

2. Bikbov M.M. [et al.] Analysis of the dynamics of some inflammatory diseases of the anterior segment of the eye in the Republic of Bashkortostan. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016;1:34-39. (in Russ)
3. Kirichenko I.M. Farmakoterapija infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij perednego otrezka glaza (*Pharmacotherapy of infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye*). Ophthalmic bulletin. – 2012. – №4. – P.63-64.
4. Kochergin S.A. [et al.] Modern approaches to the treatment of viral and non-viral conjunctivitis. Russian Ophthalmological Journal. 2014;4:32-39. (In Russ.)
5. Azamatova G.A. [et al.] Frequency of symptoms of viral conjunctivitis in patients with coronavirus infection SARS-COV-2. Saratov Scientific Medical Journal. 2021;2:263-266. (In Russ.)
6. Lu CW [et al.] 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet. 2020; 395(10224): e39. (in Engl)
7. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395. – P.565-574. (in Engl)
8. Vorob'eva O.V. Combined Therapy of COVID-19 Infection Consequences. Doctor.Ru. 2021;20(5):13-19. (in Russ)

УДК 617.7-073.178

© Коллектив авторов, 2024

А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов, С.А. Мещерякова,
Ф.Х. Кильдияров, А.И. Лебедева, Ч.С. Курбанова
К ВОПРОСУ О ЦИТОПРОТЕКЦИИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель. Исследование эффективности новых лекарственных препаратов для цитопroteкции глазной поверхности.

Материал и методы. В ходе стандартных экспериментов на глазах 15 здоровых кроликов нами оценена протективная активность новых разработанных лекарств: глазные лекарственные пленки (ГЛП) с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и ГЛП с метилурацилом.

Результаты. Экспериментальное исследование ГЛП установило их высокий лечебный эффект с выраженной цитопroteктивной, репаративной и противовоспалительной активностью по сравнению с контролем. Разработанные лекарственные средства в перспективе можно использовать в офтальмологической практике. На 2-е сутки отмечали тотальную десквамацию эпителиальных клеток глазной поверхности, воспалительно-клеточную инфильтрацию лейкоцитами, макрофагами и лимфоцитами в лимбальной и перилимбальной областях. На 7-е сутки применения ГЛП 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила морфологическая картина характеризовалась активацией пролиферативных процессов. При использовании ГЛП с метилурацилом выявлена тотальная эпителизация глазной поверхности в зоне повреждения. В контрольной группе в этом же сроке пласт эпителия на поверхности коллагена, воспалительные инфильтраты, межклеточный отек и признаки шелушения эпителия присутствовали. На 14-е сутки эксперимента при терапии с ГЛП 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом многослойный плоский неороговевающий эпителий восстановил свою структуру. При лечении с ГЛП с метилурацилом признаки пролиферации еще наблюдались. В контроле наблюдалась тенденция только к полному восстановлению дефекта эпителия. На 21-е сутки эксперимента с ГЛП с использованием метилурацила в отличие от ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом выявлялась миграция эпителиоцитов в виде эпителиальных валиков или пролифератов.

Заключение. Экспериментальное исследование установило высокий лечебный эффект с выраженной цитопroteктивной, репаративной и противовоспалительной активностью ГЛП на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и ГЛП с метилурацилом по сравнению с контролем. Разработанные ГЛП на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в перспективе можно использовать в офтальмологической практике в качестве технологий фармакологической коррекции нарушений глазной поверхности, индуцированных консервантными антиглаукомными препаратами.

Ключевые слова: глазная лекарственная пленка с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, глазная лекарственная пленка с метилурацилом, консерванты, эксперимент, протекция глазной поверхности.

A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Kurbanov, S.A. Meshcheryakova,
F.Kh. Kildiyarov, A.I. Lebedeva, Ch.S. Kurbanova
CYTOPROTECTION OF THE OCULAR SURFACE

Purpose. Development of new drugs for cytoprotection of the ocular surface.

Material and methods. In the course of standard experiments on the eyes of 15 healthy rabbits, we assessed the protective activity of newly developed drugs: ophthalmic drug films (ODF) with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and ODF with methyluracil.

