатки, что приводит к образованию тотального гемофтальма.

На первом этапе эксперимента после удаления нативного СТ лабораторным кроликам в витреальную полость глаза вводился новый ИСТ на основе гидрогеля. На втором этапе эксперимента после удаления нативного СТ была смоделирована ОС и после этого в витреальную полость глаза кролика вводился исследуемый новый ИСТ или СМ.

2.6. Методика создания модели экспериментальной отслойки сетчатки

Условия подготовки кроликов ко второму этапу эксперимента, анестезия, стерильность и условия проведения оперативного вмешательства оставались такими же, как на первом, и подробно описаны выше. Кролика погружали в состояние медикаментозного сна и фиксировали веревкой в стерильной хирургической пленке в удобной для хирурга позе. Далее проводилась инстилляционная конъюнктивальная полость глаза раствора тобрамицина и трехкратная инстилляционная полость раствора проксиметакаина гидрохлорида.

Моделирование ОС было проведено следующим образом: по меридиану 6 часов в 5 мм от лимба отсепарывалась конъюнктив и формировался склеральный лоскут треугольной формы. С помощью иглы 27 G в субретинальное пространство вводился физиологический раствор (0,9% NaCl) под визуальным контролем. Склеральный лоскут ушивался. Лишняя внутриглазная жидкость выводилась через заранее сформированный парацентез роговицы. Далее под контролем микроскопа и контактной линзы с помощью иглы 21 G был сформирован разрыв уже отслоенной сетчатки.

Введение тампонирующих веществ осуществлялось по принципу, описанному выше, с той разницей, что силиконовое масло D.O.R.C. Sil-1000-S[®] вводилось с помощью специальной короткой канюли, что значительно

облегчало его имплантацию. Отметим, что моделирование ОС и введение тампонирующих средств на этом этапе проводилось в одну хирургическую сессию.

Послеоперационный контроль внутриглазного давления осуществлялся при помощи контактного тонометра Tonovet (Icare, Финляндия), с использованием методики мгновенного удара маленького сменного наконечника по центру роговицы (Рисунок 6).



Рисунок 6. Внешний вид контактного тонометра Tonovet.

Метод мгновенного удара, реализованная в контактном тонометре Tonovet, делает возможным быстрое и точное измерение ВГД без введения обезболивающих средств, которые влияют на результаты измерений. Благодаря использованию одноразового наконечника нет риска занесения инфекции. Все манипуляции в опытах проводили с соблюдением стерильности.

2.7. Методика гистологических исследований глаз кроликов

Гистологическое исследование удаленных в ходе хирургического вмешательства биоптатов проводили методом полутонких срезов. Для этого образцы ткани размерами 2.0×2.0 мм² фиксировали сначала в холодном 2,5% растворе глутаральдегида в течение 2-8 часов. После промывания в фосфатном буфере образцы дофиксировали в 1% растворе осмиевой кислоты в течение одного часа. Далее обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, ацетоне

и заливали в смесь эпоксидных смол эпон-аралдит.

Поперечные полутонкие срезы толщиной 0,5-1,5 мкм готовили на «Ультратоме-IV» (LKB, Швеция), окрашивая метиленовым синим и фуксином (полихромное окрашивание).

Полученные таким образом гистологические препараты исследовали на световом микроскопе Leica DM-2500 (Leica Microsystems AG, Германия). Фоторегистрацию осуществляли на цифровую фотокамеру Leica DFC 320 при разных увеличениях с последующим морфометрическим анализом изображений с помощью программного обеспечения ImageScope Color (Leica Biosystems, Германия). Было исследовано 74 образца, то есть все глаза, прооперированные в ходе эксперимента.

Гистологическое исследование проводилось в лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии (руководитель – к.м.н. А.А. Федоров) ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

2.8. Методика регистрации результатов экспериментальных исследований и критерии оценки проведенных хирургических операций

Регистрация результатов экспериментальных исследований проходила по стандартной схеме наблюдений при проведении витреальных операций. Перед хирургическим вмешательством каждому кролику проводилось общее клиническое и офтальмологическое обследование, которое служило подтверждением здоровья кролика и его глаз.

Первая послеоперационная проверка проводилась через сутки, и включала в себя визуальную оценки состояния прооперированных глаз и контроль ВГД. В ходе этой проверки в первую очередь оценивалось состояние прооперированных глаз кролика с помощью щелевой лампы и офтальмоскопа. Послеоперационный контроль внутриглазного давления осуществлялся с помощью тонометра Tonovet (Рисунок 7).



Рисунок 7. Послеоперационный контроль внутриглазного давления тонометром Tonovet.

Далее показатели клинических наблюдений фиксировались через день до окончания срока наблюдения. При этом ежедневно фиксировались показатели общего физического состояния животных: проверяли температуру тела, вес, активность, аппетит и пр. После проведения всех витреальных операций ежедневно осуществлялось наблюдение за повседневным поведением животных с фиксацией любых отклонений в их поведении и ориентации в пространстве для получения данных о возможном состоянии/изменении/утрате их зрительных функций после замещения части СТ. Все данные заносились в таблицы для последующего анализа и статистической обработки результатов.

Контрольная офтальмологическая проверка проводилась через неделю после начала эксперимента, что, согласно общей клинической практике, является оптимальным сроком для фиксации воспалительных явлений, если они возникают, а также для прогноза о течении послеоперационного периода. Контрольная проверка заключалась в полном офтальмологическом

исследовании прооперированного глаза животного: оценка сохранности формы и тонуса глазного яблока животного, проверка состояния глаз на наличие воспалительных явлений и раздражений (отечность век, светобоязнь, характер и выраженность инъекции), исследование состояний роговицы и радужной оболочки, влаги передней камеры, зрачка, хрусталика, СТ и сетчатой оболочки, измерение текущих значений ВГД.

Послеоперационное состояние глаз кроликов оценивалось по параметрам стандартного визуального осмотра, результатам офтальмологических обследований (биомикроскопия переднего отрезка глаза и офтальмоскопия) и показателей ВГД. Основные параметры при послеоперационном визуальном осмотре:

- наличие, характер и сроки прекращения конъюнктивальных выделений;
- наличие явлений раздражения (отечность век, светобоязнь, характер и выраженность инъекции);
- сохранность формы и тонуса глазного яблока.

При офтальмологическом осмотре с помощью щелевой лампы и офтальмоскопа оценивались состояния роговицы и радужной оболочки, влаги передней камеры, зрачка, хрусталика, СТ и сетчатой оболочки. Контроль ВГД осуществлялся с помощью тонометра.

Оценка эффективности проведенных экспериментов была осуществлена по следующим критериям на протяжении всего срока наблюдений:

- Критерии оценки эффективности для первого этапа: нормализация показателей ВГД в пределах 10-15 мм рт. ст., отсутствие любых воспалительных процессов в глазах, общее физическое состояние лабораторных животных.
- Критерии оценки эффективности для второго этапа: нормализация показателей ВГД в пределах 10-15 мм рт. ст., отсутствие послеоперационных осложнений, отсутствие распространения

локальной отслойки сетчатки, анатомическое прилегание сетчатки в зоне отслойки при тампонаде, стабильность тампонирующего вещества.

Учет результатов и общую статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2010.

При обработке полученных результатов был использован метод описательной статистики (расчет средних значений, стандартных отклонений, стандартных ошибок средних и доверительных интервалов), а значимость различий между показателями оценивали с помощью непараметрических методов статистики [14].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БИОСОВМЕСТИМОСТИ НОВОГО ИСТ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЯ

3.1. Результаты первого этапа. Токсикологические свойства нового гидрогелиевого заменителя стекловидного тела

Для первого этапа было отобрано 25 кроликов, которым после удаления части нативного СТ в глаза вводился новый ИСТ. В ходе эксперимента оценивалось взаимодействие препарата с тканями глаза кролика, а также его влияние на общую физиологию животного. Операции проводились на обоих глазах каждого кролика. Всего было исследовано 50 глаз. Сроки наблюдения составили от 1 недели до 12 месяцев.

Первый этап экспериментального исследования проводился согласно методологии, описанной выше. Кролика вводили с состоянием медикаментозного сна, располагали на операционном столе, шприцом с иглой 21 G осторожно отсасывали примерно 3/4 объема нативного СТ, и не вынимая иглы осторожно вводили заменитель СТ до получения легкой гипертензии глазного яблока. Стоит отметить, что такой способ проведения хирургических вмешательств в витреальную полость позволяет минимизировать операционную травму глаза, сокращая количество хирургических этапов до одного, таким образом сокращаются сроки послеоперационной реабилитации.

На протяжении всего срока наблюдения фиксировались параметры офтальмологических осмотров (визуальный осмотр, контроль ВГД, биомикроскопия и офтальмоскопия) и проводился ежедневный учет физиологического состояния животного.

Первая послеоперационная проверка, проведенная через сутки после витрэктомии, показала изменение общих физических параметров кролика

(температура, давление, сердцебиение и пр.). Такая реакция является характерной реакцией животного на проведение хирургического вмешательства. Достаточно быстро физические показатели вернулись к норме.

Показатели офтальмологических осмотров. Офтальмологический осмотр показал, что через день после введения нового ИСТ на основе гидрогеля глаза кролика спокойны, без признаков инфекции, рефлекс глазного дна – розовый (Рисунок 8).



***Рисунок 8.** Глаз кролика на первые сутки после введения нового ИСТ на основе гидрогеля.*

Далее офтальмологические проверки состояния глаз, обязательный контроль ВГД и фиксация всех текущих результатов проходили регулярно по схеме, описанной выше. На первом этапе эксперимента при офтальмологических проверках было зафиксировано: сохранность формы и тонуса глазного яблока кроликов, ряд случаев воспалительных явлений (катаракта и отек роговицы) и раздражений (отечность век) и несколько случаев гипертонии. В таблице 2 приведены средние показатели (в пределах статистической погрешности) офтальмологических исследований (кроме показателей ВГД) для каждого кролика за весь период первого этапа.

Таблица 2. Средние показатели контрольных измерений глаз кроликов на первом этапе при офтальмологическом осмотре

Кроли к	Биомикроскопия переднего отрезка глаза		Офтальмоскопия	
	OD	OS	OD	OS
62	Норма	Катаракта	Норма	За флером
63	Норма	Катаракта	Норма	За флером
57	Норма	Катаракта	Норма	За флером
58	Норма	Катаракта	Норма	За флером
66	Норма	Катаракта	Норма	За флером
13	Норма	Норма	Норма	Норма
14	Норма	Норма	Норма	Норма
15	Норма	Катаракта	Норма	За флером
16	Норма	Катаракта	Норма	За флером
17	Норма	Норма	Норма	Норма
18	Отек роговицы	Отек роговицы	За флером	За флером
20	Норма	Катаракта	Норма	За флером
21	Норма	Норма	Норма	Норма
22	Норма	Норма	Норма	Норма
38	Норма	Норма	Норма	Норма
39	Норма	Норма	Норма	Норма

44	Норма	Отек роговицы	Норма	За флером
46	Норма	Норма	Норма	Норма
72	Норма	Норма	Норма	Норма
73	Норма	Норма	Норма	Норма
74	Норма	Норма	Норма	Норма
75	Норма	Норма	Норма	Норма
76	Норма	Норма	Норма	Норма
77	Норма	Норма	Норма	Норма
78	Норма	Норма	Норма	Норма

***Примечание.** В таблице обозначены: «Норма» – показатели офтальмологического осмотра соответствующую общепринятой норме. «Отек роговицы», «Катаракта» – виды осложнений. «За флером» – отсутствие показателей офтальмоскопии.*

При проведении биомикроскопии переднего отрезка глаза животных было выявлено, что большинство глаз (78% от общего числа) с новым ИСТ на основе гидрогеля соответствуют «норме», при которой глаз спокоен, роговица прозрачная, радужка структурна, зрачок правильной формы, реакция на свет сохранена, хрусталик прозрачный, рефлекс глазного дна розовый. Осложнения были выявлены в 11 случаях: 3 глаза – отек роговицы (6%), 8 глаз – катаракта (16%).

Офтальмоскопия также показала, что состояние большинства прооперированных глаз кроликов (78%) соответствует норме: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сосуды нормального калибра, полнокровны, макулярная область без патологии. Исследовать глазное дно не удалось в 11

случаях (22% от общего числа), что может говорить о проходящих в глазу воспалительных процессах (в таблице отмечены «за флером»).

Результаты офтальмологических исследований глаз кроликов на первом этапе эксперимента показали, что несмотря на небольшой процент осложнений, у большинства глаз кроликов все параметры были в пределах нормы: зрительная функция была сохранена (кролики свободно ориентировались в клетке), глаза спокойны, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, рефлекс глазного дна розовый, оболочки прилежат. При этом показатели их физического здоровья (температура тела, активность, аппетит и пр.) также полностью соответствовали норме. Все это может свидетельствовать, что новый гидрогелевый заменитель СТ не оказывал системного или местного токсического действия на ткани глаза животных, не влиял на их физическое состояние, и полностью сохранял прозрачность на протяжении всего времени наблюдений.

Морфологическое исследование. Первое морфологическое исследование энуклеированных глазных яблок кроликов в разрезе, было проведено через неделю после витрэктомии. Такой срок обусловлен необходимостью определить на раннем этапе степень воздействия нового ИСТ на основе гидрогеля на ткани глаза животного.

Исследование, проведенное в непосредственной близости от места введения препарата, показало, что новое ИСТ на основе гидрогеля полностью прозрачно и через него можно различить небольшую округлую зону гиперпигментации (Рисунок 9).

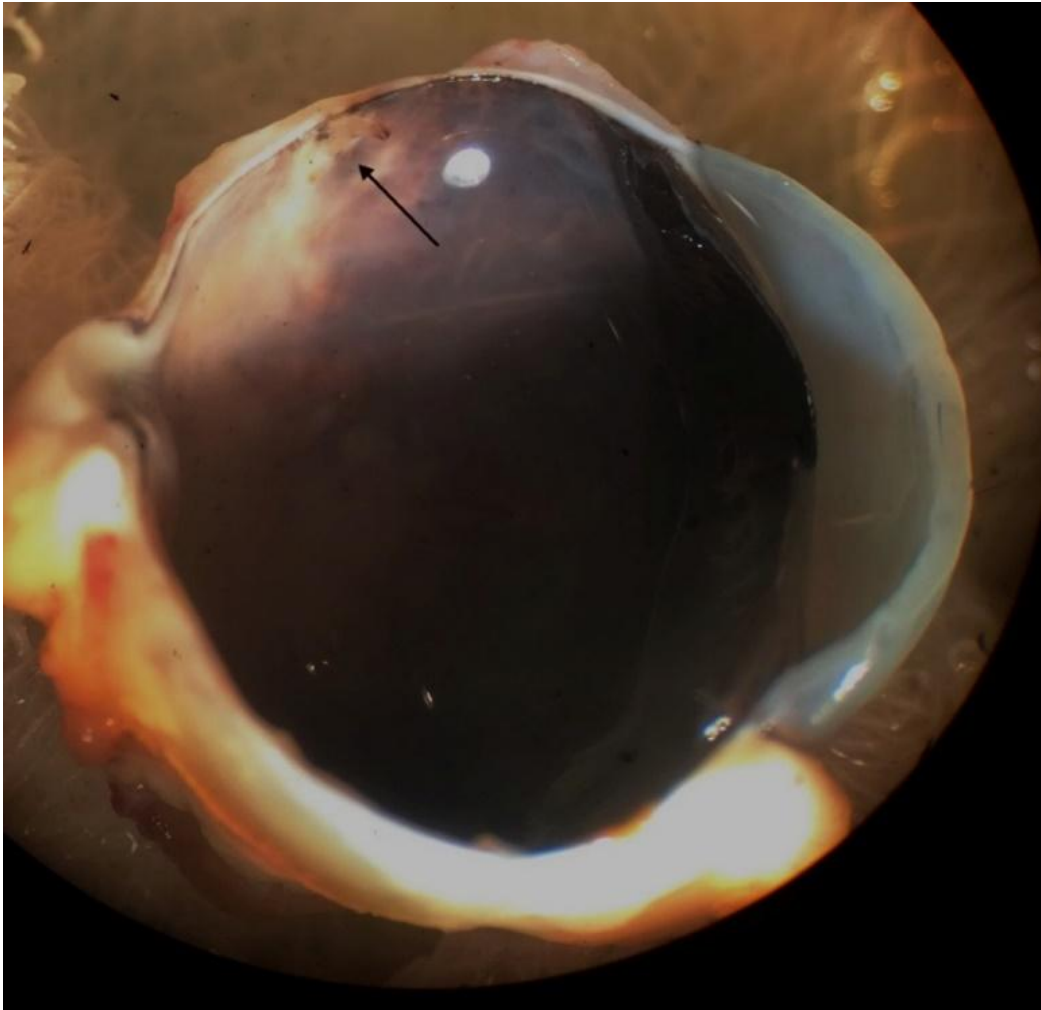


Рисунок 9. Срез глазного яблока в области транссклеральной инъекции (на рисунке обозначена стрелкой), проведенной при замещении стекловидного тела новым гидрогелевым препаратом.

