

УДК 611.844.9-092.4:612.841.1/5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УВЕОСКЛЕРАЛЬНОГО ПУТИ ОТТОКА ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ

Е.В. Карлова

Самарский государственный медицинский университет (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

Ключевые слова: перфузия глазных яблок, офтальмотонус, увеальный тракт, склера.

EXPERIMENTAL RESEARCH OF UVEOSCLERAL WAY OF OUTFLOW OF INNEREYE LIQUID

E.V. Karlova

Samara state medical university (89 Chapayeva St. Samara 443099 Russian Federation)

Summary. Literature review devoted to experimental research of uveoscleral way of outflow of intraocular liquid beginning from 60-s of previous century till present time. Researches of various objects (rabbits, cats, dogs, anthropoids, sheep, donor human eye and others) allowed to identify structural and functional specifics of this type of outflow, that effects greatly on clinical practice while treatment of glaucoma. Last time of the most actual directions of experiments in this sphere is the research of influence on the uveoscleral way of outflow of new group of antihypertensive inhibitors Rho-kinase and development of uveoscleral outflow conception.

Keywords: eye-boll perfusion, ophthalmotonous pressure, uveal tract, sclera.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 4, p. 12–17.

В 60-е годы прошлого века рядом авторов были получены данные о том, что помимо известного переднего пути оттока внутриглазной жидкости через склеральный синус существует и дополнительный путь, по которому влага может покидать глазное яблоко [1, 4, 12, 17, 20]. Сначала этот путь получил название заднего или нетрадиционного (unconventional) [4, 17]. Для визуализации структур, обеспечивающих отток внутриглазной жидкости, большинство исследователей использовали различные красители. Так, в работах отечественных авторов 1961-го года описано прижизненное введение в стекловидное тело глаза кроликов взвеси китайской туши и каменного угля, частицы которых были обнаружены в эпителии и строме цилиарных отростков, цилиарном теле, супрахориоидальном пространстве, межболоочечных пространствах зрительного нерва и эмиссариях склеры [4]. Это позволило сделать вывод о наличии «мощных задних путей оттока», несвязанных с углом передней камеры глаза. К.И. Голубева [1] при введении в переднюю камеру глаз кроликов 1–2 % раствора каолина обнаруживала клетки, фагоцитировавшие частицы красителя, в области корня радужки, между волокнами *lig. pectinatum*, в «тканевых щелях» цилиарного тела и «перихориоидальном пространстве». Автором был сделан вывод о возможности оттока жидкости из передней камеры глаза через «обильную лимфатическую систему тканевых щелей и периваскулярных пространств оболочек глаза». В 1963 г. было показано, что при перфузии передней камеры глаза

кроликов веществами с различным размером молекул, крупные молекулы выводились из глаза быстрее, чем мелкие, что демонстрировало наличие специфического пути оттока, через который возможно проникновение вещества по типу «диффузии в геле» [10]. В 1965 г. были опубликованы результаты эксперимента по перфузии супрахориоидального пространства глаза кроликов раствором альбумина, меченого радиоактивным йодом [16]. Оказалось, что значительная часть трейсера проникла через склеру и покинула глазное яблоко через лимфатические сосуды конъюнктивы, и была обнаружена в регионарных лимфатических узлах и поверхностных лимфатических сосудах шеи.

Таким образом, первые эксперименты продемонстрировали возможность оттока внутриглазной жидкости по дополнительному пути, проницаемому для крупных молекул: через цилиарное тело, супрахориоидальное пространство, через склеру и лимфатические сосуды конъюнктивы. Однако морфологические различия структур, участвующих в оттоке у кроликов, необладающих способностью к аккомодации, и человека настолько велики, что вскоре стала очевидной необходимость выбора другого объекта экспериментальных исследований.

В 1965 г. была выполнена перфузия глазных яблок приматов растворами диодона, альбумина и глобулина, меченых радиоактивными изотопами. Оказалось, что в отличие от мелких молекул диодона, белковые вещества не диффундируют через ткани, а выводятся по путям оттока, причем 20–25 % их объема покидает глазное яблоко через цилиарное тело, супрахориоидальное пространство и склеру [17, 20]. Уже в 1966 г. данный путь получил название «uveoscleral», средняя скорость оттока по нему у живых обезьян при внутриглазном давлении 13 мм рт. ст. составила 0,23 мл/мин при скорости оттока по синусному пути 0,74 мл/мин [12].