Results. An experimental study established their high therapeutic effect with pronounced cytoprotective, reparative and anti-inflammatory activity compared to the control. The developed drugs can be used in ophthalmic practice in future. On the 2nd day, total desquamation of epithelial cells of the ocular surface, inflammatory cell infiltration with leukocytes, macrophages and lymphocytes in the limbal and perilimbal areas were noted. On the 7th day of using the ODF 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil, the morphological picture was characterized by activation of proliferative processes. When using ODF with methyluracil, total epithelization of the ocular surface in the damaged area was revealed. In the control group, at the same time, the layer of epithelium crawled onto the collagen surface, inflammatory infiltrates, intercellular edema and signs of peeling of the epithelium were present. On the 14th day of the experiment, when treated with ODF 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil, the stratified squamous non-keratinizing epithelium restored its structure. When treated with ODF with methyluracil, signs of proliferation were still observed. In the control, only a tendency towards complete restoration of the epithelial defect was observed. On the 21st day of the experiment using the ODF methyluracil, in contrast to the ODF 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil, migration of epithelial cells in the form of epithelial ridges or proliferates was detected.

Conclusion. Ophthalmic drug films with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil experimentally proved a high therapeutic effect with pronounced cytoprotective, reparative and anti-inflammatory activity. The developed drugs based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil can in future be used in ophthalmic practice as technologies for the pharmacological correction of ocular surface disorders induced by preservative antiglaucoma drugs.

Key words: ophthalmic drug film with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil, ophthalmic drug film with methyluracil, preserving agents, experiment, protection of the ocular surface.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – одно из наиболее распространенных офтальмологических заболеваний в России и во всем мире – является ведущей причиной слабовидения и необратимой слепоты. Около 80% больных с ПОУГ находятся на консервативной местной гипотензивной терапии [1]. Длительная локальная антиглаукомная терапия с консервантными формами препаратов ведет к негативным изменениям глазной поверхности (ГП). Дисфункция структур ГП сопровождается развитием ятрогенного синдрома сухого глаза (ССГ), что снижает комплаенс и ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов [2,3]. На сегодняшний день лечение по улучшению состояния ГП является весьма актуальным. Разработка отечественных импортзамещающих препаратов, способствующих защите ГП, представляет чрезвычайно важную проблему.

Цель работы – исследование эффективности новых лекарственных препаратов для цитопroteкции глазной поверхности.

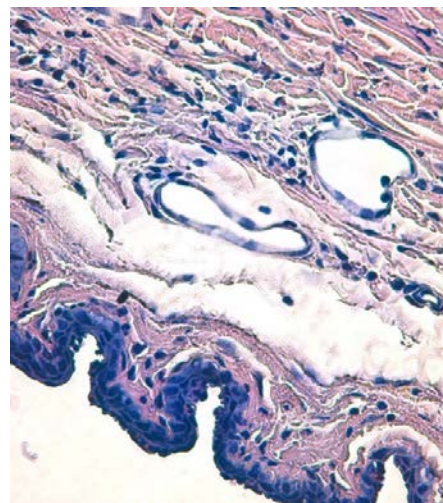
Материал и методы

Нами разработаны новые лекарственные средства, защищенные патентом, – глазные лекарственные пленки (ГЛП) с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом (патент РФ № 2740923) и с метилурацилом (патент РФ № 2740923). Высокая антиоксидативная активность урациловых оснований явилась определяющим фактором выбора этих соединений [4], также нами получены положительные результаты при экспериментальном исследовании сходных по составу новых лекарственных препаратов [5]. В эксперименте исследовали протективную активность ГЛП с метилурацилом и пленок с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом после воздействия химагента на глазную поверхность в 34 глазах 17 кроликов. За основу экспериментов принята модель Обенбергера [6]. В основной группе кроликам за нижнее веко закладывали ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом (I группа) и ГЛП с метилурацилом (II группа). Кролики для контроля получили корнерегель. Морфологические исследования экспериментальных глаз проводили по стандартной методике с окраской препаратов гематоксилином и эозином.