Также было отмечено, что подлежащая склера локально истончена, а сосудистая оболочка, наоборот, утолщена. По периферии пигментированного участка сетчатая оболочка образует циркулярный полупрозрачный валик с отдельными вкраплениями темно-бурого пигмента. Остальная сетчатка прилежит к увеальной оболочке, сохраняя свою прозрачность. Все внутренние структуры глаза сохранены, в стекловидной, задней и передней камерах отсутствуют какие-либо преципитаты, геморрагии, шварты, синехии. Признаков воспаления нет.

Это может служить доказательством биосовместимости нового ИСТ на основе гидрогеля с тканями глаза и эффективности способа замены СТ, при

котором, вовремя витреальной операции, совершатся единственный хирургический разрез. Можно утверждать, что примененный в данном эксперименте способ, значительно сокращает время послеоперационного периода и последующей реабилитации пациента.

Показатели ВГД. Одним из важных критериев при исследованиях токсикологических свойств являются послеоперационные показатели внутриглазного давления. По мнению большинства офтальмологов, стойкое и значительное повышение ВГД, рефрактерное к применению местных гипотензивных средств, наряду с некоторыми другими послеоперационными осложнениями (прогрессирующее ухудшение состояния поля зрения или диска зрительного нерва при офтальмотонусе в зоне верхней границы нормы; отрицательная динамика НРТ-показателей; и пр.) является показателем «недостаточной эффективности терапии» [141, 160].

В ходе эксперимента измерения ВГД проводились регулярно, согласно методике наблюдений, описанной выше. В таблице 3 приведены средние показатели ВГД (в пределах статистической погрешности) для каждого кролика за весь период первого этапа.

Таблица 3. Средние показатели ВГД за весь период наблюдения и послеоперационные осложнения на первом этапе

Кролик	Срок наблюдения	OD			OS		
		Тип препарата	ВГД, мм рт. ст.	Осложнения	Тип препарата	ВГД, мм рт. ст.	Осложнения
62	1 нед.	1А	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	Кат.
63		1А	10-15 мм рт.ст.	Зрел./кат.	103	10-15 мм рт.ст.	Зрел./кат.

57	2 нед.	1А	10-15 мм рт.ст.	--	1А	10-15 мм рт.ст.	Кат.
58		1А	10-15 мм рт.ст.	--	1А	10-15 мм рт.ст.	Лок./кат.
66		1А	10-15 мм рт.ст.	Кат.	1А	10-15 мм рт.ст.	Кат.
13	1 мес.	2А	10-15 мм рт.ст.	--	2А	10-15 мм рт.ст.	--
14		2А	10-15 мм рт.ст.	--	2А	10-15 мм рт.ст.	--
15		2А	10-15 мм рт.ст.	--	2А	10-15 мм рт.ст.	3.кап./кат.
16	3 мес.	2А	10-15 мм рт.ст.	--	2А	10-15 мм рт.ст.	3.кап/кат.
17		2А	10-15 мм рт.ст.	--	2А	10-15 мм рт.ст.	--
18		2А	> 25 мм рт.ст.	--	2А	> 25 мм рт.ст.	--
20		103	10-15 мм рт.ст.	--	3А	10-15 мм рт.ст.	3.кап./кат.
21		103	10-15 мм рт.ст.	--	3А	10-15 мм	--
22	6 мес.	3А	10-15 мм рт.ст.	--	3А	10-15 мм рт.ст.	--
38		3А	10-15 мм рт.ст.	--	3А	10-15 мм рт.ст.	--
39		3А	10-15 мм рт.ст.	--	3А	10-15 мм рт.ст.	--
44	9 мес.	103	10-15 мм рт.ст.	--	103	> 25 мм рт.ст.	--
46		103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--

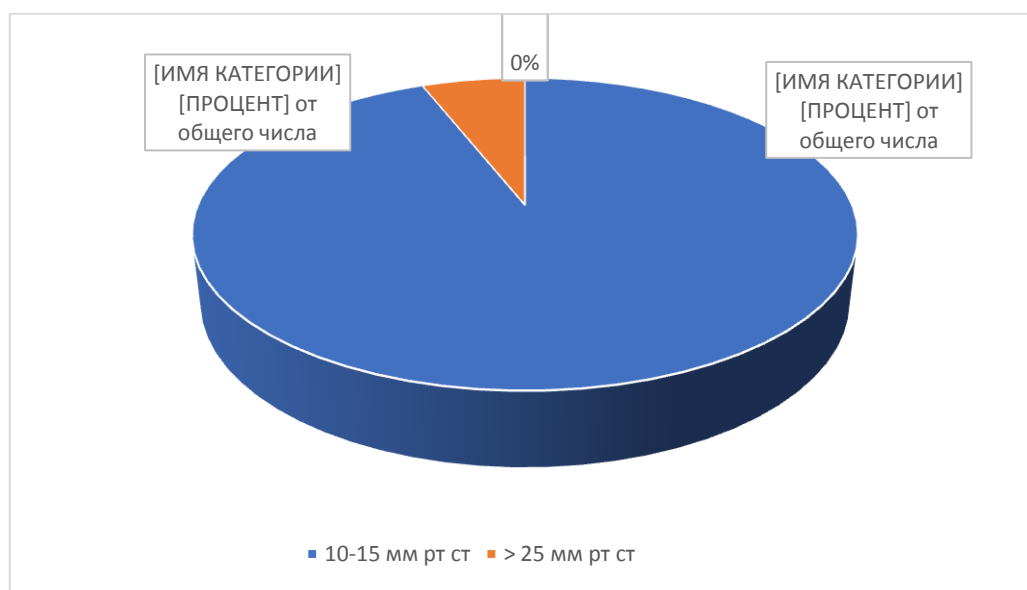
72		103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--
73		103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--
74		103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--
75		103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--
76	12 мес.	103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--
77		103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--
78		103	10-15 мм рт.ст.	--	103	10-15 мм рт.ст.	--

Примечание. Для обозначения типа осложнения в таблице использованы следующие сокращения: Кат. – катаракта; Зрел./кат. – зрелая катаракта; Лок./кат. – локальная катаракта; З.кап./кат. – заднекапсулярная катаракта.

Как видно из таблицы 3 на протяжении всего наблюдения было отмечено всего два случая появления гипертензии (в таблице обозначено «> 25 мм рт.ст.»): в одном случае гипертензия была замечена на обоих глазах, в другом – только на одном глазу. Повышение внутриглазного давления корректировалось медикаментозно при помощи закапывания гипотензивных капель (тимолол 0,5%, по 1 капле 3 раза в день). Учитывая единичные появления гипертензии (6% от общего числа), можно предположить, что в этих случаях повышение ВГД, скорее всего связано с введением большего объема нового ИСТ на основе гидрогеля.

Соотношение параметров ВГД в норме и случаев гипертензии на первом этапе наглядно показаны на графике 1.

График 1. Соотношение параметров ВГД в норме и случаев гипертензии на первом этапе



Примечание. На графике синим цветом обозначено количество случаев нормального ВГД (10-15 мм рт.ст.). Всего – 94% от общего числа. Оранжевым цветом обозначены случаи гипертензии (> 25 мм рт.ст.). Всего – 6% от общего числа.

В некоторых случаях наблюдалось развитие катаракты (20% от общего числа). При этом стоит отметить, что эксперимент проходил на обоих глазах каждого кролика, развитие катаракты на оба глаза наблюдалось только в двух случаях (4% от общего числа). В остальном различные виды катаракты (зрелая катаракта, локальная, заднекапсулярная катаракта) были отмечены только на одном глазу. По нашему мнению, это может свидетельствовать, что развитие катаракты в большинстве из наблюдений возникло вследствие механического повреждения (интраоперационно).

У большинства прооперированных кроликов (94% от общего числа) показатели ВГД соответствовали норме. При этом в 74% случаев показатели внутриглазного давления и результаты проведенных офтальмологических исследований глаз полностью соответствовали норме: ВГД в пределах 10-15 мм рт.ст., глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средняя, влага прозрачная, радужка спокойна, хрусталик прозрачный, рефлекс глазного дна

розовый, оболочки прилежат. Это позволяет сделать вывод о хорошей биосовместимости нового заменителя СТ на основе гидрогеля с тканями глаза лабораторного животного.

Наблюдение за повседневным поведением животных после замещения части нативного СТ новым ИСТ в течение длительного срока (12 месяцев и более) позволяет сделать вывод о сохранении зрительных функций животных в пределах физиологической нормы. Общие параметры здоровья кроликов (активность, сон, аппетит и пр.) также были в пределах нормы.

Таким образом, было выявлено, что новый ИСТ на основе гидрогеля не оказывает никакого системного или местного токсического действия на организм лабораторного животного, не вызывает повышение ВГД на всех сроках наблюдения, и длительное время полностью сохраняет свою прозрачность. Также экспериментальное исследование показало хорошие результаты по биосовместимости нового заменителя СТ на основе гидрогеля и его устойчивости к сдвиговым напряжениям (нагрузкам), возникающим в процессе инъекции.

3.2. Результаты второго этапа. Тампонирующие свойства нового гидрогелиевого заменителя стекловидного тела в сравнении с силиконовым маслом

В ходе второго этапа эксперимента тампонирующее вещество (новый гидрогелевый ИСТ или СМ) вводилось в витреальную полость глаза кролика после удаления части нативного СТ кролика и смоделированной ОС. Витреальные операции проводились на обоих глазах кроликов. Для этого было отобрано 12 кроликов, разделенных на две группы для удобства дальнейшего наблюдения. В первой группе тампонирующим веществом являлось новое ИСТ на основе гидрогеля (6 кроликов, 12 глаз), во второй – СМ (6 кроликов, 12 глаз). Все показатели физического здоровья и офтальмологических осмотров кроликов полностью соответствовали необходимым критериям отбора

животных для эксперимента.

Подготовка кроликов к операции, моделирование ОС и введение тампонирующих средств проходило по методике, подробно описанной выше, и проводилось в одну хирургическую сессию.

Как и на предыдущем этапе эксперимента первый послеоперационный офтальмологический контроль осуществлялся через сутки. В ходе проверки оценивалось в первую очередь состояние прооперированных глаз кролика с помощью щелевой лампы и офтальмоскопа, и производился контроль ВГД с помощью тонометра Tonovet. Далее офтальмологические проверки состояния глаз и обязательный контроль ВГД проходили регулярно по методике, описанной выше. На протяжении всего периода наблюдений второго этапа оценивалось общее физическое состояние каждого кролика.

Показатели офтальмологических осмотров. В таблице 4 приведены средние показатели офтальмологических исследований (кроме показателей ВГД) для каждого кролика за весь период второго этапа (в пределах статистической погрешности). Наблюдение за глазами кроликов, участвующих во втором этапе эксперимента, осуществлялось на протяжении от 3 месяцев (для кроликов с тампонадой силиконовым маслом) до 6 месяцев (для кроликов с тампонадой новым гидрогелевым ИСТ).

Таблица 4. Средние показатели контрольных измерений глаз кроликов на втором этапе при офтальмологическом осмотре

Кролик	Вещество тампонады	Биомикроскопия переднего отрезка глаза		Офтальмоскопия	
		OD	OS	OD	OS
79	1А	Норма	Норма	Норма	Норма
80	2А	Норма	Норма	Норма	Норма
81	2А	Норма	Норма	Норма	Норма

82	3А	Норма	Норма	Норма	Норма
83	103	Норма	Норма	Норма	Норма
84	103	Норма	Норма	Норма	Норма
50	Силикон 1000	Норма	Норма	Норма	Норма
51		Отек	Отек	За флером	За флером
52		Норма	Норма	Норма	Норма
53		Отек	Отек	За флером	За флером
54		Норма	Норма	Норма	Норма
55		Отек	Отек	За флером	За флером

Примечание. Для обозначения результатов офтальмологических обследований глаз кроликов на втором этапе в таблице обозначены: Норма – показатели офтальмологического осмотра соответствуют общепринятой норме. Отек – вид послеоперационного осложнения. За флером – невозможно исследовать глазное дно.

Из таблицы 4 видно, что результаты биомикроскопии переднего отрезка глаза у всех кроликов из первой группы с тампонадой новым ИСТ на основе гидрогеля полностью соответствуют норме. Глаза кроликов спокойны, роговица прозрачная, радужка структурна, зрачок правильной формы, реакция на свет сохранена, хрусталик прозрачный, рефлекс глазного дна розовый. Результаты офтальмоскопии глаз в первой группе также показали соответствие норме: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сосуды нормального калибра, полнокровны, макулярная область без патологии.

Напротив, у половины кроликов с тампонадой СМ при биомикроскопии были обнаружены осложнения в виде отеков на обоих глазах (3 кролика, 6

глаз), которые не позволяли исследовать глазное дно при офтальмоскопии (в таблице обозначены «за флером») – СМ эмульгировало и вызвало гипертензию.

В результате офтальмологических осмотров второго этапа эксперимента было выявлено, что новый ИСТ на основе гидрогеля ничем не уступает тампонирующим свойствам СМ: держит объем, не расширяется, сохраняет поверхностное натяжение и удерживает сетчатку на месте. Однако, по сравнению с СМ новый гидрогелевый заменитель СТ более стабилен и сохраняет все свои основные характеристики на протяжении длительного времени.

Показатели ВГД. Как и на первом этапе в послеоперационных наблюдениях за состоянием глаз кроликов важная роль отводилась контролю внутриглазного давления. Первый послеоперационный контроль ВГД осуществлялся через сутки после операции. Далее фиксация осуществлялась согласно методике регистрации результатов эксперимента.

В таблице 5 приведены показатели ВГД кроликов при хирургическом лечении ОС с помощью нового ИСТ на основе гидрогеля и СМ в первый день после операции и в день перед выведением препаратов.