Отдельные экспериментальные исследования были посвящены изучению зависимости различных видов оттока от уровня офтальмотонуса. Так, в экспериментах на живых обезьянах при помощи раствора альбумина, меченого радиоактивным йодом, введенного в переднюю камеру глаза, было установлено, что величина uveoscleral оттока, в отличие от синусного, незначительно зависит от уровня внутриглазного давления. В частности, она возросла с 0,44 до 0,63 мл/мин при увеличении давления с 11 до 22 мм рт. ст. В то же время синусный отток увеличился в несколько раз – с 0,8 до 4,18 мл/мин [12, 19]. При снижении внутриглазного

давления с 8 до 2 мм рт. ст. отток по синусному пути, скорость которого в начале составляла 0,53 мл/мин, прекращался, а увеосклеральный отток, скорость которого в начале эксперимента составляла 0,63 мл/мин, оставался на нормальных значениях (до 4 мм рт. ст.), а далее лишь незначительно снижался [15]. Последующее повышение внутриглазного давления до 35 мм рт. ст. значительно увеличивало скорость оттока по синусному пути (до 12 мл/мин), увеосклеральный отток при этом существенно не изменился.

Большое количество работ, базирующихся на описанной методике, посвящено оценке влияния различных лекарственных веществ на величину увеосклерального оттока у приматов. Так, было установлено, что пилокарпин, который вводился в переднюю камеру одного глаза животного (второй глаз служил контролем), практически останавливал увеосклеральный отток (до 0,07 мл/мин, 1,04 мл/мин – в контроле), в то время как скорость синусного оттока возрастала (до 0,98 мл/мин, 0,56 мл/мин – в контроле) [22]. Эти результаты авторы объясняли контракцией продольных волокон цилиарной мышцы, которая приводила к закрытию пространств между ними и затруднению прохождения жидкости. Атропин, напротив, увеличивал увеосклеральный отток, однако, не так значительно (с 0,9 до 1,07 мл/мин), нивелируя эффект пилокарпина – препятствуя контракции волокон цилиарной мышцы [14]. Параллельно с увеличением увеосклерального оттока на фоне введения атропина происходило соответствующее уменьшение синусного оттока, уровень же внутриглазного давления и продукции водянистой влаги оставался стабильным [62]. Также было изучено влияние эпинефрина, который, как оказалось, умеренно увеличивал увеосклеральный отток, сохраняя неизменной продукцию внутриглазной жидкости [13]. Возможным механизмом этого феномена авторы считали расслабление цилиарной мышцы при стимуляции β -адренорецепторов.

Таким образом, экспериментальные исследования, выполненные на приматах в 60-е годы прошлого столетия, позволили изучить основные закономерности увеосклерального оттока, оценить его количественные характеристики, а также влияние лекарственных препаратов некоторых фармацевтических групп. Приматы, доля увеосклерального оттока у которых может составлять 35–60 % (в отличие от 3–8 % у кроликов и кошек и 18 % – у собак), обладают развитой аккомодацией и сходной с человеком структурой анатомических элементов, отвечающих за проведение жидкости [50]. Однако оставалось еще много вопросов, требовавших продолжения экспериментов. Поскольку на изолированных глазах человека, которые стали использоваться для исследований с 1970-х годов, невозможно было оценить все параметры увеосклерального оттока, а также в силу существенных отличий в показателях оттока при жизни и *post mortem*, на протяжении последующих десятилетий приматы продолжали оставаться наиболее востребованным объектом экспериментальных работ.

Так, одним из важнейших вопросов, требовавших разрешения, являлся вопрос о роли диффузии внутриглазной жидкости из передней камеры и реабсорбции ее цилиарным телом, т.е. фактически вопрос о разделении понятий «диффузия» и «отток». Была проведена серия экспериментов по перфузии яблочка веществами с различными размерами частиц. Предполагалось, что мелкие частицы могут просачиваться сквозь радужку и цилиарное тело за счет диффузии, а не покидать переднюю камеру по путям оттока как таковым, уменьшая (возможно, существенно) истинную величину увеосклерального оттока.

Действительно, в экспериментах, проведенных на обезьянах Н. Inomata et al. [38], было показано, что латексные микросферы диаметром 0,1 мкм проходили из передней камеры в задние отделы супрахориоидального пространства за 20 мин, они также обнаруживались в рыхлой соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды и нервы. Более крупные сферы размерами 0,5 и 1,0 мкм обнаруживались между волокнами цилиарной мышцы, а также в супрахориоидальном пространстве. Что касается частиц торотраста размером 10 нм, которые также использовались для перфузии, то они, как и латексные микросферы диаметром 0,1 мкм, были обнаружены в соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды и нервы, однако, в отличие от микросфер, продемонстрировали также способность непосредственно просачиваться сквозь ткань склеры [39]. Эти экспериментальные данные были подтверждены и на других объектах: собаках, лошадях, кроликах [57, 59, 60].

