

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-92-98>



# Оценка влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте

М.С. Зайцев✉, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, Н.В. Балацкая, Е.В. Яни, К.Е. Селиверстова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель работы** — изучить влияние диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте. **Материал и методы.** Исследования выполнены на 46 кроликах (92 глаза) породы шиншилла, из них 38 кроликов (76 глаз) составили основную группу и 8 интактных кроликов (16 глаз) — контрольную группу. Животным основной группы воздействовали на глазное яблоко через закрытое веко высокоинтенсивным ультразвуком (MI 0,9–1,0, TI 1,5–2,0, Ispta. 3 50 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 30 мин в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии. У животных этой группы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) прижизненно определяли толщину роговицы до и сразу после воздействия ультразвука (у 20 кроликов), а также через 2 нед после него (у 18 кроликов). В эти же сроки в сыворотке крови и стекловидном теле определяли содержание белков теплового шока HSP27 (HSPB1) и HSP60 (HSPD1) и медиаторов воспаления: моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-8 (IL-8). Патогистологическое исследование энуклеированных глаз кроликов с морфологической и морфометрической оценкой тканей сетчатки проводилось в 1-е сутки и через 2 нед после воздействия ультразвука. **Результаты.** Сразу после ультразвукового облучения и через 2 нед после него структурных изменений роговицы по данным ОКТ не обнаружено. Количественная оценка концентрации HSP27 (HSPB1), HSP60 (HSPD1), MCP-1, IL-6 и IL-8 в сыворотке крови и стекловидном теле не выявила статистически достоверных изменений этих показателей в динамике после воздействия ультразвука. Морфологическое исследование с определением морфометрических характеристик позволило с высокой достоверностью установить отсутствие структурных изменений слоев сетчатки в разные сроки после воздействия высокоинтенсивного ультразвука. **Заключение.** Установлено отсутствие немедленных и отсроченных биоэффектов воздействия диагностического ультразвука высокой акустической мощности продолжительностью до 30 мин на биологические среды и ткани глаза животных.

**Ключевые слова:** эксперимент; ультразвук; биоэффекты; акустическая мощность; сетчатка; белки теплового шока; медиаторы воспаления; цветовое доплеровское картирование

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Зайцев М.С., Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Балацкая Н.В., Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Оценка влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 92-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-92-98>

# Experimental assessment of the impact of high acoustic power ultrasound diagnostics on animal eyes

Maxim S. Zaitsev<sup>✉</sup>, Tatiana N. Kiseleva, Ksenia V. Lugovkina, Natalia V. Balatskaya, Elena V. Jani, Ksenia E. Seliverstova  
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
zaitcev1549@yandex.ru

**Purpose:** to study the impact of diagnostic ultrasound of high acoustic power on animal eye tissues in the experiment. **Material and methods.** 46 Chinchilla rabbits (92 eyes) were divided into the main group of 38 rabbits (76 eyes) and the control group of 8 rabbits (16 intact eyes). Animals of the main group were exposed for 30 minutes, through closed eyes, to high-intensity ultrasound (MI 0.9–1.0, TI 1.5–2.0, Ispta.3 50 mW/cm<sup>2</sup>) by colour Doppler imaging and pulsed Doppler. All animals of this group had corneal thickness measured by optical coherence tomography (OCT) before and immediately after exposure to ultrasound (20 rabbits) and also 2 weeks later (18 rabbits). During the same time span, the content of heat shock proteins HSP27 (HSPB1), HSP60 (HSPD1) and inflammatory mediators: monocytic chemotactic protein-1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in blood serum and vitreous was determined. Histopathological examinations of the enucleated eyes of rabbits with morphological and morphometric assessment of retinal tissues were performed on the 1st day and 2 weeks after exposure to ultrasound. **Results.** Immediately after ultrasound exposure and 2 weeks later OCT data reflected no structural changes in the cornea. Quantitative assessment of the levels of HSPD1, HSPB1, MCP-1, IL-6 and IL-8 in blood serum and vitreous did not reveal statistically significant changes after ultrasound exposure. A morphological study including an assessment of morphometric characteristics revealed the absence of apoptotic changes in the layers of the retina at different times after exposure to high-intensity ultrasound. **Conclusions.** We established no immediate or delayed bioeffects of high acoustic power diagnostic ultrasound exposure lasting up to 30 minutes on the biological media and ocular tissues of animals.

