

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-103-109>



Экспериментальное исследование ранозаживляющего эффекта глазных лекарственных пленок с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом

А.Ф. Габдрахманова¹, С.А. Курбанов² ✉, С.А. Мещерякова¹, Ф.Х. Кильдияров¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, 450008, Россия

² ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 10», ул. Кольцевая, д. 47, Уфа, 450112, Россия

Цель работы — исследовать в эксперименте ранозаживляющий эффект глазных лекарственных пленок (ГЛП) с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом. **Материал и методы.** Проведены гистоморфологические исследования роговицы 17 кроликов (34 глаза) породы шиншилла после экспериментального химического кислотного ожога и лечения. В правые глаза 15 кроликов закладывали ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, а в левые глаза этих же кроликов — ГЛП с метилурацилом. Два кролика (4 глаза) были контрольными: правые глаза оставляли без ранозаживляющей терапии, а в левые глаза 4 раза в день закладывали гель декспантенола 5 % (корнерегель). Животные находились под ежедневным наблюдением в течение 21 дня. На 2, 7, 14 и 21-е сутки после экспериментального химического ожога фиксировали морфологические изменения роговицы. **Результаты.** Установлены особенности течения репаративных процессов при химическом ожоге роговицы в зависимости от использованных лекарственных средств. ГЛП с метилурацилом привели к рассасыванию отека и помутнения, а также к тотальному закрытию участков десквамации эпителия роговицы на 7-е сутки, ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом — на 14-е сутки. В отличие от контроля, ГЛП усиливали рост, размножение клеток, быстро улучшали трофику, а также стимулировали процесс регенерации в поврежденных тканях роговицы. При использовании ГЛП токсические реакции в виде разрушения коллагенового каркаса, мацерации, выраженного отека и гиперемии отсутствовали. На 21-е сутки наблюдения микроскопическая картина роговицы кроликов соответствовала обычной нормальной структуре. **Заключение.** Терапия ГЛП с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом приводит к ускоренной центростремительной эпителизации эрозии роговицы, более структурированному и гистологически правильному восстановлению эпителиально-стромального пласта.

Ключевые слова: глазная лекарственная пленка; метилурацил; 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил; химический ожог; гистологические изменения роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Габдрахманова А.Ф., Курбанов С.А., Мещерякова С.А., Кильдияров Ф.Х. Экспериментальное исследование ранозаживляющего эффекта глазных лекарственных пленок с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 103-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-103-109>

An experimental study of the wound healing effect of ophthalmic drug films with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil

Aniya F. Gabdrakhmanova¹, Sadyrbek A. Kurbanov² ✉, Svetlana A. Meshcheryakova¹, Fanis H. Kildiyarov¹

¹ Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia

² City Clinical Hospital #10, 47, Koltsevaya St., Ufa, 450112, Russia
srbek@mail.ru

Purpose: to study experimentally the wound-healing effect of ophthalmic drug films (ODF) with 6-methyl-3-(thietan-3-yl) uracil and methyluracil. **Material and methods.** The study involved 17 Chinchilla rabbits (34 eyes), whose corneas were histomorphologically studied after an experimental chemical acid burn and treatment. ODF with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil were deposited in the right eyes of 15 rabbits (15 eyes), and ODF with methyluracil — in the left eyes of these rabbits. Two rabbits served as control: their right eyes were left without wound healing therapy, while the left eyes received dexpanthenol 5 % gel (corneregel) 4 times a day. All animals were monitored daily for 21 days. The morphological changes in the cornea were recorded on the 2nd, 7th, 14th and 21st days after the experimental chemical burn. **Results.** The course of reparative processes of the chemical burns of the cornea was found to be different depending on the drugs used. Our results show that the ODF with methyluracil led to the resorption of the edema and the turbidity, as well as to a total closure of the desquamation sites of the corneal epithelium on the 7th day. With the ODF containing 6-methyl-3-(thietan-3-yl) uracil, the effect was achieved on the 14th day. In contrast to the control, ODF enhanced the growth and reproduction of cells, rapidly improved the trophism, and stimulated the regeneration process in damaged corneal tissues. ODFs produced no toxic reactions, such as destruction of the collagen framework, maceration, pronounced edema, and hyperemia. On the 21st day of observation, the microscopic picture of rabbit cornea showed the usual normal structure. **Conclusion.** ODF therapy with methyluracil and 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil leads to accelerated centripetal epithelialization of corneal erosion, more structured and histologically correct restoration of the epithelial-stromal layer.