Таблица 5. Показатели ВГД при тампонаде новым ИСТ на основе гидрогеля и силиконовым маслом

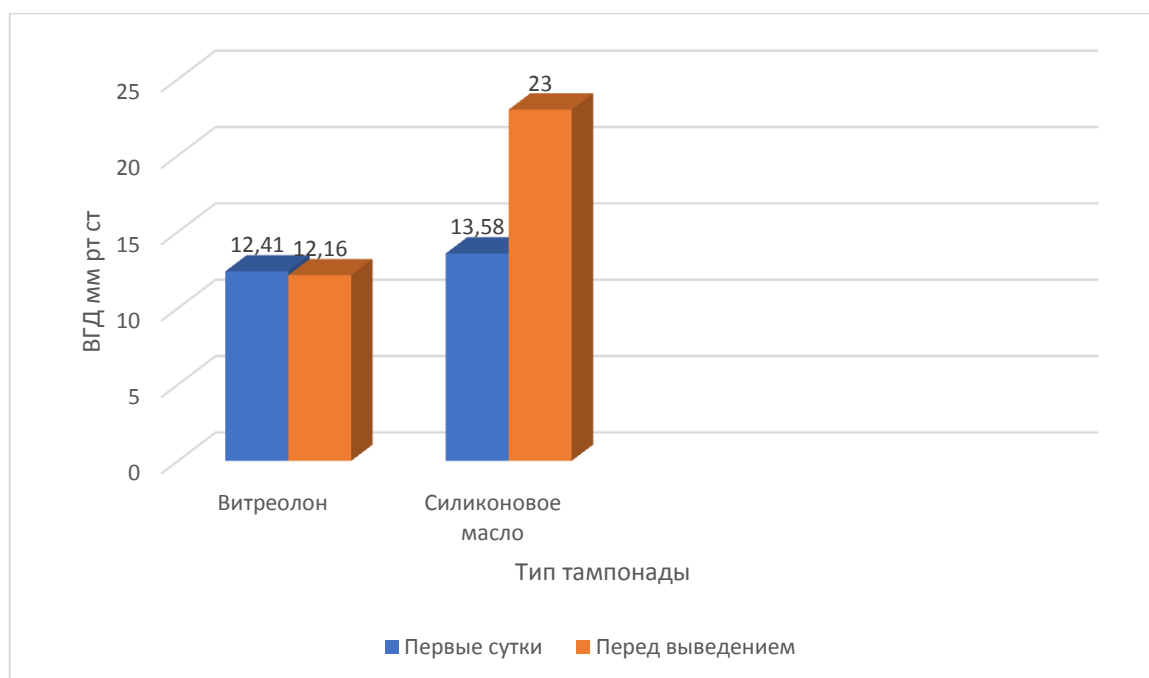
Кролик, №	OD			OS			Сроки наблюдения
	Препарат	ВГД на следующий день, мм рт.ст.	ВГД перед выведением, мм рт.ст.	Препарат	ВГД на следующий день, мм рт.ст.	ВГД перед выведением, мм рт.ст.	
79	1А	15	14	1А	13	13	6 мес.
80	2А	10	10	2А	10	10	6 мес.
81	2А	12	14	2А	13	12	6 мес.

82	3А	14	13	3А	11	13	6 мес.
83	103	12	12	103	15	13	6 мес.
84	103	11	10	103	13	12	6 мес.
50	Силикон 1000	14	16	Силикон 1000	13	16	3 мес.
51		15	25		14	32	3 мес.
52		13	14		15	16	3 мес.
53		14	29		12	28	3 мес.
54		13	17		11	19	3 мес.
55		15	32		14	32	3 мес.

Из таблицы 5 видно, что при тампонаде новым ИСТ на основе гидрогеля финальные показатели ВГД в большинстве случаев снизились на 1-2 мм рт.ст. (6 глаз из 12 этой группы кроликов). В 4 случаях показатели ВГД остались неизменными, а в 2 случаях всего лишь незначительно возросли (на 2 мм рт.ст.). Напротив, при тампонаде силиконовым маслом все финальные показатели ВГД демонстрировали устойчивый рост, в большинстве случаев – значительный. Только в 3 случаях из 12 был отмечен небольшой рост (на 1-2 мм рт. ст.). У половины кроликов с введенным СМ наблюдалась вторичная гипертензия и эмульгирование СМ (50% случаев).

Средние значения внутриглазного давления при тампонаде различными веществами показаны на графике 2, который демонстрирует динамику изменений показателей ВГД при тампонаде новым ИСТ на основе гидрогеля и СМ, что может говорить о проходящих в глазу воспалительных процессах.

График 2. Средние значения ВГД при тампонаде различными веществами



В конце эксперимента у кроликов из обеих групп сохранялась локальная ОС, которая была обусловлена техникой выполнения хирургических операций у кроликов, не позволяющей полностью вылечить ОС. Таким образом, критерием успеха проведенного эксперимента было отсутствие дальнейшего распространения ОС. Отметим, что локальная ОС не распространялась как при тампонаде новым ИСТ на основе гидрогеля, так и при использовании СМ. Это говорит о хороших тампонирующих свойствах используемых препаратов.

Однако, у половины кроликов с веденным СМ наблюдалась вторичная гипертензия и эмульгирование СМ (50% случаев). В сравнении с этим, у всех кроликов, которым при лечении отслойки сетчатки проводилась тампонада новым ИСТ на основе гидрогеля, отсутствовали каких-либо осложнения на протяжении всего срока наблюдений.

Стоит отметить, что при использовании нового ИСТ на основе гидрогеля осложнения в послеоперационном периоде также возможны, но они не выходят за рамки существующих осложнений при тампонаде СМ. Важен контроль ВГД после вмешательства и, при необходимости, его стабилизация.

Однако, эксперимент показал, что в отличие от силиконов, новое ИСТ на основе гидрогеля проницаемо для внутриглазной жидкости, вследствие чего опосредованно не подавляет деятельность цилиарного тела. Так же было отмечено, что при длительном использовании новое ИСТ на основе гидрогеля не эмульгирует и не мигрирует в переднюю камеру глаза.

3.3. Результаты гистологического исследования

Для определения динамики проходящих процессов и влияния нового искусственного заменителя СТ на основе гидрогеля на ткани глаза было проведено полное гистологическое исследование всех образцов, полученных в ходе проведения нашей экспериментальной работы. Всего было изучено 74 образца (из них 62 образца с новым ИСТ и 12 – с СМ).

Образцы тканей глаз были получены в процессе вывода кроликов из эксперимента. Первые биоптаты были получены через неделю после проведения витрэктомии. Подготовка образцов проводилась в соответствии с методикой, описанной выше. Гистологическое исследование проводилось методом полутонких срезов на световом микроскопе.

Гистологическое исследование показало, что при интравитреальном введении новый ИСТ на основе гидрогеля не оказывает токсическое действие на внутренние структуры глаза животного. Цилиарный эпителий, волокна цинновой связки, радужка, задний эпителий роговицы во всех исследованных образцах с новым ИСТ сохраняли свою обычную структуру. Результатом проникающего механического травмирования инъекционной иглой было локальное повреждение сетчатки и небольшое кровоизлияние в СТ.

На гистологических препаратах переднего отрезка глаза после введения нового гидрогелевого заменителя СТ в передней, задней и стекловидной камерах глаза ясно видно отсутствие любых признаков экссудации, преципитации, а также воспалительной инфильтрации. Было отмечено, что внутренние среды глаза оставались прозрачными без кровоизлияний и

разрастаний фиброзной ткани, задний эпителий роговицы хорошо прослеживался на всем протяжении. Эпителий цилиарных отростков просматривается без признаков десквамации. Область основания СТ не контурирует (Рисунок 10).

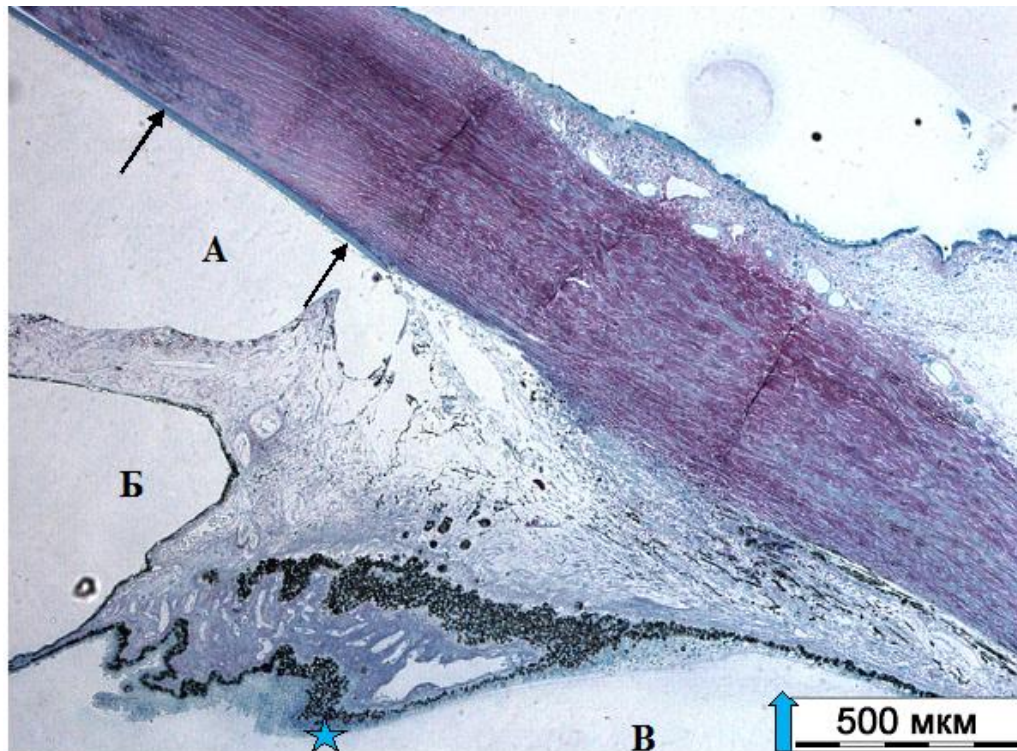


Рисунок 10. Отсутствие токсического действия нового ИСТ на основе гидрогеля на внутренние структуры глаза кролика.

Обозначения на рисунке: (А), (Б), (В) – передняя, задняя и стекловидная камеры глаза. Стрелка – задний эпителий роговицы. (★) – эпителий цилиарных отростков. Толстая стрелка – область основания стекловидного тела.

На рисунке 10 хорошо видно отсутствие воспалительных процессов во внутренних структурах глаза при использовании нового ИСТ на основе гидрогеля: задний эпителий роговицы, цилиарный эпителий и радужка – без изменений. Это говорит об отсутствии токсического действия нового ИСТ.

Также гистологическое исследование показало, что после замены нативного СТ животного на новый гидрогелевый ИСТ ретинальные сосуды, слой нервных волокон, нейроны сетчатки остались без изменений (Рисунок 11). Это подтверждает биосовместимость нового ИСТ с тканями глаза животного.

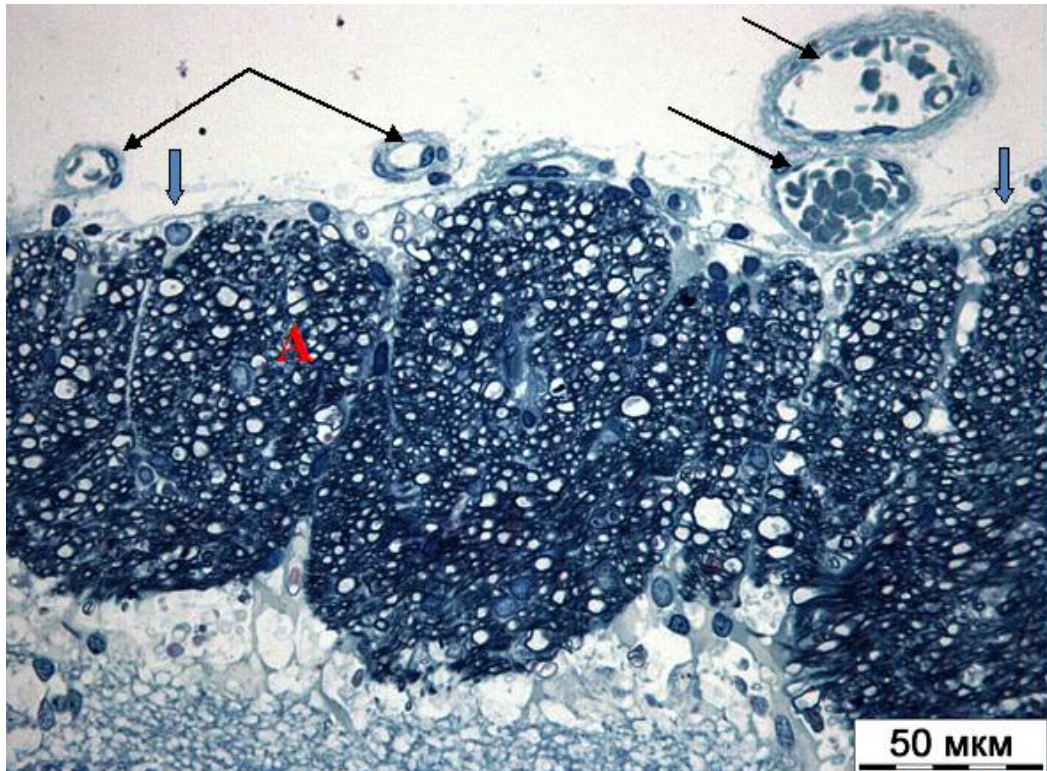


Рисунок 11. *Отсутствие изменений в ретинальных сосудах, нервных волокнах, нейроны и сетчатки глаза кролика после введения нового ИСТ на основе гидрогеля.*

Обозначения на рисунке: (A) – слой миелинизированных нервных волокон сетчатки. Стрелка – ретинальные сосуды. Толстая стрелка – пограничная мембрана.

Важно, что при использовании нового ИСТ на основе гидрогеля слой миелинизированных нервных волокон сетчатки с ретинальными сосудами и разделяющая их внутренняя пограничная мембрана оставались полностью сохранными и практически не отличались от контралатерального (контрольного) глаза (Рисунок 12).

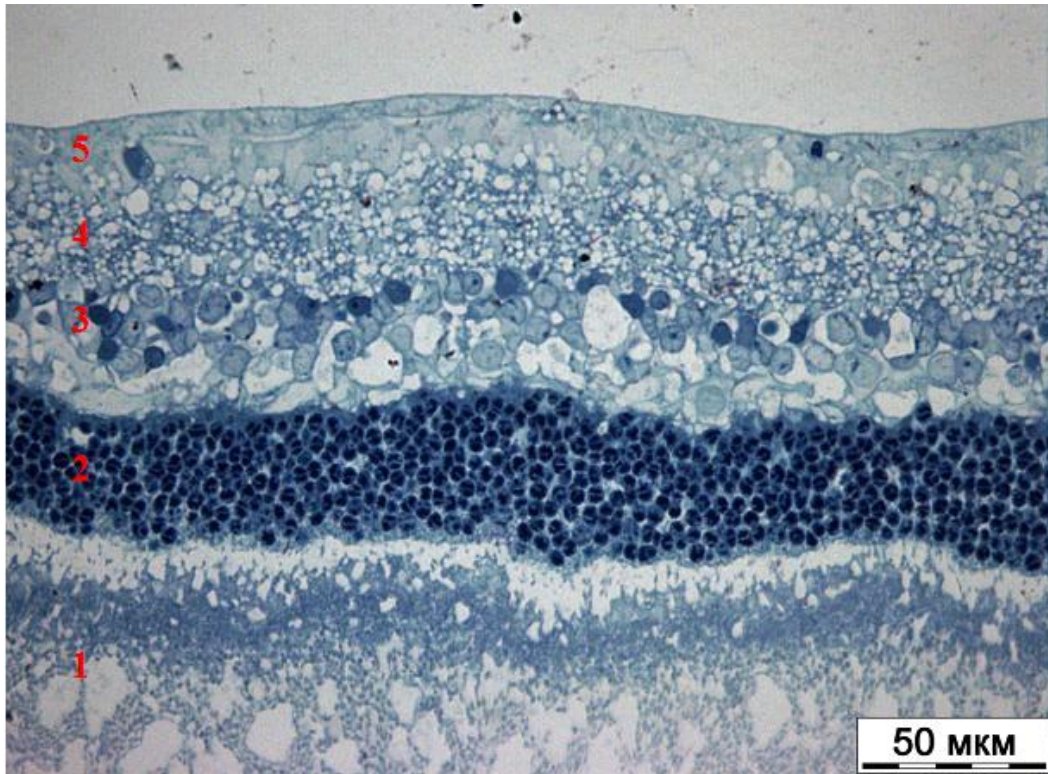


Рисунок 12. Полностью структурно сохраненный бессосудистой части сетчатки с немиелинизированными нервными волокнами (фрагмент) после введения нового ИСТ на основе гидрогеля.