**Keywords:** experiment; ultrasound; bioeffects; acoustic power; retina; heat shock proteins; inflammatory mediators; colour Doppler imaging

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Zaitsev M.S., Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Balatskaya N.V., Jani E.V., Seliverstova K.E. Experimental assessment of the impact of high acoustic power ultrasound diagnostics on animal eyes. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 92-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-92-98>

Ультразвуковая диагностика занимает одну из лидирующих позиций среди неинвазивных методов исследования в медицине. Значительный научно-технический прогресс привел к разработке и внедрению в клиническую практику высокоинформативных ультразвуковых методов (цветовой и энергетической доплер, объемная эхография, соноэластография и др.), которые в сочетании со стандартными режимами позволили расширить диагностические возможности ультразвука.

Эффективность специализированной офтальмологической помощи во многом зависит от использования новых, высокотехнологичных методов диагностики и лечения [1–3]. В настоящее время доказана высокая информативность ультразвукового исследования (УЗИ) в режимах цветовой доплеровской картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии в оценке состояния гемодинамики в сосудах глаза при различных заболеваниях органа зрения [2]. Доплеровские методы имеют огромное значение в диагностике и определении тактики лечения сосудистой и опухолевой патологии глаза, витреоретинальных поражений у больных с сахарным диабетом. Современное цифровое оборудование для проведения высокотехнологичных методик ультразвукового сканирования значительно повышает информативность исследования и обеспечивает качественную диагностику на раннем этапе развития патологии. Однако в офтальмологии применение этих методов ограничено ввиду отсутствия достоверной информации о биоэффектах высокоинтенсивного ультразвука на ткани глаза.

С момента внедрения ультразвука в клиническую медицину активно изучались вопросы его воздействия на биологические ткани. На начальном этапе развития метода его безопасность связывали с уровнем интенсивности ультразвуковых волн или акустической мощности [4, 5].

Известно, что ультразвуковая волна способна оказывать механическое, термическое и биологическое воздействие на ткани человеческого организма [3, 5]. Механический эффект вызван изменениями давления акустических импульсов, воздействующих на структуры органа зрения. Термическое воздействие обусловлено преобразованием ультразвуковой энергии в тепловую непосредственно под датчиком на поверхности исследуемой зоны. В совокупности эти два эффекта определяют биологическое действие ультразвука и могут приводить к повышению проницаемости клеточных мембран, разрушению митохондрий, разрыву лизосом и гибели клетки. Для оценки безопасности диагностического ультразвука используются такие параметры, как тепловой (TI) и механический (MI) индексы.

Согласно рекомендациям международных профессиональных организаций FDA (Food and Drug Administration) и American Institute of Ultrasound in Medicine, верхний нормативный безопасный предел для усредненной по времени мощности ультразвука (ISPTA) для исследования внутренних органов составляет 720 мВт/см<sup>2</sup>, для исследования органа зрения — не более 50 мВт/см<sup>2</sup> с индексами TI < 1,0 и MI < 0,23 [6]. Диагностические уровни ISPTA при выполнении УЗИ в стандартном В-режиме слишком малы и не пред-

ставляют какой-либо опасности для биологических тканей. Современные методы УЗИ, такие как ЦДК с импульсной доплерографией, объемная эхография, соноэластография, характеризуются более высокими значениями ISPTA [3]. Следует отметить, что качество получаемых эхограмм и, соответственно, информативность количественных показателей в ходе исследования напрямую зависят от интенсивности ультразвуковых сигналов или акустической мощности [7–9]. Наибольшая интенсивность акустической энергии отмечается при проведении ЦДК и импульсной доплерографии, что теоретически может привести к неблагоприятному воздействию на биологические ткани глаза. Однако при снижении акустической мощности, и соответственно MI и TI, снижается качество изображения сосудистых структур глаза и орбиты. Поэтому вопросы безопасности эхографии глазного яблока и орбиты с использованием высокотехнологичных multifunctional ультразвуковых диагностических приборов на сегодняшний день остаются открытыми.