Keywords: ophthalmic drug film; methyluracil; 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil; chemical burn; histological changes in the cornea

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: Gabdrakhmanova A.F., Kurbanov S.A., Meshcheryakova S.A., Kildiyarov F.H. An experimental study of the wound healing effect of ophthalmic drug films with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil. Russian ophthalmological journal. 2020; 14 (4): 103-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-103-109>

Роговица — одна из важнейших структур органа зрения. В силу своей анатомической локализации она наиболее уязвима для различного рода поражений при травмах, химических и термических ожогах. Кроме того, в зоне роговицы проводят плановые оперативные вмешательства (удаление катаракты, кераторефракционные вмешательства при миопии, гиперметропии и др.). Любое повреждение тканей роговицы запускает сложные биохимические реакции, которые, несмотря на их многообразие, представляют собой единство трех явлений: альтерации (повреждение), экссудации (нарушение микроциркуляции) и пролиферации (восстановление поврежденных тканей), которые протекают параллельно, но являются взаимосвязанными [1]. В связи с этим весьма актуальна разработка новых эффективных лекарственных средств для активации регенерации ран роговицы.

Общезвестно применение в офтальмологии метилурацила (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин) и его производных [2]. Метилурацил улучшает трофику, усиливает рост и размножение клеток, стимулирует в поврежденных вследствие травм и ожогов тканях процесс регенерации, а также стимулирует защитную активность фагоцитов [3], обладает антиоксидантным эффектом, противомикробной активностью [4]. Пленки — твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой тонкую одно- или многослойную пластинку подходящего

для применения размера, содержащую действующие лекарственные и вспомогательные, в том числе пленкообразующие, вещества. Глазные лекарственные пленки (ГЛП) оказывают пролонгированное действие, что позволяет поддерживать необходимую концентрацию лекарства длительное время, применяются один раз в сутки. Поскольку лекарственные средства выделяются постепенно, побочные эффекты и возможное токсическое воздействие сводятся к минимуму. В работе М.Т. Азнабаева и соавт. [5] оценена эффективность ГЛП, содержащих измельченную нативную роговицу глаз крупного рогатого скота, которые применялись для лечения травматических и ожоговых дистрофий роговицы. Однако до настоящего времени не разработана и не изучена эффективность ГЛП с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом.

ЦЕЛЬ работы — экспериментальное исследование ранозаживляющего эффекта ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены в соответствии с правилами лабораторной практики в Российской Федерации, а также принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными

процедурами исследователя, а также с руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [6].

Эксперименты выполнены на 17 кроликах породы шиншилла массой тела 3,5–4,0 кг, правые глаза которых составили первую группу (I), левые глаза — вторую (II). Животные находились в стационарных индивидуальных клетках. В качестве корма был использован стандартный гранулированный полнорационный комбикорм ПЗК-92. Кормление кроликов осуществлялось по нормативам в соответствии с видом животных. Водопроводную очищенную воду кроликам давали без ограничений в поилках.

ГЛП с метилурацилом содержат в качестве пленкообразующей основы поливиниловый спирт, а в качестве биологически активного вещества — метилурацил при следующем содержании компонентов в граммах на 100,0 мл очищенной воды: поливиниловый спирт — 3,3 г, метилурацил — 0,12 г. ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом в качестве пленкообразующей основы также содержат поливиниловый спирт, а в качестве биологически активного вещества — 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил при следующем содержании компонентов в граммах на 100,0 мл очищенной воды: поливиниловый спирт — 3,3 г, 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил — 0,12 г.

Экспериментальный химический ожог вызывали по общепринятому методу Обенберга [7]. Накладывали блефаростат на веки и в конъюнктивальный мешок с целью анестезии закапывали 0,4 % раствор оксибупрокаина (инокаина) двукратно с интервалом в одну минуту. Химический кислотный ожог вызывали аппликацией диска фильтровальной бумаги диаметром 8 мм, смоченной в 3 % уксусной кислоте, с экспозицией 5 с. Далее промывали конъюнктивальную полость 0,9 % физиологическим раствором в течение 8–10 мин.

Затем 15 кроликам в правые глаза, которые составили I группу, закладывали ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, а в левые глаза, которые составили II группу, ГЛП с метилурацилом. ГЛП закладывали в конъюнктивальную полость один раз в сутки утром, лечение продолжалось до выведения животного из эксперимента (2–21 день). Два кролика составили контрольную группу, их правые глаза оставляли без ранозаживляющей терапии, в левые глаза закладывали гель 5 % декспантенола (корнерегель) 4 раза в день в соответствии со стандартами лечения ожогов и травм глаза. В контрольную группу нами отобрано минимальное количество животных по этическим соображениям и из-за гуманного отношения к лабораторным животным, так как в ранне проведенных исследованиях оценена ранозаживляющая эффективность 5 % декспантенола [8, 9]. С целью профилактики развития вторичной инфекции всем кроликам инстиллировали 0,3 % раствор тобрамицина по 1 капле 4 раза в день в течение всего периода эксперимента. Животные находились под ежедневным наблюдением в течение 21 дня. Клиническое исследование включало осмотр переднего отрезка глаза с помощью фокального и бокового освещения, фоторегистрацию. Кроликов выводили из эксперимента для проведения гистологического исследования роговицы методом световой микроскопии в следующем порядке: на 2-е сутки — 4 кролика опытной группы, на 7-е сутки — 4 кролика опытной группы и один из группы контроля;