Обозначения на рисунке: 1 – слой фоторецепторов; 2 – наружный ядерный слой; 3 – наружный плексиформный и внутренний ядерный слой; 4 – внутренний плексиформный слой; 5 – слой нервных волокон.

Также в ходе гистологического исследования было подтверждено, что наложение швов на склеру ускоряло процессы заживления и герметизации раны. На рисунке 13 показаны места быстрого заживления дефекта при наложении склерального шва.

Результатом проникающего механического травмирования инъекционной иглой было локальное повреждение сетчатки, небольшое кровоизлияние в СТ. В силу появившегося градиента давления прямое сообщение стекловидной камеры глаза с подконъюнктивальным пространством приводило к дренированию части ВГД через сформированное отверстие в склере и выведению форменных элементов крови (из очага кровоизлияния), а также клеточного детрита из СТ, предотвращая тем самым развитие

травматического воспаления. Избыток транссклеральной фильтрации ВГД приводил к отеку и значительному выбуханию конъюнктивы по типу фильтрационной подушечки. В дальнейшем происходило врастание в фибриновую пробку раневого канала фибробластов как со стороны прилежащих эписклерального слоя, так и хориоидеи.

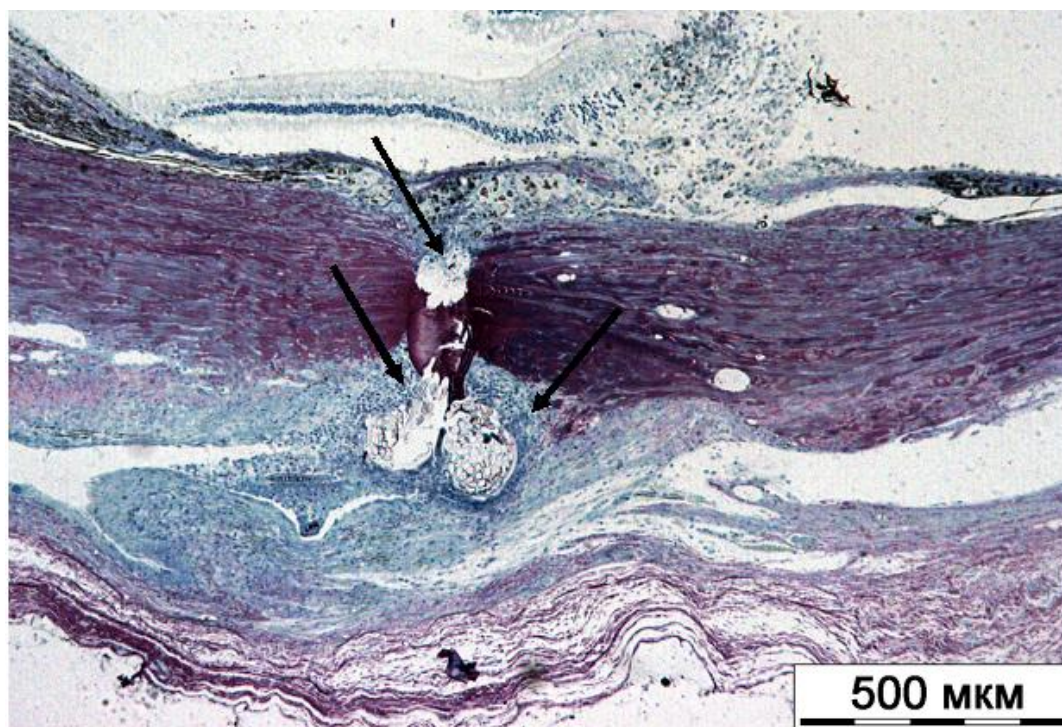


Рисунок 13. Места быстрого заживления дефекта при наложении склерального шва (на рисунке обозначены стрелками).

Наличие макрофагов (в т. ч. и производных ретинального пигментного эпителия), а также небольшого количества лейкоцитов приводили к быстрому очищению раны и обеспечению условий для формирования фиброцеллюлярной пробки, наподобие молодой рыхлой рубцовой ткани. Наблюдение показало, что в дальнейшем в этой ткани начинали преобладать фибропластические процессы, превалирование фибриллярной ткани над клеточной, ее уплотнение и трансформация в плотную рубцовую ткань, напоминающую склеру. Наложение швов на склеру несколько ускоряло процессы заживления и герметизации раны.

Таким образом, гистологическое исследование подтвердило, что новый

гидрогелевый заменитель стекловидного тела не обладает токсическим действием на внутренние структуры глаза и сохраняет прозрачность на протяжении всего времени наблюдений. Также была подтверждена полная биосовместимость нового ИСТ на основе гидрогеля с тканями глаза лабораторного животного.

Гистологическое исследование биоматериала из образцов с силиконовым маслом показало выраженные патоморфологические изменения в тканях глаза после эмульгации СМ в 6 случаях. Также в ходе исследования были отмечены начальные стадии патологических изменений сетчатки и признаки глиоза. Капли силикона, окруженные макрофагами и меланоцитами, обнаруживались в строме радужки, в сетчатке и в преламинарной части зрительного нерва. Частицы силикона, окруженные макрофагами и коллагеновыми волокнами, были обнаружены около отростков цилиарного тела.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Как было указано выше, чтобы обосновать применение нового заменителя СТ на основе гидрогеля при лечении ОС наше исследование было разделено на два этапа. На первом этапе проводилось исследование токсикологических свойств нового ИСТ на основе гидрогеля и его биосовместимость с тканями глаза лабораторного животного при замене СТ. На втором этапе – тампонирующие свойства нового препарата в сравнении с силиконовым маслом при смоделированной ОС у лабораторных животных.

Сравнительный анализ результатов первого этапа. Большинство кроликов хорошо перенесли замену СТ новым ИСТ на основе гидрогеля (78% глаз от общего числа). В конце наблюдения все параметры их глаз были в пределах нормы: зрительная функция была сохранена, глаза спокойны, роговица прозрачная, передняя рефлекс глазного дна розовый, оболочки прилежат, отсутствуют любые признаки воспаления. Показатели ВГД – соответствовали норме (94% глаз от общего числа). Показатели физического здоровья (температура тела, активность, аппетит и пр.) и ориентация в пространстве также полностью соответствовали норме. Сводные данные основных исследований глаз кроликов на первом этапе представлены в таблице 6.

[illegible]

39	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норм	--	--
44	Норма	Отек рогов.	Норма	За флером	Норма	Гип.	--	--
46	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
72	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
73	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
74	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
75	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
76	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
77	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
78	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--

Примечание. Для обозначения показателей биомикроскопии в таблице использованы следующие сокращения: Норма – показатели соответствуют параметрам здорового глаза; Кат. – катаракта; Отек рогов. – отек роговицы. Для обозначения показателей офтальмоскопии: Норма – показатели соответствуют параметрам здорового глаза; За флером – невозможно изучить глазное дно. Для обозначения среднего показателя ВГД: Норма – нормальное давление (10-15 мм рт.ст.), Гип. – гипертензия (> 25 мм рт.ст.). Для обозначения типа осложнения: Кат. – катаракта; Зрел./кат. – зрелая катаракта; Лок./кат. – локальная катаракта; З.кап./кат. – заднекапсулярная катаракта.

В единичных случаях отмечались постоперационные осложнения. Гипертензия отмечалась в 3 случаях (6% глаз от общего числа) и скорее всего была вызвана введением большего объема нового препарата при замене СТ. Также было зафиксировано развитие различных видов катаракты (20% от общего числа). При этом развитие катаракты на оба глаза наблюдалось только в двух случаях (4% от общего числа), свидетельствует о том, что развитие

катаракты в большинстве из наблюдений возникло вследствие механического повреждения (интраоперационно).

Морфологическое исследование, проведенное на ранних этапах наблюдения, подтвердило отсутствие любых изменений в тканях глаза лабораторных животных, прозрачность нового ИСТ на основе гидрогеля и его полную биосовместимость с тканями глаза при витреальных операциях.

При длительном наблюдении (12 месяцев) за повседневным поведением животных и их ориентацией в пространстве после введения нового ИСТ можно сделать вывод о полной сохранности их зрительных функций в пределах физиологической нормы. Это свидетельствует о возможности использования нового гидрогелевого ИСТ при лечении ОС с полной или частичной заменой СТ, а также в качестве постоянного заменителя нативного стекловидного тела. Проведенное далее гистологическое исследование всех глаз кроликов, участвующих в первом этапе, подтвердило отсутствие любого токсического влияния на внутренние структуры глаза.

Все это доказывает, что новое гидрогелевое ИСТ не оказывает системного или местного токсического действия на ткани глаза животных, не влияет на их физическое состояние, не вызывает повышение ВГД на всех сроках наблюдения, и полностью сохраняет прозрачность на протяжении всего времени наблюдений. В ходе эксперимента была подтверждена биосовместимость нового заменителя СТ на основе гидрогеля с тканями глаза лабораторного животного.

Сравнительный анализ результатов второго этапа. При сравнении тампонирующих свойств нового ИСТ на основе гидрогеля и СМ при смоделированной ОС у лабораторных животных в ходе эксперимента было доказано, что новое ИСТ ничем не уступает тампонирующим свойствам масла: держит объем, не расширяется, сохраняет поверхностное натяжение и удерживает сетчатку на месте. При этом по сравнению с СМ новый препарат более стабилен и сохраняет все свои основные характеристики на протяжении

длительного времени. У половины кроликов с веденным СМ наблюдалась вторичная гипертензия и эмульгирование масла (50% случаев). В сравнении с этим, у всех кроликов, которым проводилась тампонада новым ИСТ на основе гидрогеля, отсутствовали каких-либо осложнения на протяжении всего срока наблюдений. Сводные данные исследований глаз кроликов на втором этапе представлены в таблице 7.

Таблица 7. Средние показатели биомикроскопии переднего отрезка глаза, офтальмоскопии, ВГД и итоговое осложнение для каждого кролика второго этапа

Кролик	Биомикроскопия переднего отрезка глаза		Офтальмоскопия		ВГД Средние значения		Осложнение, зафиксированное в итоге	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
79	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
80	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
81	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
82	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
83	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
84	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
50	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
51	Отек	Отек	За флером	За флером	Гип.	Гип.	Вт./гип. Эмульг.	Вт./гип. Эмульг.
52	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
53	Отек	Отек	За флером	За флером	Гип.	Гип.	Вт./гип. Эмульг.	Вт./гип. Эмульг.

54	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма	--	--
55	Отек	Отек	За флером	За флером	Гип.	Гип.	Вт./гип. Эмульг.	Вт./гип. Эмульг.

***Примечание.** Для обозначения показателей биомикроскопии в таблице использованы следующие сокращения: Норма – показатели соответствуют параметрам здорового глаза; Отек – наблюдаемое осложнение. Для обозначения показателей офтальмоскопии: Норма – показатели соответствуют параметрам здорового глаза; За флером – невозможно изучить глазное дно. Для обозначения среднего показателя ВГД: Норма – нормальное давление (10-15 мм рт.ст.), Гип. – гипертензия (> 25 мм рт.ст.). Для обозначения типа осложнения: Вт./гип. – вторичная гипертензия; Эмульг. – эмульгирование силиконового масла.*

В отличие от силиконов, новое ИСТ на основе гидрогеля обладает большинством физико-химических и биологических функций, характерных для нативного СТ. Новый гидрогелевый заменитель СТ проницаем для внутриглазной жидкости, вследствие чего опосредованно не подавляет деятельность цилиарного тела. Он сохраняет объем и поверхностное натяжение, хорошо удерживает сетчатку на месте, что позволяет использовать его при лечении сложных ОС с любой локализацией разрывов. При длительном использовании новый гидрогелевый заменитель СТ не эмульгирует и не мигрирует в переднюю камеру глаза, и может быть использован для длительной тампонады витреальной полости глазного яблока после проведенной витрэктомии.

Таким образом, впервые в условиях эксперимента с использованием тест-систем была подтверждена безопасность использования нового отечественного ИСТ на основе слабосшитого гидрогеля, в том числе, и при его применении как постоянного заменителя СТ.

Сравнительный анализ результатов гистологического исследования. Биоптаты для гистологического исследования были взяты от каждого глаза кролика: 62 образца с введенным новым ИСТ на основе гидрогеля и 12 образцов – с силиконовым маслом (всего 74 образца).

Гистологическое исследование показало, что при интравитреальном введении новый гидрогелевый заменитель СТ не оказывает никакого влияния на внутренние ткани глаза лабораторных животных. Цилиарный эпителий, волокна цинновой связки, радужка, задний эпителий роговицы сохраняли свою обычную структуру. В передней, задней и стекловидной камерах глаза отсутствовали признаки экссудации, преципитации и воспалительной инфильтрации. Внутренние среды глаза остались прозрачными без кровоизлияний и разрастаний фиброзной ткани, эпителий цилиарных отростков без признаков десквамации. Область основания СТ хорошо просматривалась и не контурировала. Ретинальные сосуды, слой нервных волокон и нейроны сетчатки остались без изменений. Слой миелинизированных нервных волокон сетчатки с ретинальными сосудами и разделяющая их внутренняя пограничная мембрана оставались полностью сохранными и практически не отличались от контралатерального (контрольного) глаза.

В свою очередь, гистологическое исследование образцов биоматериала с силиконовым маслом показало наличие выраженных патоморфологических изменений в тканях глаза после эмульгации СМ в 6 случаях. Также были отмечены начальные стадии патологических изменений сетчатки и признаки глиоза. Капли силикона, окруженные макрофагами и меланоцитами, обнаруживались в строме радужки, в сетчатке и в преламинарной части зрительного нерва. Частицы силикона, окруженные макрофагами и коллагеновыми волокнами, были обнаружены около отростков цилиарного тела.

Результаты гистологических исследований биоптатов глаз кроликов, полученных в ходе данной работы, подтвердили безопасность нового гидрогелевого заменителя СТ, биосовместимость с живыми тканями глаза лабораторных животных и явные преимущества нового ИСТ перед СМ при хирургическом лечении ОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стекловидное тело участвует во многих важных внутриглазных процессах. Заболевания или патологические изменения СТ часто становятся причиной серьезных осложнений, например, могут спровоцировать ОС и вызвать частичную или полную утрату зрительных функций [32, 39]. Поэтому при замене СТ и/или при лечении ОС необходимо использовать препарат, наиболее приближенный по своим основным характеристикам к нативному СТ.

В настоящее время наблюдается увеличение выявленных случаев ОС, вызванных различными причинами [8, 19, 115, 134]. И несмотря на эффективные методы лечения ОС [48, 138, 149, 174, 190] в послеоперационный период все еще сохраняется риск возникновения различных осложнений, которые возникают из-за недостаточной адаптации применяемых препаратов и фиксации сетчатки в зоне разрыва, приводят к рецидивам отслойки сетчатки и повторной витрэктомии [43, 46, 91, 120, 156]. Применяемые сегодня заменители СТ и тампонирующие вещества (СМ, жидкие ПФОС и различные составы гидрогелей, воздушно-газовые смеси) не обладают большинством параметров, необходимых для имитации физико-химического поведения нативного СТ и его биологических функций, и имеют те или иные недостатки.