**ЦЕЛЮ** настоящей работы явилось изучение влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности на ткани глаз животных в эксперименте.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование *in vivo* выполнено на 46 кроликах (92 глаза) — самцах породы шиншилла в возрасте 3–5 месяцев средней массой тела 2,0–2,5 кг, из них 38 кроликов (76 глаз) составили основную группу и 8 intactных кроликов (16 глаз) — контрольную группу.

Основные правила содержания и ухода за животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Санитарным правилам по содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденным МЗ СССР 06.07.73, приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 и положениям Хельсинкской декларации.

Животным основной группы после предварительной инстилляционной анестезии конъюнктивы 0,4 % раствором оксибупрокаина (инокаин) проводилось УЗИ обоих глаз в режиме ЦДК и импульсной доплерографии с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Voluson E8 при максимальной акустической мощности (MI 0,9–1,0, TI 1,5–2,0, Ispta.3 50 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 30 мин.

Инструментальное обследование животных включало прижизненную оценку толщины роговицы в оптической зоне с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе Zeiss Visante OCT до и сразу после воздействия ультразвука (у 20 кроликов), а также через 2 нед после него (у 18 кроликов). В эти же сроки выполнены исследования содержания белков теплового шока HSP27 (HSPB1) и HSP60 (HSPD1), медиаторов воспаления моноцитарно-

го хемотаксического протеина-1 (MCP-1), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) в сыворотке крови (СК) и стекловидном теле (СТ) методом иммуноферментного анализа (ИФА; ELISA) с помощью тест-систем Cloud-Clone Corp. (КНР). Учет результатов выполнен на multifunctional фотометре Cytation 5 (BioTek Instruments Inc., США) при длине волны 450 нм. СК забиралась прижизненно в вышеуказанные сроки наблюдения, СТ — постмортально, перед энуклеацией.

Для проведения гистологического исследования с оценкой толщины сетчатки энуклеацию глазного яблока у кроликов осуществляли в первые сутки (20 кроликов, 40 глаз) и через 2 нед (18 кроликов, 36 глаз) после ультразвукового воздействия. Аутопсийный материал погружался в криогель, подвергался заморозке в жидком азоте и хранился при температуре -87 °С. Срезы толщиной 20 мкм были приготовлены в криомикротоме Thermo Fisher HM525 NX при температуре -20 °С, помещены на адгезивные полилизинные стекла и окрашены гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. Патогистологическая оценка препаратов выполнялась на универсальном микроскопе LEICA DM4000 B LED с видеокамерой LEICA DFC7000 T. Для морфометрического анализа изображений использовано программное обеспечение LAS V4.8 Software (Leica Microsystems, Switzerland).

**Статистический анализ** полученных данных проводился с использованием стандартного пакета программы GraphPad Prism, версия 8.00 для Windows (GraphPad Software, Inc). Для определения распределения полученных данных использовался Shapiro — Wilk's тест. Поскольку данные исследования имели нормальное распределение, межгрупповые различия нормально анализировали с применением однофакторного ANOVA-теста с поправкой Tukey. Уровень статистической значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

ОКТ переднего отдела глаз кроликов показало незначительное увеличение средних значений центральной толщины роговицы от  $400 \pm 21$  до  $410 \pm 23$  мкм сразу после акустического воздействия и  $411 \pm 22$  мкм ( $p \geq 0,1$ ) через 2 нед (рис. 1, А–В). Качественная оценка состояния роговицы не выявила изменений рефлексивности ее слоев. Несмотря на наиболее близкое расположение роговицы к источнику высокоинтенсивного ультразвука, достоверных изменений структурных и биометрических характеристик роговицы в динамике по сравнению с таковыми в группе контроля не выявлено ( $p \geq 0,05$ ).

Анализ результатов лабораторных исследований показал отсутствие достоверных изменений показателей HSP60 (HSPD1), HSP27 (HSPB1), MCP-1 и IL-8 в СК и СТ в динамике после воздействия высокоинтенсивного ультразвука



**Рис. 1.** Оптическая когерентная томография роговицы кролика: А — до воздействия ультразвука; Б — сразу после воздействия ультразвука; В — через 2 нед после воздействия ультразвука высокой акустической мощности

**Fig. 1.** Optical coherence tomography (OCT) of rabbit cornea: А — before ultrasound exposure; Б — immediate after ultrasound exposure; В — in 2 weeks after exposure of high acoustic power ultrasound