на 14-е сутки — 4 кролика опытной группы; на 21-е сутки — 3 кролика опытной группы и один из группы контроля. Энклеированные глаза фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Серии срезов толщиной 5–6 мкм готовили на ротационном микротоме LEICA RM 2145 (Германия), окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Для исследования и визуализации препаратов использовали световой микроскоп Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения при увеличении 200, 400.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлены особенности течения репаративных процессов при химическом (кислотном) ожоге роговицы в зависимости от использованных лекарственных средств. В I и II группах, а также в группе контроля степень выраженности воспалительной реакции была различной. После нанесения ожога сразу же наблюдали отек и помутнение роговицы, а спустя 1–1,5 мин — выраженную гиперемию конъюнктивы у всех животных (рис. 1).

На 2-е сутки исследования в обеих группах в центральной зоне роговицы выявлялась тотальная десквамация эпителия от основного вещества роговицы и повреждение боуменовой мембраны. Имеющиеся эпителиоциты обнаруживались со сморщенными, пикнотичными ядрами, строма отечная (рис. 2, 3).

Зона лимба. В I группе палисаты Фогта (лимбальные бугорки) имели типичное строение. Они образовывали



Рис. 1. Глаз кролика после кислотного ожога
Fig. 1. Rabbit eye after acid burn

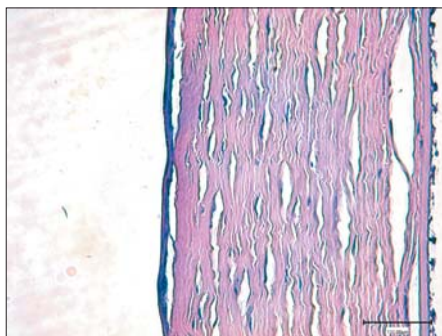


Рис. 2. Правый глаз кролика после ожога, 2-е сутки. Центральная зона роговицы. Эрозия роговицы. Десквамация переднего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$
Fig. 2. Right rabbit eye on the 2nd day after acid burn. The central zone of the cornea. Corneal erosion. Desquamation of the anterior epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

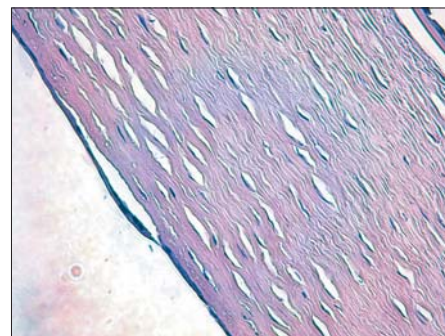


Рис. 3. Левый глаз кролика после ожога, 2-е сутки. Центральная зона роговицы. Десквамация переднего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$
Fig. 3. Left rabbit eye on the 2nd day after acid burn. The central zone of the cornea. Desquamation of the anterior epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

инвагинации и глубокие складки, направленные в строму лимба в виде «частокола». Базальный слой лимбальных бугорков был представлен одним слоем базальных клеток. Интерпалисады снабжены недифференцированными кровеносными сосудами — капиллярами. Характер подобных изменений подробно описал W. Townsend [10]. Он связывает появление темных «ручейков» с центростремительным движением базальных эпителиальных клеток от лимба к центру неповрежденной роговицы (рис. 4).

Во II группе в лимбальной зоне базальные эпителиальные клетки начинали проявлять признаки пролиферативной активации. Ядра округлые, форма клеток призматическая или полигональная. Камбиальный слой клеток располагался в 2–3 ряда. Между эпителиоцитами встречались неэпителиальные клетки, но не воспалительные. Как правило, это бываю клетки Лангерганса, дендритные клетки и т. д. В строме обнаруживалась скудная воспалительно-клеточная инфильтрация эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами, дилатация кровеносных сосудов.

Через 7 сут после кислотного ожога в I группе, где применяли ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, в центральной зоне десквамация переднего эпителия роговицы сохранялась. Однако под слущенным эпителием выявлялись признаки «наползания» новообразованного эпителиального однорядного эпителия на поверхность коллагеновых волокон основного вещества. Воспалительно-клеточная инфильтрация была меньше, чем в предыдущие сроки (рис. 5).