Таким образом, постоянно возрастающее число пациентов с ОС, сохраняющийся риск возникновения осложнений из-за плохой адаптации применяемых тампонирующих веществ, недостаточной фиксации сетчатки в зоне разрыва, прогрессирования ПВР, а также отсутствие у офтальмологов препарата с характеристиками, максимально приближенными к свойствам нативного СТ, делают настоящее исследование актуальным.

В данном экспериментальном исследовании в качестве объекта был выбран новый отечественный искусственный заменитель СТ на основе

слабосшитого гидрогеля. По своим характеристикам он максимально приближен к показателям нативного СТ. Новый гидрогелевый ИСТ уникален и на данный момент не имеет аналогов в мире. Цель диссертационной работы – обосновать возможность применения нового отечественного препарата на основе слабосшитого гидрогеля в качестве искусственного заменителя СТ при хирургическом лечении ОС.

Для достижения поставленной цели были проведены теоретические изыскания и экспериментальные исследования с использованием тест-систем. Методологической основой стало последовательное применение стандартных методов научного познания. Чтобы показать сложность процесса познания строений и функций нативного СТ была проделана фундаментальная работа по изучению и анализу значительного по объему корпуса зарубежных и отечественных научных источников.

Экспериментальное исследование было разделено на два этапа. На первом этапе проводилось исследование токсикологических свойств нового гидрогелевого ИСТ на ткани глаза лабораторных животных при частичной замене нативного СТ кролика. На втором – изучались тампонирующие свойства нового ИСТ на основе гидрогеля в сравнении с СМ на смоделированной хирургическим способом ОС глаза животного. Во время проведения исследования и на всем протяжении срока наблюдения фиксировались основные офтальмологические показатели, состояние ВГД и данные о физическом состоянии каждого кролика.

Для эксперимента было отобрано 37 половозрелых и физически здоровых кроликов. Хирургические операции проводились на обоих глазах каждого животного. На первом этапе хирургическая операция по замещению СТ была проведена 25 кроликам (50 глаз). На втором этапе после смоделированной ОС – у 12 кроликов (24 глаза), 6 (12 глаз) из них ввели в качестве тампонирующего вещества новое ИСТ на основе гидрогеля, и 6 (12 глаз) – СМ. Всего в ходе экспериментального исследования было

прооперировано и изучено всего 74 глаза. Срок наблюдения животных составлял от 1 недели до 12 месяцев.

На первом этапе эксперимента токсикологические испытания показали, что при интравитреальном введении новое гидрогелевое ИСТ не обладает токсическим действием на внутренние структуры глаза и физическое состояние лабораторных животных. Было прооперировано и изучено 50 глаз. Зрительная функция была сохранена, показатели ВГД – соответствовали норме (94% глаз от общего числа). Показатели физического здоровья полностью соответствовали норме.

Анализ результатов экспериментального исследования показал, что препарат не вызывает повышение ВГД и каких-либо осложнений на всех сроках наблюдения, длительное время полностью сохраняет свою прозрачность. Безопасность использования нового гидрогелевого ИСТ подтверждена результатами морфологического исследования энуклеированных глазных яблок кроликов в разрезе, проведенного через неделю после витрэктомии и на более поздних сроках. Исследование показало, что имплантированное новое ИСТ на основе гидрогеля полностью прозрачно, сетчатка прилежит к увеальной оболочке, внутренние структуры глаза сохранены, в стекловидной, задней и передней камерах отсутствуют какие-либо преципитаты, геморрагии, шварты, синехии. Признаков воспаления нет. Полученные результаты соответствуют требованиям безопасности Национального стандарта РФ [18].

Результаты второго этапа эксперимента доказывают лечебную эффективность нового ИСТ на основе гидрогеля в качестве тампонирующего вещества при ОС. Новый заменитель СТ полностью совместим с нативным СТ животных. На протяжении всего срока наблюдений при тампонаде новым ИСТ в 100% случаев отсутствовали какие-либо осложнения и/или повышение ВГД. Изучены тампонирующие свойства нового гидрогелевого заменителя СТ: он держит объем, не расширяется, сохраняет поверхностное натяжение и хорошо

удерживает сетчатку на месте. По этим характеристикам новый гидрогелевый ИСТ не уступает свойствам СМ, а по биосовместимости – превосходит его. Доказано, что новый ИСТ более стабилен, не эмульгирует, не мигрирует и проницаем для внутриглазной жидкости.

Полученные нами результаты на втором этапе эксперимента полностью коррелируют с приведенным выше исследованиями: возникновение различных осложнений во время силиконовой тампонады, в том числе рецидивов ОС, составляют 12-77% случаев [26, 93]. Более того, как подчеркивают производители СМ, применение силиконовой тампонады часто может провоцировать развитие катаракты, а при эмульгировании может приводить к развитию глаукомы, индуцированной силиконом. У половины кроликов с введенным СМ наблюдалась вторичная гипертензия и эмульгирование СМ (50% случаев).

Были определены показания и противопоказания для применения нового гидрогелевого ИСТ. Показаниями к применению являются: лечение ОС с любой локализацией разрыва (тампонирующие свойства нового ИСТ значительно превосходят все известные сегодня препараты); полная или частичная замена нативного СТ (препарат безопасен и не токсичен для тканей глаза, он полностью совместим с нативным СТ); длительная тампонада витреальной полости (препарат полностью сохраняет все свои основные свойства на протяжении длительного периода наблюдения); лечение сложных ОС с высокой степенью ПВР (тиксотропные свойства препарата обеспечивают удобство его введения и эвакуации через иглу 21 G при минимизации хирургической травмы). В качестве возможных противопоказаний использования нового гидрогелевого ИСТ можно назвать все виды ограничений при микроинвазивной витрэктомии и индивидуальную непереносимость к одному из компонентов препарата. Несомненно, для выявления или отсутствия противопоказаний необходимо проведение дальнейших расширенных исследований.

Полученные данные о характеристиках и свойствах нового ИСТ на основе слабосшитого гидрогеля сопоставимы с ранее проведенными исследованиями Chirila et al. (1998) [100]. Несмотря на то, что Chirila et al. и другие авторы изучали отличные по составу гидрогели с недостаточной биосовместимостью, все они отмечали, что гидрогели соответствуют большинству физико-химических и медицинских характеристик, предъявляемых к ИСТ и наиболее перспективны для использования в офтальмохирургии [82, 100, 104, 114]. Так, в ходе проведенных экспериментальных исследований было подтверждено, что основные физико-химические характеристики и биологические функции нового гидрогелевого препарата максимально соответствуют всем критериям идеального ИСТ.

(1) По данным производителя показатель преломления, плотность и вискоэластичные свойства нового отечественного препарата на основе гидрогеля аналогичны характеристикам нативного СТ. Новый гидрогелевый заменитель СТ – это фармакологически неактивная, прозрачная жидкость с высокой вязкостью и псевдопластичностью, что характерно для применяемых в офтальмохирургии вискоэластичных материалов. Во время проведения витрэктомии была отмечена «легкость» введения и эвакуации нового препарата. Морфологические исследования биоматериала, полученного в ходе экспериментов с использованием тест-систем, подтвердили максимальную прозрачность нового препарата. Результаты биомикроскопии и офтальмоскопии глаз кроликов в послеоперационный период показали, что препарат уравнивал давление в передней и задней камерах, способствовал стабилизации тканей, не затруднял циркуляцию внутриглазной жидкости. Сохранность зрительных функций лабораторных животных и отсутствие изменения рефракции в течение всего срока наблюдения подтверждает соответствие коэффициента преломления нового ИСТ с нативным СТ.

(2) После проведения витрэктомии кроликам имплантированное новое гидрогелевое ИСТ сохраняло оптическую прозрачность. В течение всего срока

наблюдения лабораторных животных не было отмечено ни каких помутнений или других изменений в структуре гидрогелевого препарата. Что было подтверждено морфологическим исследованием.

(3) Гистологическое исследование подтвердило отсутствие любого токсического влияния на внутренние структуры глаз кроликов при интравитреальном введении нового ИСТ. Также было показано, что препарат не оказывает токсическое, аллергическое или другое негативное действие на физическое состояние лабораторных животных.

(4) Была подтверждена биосовместимость нового препарата с тканями глаза лабораторных животных. В 74% случаев показатели ВГД и результаты офтальмологических исследований глаз полностью соответствовали норме. В конце срока наблюдения внутренние структуры глаза животных были в сохранности, без признаков воспаления и функционировали в пределах физиологической нормы.

(5) При проведении экспериментальных исследований для сохранения биологической и химической стабильности (устойчивости) нового ИСТ соблюдались требования хранения и использования препарата, рекомендованные производителем.

(6) По данным производителя равновесное влагосодержание препарата составляет 93,5-94,2 мас. %, плотность 1,055-1,060 г/см³. Результатами данного экспериментального исследования с использованием тест-систем было подтверждено, что при интравитреальном введении новый заменитель СТ биологически инертен и стабилен в водных биологических средах.

(7) Сразу после проведения витрэктомии у кроликов наблюдалось повышение ВГД, которое успешно корректировалось медикаментозно при помощи гипотензивных препаратов. В течение всего срока наблюдений у большинства прооперированных кроликов (94% от общего числа) показатели ВГД соответствовали физиологической норме (10-15 мм рт.ст.) и не требовали специальной медикаментозной коррекции.

(8) При использовании нового ИСТ для лечения ОС было отмечено, что на протяжении всего срока наблюдений препарат держит объем, не расширяется, не эмульгирует, не мигрирует в переднюю камеру глаза животного, сохраняет поверхностное натяжение и хорошо удерживает сетчатку на месте, что позволяет использовать новый препарат при лечении отслойки сетчатки с любой локализацией разрывов. При тампонаде новым ИСТ в 100% случаев у лабораторных животных отсутствовали какие-либо осложнения и/или повышение ВГД.

(9) По данным производителя новый заменитель СТ не вызывает и не поддерживает внутриглазные воспалительные процессы; не проникает под сетчатку; не вызывает изменения в тканях, непосредственно контактирующих с препаратом, включая сетчатку глаза и цилиарное тело; а также проницаем для внутриглазной жидкости, вследствие чего не подавляет деятельность цилиарного тела. Эти характеристики были подтверждены морфологическими и гистологическими исследованиями, проведенными в рамках данной работы.

(10) Экспериментально была подтверждена способность нового ИСТ к самоструктурированию при введении в витреальную полость лабораторных животных. Благодаря своим тиксотропным свойствам он легко вводится и извлекаться из полости глаза с помощью тонкостенных игл малого диаметра (21 G).

(11) В ходе проведения интравитреальных операций было отмечено удобство использования нового ИСТ, что позволило минимизировать травму глаза животных и максимально сократить количество хирургических этапов.

(12) Новый заменитель СТ поставляется производителем в стерильной упаковке. Проведенные в ходе экспериментов интравитреальные вмешательства проводились с соблюдением стандартных правил стерильности для осуществления хирургических операций.

(13) В данном экспериментальном исследовании хранение и использование нового препарата осуществлялась в соответствии с

требованиями, рекомендованными производителем.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования с использованием тест-систем дают возможность аргументированно обосновать применение нового отечественного препарата на основе слабосшитого гидрогеля в качестве постоянного ИСТ при хирургическом лечении ОС, а также рекомендовать новый ИСТ на основе гидрогеля для проведения расширенных доклинических и клинических испытаний и последующего внедрения в хирургическую практику.

ВЫВОДЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Доказано, что интравитреальное введение нового отечественного искусственного заменителя стекловидного тела на основе слабосшитого гидрогеля не оказывает токсическое, аллергическое или другое негативное действие на внутренние структуры глаза и физическое состояние лабораторных животных. Результаты демонстрируют безопасность использования нового препарата для лечения отслойки сетчатки. Зрительные функции лабораторных животных были сохранены, показатели внутриглазного давления соответствовали норме (94% глаз от общего числа). Показатели физического здоровья животных также полностью соответствовали норме. Полученные результаты соответствуют требованиям безопасности Национального стандарта Российской Федерации.
2. Подтверждена биосовместимость нового препарата на основе гидрогеля с тканями глаза животных. Препарат не оказывает никакого системного или местного токсического действия, не вызывает повышения внутриглазного давления на всех сроках наблюдения и длительное время полностью сохраняет свою прозрачность. Осложнения в послеоперационном периоде не выходят за рамки существующих показателей при использовании других современных тампонирующих препаратов. В 16% случаев от общего числа наблюдалось развитие катаракты, в 6% случаев от общего числа – гипертензия. Однако, эти случаи можно отнести к погрешностям в технике проведения интравитреальной хирургической операции. Полученные результаты формируют базу для дальнейших испытаний нового отечественного

заменителя стекловидного тела на основе гидрогеля, в том числе и в условиях клиники.

3. Доказана эффективность трансплантаций нового препарата на основе гидрогеля при смоделированной отслойке сетчатки у лабораторных животных. Препарат полностью совместим с нативным стекловидным телом кроликов, не вызывает повышения внутриглазного давления в послеоперационный период. В 100% случаев при тампонаде новым гидрогелевым заменителем стекловидного тела отсутствовали осложнения на протяжении всего срока наблюдений. В то время как при тампонаде силиконовым маслом в 50% случаев было зафиксировано значительное ухудшение состояния глаз животных.
4. Экспериментально доказано, что тампонирующие свойства нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела не уступают свойствам силиконового масла. Было показано, что при хирургическом лечении смоделированной отслойки сетчатки у экспериментальных животных новый препарат хорошо держит объем, не расширяется, сохраняет поверхностное натяжение и удерживает сетчатку на месте. При этом он обладает рядом преимуществ: проницаем для внутриглазной жидкости, опосредованно не подавляет деятельность цилиарного тела, более стабилен, длительное время сохраняет все свои основные характеристики, не эмульгирует и не мигрирует в переднюю камеру глаза.
5. Установлено, что новый гидрогелевый заменитель стекловидного тела может быть использован при лечении отслойки сетчатки с полной или частичной заменой нативного стекловидного тела, а также для временной или длительной тампонады витреальной полости. После года наблюдения новый заменитель стекловидного тела полностью сохранил свои первоначальные свойства, биосовместимость и безопасность для тканей глаза и организма лабораторных животных. В качестве

возможных противопоказаний его использования можно назвать все виды ограничений при микроинвазивной витрэктомии и индивидуальную непереносимость к одному из компонентов препарата. Для выявления или отсутствия противопоказаний необходимо проведение дальнейших исследований.