у животных основной группы по сравнению с контрольной (табл. 1, 2). Поскольку уровень IL-6 в сыворотке крови в группе контроля и основной группе в динамике не достигал пороговых значений, регистрировать и оценивать концентрацию этого показателя не представлялось возможным. В СТ животных основной группы статистически достоверных изменений концентрации IL-6 после воздействия ультразвука по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Следует отметить, что в СТ у всех животных концентрация белка HSP60 была в 4 раза выше, чем в сыворотке крови, однако статистически достоверных различий между этими показателями до и после ультразвукового воздействия в динамике не отмечалось ( $p > 0,75$ ). Значения HSPB1, MCP-1 и IL-8 в сыворотке крови почти соответствовали таковым в СТ, межгрупповые различия также не выявлялись ( $p > 0,25$ ).

При гистологическом исследовании ткани сетчатки кроликов дифференцировалось 8 слоев (рис. 2). У животных и контрольной, и основной группы после воздействия ультразвука четко визуализировались все слои, без каких-либо структурных нарушений. Гистологическое исследование с морфометрической оценкой ретиальной ткани животных показало статистически недостоверные изменения толщины сетчатки после воздействия диагностического ультразвука максимальной акустической мощности в течение 30 мин. Среднее значение общей толщины сетчатки составило  $164,70 \pm 50,79$  мкм в группе контроля,  $165,00 \pm 57,96$  и  $162,70 \pm 40,79$  мкм сразу после воздействия высокоинтенсивного ультразвука и через 2 нед после него соответственно (рис. 3). Показатели толщины слоя ганглиозных клеток и

нервных волокон сетчатки у всех животных отличались вариабельностью и находились в пределах 14,0–87,0 мкм, что, вероятно, обусловлено проведением измерения на различных по удаленности от центрального отдела сетчатки участках.

В результате гистологического исследования с морфометрической оценкой ретиальной ткани у кроликов основной группы сразу и через 2 нед после воздействия диагностического ультразвука высокой акустической мощности структурных и клеточных изменений сетчатки не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ультразвуковой диагностики, в том числе в офтальмологии, связано с совершенствованием компьютерной техники и использованием современных ультразвуковых диагностических сканеров, оснащенных различными датчиками и системой компьютерной обработки изображений. На сегодняшний день комбинация изображения в режиме «серой шкалы» с другими высокотехнологичными методиками: ЦДК, энергетическим доплером, трехмерной реконструкцией — значительно расширила диагностические возможности качественной и количественной оценки структур глаза и орбиты, анализа показателей кровотока, плотности и эластичности тканей. В рутинной клинической практике большинство зарубежных и отечественных специалистов не используют высокотехнологичные доплеровские методы в офтальмологии вследствие отсутствия доказательной базы безопасности высокоинтенсивного ультразвука. Этот вопрос на сегодняшний день до сих пор остается дискуссионным.

**Таблица 1.** Средние концентрации белков теплового шока и медиаторов воспаления (pg/ml) в сыворотке крови в эксперименте *in vivo*  
**Table 1.** Mean levels of heat shock protein and inflammatory mediators in blood serum (pg/ml) in experiment *in vivo*

Показатели Indices	Контрольная группа Control group n = 8	Основная группа* Main group		
		до воздействия before exposure n = 38	сразу после воздействия immediately after exposure n = 20	через 2 нед after 2 weeks n = 18
HSP60 (HSPD1)	1,33 ± 0,62	1,23 ± 0,79	1,41 ± 0,65	1,30 ± 0,68
HSP27 (HSPB1)	1,12 ± 0,11	1,18 ± 0,16	1,15 ± 0,20	1,20 ± 0,17
MCP-1	0,72 ± 0,04	0,72 ± 0,03	0,72 ± 0,03	0,72 ± 0,02
IL-6	abs	abs	abs	abs
IL-8	21,30 ± 2,44	20,56 ± 2,90	20,83 ± 2,77	20,92 ± 0,52

**Примечание.** n — число глаз, \* — достоверность различий показателей относительно контрольной группы  $p > 0,4$ , abs — отсутствие данных. Здесь и в таблице 2: HSP60 (HSPD1) (Heat Shock 60kDa Protein 1) — митохондриальный белок, регулирующий гомеостаз митохондриальных функций; HSP27 (HSPB1) (Heat Shock Protein Family B 1) — малый белок теплового шока, поддерживающий клеточный гомеостаз; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8.