На данном сроке во II группе, где использовалась ГЛП с метилурацилом, в центральной зоне выявлялась тотальная эпителизация роговицы, очаги десквамации не определялись. Передний эпителий характеризовался неравномерностью и неоднородностью толщины пласта. В самой строме спустя 7 сут воспалительной инфильтрации не обнаружено, гемокапилляры спокойные (рис. 6).

В обеих группах камбиальные клетки имели уплощенные ядра, вектор которых был направлен вдоль длинной оси поверхности роговицы. Миграция новообразованного эпителия происходила от периферии к центру — центростремительно (рис. 7).

В обеих группах в лимбальной зоне палисады характеризовались достаточно глубоким погружением многослойного

плоского эпителия в строму. В интерпалисадах наблюдалась высокая степень васкуляризации. Базальный слой клеток был усилен, с хорошо развитым ядрышковым аппаратом и представлен несколькими слоями, что служит свидетельством активации пролиферативных процессов в данной зоне. В эпителии перилимбальной зоны выявлялись зерна миеллина. Вектор миграции направлен к центральной зоне.

На 14-е сутки исследования в I группе в центральной зоне роговицы многослойный плоский эпителий был представлен слоем базальных клеток, их ядра были ориентированы перпендикулярно вектору длины роговицы. Форма цилиндрическая, ядра проявляли интенсивную базофилию, свидетельствующую о высокой синтетической активности. Клетки поверхностного слоя эпителия были уплощены, составляли 2–3 ряда. Признаков десквамации эпителия или эрозивных явлений стромы не наблюдалось. Отечные явления в строме со временем стихали. Коллагеновые волокна представлены параллельно ориентированными пучками, без явлений набухания и разволокнения фибрилл. Боуменова мембрана определялась в виде тонкой плотной соединительнотканной пластинки, прилежащей к переднему эпителию (рис. 8).

В области лимба в строме сохранялась умеренная воспалительно-клеточная инфильтрация. Выявлялись единичные нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты. Диаметр просветов сосудов снижался. Многослойный плоский неороговевающий эпителий сохранял свою структуру, в нем определялись многочисленные бокаловидные клетки. Палисады Фогта образовывали вращающиеся в строму. Камбиальный слой был усилен (рис. 9).

Во II группе на 14-е сутки в центральной зоне определялся многослойный плоский неороговевающий эпителий в виде 5–6 клеточных слоев (рис. 10).

В перилимбальной зоне определялись слои эпителиальных клеток с миелиновыми гранулами, что свидетельствовало о нормальном процессе эпителизации роговицы (рис. 11).

В 21-е сутки наблюдения в I группе многослойный плоский неороговевающий эпителий составлял 4–5 слоев (рис. 12).

На 21-е сутки наблюдения во II группе многослойный плоский неороговевающий эпителий составлял 6–7 слоев (рис. 13).

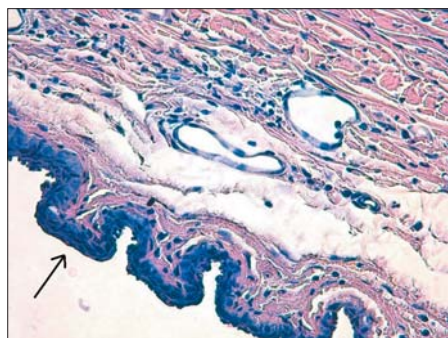


Рис. 4. Правый глаз кролика после ожога, 2-е сутки. Зона лимба. Перилимбальная область. Воспалительно-клеточная инфильтрация и отек стромы. Складчатость лимбальных бугорков (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 4. Right rabbit eye on the 2nd day after acid burn. Limb zone. Perilimbal area. Inflammatory cell infiltration and stromal edema. Folding of the limbal tubercles (arrow). Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$



Рис. 5. Правый глаз кролика после ожога, 7-е сутки. Центральная зона роговицы. Десквамация эпителия, эрозия. Признаки центростремительной миграции новообразованного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 5. Right rabbit eye on the 7th day after acid burn. The central zone of the cornea. Desquamation of the epithelium, erosion. Signs of centripetal migration of the newly formed epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

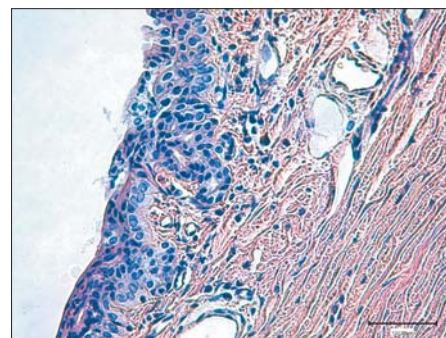


Рис. 6. Левый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Зона лимба. Усиление герминативного слоя эпителия в палисадах Фогта. Глубокие погружения камбиальных клеток вглубь стромы. Расширение каналов трабекулярной сети. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 6. Left rabbit eye on the 7th day after acid burn. Limb zone. Strengthening the germinal layer of the epithelium in Vogt's palisades. Deep immersion of cambial cells deep into the stroma. Expansion of the trabecular network canals. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