6. В ходе эксперимента подтверждены основные характеристики нового препарата, заявленные производителем (прозрачность, вязкость и стерильность), а также подтверждено максимальное соответствие критериям идеального искусственного заменителя стекловидного тела. Результаты морфологического и гистологического исследований показали отсутствие каких-либо патологических изменений и токсического влияния на внутренние структуры глаза животного. Сохранность зрительных функций лабораторных животных и отсутствие изменения рефракции в течение всего срока наблюдения указывают, что коэффициент преломления нового препарата соответствует коэффициенту преломления нативного стекловидного тела. Благодаря своим тиксотропным свойствам новый препарат показал устойчивость к сдвиговым напряжениям (нагрузкам) при использовании тонкостенных игл малого диаметра (21 G), что минимизировало операционную травму глаза и сократило количество хирургических этапов. Использование нового гидрогелевого заменителя стекловидного тела в клинических условиях может гарантировать повышение эффективности витреальных операций, а также снижение рисков рецидивов отслойки сетчатки и других послеоперационных осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты диссертационной работы открывают перспективы для проведения клинических исследований нового отечественного ИСТ на основе слабосшитого гидрогеля. По своим характеристикам он максимально приближен к свойствам нативного СТ, полностью совместим с тканями глаза, не эмульгирует, и длительное время сохраняет свои основные свойства. Все это позволяет использовать новый гидрогелевый заменитель СТ для лечения сложных ОС с любой локализацией разрывов и высокой степенью ПВР. Применение этого препарата в клинической практике позволит уйти от многих проблем, которые присущи применяемым сегодня заменителям СТ, что, несомненно, поднимет офтальмохирургию на качественно новый уровень. Удобство применения нового гидрогелевого заменителя СТ, его тиксотропные свойства и минимизация объема операционного вмешательства в витреальную полость глаза дает возможность проводить хирургическое лечение ОС с крайне высоким показателем эффективности, и значительно сокращает сроки послеоперационной реабилитации.

Новое гидрогелевое ИСТ разработан и выпускается отечественной компанией «ХайБиТек» и может быть доступен для применения в офтальмологической практике прежде всего в России. На данный момент препарат не имеет аналогов в мире, является идеальным во всех отношениях, что приобретает большое практическое значение: и медицинское, и социально-экономическое.

Полученные данные могут быть использованы как базисные для проведения дальнейших доклинических исследований, а также для построения дизайна и алгоритма клинического исследования и последующего внедрения нового препарата в хирургическую практику.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИСТ	Искусственное стекловидное тело
ВГД	Внутриглазное давление
ПФОС	Перфторорганическое соединение
ПВР	Пролиферативная витреоретинопатия
СТ	Стекловидное тело
ОС	Отслойка сетчатки
ГК	Гиалуроновая кислота
СМ	Силиконовое масло
СОП	Стандартные операционные процедуры
ЦМВ	Цитомегаловирус
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
OD	Oculus Dexter
OS	Oculus Sinister
Зр/кап	Зрелая катаракта
Лок/кат	Локальная катаракта
Кат.	Катаракта
З/кап	Заднекапсулярная катаракта

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство: краткое издание / С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетова и др. – М.: Геотар-Медиа. 2014. – 736 с.
2. Азнабаев М.Т., Ахгямов К.Н., Бабушкин А.Э. Причины низких зрительных функций и методы реабилитации у больных после успешно оперированной отслойки сетчатки // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 50-52.
3. Акимов П.А., Терёхина Н.А. Диагностика кетоза по биохимическому анализу стекловидного тела глаза // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – № 3-4. – Т. 10. – С. 30-32.
4. Архангельский В.Н. Нормальное и патологическое развитие органа зрения / В.Н. Архангельский // Многотомное руководство по глазным болезням / Под ред. А.И. Богословского, И.И. Меркулова, А.В. Рославцева, М.М. Романовского. – М.: Медгиз, 1962. – Т. I, кн. 1., отд. 2, Ч. 1. – С. 206-236.
5. Архангельский В. Н. Физиология и патология стекловидного тела // Вопросы практической офтальмологии: труды I МОЛМИ им. Сеченова. Т. XXII. М., 1964 – С. 7.
6. Бабич М.Е. Гистофизиология стекловидного тела глаза человека в норме и при патологии: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / М.Е. Бабич – Владивосток, 2005. – 148 с.
7. Балашова Л.М. и др. Патогенетические факторы развития пролиферативной витреоретинопатии при дистрофической отслойке сетчатки // Проллиферативный синдром в офтальмологии / Российский гос. мед. ун-т. – М., 2000. – С. 12-13.
8. Белькевич Ю.Л. Лечение локальной тракционно-регатогенной отслойки сетчатки методом двухпортовой 25G-фокальной витрэктомии при повторном хирургическом вмешательстве / Ю.Л. Белькевич, Н.М. Самохвалова, А.Г. Юрковец, А.А. Киненес // Современные технологии в офтальмологии. – М., 2014. – Вып. 1. – С. 19-20.
9. Бордюгова Г.Г. Замещение стекловидного тела в хирургии глаза / Г.Г. Бордюгова // – М.: Медицина, 1973. – 160 с.

10. Бычков С.М., Захарова М.М. Новые данные о гликозаминогликанах и протеогликанах / С.М. Бычков, М.М. Захарова // *Вопр. мед. химии.* – 1979. – №3. – С. 227-237.
11. Вит В.В. Строение зрительной системы человека / В.В. Вит // – Одесса: Астропринт, 2003. – 727 с.
12. Вопросы практической офтальмологии: [Сб. статей] / Под ред. чл.-кор. АМН СССР проф. В. Н. Архангельского. – Москва: [б. и.], 1964. – 268 с.
13. Гзгзян М. Д. Трансплантация стекловидного тела при больших выпадениях его вследствие обширных прободных ранений глаз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Д. Гзгзян; [Место защиты: Ленингр. гос. ин-т усовершенствования врачей им. С. М. Кирова]. – Л., 1965. – 16 с.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
15. Глинчук Я.И. Витрэктомия как метод профилактики и лечения ряда заболеваний стекловидного тела и сетчатки // *Сб. научн. стат.: Трансцилиарная хирургия хрусталика и стекловидного тела.* – М., 1982. – С. 102-107.
16. Глинчук Я.И. Комбинированное лечение отслоек сетчатки, осложнённых гигантскими разрывами и отрывами от зубчатой линии, с применением перфторорганических соединений. Хирургическая техника и клинические результаты / Я.И. Глинчук, Д.О. Шкворченко, В.Г. Сидоренко и др. // *Офтальмохирургия.* – 1992. – №4. – С. 39-44.
17. Гольдфельд Н.Г. Пересадка стекловидного тела при травмах глаза и операциях на глазном яблоке / Н.Г. Гольдфельд // *Вопросы офтальмологии: Сб. науч. работ кафедры глазных болезней. Вып. II.* – Пермь, 1964.
18. ГОСТ Р 55038-2012 (ИСО 16672:2003) Оптика офтальмологическая. Имплантаты офтальмологические. Эндотампонады глазные. Общие требования безопасности [Электронный ресурс] / Эл. фонд правовой и нормативно-технической документации: сверен по оф. изданию М.: Стандартиформ, 2015. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200101810>
19. Гурьев А.В., Сергиенко О.В. Удаление эпиретинальной мембраны, сформировавшейся после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки / А.В. Гурьев, О.В. Сергиенко // *В кн.:*

- Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2013: Сб. тезисов – М.: ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2013. – С. 60-63.
20. Даниличев В.Ф. Экспериментальное исследование толерантности сетчатки по данным ЭРГ при интравитреальном введении отечественного ПФ ПЭ / В.Ф. Даниличев, А.Н. Куликов, М.М. Шишкин, А.М. Кутин // Актуальные проблемы современной офтальмологии: Сб. науч. тр. – Саратов, 1996. – С. 219-221.
 21. Дравица Л.В., Бирюков Ф.И., Самохвалова Н.М., Белькевич Ю.Л. Уровень устойчивой реабилитации отслоек сетчатки после завершения силиконовой тампонады // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2012: Научно-практ. конф., 10-я: Сб. тез. – М., 2012. – С. 73.
 22. Заварзин А.А. Руководство по гистологии: [Уч. для мед. институтов] / А.А. Заварзин, С.И. Щелкунов – 7-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медгиз, Ленинградское отд-ние, 1954. – 700 с., 16 л. ил.
 23. Захаров В.Д. Профилактика миграции лёгкого силикона в переднюю камеру в процессе силиконовой тампонады витреальной полости при афакии / В.Д. Захаров, А.Н. Бессарабов, Н.Е. Костина, Д.Г. Узунян // Офтальмохирургия. – 2008. – № 2. – С. 34-40.
 24. Захаров В.Д., Курцхалидзе К.Д. Лечение тяжелых отслоек сетчатки, осложненных пролиферативной витреоретинопатией // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2009: Научно-практ. конф., 7-я: Сб. тез. – М., 2009. – С. 82.
 25. Зиангирова Г.Г., Антонова О.В. Анатомия и эмбриогенез сетчатой оболочки глаза / Г.Г. Зиангирова, О.В. Антонова. – М.: НИИ ГБ РАМН, 2010. – 50 с.
 26. Казайкин В.Н. Тампонада витреальной полости силиконовым маслом в комплексном лечении отслойки сетчатки: Автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.08 / В.Н. Казайкин. – М., 2009. – 40 с.
 27. Кальфа Н.С., Бабанина Ю.Д. Имплантация жидкого силикона в стекловидное тело для лечения «безнадёжной» отслойки сетчатки на афакичных глазах / Н.С. Кальфа, Ю.Д. Бабанина // Офтальм. журнал. – 1967. – № 6. – С. 423-427.
 28. Касавина Б.С. Способ получения препарат гиалуроновой кислоты (Луронита). Патент №130159 / Б.С. Касавина, Л.З. Алферьева, Л.А. Глембоцкая, В.М. Лирцман, Г.Д. Зенкевич, Г.А. Гжеляк // Бюллетень изобретений. – 1960. – №14.

29. Кацнельсон А.Б., Каплунович П.С. Лечение гемофтальма путем введения в стекловидное тело спинномозговой жидкости / А.Б. Кацнельсон, П.С. Каплунович // Вестн. офтальмологии. – 1959. – № 5. – С. 19-21.
30. Кислицына Н.М., Новиков С.В., Колесник С.В. Анатомо-топографические особенности передних кортикальных слоев стекловидного тела / Н.М. Кислицына, С.В. Новиков, С.В. Колесник // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 1. – С. 60-61.
31. Ковалев Д.С. Роль гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы в патологии органа зрения / Д.С. Ковалев // Вест, офтальмол. – 1957. – № 3. – С. 40-44.
32. Копаева В.Г. Глазные болезни: учебник / В.Г. Копаева. – М.: Медицина, 2002. – 560 с.
33. Крайссиг И. Лечение отслойки сетчатки: экстраокулярная или интраокулярная хирургия / И. Крайссиг // Тез. докл. II Евро-азиатская конференция по офтальмохирургии: Ч. 1. – Екатеринбург, 2001. – С. 159.
34. Краснов М.М. Система хирургического лечения отслойки сетчатки // Вестн. офтальмологии. – 1966. – № 1. – С. 3-8.
35. Краснов М.М. Вопросы реконструктивной хирургии стекловидного тела / М.М. Краснов, В.В. Архангельский // в кн.: Реконструктивная офтальмохирургия. – М., 1979. – С. 115-119.
36. Куликов А.Н., Шишкин М.М., Даниличев В.Ф. Экспериментальное исследование отечественных жидких перфторорганических соединений для витреоретинальной хирургии / А.Н. Куликов, М.М. Шишкин, В.Ф. Даниличев // Боевые повреждения органа зрения: тез. науч. конф. – С.-Пб., 1999. – С. 102-103.
37. Ларько О. Взгляд из вечной темноты [Электронный ресурс] / О. Ларько. – Российская газета от 30.03.2001. – С. 9 // Деловая пресса: НДП «Альянс Медиа» – Эл. издание № 13 (86) от 04.04.2001. – Режим доступа:
http://businesspress.ru/newspaper/article_mId_37_aId_60552.html
38. Лебехов П.И. Прободные ранения глаз / П.И. Лебехов // – Л.: Медицина, 1974. – 145 с.
39. Либман Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман // Вестник офтальмологии. – 2006. – Т. 122, № 1. – С. 35-37.

40. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Письменская В.А. Микроанатомия витреоретинальных взаимоотношений в аспекте практической хирургии / П.В. Лыскин, В.Д. Захаров, В.А. Письменская // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: сборник тезисов. – М., 2010. – С. 97-98.
41. Лыскин П.В., Казимирова Е.Г., Перепухов А.М. Физико-химические аспекты бинарной тампонады (ПФОС и СМ) полости стекловидного тела // Офтальмохирургия. – 2014. – № 1. – С. 64-67.
42. Лыскин П.В. Полная газовая тампонада витреальной полости с использованием минимально необходимого объема чистого вещества газа / П.В. Лыскин, В.Д. Захаров, М.И. Згоба, Е.Н. Коробов, Н.А. Струсова // Современные технологии в офтальмологии: Материалы XV Всерос. научно-практич. конф. «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии». – М., 2017. – № 1 – С. 170-172.
43. Маляцинский И. А. Клинико-функциональное обоснование технологии микроинвазивного хирургического лечения рецидива отслойки сетчатки в нижнем сегменте в период тампонады витреальной полости силиконовым маслом: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Маляцинский Игорь Александрович; [Место защиты: Межотраслевой науч.-техн. комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. Святослава Федорова] – М., 2015. – 128 с.
44. Махачева З.А. Стекловидное тело: новые анатомо-физиологические данные: Лекция для врачей-офтальмологов, интернов, клинических ординаторов / З.А. Махачева // – М.: Изд-во МНТК «Микрохирургия глаза», 1996. – 11 с.
45. Махачева З.А. Анатомия стекловидного тела: Уч. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / З.А. Махачева // – М.: Типография «Руспринт», 2006. – 16 с.
46. Мащенко Н.В., Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения первичной регматогенной отслойки сетчатки с использованием экстра- и интраокулярных подходов / Н.В. Мащенко, А.Ю. Худяков, Е.Л. Сорокин // Офтальмохирургия. – 2017. – № 2. – С. 17-21.
47. Милаш С.В., Иомдина Е.Н. Возможности использования оптического шаймпфлюг-анализатора Galilei G2 для экспериментальных исследований / С.В. Милаш, Е.Н. Иомдина // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – Vol. 8. – №1. – С. 59-62.

48. Назаров П.В., Файзрахманов Р.Р. Современное состояние микроинвазивной витреоретинальной хирургии (обзор литературы) // Восток-Запад: Сб. науч. тр. – Уфа, 2012. – С. 284-285.
49. Назарян М.Г. Экспериментально-клиническое исследование травматичности удаления кортикальных слоев стекловидного тела механическим и гидроделаминационным методами: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Назарян Марина Грачиковна. – М., 2009. – 119 с.
50. Некоторые аспекты использования расширяющихся газов в офтальмохирургии [Электронный ресурс] / Трайдомед Инвест. – Режим доступа: <http://tradomed-invest.ru/text/text.html>
51. Нестеров А.П., Бунин Ф.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология / А.П. Нестеров, Ф.Я. Бунин, Л.А. Кацнельсон. – М., 1974. – 381 с.
52. Норман К.С. Экспериментальное обоснование использования миниплазмينا с целью индукции задней отслойки стекловидного тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Норман Кирилл Сергеевич. – М., 2012. – 22 с.
53. Рапопорт А.А., Казайкин В.Н. Выбор тампонады витреальной полости в комплексном лечении отслойки сетчатки // Современные технологии в офтальмологии. Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: Науч.-практ. ж-л. – М., 2014. – Вып. 1. – С. 85-87
54. Рачевский Ф.А. К вопросу о роли стекловидного тела в патогенезе глаукомы / Ф.А. Рачевский // Вестник офтальмологии. – 1939. – № 14, Вып.2-3. – С. 42-51.
55. Рева Г.В., Бабищ М.Е., Кияница Н.В. Гистогенез стекловидного тела глаза человека / Г.В. Рева, М.Е. Бабищ, Н.В. Кияница // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 3 – стр. 41
56. Рева Г.В. Развитие, строение, патология, биохимия стекловидного тела глаза человека [Электронный ресурс] / Г.В. Рева, Т.Н. Лемешко, К.Ф. Альбрандт, Е.С. Можилевская, С.Н. Балдаев, С.С. Вершинина, Т.С. Полещук, М.В. Индык, Н.В. Костюк, Г.А. Николаенко, И.В. Рева // Современные проблемы науки и образования. Эл. издание – 2017. – № 5. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26961>
57. Розенберг А.И. О сохранении свойств гиалуроновой кислоты стекловидного тела человека при консервации / А.И. Розенберг // Офтальмологический журн. – 1968. – №4. – С. 295-296.