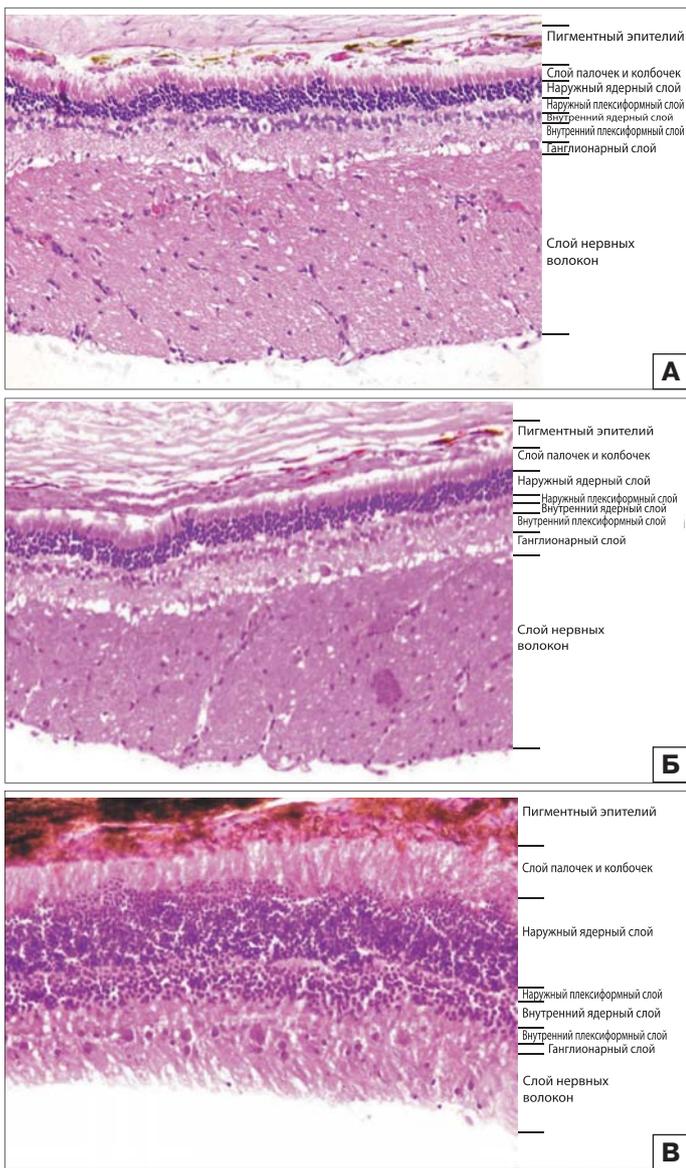
**Note.** n — number of eyes, \* — reliability of indices relative to the control group  $p > 0,4$ , abs — absence of the data. Here and in table 2: HSP60 (HSPD1) (Heat Shock 60kDa Protein 1) — mitochondrial protein regulating homeostasis of mitochondrial functions; HSP27 (HSPB1) (Heat Shock Protein Family B 1) — small heat shock protein maintaining cellular homeostasis; MCP-1 — monocytic chemotactic protein-1; IL-6 — interleukin-6; IL-8 — interleukin-8.

**Таблица 2.** Средние концентрации белков теплового шока и медиаторов воспаления (pg/ml) в стекловидном теле эксперименте *in vivo*  
**Table 2.** Mean levels of heat shock protein and inflammatory mediators (pg/ml) in vitreous in experiment *in vivo*

Показатели Indices	Контрольная группа Control group n = 16	Основная группа* Main group	
		сразу после воздействия immediately after exposure n = 40	через 2 нед after 2 weeks n = 36
HSP60 (HSPD1)	5,98 ± 3,24	6,58 ± 2,80	6,0 ± 3,2
HSP27 (HSPB1)	1,16 ± 0,13	1,15 ± 0,20	1,20 ± 0,17
MCP-1	0,70 ± 0,08	0,690 ± 0,005	0,68 ± 0,01
IL-6	10,9 ± 3,12	10,10 ± 3,58	11,32 ± 2,34
IL-8	23,10 ± 2,78	23,75 ± 2,93	22,82 ± 3,82

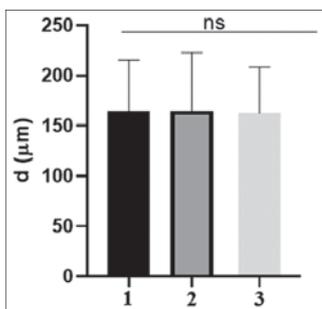
**Примечание.** n — число глаз, \* — достоверность различий показателей относительно контрольной группы  $p > 0,25$ .