В последующих работах получила распространение методика перфузии передней камеры раствором флюоресцеина [28]. Так, Green et al. изучали распространение этого вещества в глазах обезьян через различные промежутки времени после начала перфузии передней камеры путем исследования срезов замороженных препаратов [35, 58]. Оказалось, что флюоресцеин через короткое время поступал в сосуды радужки и цилиарного тела, откуда проникал в хориоидею и вортикозные вены, не обнаруживаясь при этом в склере. Таким образом, была доказана возможность реабсорбции жидкости из передней камеры глаза с последующим ее оттоком по вортикозным венам, который в некоторых работах получил название увео-вортикозного (uveo-vortex) оттока [35]. Единственное указание на количество жидкости, которая может оттекать из глаза таким способом, появилось в работе с перфузией раствором инулина- ^{14}C артерий энуклеированных глаз кроликов – оно составило 8 % общего оттока [47].

Количественная оценка реабсорбции, и собственно оттока внутриглазной жидкости, на живых объектах была изучена в серии экспериментов по оценке состава крови вортикозных вен на фоне перфузии передней камеры глаз живых обезьян раствором флюоресцеина и альбумина, меченного радиоактивным йодом [52]. Предполагалось, что флюоресцеин может подвергаться реабсорбции в сосуды увеального тракта в то время как крупные молекулы альбумина будут продвигаться

по путям оттока. Было установлено, что при внутриглазном давлении 20 мм рт. ст. в вортикозные вены по сравнению с системным кровотоком поступает флюоресцеина на 0,45 мл/мин, а альбумина – на 0,18 мл/мин больше. При внутриглазном давлении 32 мм рт. ст. эти показатели составили 0,86 и 0,26 мл/мин, соответственно, что подтверждало возможность реабсорбции жидкости из передней камеры в увеальный тракт и согласовывалось с предыдущими исследованиями с использованием альбумина [12, 14, 15, 19, 22]. Доля жидкости, оттекающей через увеальный тракт, при внутриглазном давлении в 20 мм рт. ст. составила 3 % для альбумина и 9 % для флюоресцеина, а при 32 мм рт. ст. – 1 и 4 %, соответственно. Данные этого эксперимента совпадали с выводами о кровотоке по вортикозным венам A. Bill [11]. Невысокие показатели увеального оттока – 0,034 мл/мин/мм рт. ст. (менее 10 % общего оттока), особенно по сравнению с данными A. Bill – авторы объясняли тем, что предыдущие эксперименты проводились при пониженном внутриглазном давлении (за счет анестезии пентобарбиталом) и при неестественно низком уровне синусного оттока, что могло искусственно завышать долю увеосклерального оттока.

В целом концепция оттока жидкости по дополнительным путям в конце 1970-х годов стала выглядеть следующим образом. Небольшое количество жидкости из передней камеры глаза проникает между волокнами цилиарной мышцы в супрахориоидальное пространство, откуда вода и вещества с низкой молекулярной массой реабсорбируются в капилляры увеального тракта за счет ультрафильтрации. Это создает пониженное давление в супрахориоидальном пространстве по сравнению с передней камерой, что регулирует поступление жидкости из передней камеры. В свою очередь вещества с высокой молекулярной массой (такой как у альбуминов и более) абсорбируются в сосуды увеального тракта в минимальных количествах и потому накапливаются в супрахориоидальном пространстве, откуда выводятся с небольшой скоростью через щели, окружающие сосуды и нервы, проникающие сквозь склеру в заднем отделе глазного яблока, что является неким подобием лимфатических сосудов. Перемещение веществ с высокой молекулярной массой определяет коллоидно-осмотическое давление в супрахориоидальном пространстве, что в свою очередь влияет на интенсивность реабсорбции. Эта концепция не противоречит данным о том, что внутриглазное давление является математической функцией секреции, фильтрации, оттока и эписклерального венозного давления, свидетельствует о разнице гидростатического и коллоидно-осмотического давления между передней камерой глаза и супрахориоидальным пространством [2, 9, 18, 29, 31, 40]. Ответ на вопрос о соотношении диффузии и активного оттока был дан в работе J.E. Pederson и C.V. Toris [53], показавших, что при перфузии супрахориоидального пространства глаз обезьян раствором декстранов, движение жидкости в переднюю камеру происходило

со скоростью 0,003 мкл/мин, что в 200 раз медленнее, чем в обратном направлении.

