

6. **Sundaram BM.** Studies on mycotic keratitis / BM. Sundaram, S. Badrindath, S. Subramanian // *Mycoses.* — 1989. — Vol. 32. — P.568–572.
7. **Wilson LA.** Association of fungi with extended-wear soft contact lenses / LA. Wilson, DG. Ahearn // *Am J Ophthalmol.* — 1986. — Vol.101. — P.434–436.
8. **Гайдамака Т. Б.** Новый способ моделирования вирусного кератита / Т. Б. Гайдамака // *Офтальмологический журнал.* — 1999. — № 6. — С. 429–431.

Поступила 07.02.2011.

Рецензент ст.науч.сотр., к.м.н. С. И. Полякова

УДК 617.731–007.23:615.91–003.93–092.4

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ПОЛИОКСИДОНИЙ НА ПРОЦЕССЫ РЕПАРАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

О. В. Недзвецкая, д. м. н., профессор; **Д. А. Петрушенко**, врач*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков;
КУ Сумская областная клиническая больница, г. Сумы*

Проведено гістоморфологічне дослідження процесів репарації після лікування препаратом поліоксидоній у інтрабульбарному, ретробульбарному, интраканалікулярному та інтракраніальному відділах зорового нерва при його ураженні внаслідок хронічної алкогольної інтоксикації в експерименті. Дослідженням, проведеним на 24 кроликах самцях породи шиншила, встановлено, що після лікування в усіх досліджених відділах зорового нерву: 1) припиняються процеси альтерації, на що вказує зникнення морфологічних ознак розпаду мієлінових оболонок нервових волокон; 2) різко активізуються компенсаторно-приспосувальні та регенераторні процеси, що морфологічно виражається гіперплазією судинної сітки та нервових волокон зорового нерва. Зважаючи на позитивний вплив лікування препаратом поліоксидоній на процеси регенерації в зоровому нерві після припинення вживання алкоголю, а також відсутність морфологічних ознак стимуляції аутоімунних процесів, синтетичний імуномодулятор поліоксидоній можна вважати перспективним для лікування токсичної оптичної нейропатії алкогольного генезу у людей.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, зрительный нерв, токсическая оптическая нейропатия, демиелинизация, регенерация, полиоксидоний.

Ключові слова: хронічна алкогольна інтоксикація, зоровий нерв, токсична оптична нейропатія, демієлінізація, регенерація, поліоксидоній

Введение. Известно, что при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) развивается атрофия нервных волокон зрительного нерва (ЗН) с частичным распадом миелиновых оболочек. Наиболее выраженные альтеративные изменения определяются в ретробульбарной и внутриканальцевой части ЗН. Характерным для ХАИ являются поражение папилломакулярного пучка, а также склероз артерий и артериол, периваскулярное разрастание соединительной ткани, пролиферация и десквамация эндотелия, разрастание глии. Исследования показывают, что вышеуказанные изменения обратимы лишь частично [1, 2, 5, 8].

В последние годы все большее признание и распространение приобретает теория иммунологической регуляции процессов регенерации. Первоначально влияние иммунной системы на репаративные процессы связывали с повреждающим воздействием гуморальных антител на стареющие и измененные клетки. На сегодня доказано, что иммунная система выполняет не только

цензорную функцию, но и морфогенетическую [6]. С этой точки зрения представляют интерес возможности целенаправленного воздействия на иммунную систему для стимуляции процессов регенерации. Это направление в лечении глазных заболеваний является мало изученным. М. В. Черешнева и соавторы показали, что применение синтетического иммуномодулятора полиоксидония при воспалительных заболеваниях роговицы и хориоидеи оптимизирует регенераторный процесс, способствует формированию более упорядоченной бессосудистой рубцовой ткани при незначительной выраженности реактивных изменений [7]. В то же время, влияние полиоксидония на процессы регенерации в зрительном нерве ранее не изучалось.

Цель исследования: изучить влияние препарата полиоксидоний на процессы репарации в зрительном нерве при его токсическом поражении вслед-

© О. В. Недзвецкая, Д. А. Петрушенко, 2011

ствии хронической алкогольной интоксикации в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Экспериментальное исследование проведено на 18 кроликах самца породы шиншилла массой 3,0–3,4 кг в возрасте 7–8 месяцев, которые находились в условиях ХАИ 8 недель. После этого 6 кроликов (группа 1) были выведены из эксперимента, а 12 оставшихся кроликов были разделены на группы 2 и 3. Группа 2 (6 кроликов) в течение 4 недель не получала алкоголь, после чего животные были выведены из эксперимента. Группа 3 (6 кроликов) на фоне алкогольной депривации пятикратно получала полиоксидоний методом эндоназального электрофореза и внутривенно капельно в суммарной дозе 0,3 мг/кг через день. Животные третьей группы были выведены из эксперимента через 12 недель от его начала. Животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии в состоянии глубокого наркоза (для наркоза использовали тиопентал натрия 10 % в дозе 1 мл/кг). Контрольную группу составили 6 кроликов самцов соответствующего возраста и массы. После выведения кроликов из эксперимента производился забор глазных яблок и зрительных нервов.