58. Ронкина Т.И. Реакция тканей глаза на интравитреальное введение ПФОС / Т.И. Ронкина, Я.И. Глинчук, В.Г. Сидоренко и др. // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии: Сб. науч. тр. – Пущино, 1993. – С. 70-81.
59. Смирнова Н.Н. Термодинамические свойства полиакриламида и гидрогелей на его основе в области от $T \rightarrow 0$ до 340 К / Н.Н. Смирнова, Б.В. Лебедев, А.Р. Коригодский, Н.Н. Санина, В.В. Киреев // Высокомолекулярные соединения. – 2003. – Т. 45, № 9. – С. 1552-1558.
60. Современные представления об изменениях структуры стекловидного тела в процессе его естественной и патологической инволюции / А.В. Малышев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-3. – С. 523-53.
61. Старков Г.Л. Патология стекловидного тела / Старков Г.Л. // – М.: Медицина, 1967. – 200 с.; ил.
62. Столяренко Г.Е. «Сухая» витрэктомия – новая «старая» методика микроинвазивной витреальной хирургии // Съезд офтальмологов России, 9-й: Тез. докл. – М., 2010. – С. 244.
63. Стукалов С.Е. Клинические наблюдения над замещением потери стекловидного тела при субтотальной кератопластике / С.Е. Стукалов // Офтальмологический журнал. – Киев, 1958. – № 5 – С. 298.
64. Трояновский Р.Л. Перфторорганические соединения (ПФОС) как инструмент пролонгированного действия при тяжёлых формах витреоретинальной патологии/ Р.Л. Трояновский, П.А. Авдеев, О.В. Дискаленко и др. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине: Тезисы Всесоюзной науч. конф. – СПб., 1999. – С. 91-93.
65. Файнштейн Э.Я. Сравнительная оценка эффективности различных заменителей стекловидного тела при некоторых посттравматических осложнениях / Э.Я. Файнштейн, С.С. Сапоровский, А.А. Куглеев // в кн.: Вопросы офтальмологии. – Л.: Медицина, 1980. – С. 108-114.
66. Фёдоров С.Н. Лечение отслоек сетчатки с разрывами в заднем полюсе глаза, осложнённых пролиферативной витреоретинопатией, с применением жидких перфторорганических соединений / С.Н. Фёдоров, Я.И. Глинчук, В.Г. Сидоренко и др. // Офтальмохирургия. – 1994. – № 4. – С. 18-24.
67. Филатов С.В. Повторные оперативные вмешательства с имплантацией в стекловидное тело различных веществ при отслойке

- сетчатки. В кн.: Актуальные вопросы офтальмологии. – Киев, 1967. – С. 71.
68. Филатов С.В. Отслойка сетчатки / С.В. Филатов // – М.: Медицина, 1978. – 128 с.
 69. Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л. Отдаленные результаты лечения тяжелых форм отслойки сетчатки с нарушением целостности иридохрусталиковой диафрагмы / А.Ю. Худяков, Е.Л. Сорокин // Фёдоровские чтения: Материалы конф. – М., 2007. – С. 146-147.
 70. Худяков А.Ю. Анализ причин рецидивов отслойки сетчатки / А.Ю. Худяков, А.В. Жигулин, Я.Б. Лебедев и др. // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: Сб. тез. – М., 2009. – С. 181-183.
 71. Хургина Е.А. Патология стекловидного тела и ее роль в патогенезе отслойки сетчатки: Дисс. ... д-ра мед. наук / проф. Хургина Елизавета Абрамовна; 1-й моск. мед. ин-т. – М.; Л.: Медгиз, 1940 (Москва). – 76 с., 24 вкл. л. ил.: ил.
 72. Чеглаков П.Ю., Метаев С.А., Алборова В.У., Тилляходжаев С.С. Методика лечения множественных разрывов сетчатки // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2010: Научно-практ. конф., 8-я: Сб. тез. – М., 2010. – С. 181.
 73. Чурашов С.В. Экспериментальное изучение высокочистых перфторполиэфиров при интравитреальном введении / С.В. Чурашов, В.Ф. Даниличев, М.М. Шишкин и др. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине: Тезисы Всесармейской науч. конф. – СПб., 1997. – С. 121-122.
 74. Шепкалова В.М. Анатомии глаза и гистология глаза / В.М. Шепкалова // Многотомное руководство по глазным болезням / Под ред. А.И. Богословского, И.И. Меркулова, А.В. Рославцева, М.М. Романовского. – М.: Медгиз, 1962. – Т. I, кн. 1., отд. 2, Ч. 1. – С. 137-205.
 75. Шишкин М.М. Комбинированная микрохирургия травматических отслоек сетчатки, осложнённых передней пролиферативной витреоретинопатией (ППВР) / М.М. Шишкин, В.Ф. Даниличев, А.Н. Куликов, С.В. Чурашов // Актуальные проблемы современной офтальмологии: Сб. науч. тр. – Саратов, 1996. – С. 84-86.
 76. Шишкин М.М. Послеоперационная тампонада сетчатки с помощью комбинации жидких и газообразных перфторорганических

- соединений / М.М. Шишкин, В.Ф. Даниличев, С.В. Чурашов, Б.Н. Максимов // Тез. докл. I Евро-Азиатской конф. по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 1998. – С. 95-96.
77. Шкворченко Д.О. Комплексное хирургическое лечение отслоек сетчатки, осложнённых гигантскими разрывами и отрывами от зубчатой линии с применением перфторорганических соединений: Дисс. ... канд. мед. наук / Д. О. Шкворченко; [Место защиты: МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова]. – М., 1994. – 132 с.
 78. Algvere P., Hallnas K., Palmqvist B.M. Success and complications of pneumatic retinopexy // Am. J. Ophthalmol. – 1988. – Vol.106. – № 4. – P. 400-404.
 79. Ando F. Usefulness and limit of silicone oil in the management of complicated retinal detachment // Jpn. J. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 31., № 1. – P. 138-146.
 80. Awh C.C. Why (and when) I prefer 25-G vitrectomy // Retinal physician. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 38-40.
 81. Aylward G.W., Eames I. Intraocular fluid dynamics and retinal shear stress after vitrectomy and gas tamponade // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52. – № 3. – P. 1431-1438.
 82. Azad S.V., Mahajan D., Sain S., Jain A., Brijesh Takkar, Azad R. Vitreous Substitutes // Delhi J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 23. – № 1. – P. 9-13.
 83. Balazs E.A. et al. Hyaluronic acid and replacement of vitreous and aqueous humor // Mod Probl Ophthalmol. – 1972. – Vol. 10. – P. 3-21.
 84. Balazs E.A., Toth L.Z., Ozanics V. Cytological studies on the developing vitreous as related to the hyaloid vessel system // Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. – 1980. – Vol. 213. – P. 71-78.
 85. Bassat I.B., Desatnik H. et al. Reduced rate of retinal detachment following silicone oil removal / I.B. Bassat, H. Desatnik, A. Alhalel, G. Treister, J. Moisseiev // Retina. – 2000. – Vol. 20. – № 6. – P. 597-603.
 86. Baurmann M., Thiessen A. Die Struktur in Glaskörper des Auges // Nachr. v. d. k. Gessellsch. d. Wissenschaften zu Göttingen, Math.physik. Kl., 1922. – P. 125.
 87. Baurmann M. Über die Beziehungen der ultramikroskopischen Glaskörperstruktur zu den Spaltlampenbefunden // Albrecht Von Gräfes Arch Ophthalmol, 1926. – Vol.117. – P.304.
 88. Baurmann M. Studien Ober die Glaskörper-Fadensubstanz // Graefes Arch. Ophthal., 1934. – Bd. 132. – P. 302-322.

89. Bembridge B.A., Crawford G.N.C., Piri A. Phase-contrast microscopy of the animal vitreous // *Ophthalmol.* – 1952. – Vol. 36. – P. 131-138.
90. Berrocal M.H., Chang S. Perfluorocarbon liquids in vitreous surgery // *Ophthalmol. Clin. North. Am.* – 1994. – Vol. 7. – № 1. – P. 67-76.
91. Binder S. Vitreous surgery with silicone oil: what next? // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 1998. – Vol. 212. – Suppl. № 3. – P. 5.
92. Blinder K.J., Peyman G.A., Desai U.R. et al. Vitreolysis, a short-term vitreoretinal tamponade // *Br. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 76. – №9. – P. 525-528.
93. Bodanowitz S., Kir N., Nesse L. Silicone oil for recurrent vitreous hemorrhage in previously vitrectomized diabetic eyes // *Ophthalmologica.* – 1997. – Vol. 211. – № 4. – P. 219-222.
94. Bourke R.D., Cooling R.J. Vascular consequences of retinectomy // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – № 2. – P. 155-160.
95. Busacca A. Biomicroscopie und Histopathologie de L'oeil // Zurich: Schweizer, Druck und Verlagschaus AG., 1957. – Bd. I, II, III.
96. Cacciatori M., Nayak H., Arpa P. Silicone oil removal in pseudophakic and aphakic eyes // *Retina.* 2007. – Vol. 27. – № 9. – P. 1300-1301.
97. Casswell A.G., Gregor Z.J. Silicone oil removal. I. The effect on the complications of silicone oil. II. Operative and postoperative complications // *Br. J. Ophthalmol.*, 1987. – Vol. 71. – № 12. – P. 893-902.
98. Castrén J. A. Intrabulbar vitreous and hyaluronic acid injections // *Acta Ophthalmologica.* – 1964. – Vol. 42. – P. 427-434.
99. Chang S., Zimmerman N.J., Iwamoto T. et al. Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine // *Am. J. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 103. – № 1. – P. 29-37.
100. Chirila T.V., Hong Y., Dalton P.D. et al. The use of hydrophilic polymers as artificial vitreous // *Progress in Polymer Science.* – 1998. – Vol. 23. – № 3. – P. 475-508.
101. Cibis P.A., Becher B., Okun E., et al. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery // *Arch. Ophthalmol.* – 1962. – Vol. 68. – P. 590-599.
102. Cutler N.L. Vitreous transplantation // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1947. – Vol. 52. – P. 253-259.
103. Dena F. Palomino, Villegas Leon L. et al. Retinoblastoma / F. Palomino Dena, L. Villegas Leon, R. Murillo Fajardo, S. Silva Zeron // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* – 1953. – Vol. 10, № 3 (May-Jun). – P. 258-303.
104. Donati S., Caprani S.M., Airaghi G. et al. Vitreous Substitutes: The

- Present and the Future // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – Epub. 2014 May 4, Article ID 351804. – 12 p.
105. Düke-Elder W.S., Davson H. The significance of the distribution ratios of non-electrolytes between plasma and the intraocular fluid // Brit. J. of Ophthal. – 1943. – Vol. XXVII. – P. 431-434.
 106. Düke-Elder S., Davson H. Studies on the intra-ocular fluids: The Reducing Substances in the Aqueous Humour and Vitreous Body // Br. J. Ophthalmol. – 1949 (Jan). – P. 21-38.
 107. Eckardt C., Behrendt S., Zwick A. Results of silicone oil removal from eyes treated with retinectomies // Ger J. Ophthalmol. – 1992. Vol. 1, № 1. – P. 26.
 108. Eckardt C., Eckert T., Eckardt U. 27-gauge twilight chandelier illumination system for bimanual transconjunctival vitrectomy // Retina. – 2008. – Vol. 28. – № 3. – P. 518-519.
 109. Epstein E. Vitreous implant for retinal detachment // S Afr Med J. – 1961. – Vol. 23, № 35 (Sep). – P. 785-787.
 110. Fan R.F., Chung H., Tolentino F.I. et al. Effectiveness of silicone oil removal from rabbit eyes // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 225. – № 5. – P. 338-340.
 111. Federman J.L., Shakin J.L., Lanning R.C. The microsurgical management of giant retinal tear with trans-scleral retinal sutures // Ophthalmology – 1982. – Vol. 89. – № 7. – P. 832-839.
 112. Federman J.L., Schubert H.D. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery // Ophthalmology – 1988. – Vol. 95, № 7 (Jul). – P. 870-876.
 113. Fieandt von Olof. Gonio-cycloscopic findings in glaucoma, cataract and some other pathological conditions of the eye // Helsinki, 1949. – 132 p. (Acta ophthalm. Suppl. 34).
 114. Foster W.J. Vitreous Substitutes // Expert Rev. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 3. – № 2. – P. 211-218.
 115. Fraser S., Steel D. Retinal detachment / Scott Fraser, David Steel // BMJ Clinical Evidence. – 2010. – Vol. 2010. – P. 0710.
 116. Freeman H.M. Discussion of presentation by Federman J.L., Shakin J.L., Lanning R.C.: The microsurgical management of giant retinal tear with trans-scleral retinal sutures// Ophthalmology – 1982. – Vol. 89. – №7. – P. 838-839.
 117. Friedenwald J.S., Stiehler R.D. Structure of the vitreous. // Arch

- Ophthalmol. – 1935. – Vol. 14. – P. 789-808.
118. Fritz M.H. The use of sterile refrigerated pooled human vitreous in living eyes // Am. J. Ophth. – 1949. – Vol. 32, № 45.
 119. Fromm A.W. The vitreous body its origin, development, and structure as observed in the eye of the pig // Washington, D. C. – 1921.
 120. Fujii G.Y., De Juan E. Jr., Humayun M.S., et al. A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery // Ophthalmology – 2002. – Vol. 109. – P. 1807-1812.
 121. Gartner S. Blood Vessels of the Conjunctiva: Studies with High-Speed Macrophotography // Arch. Ophth. – 1944, Dec. – Vol. 32. – P. 464-476.
 122. Gartner S., Priestley B.S. Transplantation of the vitreous. // Arch. Ophthalmol. – 1947. – Vol. 38. – P. 487-493.
 123. Geh V.S., Dabbs T.R., Ansari E. Perfluorodecalin and silicone oil used to achieve retinal tamponade left in an eye for 6 months // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81. – P. 252-254.
 124. Glaser B.M., Vidaurri Leal J., Michels R.G., Campochiaro P.A. Cryotherapy during surgery for giant retinal tears and intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells // Ophthalmology – 1993. – Vol. 100, № 4. – P. 466-470.
 125. Gloster J. Carbonic anhydrase in the vitreous body // Brit. J. Ophthalmol. – 1956, Aug. – Vol. 40, № 8. – P. 487-491.
 126. Goedbloed J. Studien am Glaskörper. I. Die Struktur des Glaskörpers // Arch. f. Ophthalmol. – 1934. – Vol. 132. – P. 323-352.
 127. Goezinne F., La Heij E.C., Berendchot T.T.J.M. et al. Risk factors for redetachment and worse visual outcome after silicone oil removal in eyes with complicated retinal detachment // Eur. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 17, Issue 4. – P. 627-637.
 128. Goldmann H. Senescenz des Glaskörpers // Ophthalmologica – 1962. – Vol. 143. – P. 253-279.
 129. Gomes J.A., Amankwah R., Powell-Richards A. et al. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro // Br J Ophthalmol., 2004. – Vol. 88. – P. 821-825.
 130. Green H., Sawyer J.L., Leopold I.H. Elaboration of Bicarbonate Ion in Intraocular Fluids: II. Vitreous Humor, Normal Values // A. M. A. Arch. Ophth. – 1957. – Vol. 57. – P. 85-89.
 131. Grignolo A. Fibrous components of the vitreous body // Arch. Ophthal. – 1952. – Vol. 47. – P. 760-774.
 132. Hagedoorn A., Sieger D.H. Idiopathic retinal detachment // Am. J. Ophth.