В начале 1970-х годов был выполнен ряд экспериментов на изолированном глазе человека на предмет исследования увеосклерального оттока. Наибольшую известность получила работа, где при помощи раствора альбумина, меченного радиоактивным йодом, исследовался отток жидкости на 12 глазах, энуклеированных по поводу увеальной меланомы. Раствор вводился в переднюю камеру глаза до операции, и после энуклеации глазное яблоко замораживалось и подвергалось ауторадиографическому анализу [21]. Радиоактивный материал был обнаружен в радужке, цилиарном теле, включая цилиарные отростки, супрахориоидею и склере. Доля увеосклерального оттока составила: 4 и 14 % в двух глазах без предшествующей терапии, 4 и 27 % на фоне предшествующей терапии атропином, 0 и 3 % под действием пилокарпина.

Отечественными авторами была проведена серия экспериментов по перфузии изолированных глазных яблок подкрашенным раствором эозина. Движение жидкости в супрахориоидальном пространстве прослеживалось при помощи отверстий в склере, выполненных на различном уровне [5]. Наблюдали отток жидкости лишь до уровня зубчатой линии. При расширении супрахориоидального пространства полоской аутосклеры удалось получить увеличение оттока на 23,5 %, а наложение циркулярного шва на уровне экватора уменьшало отток на 12 % [7]. Блокада оттока через склеральный синус при помощи перилимбального кольца на фоне перфузии позволила измерить коэффициент легкости оттока по увеосклеральному пути – 0,06 мм³/мин/мм рт. ст., а также определить долю увеосклерального оттока, которая составила 20 % [6]. Также было установлено, что при уровне внутриглазного давления более 40 мм рт. ст. увеосклеральный отток превалировал над синусным, превышая его приблизительно в 1,4 раза.

Возможность транссклерального тока жидкости изучалась в экспериментах на изолированных глазах человека [3, 8]. В частности, было показано, что вся склера способна пропускать влагу со скоростью 1,2 мм³/мин (измерение проводилось при нормальном офтальмотонусе), что скорость транссклерального тока жидкости, отнесенная к офтальмотонусу и единице площади поверхности, составляла 0,0036 мм³/мин/мм рт. ст., и что различные слои склеры обладали сходной проницаемостью. Эти результаты совпадали с ранее полученными данными, когда отток через склеру при условии гидравлической связи жидкости в супрахориоидальном пространстве, составил 0,74 мл/мин у кроликов и 0,53 мл/мин у человека, доля транссклерального оттока составила 18 % у кроликов и 21 % у человека; отмечена также линейная зависимость от градиента давления [30, 42].

В конце 1990-х годов на донорских глазах путем инъекции метилметакрилата были выполнены коррозийные касты супрахориоидального пространства и увеосклеральных путей оттока [44]. Оказалось, что

супрахориоидальное пространство сообщается с наружной поверхностью склеры множеством соединений, многие из которых связаны с периваскулярными пространствами транссклеральных сосудов. Кроме того, были обнаружены «каналы», соединяющие супрахориоидальное пространство с интрасклеральным венозным сплетением. Другое экспериментальное исследование состояло во введении подкрашенного тушью желатина в супрахориоидальное пространство донорских глаз. Тушь обнаруживалась в покрытых эндотелием каналах во внутренних участках передних сегментов склеры, которые дополнительно к периваскулярным пространствам интрасклеральных сосудов могли участвовать в проведении жидкости по увеосклеральному пути [45].

Таким образом, исследования, проведенные на изолированных глазах человека, позволили получить новые данные о морфологии и физиологии увеосклерального оттока, которые не во всем совпадали с имеющимися на тот момент представлениями, однако, позволили сделать важные выводы о меньшей роли увеосклерального оттока у человека по сравнению с приматами, а также о возможностях его изменения при воздействиях в области супрахориоидального пространства.