Применяли следующие гистологические и гистохимические методики окрашивания препаратов: гематоксилином и эозином, по Ван Гизон-Вейгерту, по Мак Манусу, по Бильшовскому-Гросс и по Круцай [3, 4]. Для оценки степени атрофии зрительных волокон измерялся их средний диаметр (Dn).

Комплекс гистологических, гистохимических и морфометрических исследований проводился на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3:1).

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с помощью программы Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. При исследовании ЗН животных 1 группы обращает на себя внимание выраженное уменьшение толщины нервных волокон, что свидетельствует об атрофических процессах. Во всех четырех частях ЗН средний диаметр нервных волокон достоверно снижен (табл. 1). Наиболее выражены признаки истончения нервных волокон по сравнению с группой контроля во внутриканальцевой части, что, по-видимому, обусловлено сдавлением отечных нервных волокон костными стенками зрительного канала.

На препаратах, окрашенных по Круцай, мятотные нервные волокна имеют неравномерно окрашенную миелиновую оболочку, местами со вздутием и отечностью ее сегментов. Кое-где по ходу волокон миелиновая оболочка разрушена (рис. 1). Продукты ее распада в виде аморфных нефагоцитированных масс располагаются в межволоконном пространстве.

Отсутствие плазмоцитов в местах деструкции миелина свидетельствует о том, что данное повреждение обусловлено не аутоиммунными нарушениями, а является следствием токсического воздействия этанола. Глия резко гиперплазирована и пролиферирует. Обнаруживаются микрофокусы склероза с разрастанием элементов соединитель-

ной ткани в межволоконном и периваскулярном пространствах, которые при окраске по Ван Гизон-Вейгерту окрашиваются в розовато-кирпичный цвет (рис. 2).

Таблица 1

Средний диаметр нервных волокон в различных отделах зрительного нерва у животных исследуемых экспериментальных групп.

Отделы зрительного нерва	Dn (м x 10 ⁻⁶) в исследуемых группах			
	Контрольная группа (n=6)	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=6)	Группа 3 (n=6)
Интрабульбарный	4,33±0,17	3,33±0,13*	3,68±0,14	4,27±0,18^
Ретробульбарный	4,77±0,18	4,17±0,15*	4,32±0,15*	4,66±0,19
Интраканаликулярный	4,82±0,19	3,89±0,16*	4,09±0,12*	4,54±0,17^
Внутричрепной	4,73±0,17	3,52±0,14*	3,90±0,11*	4,47±0,18

* — p≥95 % разница двух средних достоверна между опытной и контрольной группами; ^ — p≥95 % разница двух средних достоверна между двумя опытными соседними группами.

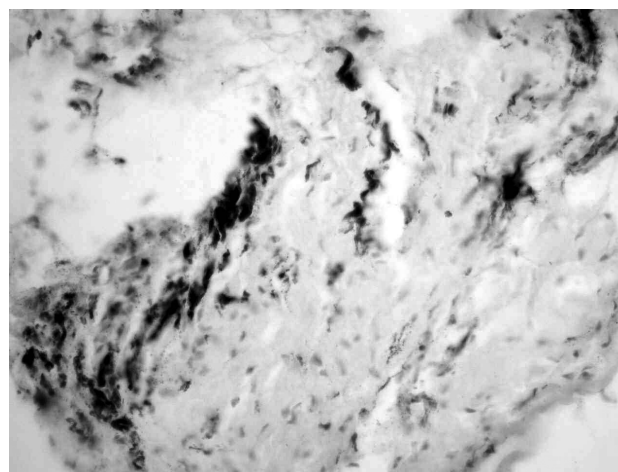


Рис. 1. Животное группы 1. Очаговое разрушение миелиновой оболочки мягкотных нервных волокон ЗН. Окраска по Круцай. Увеличение x400.

В сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) выявляется ряд альтеративных изменений в виде склероза, гиалиноза и утолщения стенок; спадения и запустевания капилляров; кариопикноза и десквамации эндотелия с одновременными незначительно выраженными пролиферативными изменениями в оставшихся жизнеспособных эндотелиоцитах. Перечисленные патологические изменения сосудов, вызывающие затруднения обменных и транспортных процессов, в свою очередь, обуславливают развитие дистрофических процессов в зрительном нерве.