**Note.** n — number of eyes, \* — reliability of indices relative to the control group  $p > 0,25$ .



**Рис. 2.** Гистологическая картина сетчатки кролика. Окраска гематоксилином-эозином: А — в группе контроля,  $\times 200$ ; Б — сразу после воздействия ультразвука,  $\times 200$ ; В — через 2 нед после воздействия ультразвука высокой акустической мощности,  $\times 250$

**Fig. 2.** Histological picture of rabbit retina. H & E: А — control,  $\times 200$ ; Б — immediately after ultrasound exposure,  $\times 200$ ; В — 2 weeks after exposure of high acoustic power ultrasound,  $\times 250$



**Рис. 3.** Средние показатели общей толщины сетчатки кроликов (мкм): 1 — в группе контроля, 2 — сразу после воздействия ультразвука, 3 — через 2 нед после воздействия ультразвук, ns — отсутствие статистической достоверности ( $p > 0,05$ )

**Fig. 3.** Mean indices of total thickness of rabbit retina: 1 — control, 2 — immediately after ultrasound exposure, 3 — 2 weeks after ultrasound exposure, ns — no statistical significance ( $p > 0,05$ )

В литературе имеются лишь единичные сообщения, подтверждающие безопасность проведения УЗИ глазного яблока с использованием высокоинтенсивных акустических сигналов. Н. Palte и соавт. [10] изучали морфологические изменения глаз животных с помощью различных приборов и режимов эхографии в эксперименте *in vivo* после длительного акустического воздействия. Авторы подвергли в течение 10 мин непрерывной инсонации глаза 8 кроликов, при этом на правый глаз устанавливался трансдьюсер частотой излучения от 4 до 8 МГц с параметрами MI = 1,0, TI = 0,8, на левый глаз — 40 МГц (MI и TI составляли 0,3). Результаты гистологических исследований не выявили признаков повреждения оболочек обоих глаз опытных животных [10].

L. Zha и соавт. [7] исследовали безопасность проведения соноэластографии сдвиговой волны (ARFI) в эксперименте на 126 крысах, варьируя мощность ультразвукового сигнала (5, 10, 20, 50 и 100 %) и кратность исследования (5–10 повторов). Для оценки анатомо-функционального состояния органа зрения на 1, 3 и 7-е сутки после акустического воздействия выполняли биомикроскопическое и электрофизиологическое исследование с оценкой лабораторных показателей фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), уровня экспрессии медиаторов воспаления IL-6, IL-8 в крови и патоморфологическое исследование тканей глаза. Полученные результаты показали отсутствие каких-либо структурных нарушений со стороны глазного яблока, а уровень IL-6, IL-8 и ФНО- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ) оказался в пределах допустимых значений во всех группах животных [7].

Известно, что интерлейкины участвуют в регуляции воспалительной реакции и вносят значительный вклад в регуляцию синтеза острофазных белков, сопутствующих острому и хроническому воспалительному процессу. Нами впервые изучена концентрация цитокинов (IL-6, IL-8) в СТ животных после акустического воздействия на глазное яблоко и показано статистически недостоверное изменение этих показателей в ближайший и отсроченный период высокоинтенсивного акустического воздействия.

Особое внимание в нашем эксперименте уделено изучению концентрации белков теплового шока и провоспалительного фактора MCP-1 в СТ и СК. Как известно, хемокины, в частности MCP-1, играют важную роль в развитии воспаления и регулировании миграции моноцитов и макрофагов. Ряд исследований показали взаимосвязь повышения концентрации MCP-1 и развития макулярного отека [11].