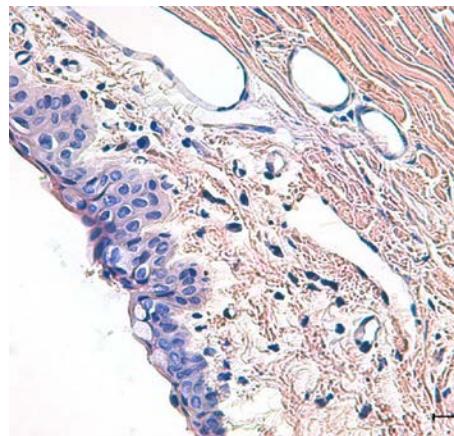
Результаты и обсуждение

На следующие сутки после нанесения химического воздействия отмечали тотальную десквамацию эпителиальных клеток глазной поверхности. Через двое суток лечения в I группе в лимбальной и перилимбальной областях наблюдали воспалительно-клеточную инфильтрацию лейкоцитами, мак-

рофагами и лимфоцитами. Была выраженной складчатость лимбальных бугорков. Во II группе при лечении ГЛП с метилурацилом воспалительно-клеточная инфильтрация была скудной (рис. 1).



а



б

Рис. 1. Результаты на 2-е сутки лечения: а – ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом; б – ГЛП с метилурацилом. Ув. ×200

На 7-е сутки применения ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом морфологическая картина характеризовалась активацией пролиферативных процессов в данной области. При использовании ГЛП с метилурацилом выявлена тотальная эпителизация глазной поверхности в зоне повреждения. На 7-й день эксперимента в контрольной группе присутствовали признаки воспалительно-клеточных явлений, шелушения эпителия и инфильтраты, эпителиальный слой на поверхности коллагена (рис. 2).

На 14-й день наблюдения многослойный плоский неороговевающий эпителий в I группе возобновил свою структуру. Во II группе признаки пролиферации еще наблюдались (рис. 3). В контроле наблюдалась тенденция только к полному восстановлению дефекта эпителия.

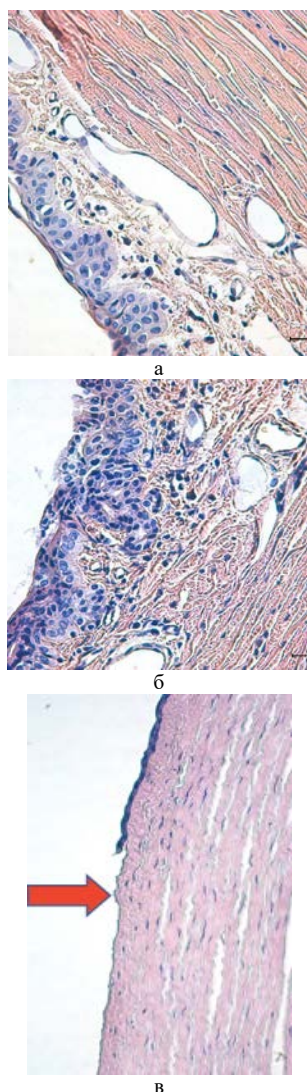


Рис. 2. Результаты на 7-е сутки лечения: а – ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом; б – ГЛП с метилурацилом; в – Корнерегель. Ув. $\times 100$, $\times 200$

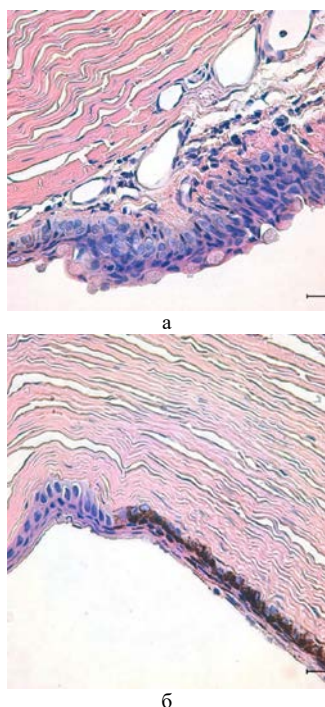


Рис. 3. Результаты на 14-е сутки лечения: а – 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом; б – ГЛП с метилурацилом. Ув. $\times 200$

На 21-е сутки эксперимента с использованием ГЛП с метилурацилом в отличие от ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом выявлена миграция эпителиоцитов в виде эпителиальных валиков или пролифератов (рис. 4).