В обеих группах базальный слой составлял один ряд клеток с гиперхромными ядрами. Клетки переднего эпителия содержали уплощенные вытянутые клетки. В строме основного вещества явлений отека не выявлено. В I группе в перилимбальной зоне в цитоплазме эпителиоцитов определялись хромогенные гранулы. Базальные клетки располагались в один ряд. Поверхностные клетки в виде уплощенных слоев «напластывались» поверх них, причем толщина пласта уменьшалась от лимба (периферии) к центру роговицы (рис. 14).

В области лимба диаметр кровеносных сосудов был сужен по сравнению с начальными сроками эксперимента. Воспалительно-клеточная инфильтрация не обнаруживалась. Во II группе в области лимба продолжали наблюдаться признаки пролиферации камбиальных клеток в палисадах Фогта. Происходила центростремительная миграция эпителиоцитов со стороны лимба к центру роговицы. Реакция гемокапилляров спокойная.

По данным литературы, стволовые, или камбиальные, клетки в ростковой зоне лимба ответственны в основном за регенерацию многослойного эпителия роговицы глаза.

При повреждении ростковой зоны лимба восстановление ткани поврежденной роговицы затрудняется и эпителизация роговицы происходит длительно, при этом пролиферация эпителия конъюнктивы и развитие рубцовой соединительной ткани опережает пролиферацию клеток эпителия [11–13]. При использовании ГЛП с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом каких-либо токсических реакций в виде разрушения коллагенового каркаса, мацерации, выраженного отека и гиперемии не было. Наблюдалась усиленная фибробластическая реакция, которая способствовала восстановлению нормальной структуры роговичной ткани. В наших исследованиях установлено усиление пролиферативной активности базальных клеток во II группе по сравнению с I. На фоне применения ГЛП с метилурацилом воспалительная инфильтрация через 7 сут не определялась, в то время как в I группе она исчезала к 14-м суткам.

На контрольных глазах на 7-е сутки в правом глазу без ранозаживляющей терапии наблюдались отек стромы и полная десквамация эпителия (рис. 15).

На данном сроке на левом глазу кролика группы контроля сохранялись воспалительно-клеточные инфильтраты,

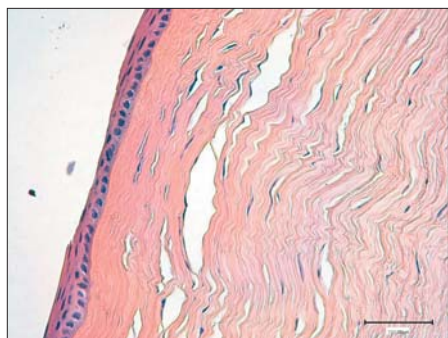


Рис. 7. Левый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Центростремительная эпителизация центральной зоны роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 7. Left rabbit eye on the 7th day after acid burn day. The central zone of the cornea. Centripetal epithelialization of the central zone of the cornea. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

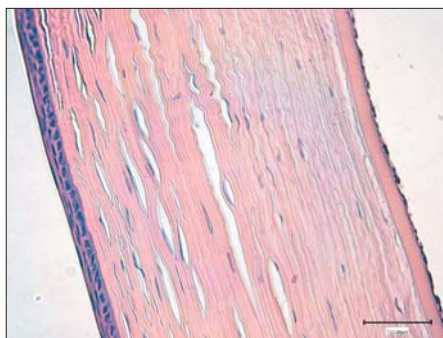


Рис. 8. Правый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Восстановление многослойного плоского эпителия в центральной зоне роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 8. Right rabbit eye on the 14th day after acid burn day. The central zone of the cornea. Restoration of the squamous epithelium in the central zone of the cornea. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

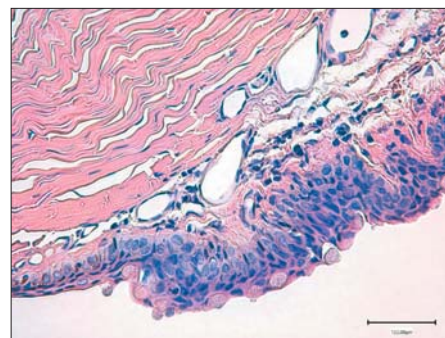


Рис. 9. Правый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Зона лимба. Гиперплазия камбиального слоя в палисадах Фогта. Разнокалиберность каналов трабекулярной сети. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 9. Right rabbit eye on the 14th day after acid burn. Limb zone. Hyperplasia of the cambial layer in Vogt palisades. The variability of the trabecular network canals. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