Быстрое повышение температуры, связанное с высокоинтенсивным акустическим воздействием, может способствовать увеличению выработки белков теплового шока. Однако в литературе отсутствуют сведения о влиянии ультразвука на их синтез в биологических тканях и средах. Высокие уровни белков теплового шока наблюдаются после воздействия различных стрессирующих факторов — при инфекциях, воспалительных процессах, внешних воздействиях токсинов, ультрафиолетовом облучении, гипертермии [11–13]. При воздействии любого стрессорного фактора возрастает активность белков теплового шока в клетке, подвергнутой стрессу, они интенсивно связываются с денатурирующими белками и поддерживают поврежденные белки в состоянии, способном к последующему восстановлению. Изменение уровня HSP60 и HSP27 ведет к снижению окислительно-фосфорилирования и подавляет клеточную пролиферацию [12, 14]. Поэтому необходимость исследования белков теплового шока в структурах глаза и сыворотке крови при воздействии ультразвукового облучения является обоснованной.

Нами впервые выполнено исследование белков HSP60 и HSP27 в СТ и СК животных в эксперименте. Результаты

исследования свидетельствуют об отсутствии достоверных изменений белков теплового шока и провоспалительных факторов в СТ и СК в ближайшем и отсроченном периоде после воздействия высокоинтенсивного ультразвука.

К.Э. Слободин [9] в эксперименте *in vivo* исследовал влияние ультразвука частотой 12 МГц и MI = 1,2–1,3 в режимах В-сканирования и ЦДК в течение 30 мин на ткани глаз 15 кроликов. При этом контрольный глаз подвергался воздействию ультразвуковых волн лишь в режиме В-сканирования при MI не более 0,3 на протяжении 10 мин [9]. В результате гистологического исследования энуклеированных глаз животных, выполненного через 12–14 ч после ультразвукового воздействия, структурных изменений оболочек обоих глаз не выявлено, что согласуется с результатами нашего исследования. Кроме того, нами впервые проведена морфометрическая оценка состояния сетчатки в динамике после акустического воздействия на глазное яблоко и установлено отсутствие достоверного влияния диагностического ультразвука высокой акустической мощности с MI 0,9–1,0 и TI 1,5–2,0 на толщину ретикулярной ткани животных.

Таким образом, офтальмологические ультразвуковые системы В-сканирования не позволяют использовать дополнительные режимы для улучшения визуализации структур глазного яблока. Значительную трудность представляет дифференциальная диагностика витреоретикулярной патологии и внутриглазных новообразований, а также сосудистой и воспалительной патологии. Поэтому внедрение в клиническую практику высокотехнологичных ультразвуковых диагностических систем и использование режимов ЦДК и импульсной доплерографии могут значительно повысить информативность диагностики офтальмопатологии и являются необходимыми на сегодняшний день. Нами впервые проведено экспериментальное исследование *in vivo* с использованием комплекса инструментальных, лабораторных и гистологических методов для изучения безопасности применения ЦДК с импульсной доплерографией в офтальмологии.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено отсутствие немедленных и отсроченных биоэффектов высокоинтенсивного диагностического ультразвука (MI = 0,9, TI = 1,5–2,0) продолжительностью воздействия до 30 мин на оптические среды и ткани глаза животных в эксперименте.

2. Использование высокотехнологичных доплеровских исследований (ЦДК, импульсная доплерография) не

оказывает негативного влияния на оптические среды и оболочку глаза на микроструктурном и молекулярном уровне.