- 1956. – Vol. 41. – P. 660.
133. Haidt S.J., Clark L.C., Ginsberg J. Liquid perfluorocarbon replacement of the eye // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1982. – Vol. 22 (Suppl). – P. 233.
 134. Haimann M.H., Burton T.C., Brown C.K. Epidemiology of retinal detachment // *Arch Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 100. – P. 289-292.
 135. Hata Y., Sassa Y., Kita T. et al. Vascular endothelial growth factor expression by hyalocytes and its regulation by glucocorticoid // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 11, № 92. – P. 1540-1544.
 136. Hayashi S., Osawa T., Tohyama K. Comparative observations on corneas, with special reference to Bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians // *Journal of Morphology.* – 2002. – Vol. 254, №3. – P. 247-258.
 137. Hruby K. Hyaluronsaureals Glaskörperersatz bei Netzhautablosung // *Klin. Mbl. Augenheilk.* – 1961. – Vol. 138. – P. 484-498.
 138. Ibarra M.S., Hermel M., Prenner J.L., Hassan T.S. Longer-term outcomes of transconjunctival sutureless 25gauge vitrectomy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139. – P. 835-836.
 139. Inoue M., Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 1993. – Vol. 34. – P. 2313-2315.
 140. Irvine S.R., Bbrunish R., Rowen J.W. Studies on the vitreous humor; further observations on sequelae and treatment of prolapsed vitreous: properties of vitreous dependent upon the hyaluronic-acid content // *Am J Ophthalmol.* – 1955. – Vol. 39 (Apr). – № 4, Pt. 2. – P. 100-108.
 141. Jurgens L., Lillo J., Buil J.A., Castila M. Endoscope-assisted transscleral suture fixation of intraocular lenses // *J. Cataract Refract. Surg.* – 1996. – Vol. 22, № 9. – P. 879-881.
 142. Kampik A., Hoing C., Heidenkummer H.P. Problems and timing in the removal of silicone oil // *Retina.* – 1992. – Vol. 12. – № 3 (Suppl). – P. 11-16.
 143. Kapran Z., Acar N. Active removal of silicone oil with 25-gauge sutureless system // *Retina.* – 2007. – Vol. 27, № 8. – P. 1133-1135.
 144. King J.H. Jr., McTigue J.W., Chavan S.B. Experiences with vitreous preserved by lyophilization // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1960. – Vol. 64 (May-Jun). – P. 287-297.
 145. Kleinberg T.T., Tzekov R.T., Stein L., Ravi N., Kaushal S. Vitreous substitutes: a comprehensive review / Teri T. Kleinberg, Radouil

- T.Tzekov, Linda Stein, Nathan Ravi, Shalesh Kaushal // *Surv Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 56, Issue 4 (Jul-Aug). – P. 300-323.
146. Kreissig I., Lincoff H., Stanowsky A. The treatment of giant tear detachments using retrohyaloidal perfluorocarbon gases without drainage or vitrectomy // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 225. – №2. – P. 94-98.
 147. Kreissig I. A Practical Guide to Minimal Surgery for Retinal Detachment: Vol. 2. Temporary Tamponades with Balloon and Gases without Drainage – Buckling versus Gases versus Vitrectomy – Reoperation – Case Presentations // Stuttgart: Thieme Verlag, 2000. – 368 p.
 148. La Heij E.C., Kessels A.G., Hendrikse F. Results and complications of temporary silicone oil tamponade in patients with complicated retinal detachments // *Retina.* – 2001. – Vol. 21. – № 2. – P. 107-114.
 149. Lai M.M., Ruby A.J., Sarrafizadeh R. Repair of primary rhegmatogenous retinal detachment using 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy // *Retina.* – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 729-734.
 150. Laurent U.B.G., Laurent T. C., Howe A. F. Chromatography of soluble proteins from the bovine vitreous body on DEAE-cellulose // *Exp. Eye Res.* – 1962. – Vol. I. – P. 276-285.
 151. Leaver P.K., Cooling R.J., Feretis E.B. et al. Vitrectomy and fluids / silicone oil exchange for giant retinal tears: results at six months // *Ger. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 2, № 1. – P. 20-23
 152. Lesnoni G., Rossi T., Nistri A., Boccassini B. Long-term prognosis after removal of silicone oil // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 10. – № 1. – P. 60-65.
 153. Li J., Hu W.C., Song H. et al. Increased Vitreous Chemerin Levels Are Associated with Proliferative Diabetic Retinopathy // *Ophthalmologica.* – 2016. – Vol. 236 (2). – P.61-66.
 154. Lindner K. The vitreous. Its pathologic histology and examination with the slit lamp // *Arch. Ophth.* – 1950. – Vol. 43. – P. 578-580.
 155. Los L.I. The rabbit as an animal model for post-natal vitreous matrix differentiation and degeneration // *Eye.* – 2008. – Vol. 7, № 22. – P. 1223-1232.
 156. Lucke K., Laqua H. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments // Berlin: Springer-Verlag, 1990. – 161 p.
 157. Mann I.S. The development of the human eye // Cambridge: The University Press, 1928. – 308 p.
 158. Matoltsy G.A., Gross J., Grignolo A. A Study of the Fibrous Components

- of the Vitreous Body of the Electron Microscope / A. Gedeon Matoltzy, Jerome Gross, Antonio Grignolo // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1951. – Vol. 76, Issue 4. – P. 857-860.
159. Meyer K. et Palmer J.W. The Polysaccharide of the vitreous humor. // *J. Biol. Chem.* 1934. – Vol. 107. – P. 629.
 160. Miller K.M., Glasgow B J. Bacterial endophthalmitis following sutureless cataract surgery // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. III, № 3. – P. 377-379.
 161. Mitry D. et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations / D. Mitry, D.G. Charteris, B.W. Fleck et al. // *Br J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94, № 6 (Jun). – P. 678-684.
 162. Mitry D. et al. The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-year prospective population-based study / D. Mitry, D.G. Charteris, D. Yorston et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2010. – Vol. 51, № 10 (Oct). – P. 4963-4968.
 163. Mueller-Jensen K. Polyacrylamide as an alloplastic vitreous implant // *Albrecht Von Graefes Arch Klin. Exp. Ophthalmol.* – 1974. – Vol. 189. – P. 147-158.
 164. Nabih M., Peyman G.A., Clark L.C., et al. Experimental evaluation of perfluorophenanthrene as a high specific gravity vitreous substitute: a preliminary report // *Ophthalmic. Surg.* – 1989. – Vol. 20, №4. – P. 286-293.
 165. Nemet A.Y., Asalee L., Lang Y., et al. Ocular Paintball Injuries // *Isr Med Assoc J.* – 2016. – Vol. 18, № 1 (Jan). – P. 27-31.
 166. Nishida T., Nakamura M., Mishima H. et al. Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration // *Exp Eye Res.*, 1991. – Vol. 53. – P. 753-758.
 167. Nishitsuka K., Kashiwagi Y., Tojo N. et al. Hyaluronan production regulation from porcine hyalocyte cell line by cytokines // *Exp Eye Res.* – 2007. – Vol. 85. – P. 539-545.
 168. Oksala A., Lehtinen A. Absorption of ultrasound in the aqueous humour, lens and vitreous body // *Acta Ophthal.* – 1958. – Vol. 36 (Part B) – P. 761-768.
 169. Oosterhuis J. A., Haeringen N. J. van, et al. Polygeline as a Vitreous Substitute. I. Observations in Rabbits / J. A. Oosterhuis, N. J. van Haeringen, I. G. Jeltjes and E. Glasius // *Arch. Ophthalmol.* – 1966. – Vol. 76. – P. 258-265 [erratum, 76:377].

170. Peyman G.A., Conway M.D., Soike K.F., Clark L.C. Jr. Long-term vitreous replacement in primates with intravitreal Vitreon or Vitreon plus silicone // *Ophthalmic Surg.* – 1991. – Vol. 22, №11. – P. 657-664.
171. Peyman G.A., Schulman J.A. A comprehensive review of the early history of vitreous substitute development: *Vitreous Substitutes* // Appleton & Lange, East Norwalk Connecticut, USA. – 1995.
172. Rao S.S., Kulkarni M.E., Cooper S.N., Radhakrishnen M.R. Analysis of proteins of bovine lens, vitreous, and aqueous by electrophoresis and by Oudin's gel diffusion technique // *Brit. J. Ophthal.* – 1955. – Vol. 39, № 3 (Mar). – P. 163-169.
173. Regnault F. Vitreous replacement // UK: *Trans. Ophthalmol. Soc.*, 1975. – Vol. 95, № 3. – P. 433-435.
174. Riemann C.D., Miller D.M., Foster R.E. Outcomes of transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy with silicone oil infusion // *Retina.* – 2007. – Vol. 27. – № 3. – P. 296-303.
175. Robert F., Benson T.O., Cheung, Can Y.F. Yuen et al. Retinal redetachment after silicone oil removal in proliferative vitreoretinopathy: A prognostic factor analysis // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. – № 3. – P 527-533.
176. Rossi A.A. Structure of the vitreous body observations by means of the phase-contrast microscope // *Br. J. Ophthalmol.* – 1953. – Vol. 37, № 6 (Jun). – P. 343-348
177. Rydell N. Decreased Granulation Tissue Reaction After Installment of Hyaluronic Acid / Nils Rydell // *Acta Orthopaedica Scandinavica.* – 1970. – Vol. 41, № 3. – P. 307-311.
178. Saidkasimova S. et al. Retinal detachment in Scotland is associated with affluence / S. Saidkasimova, D. Mitry, J. Singh [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 1591-1594.
179. Sallmann L. Zur anatomie der gefasskreuzungen am augenhintergrund: zugleich ein beitrag zur pathologischen anatomie des Gunn und Salusschen zeichens // *Graefes Arch. Ophthalmol.* – 1937. – Bd. 137. – P. 619–635.
180. Schepens C.L. Fundus changes caused by alterations of the vitreous body // *Am. J. Ophthalmol.* – 1955. – Vol. 39. – P. 631-633.
181. Schimek R.A., Steffensen E.H. Vitreous haemorrhage absorption // *Amer. J. Ophthal.* – 1955. – Vol. 39. – P. 677-683.
182. Schwarz W., Schuchardt E. Structure of the fresh vitreous body; phase

- contrast, dark field, and immersion studies with the ultramicroscope // Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. – 1950. – Vol. 35, № 3/4. – P. 293-310.
183. Schweer G. Hyaluronic acid content in human vitreous body // Klin Monbl. Augenheilkd Augenarztl Fortbild. – 1956. – Vol. 129, № 3. – P. 317-319.
 184. Scuderi G. Experimental research on transplantation of the vitreous (attempts of partial substitution with homogenous vitreous, with heterologous fluid, with solutions of polyvinylpyrrolidone) // Ann. Ophthalmol. Clin. Ocul. – 1954. – Vol. 80. – P. 213-220.
 185. Sebag J. The Vitreous – Structure, Function, and Pathobiology / Jerry Sebag // New York: Springer-Verlag. – 1989.
 186. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface / Jerry Sebag // Eye. – 1992. – Vol. 6. – P. 541-552.
 187. Sebag J. Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne // Paris: EMC (Elsevier Masson SAS), Ophtalmologie, 2008. – 21-020-E-10. – P. 1-25.
 188. Shafer D.M. The treatment of retinal detachment by vitreous implant // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. – 1957. – Vol. 61, № 2 (Mar.-Apr.). – P. 194-200.
 189. Shafer D.M.; Bussey J.L. Further experience with vitreous implants in old retinal detachments // Arch. Ophthalmol. – 1958. – Vol. 60. – P. 255-257.
 190. Shah C.P., Ho A.C., Regillo C.D. Short term outcomes of 25-gauge vitrectomy with silicone oil for repair of complicated retinal detachment // Retina. – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 723-728.
 191. Studnicka F.K. Zellentheorie von Theodor Schwann // Jena: Anatomischer Anzeiger, 1933. – Bd. 76. – P. 80-95.
 192. Suran A.A., McEwen W.K. Further Studies on Vitreous Residual Protein / Anita A. Suran, W.K. McEwen // American Journal of Ophthalmology. – 1960. – Vol. 50, Issue 2. – P. 228-231.
 193. Teng C.C., Chi H.H. Vitreous changes and the mechanism of retinal detachment // Am. J. Ophthalmol. – 1957. Vol. 44, № 3. – P. 335-386.
 194. Tewari A., Eliot D., Singh C. N. et al. Changes in retinal sensitivity from retained subretinal perfluorocarbon liquid // Retina. – 2009. – Vol. 29. – P. 248-250.
 195. Urrets Zavalía A. H. Experimental study on the transplantation and substitution of the vitreous // Ophthalmol. Ibero Am. – 1948. – Vol. 10. – P. 21-37.
 196. Varga L., Balazs E. Studies on the Structure of the Vitreous Body: II.

- Electrophoretic and Sedimentation Properties / Laszlo Varga, Endre A. Balazs // *Am. J. Ophthalmol.* – 1954. – Vol. 38, Issue 1 (Jul), Part 2. – P. 29-37.
197. Vilstrup G. The vitreous body and the endolymph as two related gelatinous substances; comparison of the two substances with reference to their hyaluronic acid and protein contents: preliminary report. // *Acta Ophthalmol (Copenh).* – 1955. – Vol. 33. – P. 13-15.
 198. Watzke R.C. Silicone retinopexy for retinal detachment. A long-term clinical evaluation // *Arch Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 77. – P. 185-196.
 199. Wetterqvist C., Wong D., Williams R. et al. Tamponade efficiency of perfluorohexyloctane and silicone oil solutions in a model eye chamber // *Br. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88. – P. 692-696.
 200. Widder W. Hyaluronsaureals Glaskörperimplantat bei Netzhautablosung: Experimentelle Grundlagen. // *Albrecht u. Graefes Arch. Ophthalmol.* – 1960. – Vol. 162. – P. 416-429.
 201. Worst J.G.F. The Bursa Intravitrealis Premacularis (1976) / Jan G. F. Worst // In: Deutman A.F. (eds) *New Developments in Ophthalmology* Nijmegen 16-18 October 1975. – Dordrecht: Springer, Documenta Ophthalmologica Proceedings Series, 1976. – vol 7. – P. 275-279.
 202. Worst J.G.F. Los L.I. Cisternal Anatomy of the Vitreous // Amsterdam: Kugler Pub., 1995. – 163 p.
 203. Yeo J.H., Glaser B.M., Michels R.G. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments // *Ophthalmology* – 1987. – Vol. 94. – P. 1109-1113.
 204. York M., Steling W. A critical review of the assessment of eye irritation potential using the Draize rabbit eye test // *J Appl. Toxicol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 233-240.
 205. Zenoni S., Comi N., Fontana P., Romano M.R. The combined use of heavy and light silicone oil in the treatment of complicated retinal detachment with 360 retinal breaks: tamponade effect or filling effect // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2012. – Vol. 41. – № 10. – P. 440-443.
 206. Zernii E.Y., Baksheeva V.E., Iomdina E.N., et al. Rabbit models of ocular diseases: new relevance for classical approaches / Evgeni Yu. Zernii, Viktoriia E. Baksheeva, Elena N. Iomdina, Olga A. Averina, Sergei E. Permyakov, Pavel P. Philippov, Andrey A. Zamyatnin Jr., Ivan I. Senin // *CNS and Neurological Disorders – Drug Targets.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 1-25.