Последующие десятилетия ознаменовались новым всплеском интереса к экспериментальным исследованиям увеосклерального оттока в связи появлением нового класса веществ, снижающих внутриглазное давление – аналогов простагландинов. Несмотря на то, что первые работы, в которых на кроликах и обезьянах исследовались простагландины E_1 и E_2 , продемонстрировали повышение внутриглазного давления, авторами были получены данные об увеличении легкости оттока внутриглазной жидкости [26, 34, 40, 49, 54]. Дальнейшие исследования показали выраженный длительный гипотензивный эффект простагландина $F_2\alpha$ у кроликов, кошек и обезьян [23–25, 46]. Оказалось, что он обусловлен увеличением оттока внутриглазной влаги, а не воздействием на ее продукцию [25, 46]. Предположение о том, что под действием простагландинов возрастает именно увеосклеранный отток, было проверено в серии специальных исследований. Так, на глазах живых обезьян методом перфузии передней камеры раствором альбумина и флюоресцеинированных декстранов было показано, что местное применение простагландина $F_2\alpha$ приводило к увеличению общего оттока на 50 %, при этом увеосклеральный отток возрастал в 2–3,5 раза [32]. В другой работе было выявлено увеличение увеосклерального оттока до 0,98 мл/мин (по сравнению с 0,61 мл/мин в контроле) на фоне лечения простагландином $F_2\alpha$ [51]. Если после инстилляции простагландина до наступления гипотензивного эффекта применялся пилокарпин, то ожидаемый гипотензивный эффект не наступал, а увеосклеральный отток прекращался, если же пилокарпин применялся позже, или же на фоне атропина, то он уже не блокировал эффект простагландина, что полностью соответствовало представлениям о роли цилиарной

мышцы [27, 48, 51]. Если ранний гипотензивный эффект простагландинов связывался с расслабляющим действием на волокна цилиарной мышцы, то последующее воздействие определялось ремоделированием ее экстрацеллюлярного матрикса, где наблюдается потеря коллагена I, II и IV типов, связанная с активацией матричных металлопротеиназ 1, 2 и 3 [33, 55, 56].

Таким образом, многие клинические аспекты медикаментозной активации увеосклерального оттока получили подтверждение в экспериментальных исследованиях, что способствовало широкому внедрению в практическую офтальмологию аналогов простагландинов, составляющих на сегодняшний день препараты первого выбора для лечения глаукомы.

Тем не менее еще многие вопросы регуляции увеосклерального оттока остаются недостаточно изученными. В частности, к ним относится возможное влияние на него нового класса препаратов – ингибиторов Rho-киназы. В экспериментальных исследованиях было показано, что ROCK-ингибитор Y-27632 подавляет сокращение гладких мышц [37, 61]. Кроме того, он может расслаблять сократившиеся под действием карбахола мышечные волокна, что приводит к увеличению увеосклерального оттока. Однако действие ROCK-ингибиторов в большей степени представлено в трабекулярном аппарате. В другом эксперименте при оценке воздействия Y-27632 на глазах кроликов было показано слабое (статистически незначимое) увеличение увеосклерального оттока [36].

В последние годы также активно дискутируется концепция «увеолимфатического оттока» [63]. Действительно, экспериментально в цилиарном теле были идентифицированы специфические маркеры лимфатической ткани, а эксперимент с введением в переднюю камеру глаза овец меченых флюоресцеином наносфер продемонстрировал их появление в каналах цилиарного тела через 15, 30 и 45 мин после введения. Альбумин, меченный радиоактивным йодом, введенный в переднюю камеру глаза овец, был обнаружен в лимфе и плазме, а также в увеальной ткани и других глазных и окологлазных структурах, в шейных, заглоточных, подчелюстных и околоушных лимфатических узлах [41]. Диаметр лимфатических капилляров, измеренных в данном исследовании, составлял менее 20 мкм, что соответствовало их размеру в других тканях. В связи с развитием методов визуализации лимфатического дренажа [43] данное направление экспериментальных исследований увеосклерального оттока, по-видимому, будет развиваться.

Литература

1. Голубева К.И. К вопросу о путях оттока внутриглазной жидкости // Ученые записки Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. 1961. Вып. 6. С. 102–109.
2. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление: Физиология и патология. М.: Наука. 1974. 381 с.
3. Нестеров А.П., Черкасова И.Н., Батманов Ю.Е., Колесникова Л.Н. Увеосклеральный путь оттока водянистой влаги и методы его стимуляции // Вестник офтальмологии. 1978. № 3. С. 3–6.
4. Фрадкин М.Я., Певзнер В.И., Левина Ф.С. Задние пути оттока внутриглазной жидкости // Ученые записки Московско-