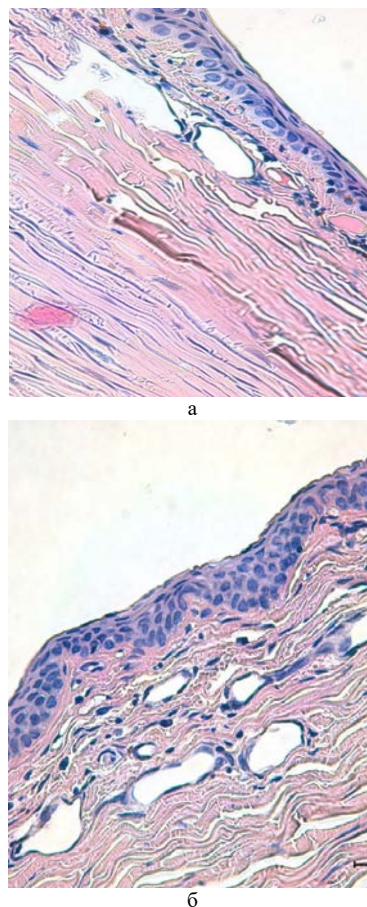


Рис. 4. Результаты на 21-е сутки лечения: а – ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом; б – ГЛП с метилурацилом. Ув. $\times 200$

Результаты количественного анализа эпителиального слоя в зоне лимба при использовании ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и ГЛП с метилурацилом соответствовали процессу заживления эпителия ГП. В лимбальной зоне толщина эпителия зависела от срока эксперимента – $\chi^2=41$ ($p=0,0001$) и $\chi^2=25,8$ ($p=0,0001$) в исследуемых группах соответственно. На 2-е сутки терапии толщина эпителия в I группе была ниже, чем во II группе – $Me=15,2$ [14,8;19,6] мкм против $Me=26,4$ [19,9;27,9] мкм ($p>0,05$). На 7-е сутки во II группе $Me=42,7$ [41;47] мкм и на 14-е сутки в I группе $Me=47,5$ [46,2;50,2] мкм установлен пик фазы роста толщины эпителия в лимбальной зоне. Следует отметить, что на 7-е сутки толщина эпителия во II группе была достоверно больше ($p=0,0007$), чем в I группе. Однако на 14-е сутки в I группе толщина эпителия увеличилась по сравнению со II группой. На 21-е сутки эксперимента показатели в обеих группах изменились и достоверно не отличались – $Me=22$ [19;23] мкм и $Me=20$ [18;23,1] мкм соответственно ($p>0,16$; рис. 5).

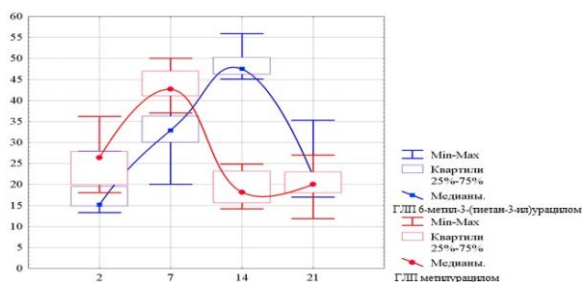


Рис. 5. Толщина эпителия в зоне лимба в различных сроках эксперимента

Количество эпителиальных слоев в зоне лимба для исследуемых групп было связано со сроком эксперимента и – $\chi^2=43$ ($p=0,0001$) и $\chi^2=25,8$ ($p=0,0001$). На 2-е сутки эксперимента показатели были сходными. Статистически достоверное отличие не установлено $Me=5$ [4;6] шт. ($p=0,88$). Через неделю после эксперимента во II группе количество слоев эпителия было достоверно больше ($p=0,01$), а на 14-й день наблюдения было больше в I группе ($p=0,0001$). На 3-й неделе исследования показатели почти выравнивались ($p>0,16$; рис. 6).

Восстановление эпителия на всем протяжении происходит за счет увеличения толщины эпителиального пласта, но не за счет гипертрофии эпителиоцитов. Во II группе это происходит более активно, а в I группе более пролонгированно и щадяще.