Стенки центральной артерии сетчатки очагово утолщены, склерозированы. Эндотелий местами десквамирован в просвет. Кое-где имеются фоку-

сы с резко пролиферирующими эндотелиоцитами. В этих местах просвет артерии сужен за счет увеличенных в объеме эндотелиальных клеток.

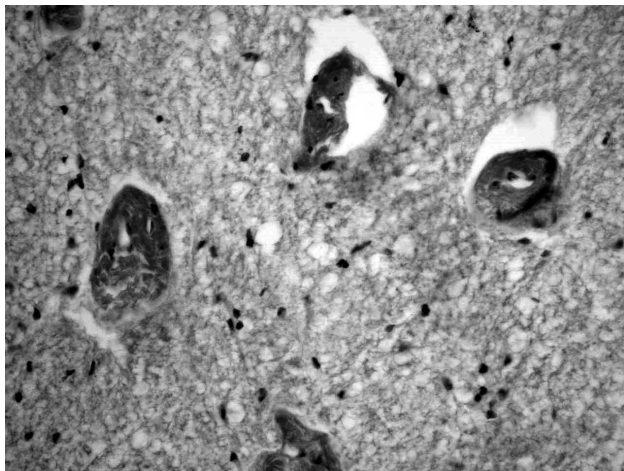


Рис. 2. Животное группы 1. Периваскулярный склероз во внутриканальцевой части зрительного нерва. Окраска по Ван Гизон. Увеличение $\times 400$.

У животных второй группы сохраняются признаки плазматического пропитывания, мукоидного и фибриноидного набухания стенок сосудов в сочетании с явлениями утолщения и склероза капилляров. Явления компенсаторной гиперплазии эндотелиоцитов выражены ярче. Ядра пролиферирующих эндотелиоцитов увеличены в диаметре. Субэндотелиальные базальные мембраны с очаговыми утолщениями, набухшие, местами разволокненные, характеризуются интенсивным PAS-позитивным окрашиванием. Одновременно отмечается гиперплазия сосудистой сети, в основном за счет включения резервных нефункционирующих капилляров. Гиперпластические процессы в сосудистой сети можно расценить как проявления компенсаторно-восстановительных процессов. Просвет центральной артерии сетчатки еще более сужен за счет пролиферирующих эндотелиоцитов.

Гистологическое изучение всех частей ЗН позволило выявить некоторое увеличение Dn (табл. 1), но все же еще обнаруживаются и резко атрофичные нервные волокна.

Продуктов распада миелиновой оболочки на препаратах, окрашенных по Круцай, выявляется меньше. Однако имеющиеся очаги демиелинизации свидетельствуют о продолжающейся деструкции миелиновой оболочки мягкотных нервных волокон. Сохранены явления склероза периваскулярного и межволоконного пространств. Резко возрастает количество клеток Ортега (микроглиоциты) в межволоконном пространстве, что говорит о продолжающейся пролиферации данной клеточной популяции.

В третьей группе в сосудах ЗН признаков альтерации не обнаруживается. Явления склероза сохранены, но не нарастают по сравнению с первой группой. Морфологических признаков повышения активности фибробластов нет. Признаки пролиферации эндотелиоцитов сосудов МЦР и интимы центральной артерии сетчатки менее выражены по сравнению с группой 1, вследствие чего шире диаметр просвета сосудов и больше функционирующих капилляров. Сохраняется очаговое утолщение базальных мембран капилляров, однако окраска методом PAS-реакции очагов деструкции уже не выявляет, о чем свидетельствует полное отсутствие резко PAS-позитивных участков. Признаки компенсаторной гиперплазии сосудистой сети ярко выражены.

Таким образом, при исследовании ЗН у животных с последствиями алкогольной интоксикации и леченных препаратом полиоксидоний выявляется неравномерное компенсаторное утолщение нервных волокон, за счет чего показатели средней толщины нервных волокон приближаются к показателям контрольной группы (табл.1). Явления склероза периваскулярного пространства и межволоконных пространств сохранены, выявляются признаки интенсивной пролиферации микроглиоцитов (рис. 3).

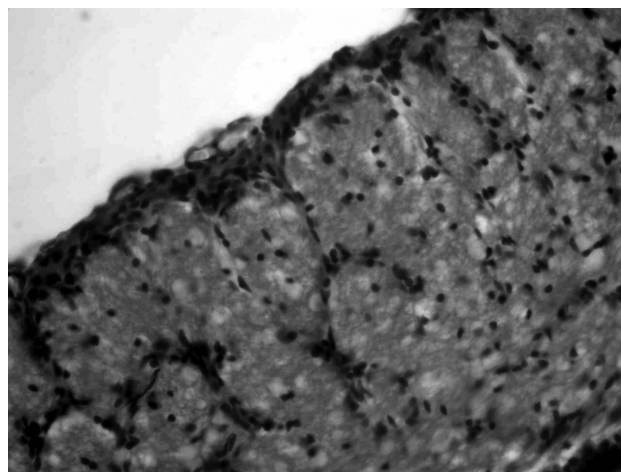


Рис. 3. Животное группы 3. Интрабульбарная часть зрительного нерва. Проплиферация микроглии в межволоконном пространстве. Окраска гематоксилином с эозином. Увеличение $\times 400$.