- го НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. 1961. Вып. 6. С. 95–101.
5. Черкасова И.Н. Значение супрахориоидального пространства в оттоке внутриглазной жидкости // Вестник офтальмологии. 1976. № 3. С. 18–20.
 6. Черкасова И.Н., Воропай О.А. Экспериментальное определение функциональной роли различных путей оттока внутриглазной жидкости // Вестник офтальмологии. 1977. № 4. С. 6–9.
 7. Черкасова И.Н., Нестеров А.П. Экспериментальное исследование увеосклерального оттока водянистой влаги // Вестник офтальмологии. 1976. № 4. С. 14–15.
 8. Черкасова И.Н., Румянцева О.А. Исследование проницаемости склеры в эксперименте // Вестник офтальмологии. 1979. № 1. С. 30–32.
 9. Barany E.H. A mathematical formulation of intraocular pressure as dependent on secretion, ultrafiltration, bulk outflow, and osmotic reabsorption of fluid // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1963. Vol. 2, No. 6. P. 584–590.
 10. Berggren L. Passage out of the eye of substances of low and high molecular weights // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1963. Vol. 4, No. 2. P. 305–315.
 11. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye // *Physiol. Rev.* 1975. Vol. 55, No. 3. P. 383–417.
 12. Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures // *Exp. Eye Res.* 1966. Vol. 5. P. 45–54.
 13. Bill A. Early effects of epinephrine on aqueous humor dynamics in vervet monkeys (*Cercopithecus ethiops*) // *Exp. Eye Res.* 1969. Vol. 8. P. 35–43.
 14. Bill A. Effects of atropine and pilocarpine on aqueous humour dynamics in cynomolgus monkeys (*Macaca irus*) // *Exp. Eye Res.* 1967. Vol. 6, No. 2. P. 120–125.
 15. Bill A. Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humour dynamics in cynomolgus monkeys // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1967. Vol. 6, No. 4. P. 364–372.
 16. Bill A. Movement of albumin and dextran through the sclera // *Arch. Ophthalmol.* 1965. Vol. 74. P. 248–252.
 17. Bill A. The aqueous humour drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1965. Vol. 4. P. 911–919.
 18. Bill A. The role of ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation // *Exp. Eye Res.* 1973. Vol. 16, No. 4. P. 287–298.
 19. Bill A., Barany E.H. Gross facility, facility of conventional routes, and pseudofacility of aqueous humor outflow in the cynomolgus monkey // *Arch. Ophthalmol.* 1966. Vol. 75, No. 5. P. 665–673.
 20. Bill A., Hellsing K. Production and drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1965. Vol. 4. P. 920–926.
 21. Bill A., Phillips C.I. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes // *Exp. Eye Res.* 1971. Vol. 12, No. 3. P. 275–281.
 22. Bill A., Wälinder P.E. The effects of pilocarpine on the dynamics of aqueous humour in a primate (*Macaca irus*) // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1966. Vol. 5, No. 2. P. 170–175.
 23. Bito L.Z., Draga Z., Blanco J., Camras C.B. Long-term maintenance of reduced intraocular pressure by daily or twice daily topical application of prostaglandins to cat or rhesus monkey eyes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983. Vol. 24, No. 3. P. 312–319.
 24. Camras C.B., Bito L.Z., Eakins K.E. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977. Vol. 16, No. 12. P. 1125–1134.
 25. Camras C.B., Podos S.M., Rosenthal J.S. [et al.] Multiple dosing of prostaglandin F2 α or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. I. Aqueous humor dynamics // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987. Vol. 28, No. 3. P. 463–469.
 26. Chiang T.S., Thomas R.P. Consensual ocular hypertensive response to prostaglandin E2 // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1972. Vol. 11, No. 10. P. 845–849.
 27. Crawford K., Kaufman P.L. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 α induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin F2 α // *Arch. Ophthalmol.* 1987. Vol. 105, No. 8. P. 1112–1116.
 28. Cunha-Vaz J., Maurice D. Fluorescein dynamics and the eye // *Doc. Ophthalmol.* 1969. Vol. 26. P. 61–72.
 29. Emi K., Pederson J.E., Toris C.B. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989. Vol. 30, No. 2. P. 233–238.
 30. Fatt I., Hedbys B.O. Flow of water in the sclera // *Exp. Eye Res.* 1970. Vol. 10, No. 2. P. 243–249.
 31. Gaasterland D.E., Pederson J.E., MacLellan H.M., Reddy V.N. Rhesus monkey aqueous humor composition and a primate ocular perfusate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1979. Vol. 18, No. 11. P. 1139–1150.
 32. Gabelt B.T., Kaufman P.L. Prostaglandin F2 α increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey // *Exp. Eye Res.* 1989. Vol. 49, No. 3. P. 389–402.
 33. Gatton D.D., Sagara T., Lindsey J.D. [et al.] Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F(2 α)-isopropyl ester treatment // *Arch. Ophthalmol.* 2001. Vol. 119, No. 8. P. 1165–1170.
 34. Green K., Padgett D. Effect of various drugs on pseudofacility and aqueous humor formation in the rabbit eye // *Exp. Eye Res.* 1979. Vol. 28, No. 2. P. 239–246.
 35. Green K., Sherman S.H., Laties A.M. [et al.] Fate of anterior chamber tracers in the living rhesus monkey eye with evidence for uveo-vortex outflow // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 1977. Vol. 97, No. 4. P. 731–739.
 36. Honjo M., Tanihara H., Inatani M. [et al.] Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42. P. 137–144.
 37. Iizuka K., Yoshii A., Samizo K. [et al.] A major role for the rho-associated coiled coil forming protein kinase in G-protein-mediated Ca²⁺ sensitization through inhibition of myosin phosphatase in rabbit trachea // *Br. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 128. P. 925–933.
 38. Inomata H., Bill A. Exit sites of uveoscleral flow of aqueous humor in cynomolgus monkey eyes // *Exp. Eye Res.* 1977. Vol. 25, No. 2. P. 113–118.
 39. Inomata H., Bill A., Smelser G.K. Unconventional routes of aqueous humor outflow in cynomolgus monkey (*Macaca irus*) // *Am. J. Ophthalmol.* 1972. Vol. 73, No. 6. P. 893–907.
 40. Kass M.A., Podos S.M., Moses R.A., Becker B. Prostaglandin E1 and aqueous humor dynamics // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1972. Vol. 11, No. 12. P. 1022–1027.
 41. Kim M., Johnston M.G., Gupta N. [et al.] A model to measure lymphatic drainage from the eye // *Exp. Eye Res.* 2011. Vol. 93, No. 5. P. 586–591.
 42. Kleinstein R.N., Fatt I. Pressure dependency of transcleral flow // *Exp. Eye Res.* 1977. Vol. 24, No. 4. P. 335–340.
 43. Kosaka N., Mitsunaga M., Choyke P.L., Kobayashi H. In vivo real-time lymphatic draining using quantum-dot optical imaging in mice // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2013. Vol. 8, No. 1. P. 96–100.
 44. Krohn J., Bertelsen T. Corrosion casts of the suprachoroidal space and uveoscleral drainage routes in the human eye // *Acta Ophthalmol. Scand.* 1997. Vol. 75, No. 1. P. 32–35.
 45. Krohn J., Bertelsen T. Light microscopy of uveoscleral drainage routes after gelatine injections into the suprachoroidal space // *Acta Ophthalmol. Scand.* 1998. Vol. 76, No. 5. P. 521–527.
 46. Lee P.Y., Podos S.M., Severin C.H. Effect of prostaglandin F2 α on aqueous humor dynamics of rabbit, cat and monkey // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984. Vol. 25, No. 9. P. 1087–1093.
 47. McMaster P.R.B., Macri F.J. Secondary aqueous humor outflow pathways in the rabbit, cat, and monkey // *Arch. Ophthalmol.* 1968. Vol. 79, No. 3. P. 297–303.
 48. Millar J.C., Kaufman P.L. PGF2 α /pilocarpine interactions on IOP and accommodation in keys // *Exp. Eye Res.* 1995. Vol. 61. P. 677–683.
 49. Moses R.A., Parkison G., Snower D.P. Prostaglandin E2 on the facility of outflow in the rabbit eye // *Ann. Ophthalmol.* 1981. Vol. 13, No. 6. P. 721–723.