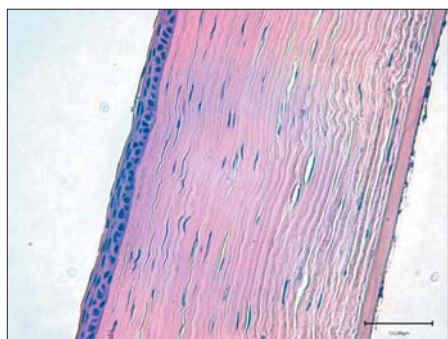


Рис. 10. Левый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Восстановление многослойного плоского неороговевающего эпителия в центральной зоне роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 10. Left rabbit eye on the 14th day after acid burn. The central zone of the cornea. Restoration of stratified squamous non-keratinizing epithelium in the central corneal zone. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$



Рис. 11. Левый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Перилимбальная зона роговицы. Слои эпителиальных клеток с миелоидными гранулами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 11. Left rabbit eye on the 14th day after acid burn. Perilimbal zone of the cornea. Layers of epithelial cells with myelin granules. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

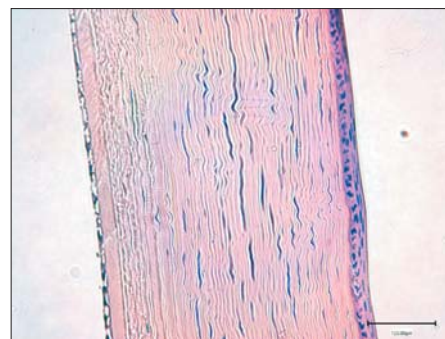


Рис. 12. Правый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Восстановление многослойного плоского эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 12. Right rabbit eye on the 21st day after acid burn. The central zone of the cornea. Restoration of stratified squamous epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

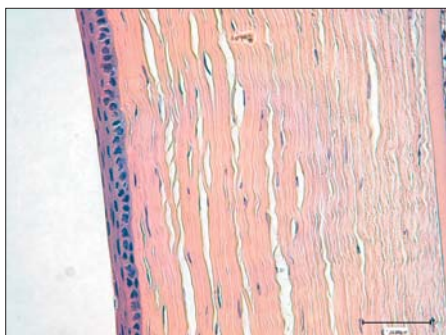


Рис. 13. Левый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Передний эпителий представлен многослойным плоским неороговевающим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 13. Left rabbit eye on the 21st day after acid burn. The central zone of the cornea. The anterior epithelium is presented by stratified squamous non-keratinizing epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

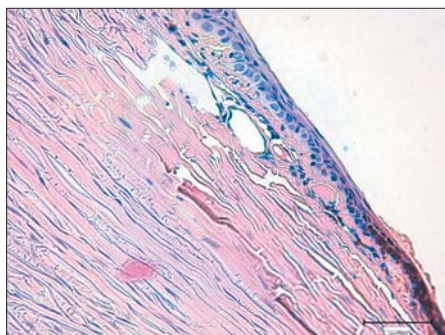


Рис. 14. Правый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Зона лимба. Утолщение клеточных слоев переднего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 14. Right rabbit eye on the 21st day after acid burn. Limb zone. Thickening of the cell layers of the anterior epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

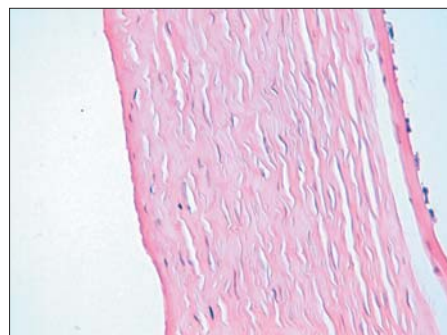


Рис. 15. Группа контроля, правый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Эрозия роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 15. Control group, right rabbit eye on the 7th day after acid burn. Central area of the cornea. Corneal erosion. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

отек и десквамация эпителия, наблюдались наплывы эпителиального пласта на поверхность коллагена (рис. 16).

На 21-е сутки на правом глазу кролика группы контроля сохранялась тотальная эрозия в центральной зоне и запоздалая эпителизация со стороны лимба, наблюдался отек стромы (рис. 17).

В контрольной группе лишь на 21-е сутки на левом глазу наблюдалось полное восстановление дефекта эпителия, но сохранялся незначительный отек стромы (рис. 18).

Ранее в проведенной нами экспериментальной работе подтверждена эффективность глазной мази на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в лечении термической травмы роговицы. При этом положительная динамика наблюдалась на 4–5-е сутки эксперимента, а нормальная структура роговицы восстановилась к 14-м суткам [14, 15].