Однако морфологических признаков демиелинизации и распада мягкотных влагалищ нервных волокон не обнаруживается, что позволяет говорить о прекращении процессов альтерации в третьей группе. Клетки плазмоцитарного ряда вблизи миелиновых оболочек отсутствуют, что свидетельствует об отсутствии стимуляции аутоиммунных реакций препаратом полиоксидоний.

ВЫВОДЫ

1. При комплексном морфологическом исследовании глазных яблок животных с ХАИ установлено, что под воздействием препарата полиоксидоний в зрительном нерве прекращаются процессы альтерации, на что указывает исчезновение морфологических признаков распада миелиновых оболочек нервных волокон в группе кроликов, пролеченных препаратом.

2. Выявлена активизация компенсаторно-способительных и регенераторных процессов в ЗН под влиянием полиоксидония, что морфологически выражается гиперплазией сосудистой сети, неравномерной гиперплазией нервных волокон ЗН.

3. При терапии полиоксидонием полного восстановления структуры ЗН не наступает. Сохраняется частичная атрофия нервных волокон ЗН, склероз периваскулярного и межволоконного пространства в нервной ткани, а также пролиферация глии.

4. Учитывая позитивное влияние лечения препаратом полиоксидоний на процессы регенерации в ЗН после прекращения приема алкоголя при его токсическом повреждении вследствие ХАИ в эксперименте, а также отсутствие морфологических признаков стимуляции аутоиммунных процессов, синтетический иммуномодулятор полиоксидоний можно считать перспективным для лечения токсической нейроретинопатии алкогольного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Гусова М. К.** Токсическое поражение зрительного нерва при интоксикации алкоголем: дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2008. — 116 с.
2. **Егоров Е. А., Ставицкая Т. В., Тутаева Е. С.** Офтальмологические проявления общих заболеваний — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2006. — 592 с.
3. **Лилли Р.** Патогистологическая техника и практическая гистохимия. — М.: Мир, 1960. — 648 с.
4. **Микроскопическая техника: Руководство** / [под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова]. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
5. **Принципи лікування патології органа зору та порушень мікроциркуляції у хворих на хронічний алкоголізм : метод. рекомендації** / [за ред. **Логай І. М., Дегтяренко Т. В., Фролов В. М.** та ін.]. — Луганск: ЛГМУ, 1999. — 17с.
6. **Храмцова Ю. С.** Роль иммунной системы в регуляции регенерации тканей с разной восстановительной способностью: дис. ... канд. биол. наук. — Екатеринбург, 2004. — 184 с.
7. **Черешнева М. В., Шилов Ю. И., Черешнев В. А.** и др. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаза. — Екатеринбург: УрО РАН, 2004. — 253 с.
8. **Taneda Y., Okuwaki K., Sako T. and others** [Ethanol optic neuropathy in rats] // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* — 1988. — Vol. 92 (7). — P. 1154–1160.

Поступила 01.02.2011.

Рецензент канд. мед. наук. А. В. Артемов.

HISTOMORPHOLOGICAL STUDY OF THE REPARATION PROCESS IN THE OPTIC NERVE IN EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION AFTER TREATMENT WITH POLYOXIDONIUM

Nedzvetskaya O. V., Petrushenko D. A.

Sumy, Ukraine

There was made a histomorphological study of the reparation processes after the treatment with polyoxidonium in the intrabulbar, retrobulbar, intracanalicular and intracranial parts of the optic nerve in its affection in experimental chronic alcoholic intoxication. The experimental investigation was made in 24 male Chinchilla rabbits. It was established that after polyoxidonium treatment the following was observed in all parts of the optic nerve: 1) the alteration processes were stopped (the morphological signs of destruction of the myelin membranes disappeared in a group of the rabbits treated with polyoxidonium); 2) compensatory-adaptation and regenerative processes were sharply activated that was morphologically shown by the vascular network and optic nerve fiber hyperplasia). Thus, taking into consideration positive influence of polyoxidonium treatment on the regeneration processes in the optic nerve after alcohol withdrawal and absence of the morphological signs of the autoimmune processes a synthetic immunomodulator polyoxidonium may be perspective in treatment of human alcoholic optic neuropathy.