## Литература/References

1. Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Зайцев М.С. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. Офтальмология. 2018; 15 (4): 447–54. [Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Zaitsev M.S. The safety of diagnostic ultrasound in ophthalmology. *Oftal'mologiya*. 2018; 15 (4): 447–54 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-447-454
2. Киселева Т.Н., Бедретдинов А.Н. Эхоконтрастирование в диагностике патологии органа зрения: перспективы применения. Офтальмология. 2021; 18 (2): 216–21. [Kiseleva T.N., Bedretdinov A.N. Echocontrasting in the diagnosis of pathology of the organ of vision: prospects for application. *Oftal'mologiya*. 2021; 18 (2): 216–21 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2021-2-216-221
3. Киселева Т.Н. Глава 2. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей под редакцией Нероева В.В., Киселевой Т.Н. М.: Икар; 2019. [Kiseleva T.N. Chapter 2. Ultrasound Investigations in Ophthalmology: A Guide for Physicians. Moskva: Ikar; 2019 (in Russian)].
4. Forward H., Yazar S., Hewitt A.W., Khan J., et al. Multiple prenatal ultrasound scans and ocular development: 20-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2014; 44 (2): 166–70. doi: 10.1002/uog.13399
5. Sheiner E., Freeman J., Abramowicz J.S. Acoustic output as measured by mechanical and thermal indices during routine obstetric ultrasound examinations. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2005; 24: 1665–70.
6. Medical Ultrasound Safety. Second Edition. AIUM. 2009: 7–53.
7. Zha L., Chen K.Q., Zheng X.Z., Wu J. The safety and feasibility of diagnostic acoustic radiation force impulse elastography used for eyes. A preliminary *in vivo* study. *Med Ultrason.* 2017; 19 (2): 185–9. doi: 10.11152/mu-996
8. King R.L., Liu Y., Harris G.R. Quantification of Temperature Rise within the Lens of the Porcine Eye Caused by Ultrasound Insonation. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Feb; 43 (2): 476–81. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.021
9. Слободин К.Э. Лучевая диагностика поврежденного глаза: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. [Slobodin K.E. Radiation diagnosis of eye injuries: A guide for physicians. Sankt-Peterburg: Izdatel'skii dom SPbMAPO, 2007 (in Russian)].
10. Palte H.D., Gayer S., Arrieta E., et al. Are ultrasound-guided ophthalmic blocks injurious to the eye? A comparative rabbit model study of two ultrasound devices evaluating intraorbital thermal and structural changes. *Anesth Analg.* 2012; 115 (1): 194–201. doi.org/10.1213/ANE.0b013e318253622
11. Du Z., Wu X., Song M., et al. Oxidative damage induces MCP-1 secretion and macrophage aggregation in age-related macular degeneration (AMD). *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2016; 254 (12): 2469–76.
12. Parma B., Ramesh, V., Gollavilli, P.N., et al. Metabolic disruption of non-small cell lung cancer by mitochondrial targeting of HSPD1. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021; 40: 248. doi.org/10.1186/s13046-021-02049-8
13. Roh M.I., Kim H.S., Song J.H., et al. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with naive, recurrent and regressed CNV associated with amd after bevacizumab treatment. 2009 Apr; 29 (4): 523–9. doi: 10.1097/IAE.0b013e318195cb15
14. Ricci F., Staurenghi G., Lepre T., et al. Haplotypes in IL-8 gene are associated to age-related macular degeneration: a casecontrol study. *PloS one.* 2013 Jun 19; 8 (6): e66978. doi: 10.1371/journal.pone.0066978

**Вклад авторов в работу:** М.С. Зайцев — написание статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Т.Н. Киселева — разработка концепции и дизайна исследования; К.В. Луговкина — написание статьи; Н.В. Балацкая, Е.В. Яни, К.Е. Селиверстова — сбор данных и их интерпретация.

**Author's contribution:** M.S. Zaitsev — writing of the article, final preparation for publication; T.N. Kiseleva — concept and design of the study; K.V. Lugovkina — writing of the article; N.V. Balatskaya, E.V. Jani, K.E. Seliverstova — data collection and interpretations.

Поступила: 07.05.2022. Переработана: 17.06.2022. Принята к печати: 20.06.2022

Originally received: 07.05.2022. Final revision: 17.06.2022. Accepted: 20.06.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

*ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия*

**Максим Сергеевич Зайцев** — младший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

**Татьяна Николаевна Киселева** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

**Ксения Вадимовна Луговкина** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

**Наталья Владимировна Балацкая** — канд. мед. наук, начальник отдела иммунологии

**Елена Владимировна Яни** — канд. мед. наук, и. о. начальника отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Ксения Евгеньевна Селиверстова** — канд. мед. наук, заведующая отделением инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Для контактов:** Максим Сергеевич Зайцев,  
zaicev1549@yandex.ru

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia*

**Maxim S. Zaicev** — junior researcher of ultrasound department

**Tatiana N. Kiseleva** — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound department

**Ksenija V. Lugovkina** — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound department

**Natalia V. Balatskaya** — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmic department of immunology

**Elena V. Yani** — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases

**Ksenija E. Seliverstova** — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases

**Contact information:** Maxim S. Zaicev,  
zaicev1549@yandex.ru