Таким образом, применение ГЛП с метилурацилом и с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом при лечении химического ожога роговицы показало их хорошую переносимость, безвредность и отсутствие побочного влияния. В ходе эксперимента установлены высокий лечебный эффект и хорошая ранозаживляющая активность, достигнуто более быстрое,

чем в контроле, закрытие дефекта эпителия, уменьшение отека роговицы и купирование воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в терапию химического ожога роговицы лекарственных пленок с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом приводит к ускоренной центростремительной эпителизации эрозии роговицы, более структурированному и гистологически правильному восстановлению эпителиально-стромального пласта. Эффект ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом подобен ГЛП с метилурацилом и может служить альтернативой при лечении ожоговых процессов переднего отрезка глаза.

Литература/References

1. Быць Ю.В., Бутенко Г.М., Гоженко А.И. и др. Патолофизиология. Киев: ВСИ «Медицина»; 2015. [Byc' Ju.V., Butenko G.M., Gozhenko A.I., et al. Pathophysiology. Kiev: VSI "Medicina"; 2015 (In Russian)].
2. Егоров Е.А. Применение метилурацила (метацила) в офтальмологии. Казанский медицинский журнал. 1968; 49 (4): 71–2. [Egorov E.A. Application of methyluracil (metacil) in ophthalmology. Kazan medical journal. 1968; 49 (4): 71–2 (In Russian)].

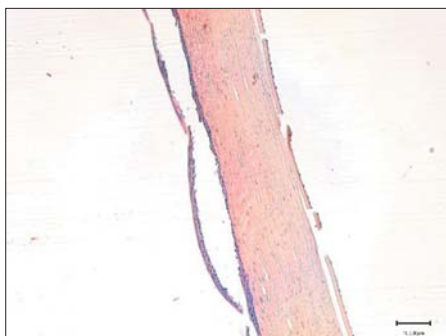


Рис. 16. Группа контроля, левый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Десквамация переднего эпителия роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 16. Control group, left rabbit eye on the 7th day after acid burn. Central area of the cornea. Desquamation of the anterior corneal epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$

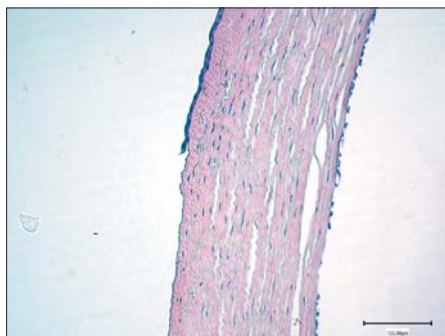


Рис. 17. Группа контроля, правый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Эрозия роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 17. Control group, right rabbit eye on the 21th day after acid burn. Central area of the cornea. Corneal erosion. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

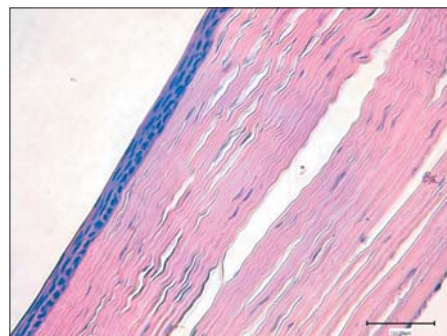


Рис. 18. Группа контроля, левый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Многослойный плоский эпителий роговицы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 18. Control group, left rabbit eye on the 21th day after acid burn. Central area of the cornea. Layers of epithelial cells with myelin granules. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