50. Nilsson S.F.E. The uveoscleral outflow routes. *Eye*. 1997. Vol. 11. P. 149–154.
51. Nilsson S.F.E., Samuelsson M., Bill A., Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2a-1- isopropylester in the cynomolgus monkey // *Exp. Eye Res.* 1989. Vol. 48, No. 5. P. 707–716.
52. Pederson J.E., Gaasterland D.E., Maclellan H.M. Uveoscleral aqueous outflow in the rhesus monkey: importance of uveal absorption // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977. Vol. 16, No. 11. P. 1008–1017.
53. Pederson J.E., Toris C.B. Uveoscleral outflow: diffusion or flow? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987. Vol. 28, No. 6. P. 1022–1024.
54. Podos S.M., Becker B., Kass M.A. Prostaglandin synthesis, inhibition, and intraocular pressure // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1973. Vol. 12, No. 6. P. 426–433.
55. Poyer J.F., Millar C., Kaufman P.L. Prostaglandin F2 alpha effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995. Vol. 36, No. 12. P. 2461–2465.
56. Sagara T., Gatton D.D., Lindsey J.D. [et al.] Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway // *Arch. Ophthalmol.* 1999. Vol. 117, No. 6. P. 794–801.
57. Samuelson D.A., Gum G.G., Gelatt K.N., Barrie K.P. Aqueous outflow in the beagle: unconventional out-flow, using different-sized microspheres // *Am. J. Vet. Res.* 1985. Vol. 46. P. 242–248.
58. Sherman S.H., Green K., Laties A.M. The fate of anterior chamber fluorescein in the monkey eye. 1. The anterior chamber outflow pathways // *Exp Eye Res.* 1978. Vol. 27, No. 2. P. 159–173.
59. Smith P.J., Samuelson D.A., Brooks D.E., Whitley R.D. Unconventional aqueous humour outflow of micro-spheres perfused into the equine eye // *Am. J. Vet. Res.* 1986. Vol. 47, No. 11. P. 2445–2453.
60. Tripathi R.C. Uveoscleral Drainage of aqueous humour // *Exp Eye Res.* 1977. Suppl. P. 305–308.
61. Uehata M., Inshizaki T., Satoh H. [et al.] Calcium sensitization of smooth muscle mediated by Rho-associated protein kinase in hypertension // *Nature*. 1997. Vol. 389. P. 990–994.
62. Wälinder P.E., Bill A. Influence of intraocular pressure and some drugs on aqueous flow and entry of cycloleucine into the aqueous humor of vervet monkeys (*cercopithecus ethiops*) // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1969. Vol. 8, No. 4. P. 446–458.
63. Yücel Y.H., Johnston M.G., Ly T. [et al.] Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel “uveolymphatic” outflow pathway // *Exp. Eye Res.* 2009. Vol. 89, No. 5. P. 810–819.