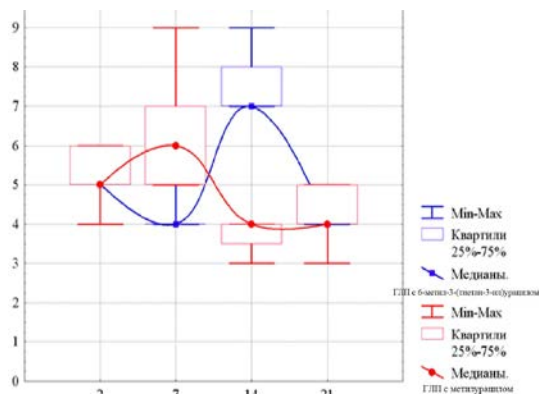


Рис. 6. Количество слоев эпителия в зоне лимба в различных сроках эксперимента

Заключение

Экспериментальное исследование установило высокий лечебный эффект с выраженной цитопротективной, репаративной и противовоспалительной активностью ГЛП на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила и ГЛП с метилурацилом по сравнению с контролем.

Разработанные ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом в перспективе можно использовать в офтальмологической практике в качестве технологий фармакологической коррекции нарушений глазной поверхности индуцированными консервантными антиглаукомными препаратами.

Сведения об авторах статьи:

Габдрахманова Аня Фавзиевна – д.м.н., профессор Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Зорге 67/1.

Курбанов Садырбек Абдувакасович – к.м.н., доцент Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Зорге 67/1. E-mail: idkurbanov@mail.ru.

Мешерякова Светлана Алексеевна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Кильдияров Фанис Хамидулович – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Лебедева Анна Ивановна – д.б.н., с.н.с., и.о. зав. научно-исследовательским отделом морфологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Зорге 67/1.

Курбанова Чынара Сандовна – ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов, С.Ю. Тафлотан – первый аналог простагландина – F2a без консерванта: преимущества в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой / С.Ю. Астахов, Н.В. Ткаченко // Офтальмологические ведомости. – 2016. – № 9(2). – С. 59-684.
2. Бржеский, В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза» / В.В. Бржеский, М. Радхуан // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, №2. – С. 37-49.
3. Длительная терапия противоглаукомными препаратами как фактор риска развития синдрома сухого глаза / В.П. Еричев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – № 6. – С. 117-123.
4. 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов: патент № 2485118 Рос. Федерация; заявл. 03.05.2012; опубл. 20.06.2013. Бюл. № 17, 6 с.
5. Новые лекарственные препараты для офтальмологии на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила (экспериментальное исследование) / А.Ф. Габдрахманова [и др.] // Офтальмология. – 2021; –Т. 18, №2. – С. 355-360. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-355-360>
6. Obenberger, J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries / J. Obenberger // Ophthalmol. Res. – 1975. – Vol. 7. – P. 363-366.

REFERENCES

1. Astakhov S.Yu., Tkachenko N.V. Taflotan, the first preservative-free prostaglandin F2a analogue: treatment advantages in primary open-angle glaucoma patients. Ophthalmology Journal, 2016;9(2):59-68. (In Russ.)
2. Brzhesky V.V., Radhuan M. Glaukoma i sindrom suhogo glaza (Glaucoma and dry eye syndrome). Ophthalmologicheskie vedomosti. 2014;7(2):37-49. (In Russ.)
3. Elichev V.P., Petrov S.I., Volzhanin A.V. [et al.]. Continuous anti-glaucoma drug therapy as a risk factor of dry eye. Vestnik Oftalmologii. 2019;135(6):117-123. (In Russ.)
4. 6-metil-1-(thietanil-3)uracil, stimulyuyushchij zashhitnuju aktivnost' fagocitov (6-methyl-1-(thietan-3-yl)uracil, stimulating the protective activity of phagocytes): patent № 2485118 Ros. Federacija; zajavl. 03.05.2012; opubl. 20.06.2013. Bjul. № 17:6. (In Russ.)
5. Obenberger J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries. Ophthalmol. Res. 1975; 7:363-366. (in Engl)
6. Gabdrakhmanova A.F. [et al.] New Drugs for Ophthalmology Based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil (Experimental Research). Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):355-360. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-355-360>.