3. Катаев В.А., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А. и др. 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов. Патент РФ, № 2485118; 2013. [Kataev V.A., Meshcheryakova S.A., Munasipova D.A., et al. 6-methyl-1-(thietanyl-3)uracil stimulating protective activity of phagocytes. Patent RF, № 2485118; 2013 (in Russian)].
4. Мещерякова С.А., Катаев В.А., Фаттахова И.Я. и др. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетан-3-ил-2,4(1H,3H)-дионового ряда. Химико-фармацевтический журнал, 2015; 49 (9): 28–31. [Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Fattakhova I.Ya., et al. Synthesis and antibacterial activity of acetanilides and acetylhydrazones of thietanylpyrimidine-2,4(1h,3h)dione series. Himikofarmaceuticheskij zhurnal. 2015; 49(9): 28–31 (in Russian)]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-28-31>
5. Азнабаев М.Т., Суркова В.К., Даутова З.А. и др. Глазная пленка. Патент РФ № 2173178; 2001. [Aznabaev M.T., Surkova V.K., Dautova Z.A., et al. Eye film. Patent RF № 2173178; 2001 (in Russian)].
6. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В., ред. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Москва: Профиль-2С; 2010. [Karkishhenko N.N., Grachev S.V., ed. Guide on laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow: Profil'-2S; 2010 (In Russian)].
7. Obenberger J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries. Ophthalmol. Res. 1975; 7: 363–7. <https://doi.org/10.1159/000264772>
8. Бутко Я.А., Дроговоз С.М., Деева Т.В. и др. Исследование репаративных свойств кремов с декспантенолом и керамидами. Научные ведомости. 2014; 1 (161): 176–81. [Butko Y.A., Deeva T.V., Lyapunov N.A., et al. The study of reparative properties of creams containing dexpanthenol and ceramids. Nauchnye ведомosti. 2014; 1 (161): 176–81 (In Russian)].
9. Ярмamedов Д.М., Липатов В.А., Медведева М.В., Ярмamedова О.М. Балльная оценка клинического течения инфицированного ожога роговицы при лечении различными способами в эксперименте. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020; 3: 53–61. [Yarmamedov D.M., Lipatov V.A., Medvedeva M.V., Yarmamedova O.M. Experimental score assessment of the clinical course of infected corneal burn in treatment by various methods. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Humans and their health". 2020; 3: 53–61 (In Russian)]. doi: 10.21626/vestnik/2020-3/07
10. Townsend W.M. The limbal palisades of Vogt. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1991; 89: 721–56. PMC1298638
11. Shortt A.J., Secker G.A., Munro P.M., et al. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit in vivo observation and target biopsy of limbal epithelial stem cells. Stem Cells. 2007 Jun; 25 (6): 1402–9. doi: 10.1634/stemcells.2006-0580
12. Thomas P.B., Liu Y.H., Zhuang F.F., et al. Identification of Notch-1 expression in the limbal basal epithelium. Mol. Vis. 2007; 13: 337–44. PMC2633467
13. Гололобов В.Г., Гайворонский И.В., Деев Р.В. и др. Репаративная регенерация многослойного эпителия роговицы: биотехнологический потенциал. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2008; 3 (4): 55–9. [Gololobov V.G., Gajvoronskij I.V., Deev R.V., et al. Reparative regeneration of stratified corneal epithelium: biotechnological potential. Kletochhnaja transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2008; 3 (4): 55–9 (In Russian)].
14. Габдрахманова А.Ф., Мещерякова С.А., Кильдияров Ф.Х. и др. Экспериментальное исследование эффективности глазной мази на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в лечении термического ожога роговицы. Казанский медицинский журнал. 2019; 100 (4): 657–61. [Gabbrakhmanova A.F., Meshcheryakova S.A., Kildiyarov F.Kh., et al. Experimental study of the effectiveness of 6-methyl-3-(thietane-3-yl)uracil-containing eye ointment in the treatment of corneal thermal burns. Kazan medical journal. 2019; 100 (4): 657–61 (In Russian)]. doi: 10.17816/KMJ2019-657
15. Габдрахманова А.Ф., Мещерякова С.А., Кильдияров Ф.Х. и др. Глазная мазь на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила с ранозаживляющим эффектом. Патент РФ, № 2705392; 2019. [Gabbrakhmanova A.F., Meshcheryakova S.A., Kildiyarov F.Kh., et al. Eye ointment based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil with wound-healing effect. Patent RF № 2705392; 2019 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов, С.А. Мещерякова, Ф.Х. Кильдияров — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; С.А. Курбанов, А.Ф. Габдрахманова — написание статьи, научное редактирование.

Author's contribution: A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Kurbanov, S.A. Meshcheryakova, F.Kh. Kildiyarov — concept and design of research, data collection and processing; S.A. Kurbanov, A.F. Gabdrakhmanova — writing of the article, scientific editing.

Поступила: 03.07.2020. Переработана: 18.11.2020. Принята к печати: 23.11.2020

Originally received: 03.07.2020. Final revision: 18.11.2020. Accepted: 23.11.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, 450008, Россия

Ания Фавзиевна Габдрахманова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии

Светлана Алексеевна Мещерякова — д-р фарм. наук, заведующая кафедрой общей химии

Фанис Хамидуллович Кильдияров — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница» № 10», ул. Кольцевая, д. 47, Уфа, 450112, Россия

Садырбек Абдувакасович Курбанов — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

Для контактов: Садырбек Абдувакасович Курбанов, srbek@mail.ru

Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia
Aniya F. Gabdrakhmanova — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of normal physiology

Svetlana A. Meshcheryakova — Dr. of Pharmac. Sci., head of chair of general chemistry

Fanis H. Kildiyarov — Cand. of Med. Pharm. Sci., assistant professor of chair of pharmaceutical technology

City Clinical Hospital # 10, 47, Koltsevaya St., Ufa, 450112, Russia

Sadyrbek A. Kurbanov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist

Contact information: Sadyrbek A. Kurbanov, srbek@mail.ru