Поступила в редакцию 24.07.2014.

Экспериментальные исследования увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости

Е.В. Карлова

Самарский государственный медицинский университет (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

Резюме. Обзор литературы, посвященный экспериментальным исследованиям увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости, начиная с 60-х годов прошлого века до настоящего времени. Исследования на различных объектах (кролики, кошки, собаки, человекообразные обезьяны, овцы, донорские глаза человека и др.) позволили выявить структурные и функциональные особенности данного вида оттока, что оказало значительное влияние на клиническую практику при лечении глаукомы. В последнее время наиболее актуальными направлениями экспериментальных работ в этой области служат изучение воздействия на увеосклеральный путь оттока новой группы гипотензивных препаратов-ингибиторов Rho-киназ и разработка концепции увеолимфатического оттока.

Ключевые слова: перфузия глазных яблок, офтальмотонус, увеальный тракт, склера.

УДК 617.7-085.324:593.95

ПРИМЕНЕНИЕ ГИСТОХРОМА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Н.С. Тедеева¹, В.Я. Мельников², Л.П. Догадова²

¹ 1477 Военно-морской клинический госпиталь (690005, г. Владивосток, ул. Ивановская, 4),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: пентагидроксиэтилнафтохинон, гемофтальм, воспалительные и дистрофические заболевания глаз.

USING OF HISTOCHROM IN OPHTHALMOLOGY

N.S. Tedeeva¹, V.Y. Melnikov², L.P. Dogadova²

¹ 1477 Naval Clinical Hospital (4 Ivanovskaya St. Vladivostok 690005 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. Literature review, devoted to histochrom – to the one of the modern antioxidant drugs, widely used in Russian ophthalmology. The drug is selected from pigments (spinohromes) of sea-urchins living on the Pacific coast shelf, developed at the Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, registered in Russia in 1999. The positive results of its use for intraocular hemorrhages of different localization and intensity, proliferative, degenerative processes, for dystrophic lesions of the cornea and for inflammatory diseases of the eye. Was marked the ability of the drug to improve energetic metabolism in tissues and blood rheological properties in the ischemia area, also discussed the possibility of histochrom using for glaucoma associated optic neuropathy. By the experiment were proved the efficacy and safety of the drug intravitreal injection.

Тедеева Наталья Сергеевна – врач офтальмологического отделения 1477 ВМКГ; e-mail: natalya.tedeeva@mail.ru

Keywords: Pentahydroxyethylnaphthoquinonum, hemophthalmos, inflammatory and degenerative eye diseases.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 4, p. 17–20.

В 1999 г. в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН разработан препарат гистохром (регистрационный номер 002363/02, международное непатентованное название – пентагидроксиэтилнафтохинон). Препарат был выделен из пигментов (спинохромов) морских ежей, обитающих на шельфе Тихоокеанского побережья России [13–15]. Самым распространенным среди спинохромов является эхинохром, обладающий не только антимикробной активностью, но и выраженными антиоксидантными свойствами за счет содержания большого количества гидроксильных групп. Гистохром – водорастворимый препарат эхинохрома. Его лечебное действие основано на активном перехвате свободных радикалов, накапливающихся