

26. Mechanism of DNA mutations neurodegeneration of neurons with mitochondrial / A.Y. Abramov [et al.] // Brain. – 2010. – Vol. 133, P. 797-807.
27. Mechanism of neurodegeneration of neurons / A.Y. Abramov [et al.] // BRAIN. – 2010. – Vol. 133, № 3. – P. 797-807.
28. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency / S. Cogliati [et al.] // Cell. – 2013. – Vol. 155, № 1. – P. 160-171.
29. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma / A. Izzotti [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 128, N. 6. – P. 724-730.
30. Mitochondrial Dysfunction and Glaucoma / Y.X. George [et al.] // J. of Glaucoma. – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 93-100.
31. O'Reilly, L.A. Membrane-bound Fas ligand only is essential for Fas-induced apoptosis / L.A. O'Reilly [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, № 7264. – P. 659-663.
32. Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma-association [Published Online] / M.S. Gregory [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 3. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21479271> (Дата обращения: 27.01.2015).
33. Optic Nerve and Optic Radiation Neurodegeneration in Patients with Glaucoma: In Vivo Analysis with 3-T Diffusion-Tensor MR Imaging / F.G. Garaci [et al.] // Radiol. – 2009. – Vol. 252, № 2. – P. 496-501.
34. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma / V. Chrysostomou [et al.] // Current Opinion in Pharmacology. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 12-15.
35. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload / E.M. McElnea [et al.] // Molecular Vision. – 2011. – Vol. 17, May. – P. 1182-1191.
36. OXPHOS mutations and neurodegeneration / W.J.H. Koopman [et al.] // The EMBO Journal. – 2012. – Vol. 32. – P. 9-29.
37. Phylogenomic evidence for a common ancestor of mitochondria and the SAR11 clade / J.C. Thrash. // Scientific Reports. – 2011. – Vol. 1, Article. – № 13.
38. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults / A.M. Schaefer [et al.] // Annals of Neurology. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 35-39.
39. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, № 3. – P. 262-267.
40. Ray, K. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts / K. Ray, S. Mookherjee // Journal of Genetics. – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 451-467.
41. Retinal ganglion cell axotomy induces an increase in intracellular superoxide anion / C.J. Lieven [et al.] // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 1477-1485.
42. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study / P. Mitchell [et al.] // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112, № 2. – P. 245-250.
43. Schägger, H. Supercomplexes in the respiratory chains of yeast and mammalian mitochondria / H. Schägger, K. Pfeiffer // EMBO J. – 2000. – Vol. 19, № 8. – P. 1777-1783.
44. Tanwar, M. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma / M. Tanwar, T. Dada, R. Sihota, R. Dada // Molecular Vision. – 2010. – Vol. 16, Mar. 24. – P. 518-533.
45. Targeting mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disease: Part II / V.S. Burchel [et al.] // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 497-511.
46. Teze, G.I. Accelerated aging in glaucoma: immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the human retina and optic nerve head / G. Tezel, C. Luo, X. Yang // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48, № 3. – P. 1201-1211.
47. The distributions of mitochondria and sodium channels reflect the specific energy requirements and conduction properties of the human optic nerve head / M.J. Barron // Br J Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88, № 2. – P. 286-290.
48. The OPA1 gene polymorphism is associated with normal tension and high tension glaucoma / F. Mabuchi [et al.] // Am. J. Opt. – 2007. – Vol. 143, № 1. – P. 125-130.
49. Wang, A.L. Down-regulation of the RNA editing enzyme ADAR2 contributes to RGC death in a mouse model of glaucoma [Published Online] / A.L. Wang, R.C. Carroll, S. Nawy // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946738/> (Дата обращения: 26.01.2015).
50. Whole-mitochondrial genome sequencing in primary open-angle glaucoma using massively parallel sequencing identifies novel and known pathogenic variants [Published Online] / P. Sundaresan [et al.] // Genetics in Medicine. – 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.121>. (Дата обращения: 25.01.2015).
51. Wiggs, J.L. Genetic etiologies of glaucoma / J.L. Wiggs // Arch. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 125. – № 1. – P. 30-37.
52. Wiggs, J.L. Genetics and Glaucoma / J.L. Wiggs, MD, PhD // Glaucoma today. – 2013. – September. – P.53-54.

УДК 617.73/74-089:547.97

© З.Р. Янбухтина, Т.Р. Мухамадеев, Б.М. Азнабаев, 2015

З.Р. Янбухтина¹, Т.Р. Мухамадеев², Б.М. Азнабаев^{1,2}
ВИТАЛЬНЫЕ КРАСИТЕЛИ В ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ
¹ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа
²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Применение витальных красителей в офтальмохирургии позволяет облегчить деликатное удаление интраокулярных мембран, улучшить исход операций. Авторы представили современную информацию о свойствах, показаниях, токсических эффектах витальных красителей в интраокулярной хирургии.

Ключевые слова: витальные красители, офтальмохирургия, визуализация.

Z.R. Yanbukhtina, T.R. Mukhamadeev, B.M. Aznabaev
VITAL DYES FOR INTRAOCULAR SURGERY

Vital dyes in ophthalmic surgery facilitates the delicate removal of intraocular membranes, improving the surgical outcomes. The authors presented the latest information on properties, indications, toxic effects of vital dyes in intraocular surgery.

Key words: vital dyes, ophthalmic surgery, visualization.

Красителями называют химические соединения, используемые для окраски различных материалов. Витальными называют красители, которые используют для прижизненного окрашивания тканей и клеток [47]. В офтальмохирургии витальные красители стали весьма эффективным и полезным хирургическим инструментом для визуализации тканей глаза [18,47,51].

В хирургии катаракты широкое распространение получил трипановый синий из-за высокой тропности к передней капсуле хрусталика. Его используют при выполнении непрерывного кругового капсулорексиса, когда очень важно иметь хороший визуальный контроль над передней капсулой, особенно при зрелых и перезрелых катарактах, травматических катарактах, помутнениях роговицы [1,18,47].

Красители стали неотъемлемой частью и при операциях на заднем сегменте глаза, особенно при макулярной хирургии (макулярные разрывы, эпиретинальные мембраны, диабетический макулярный отек). Так, с целью улучшения результатов хирургического лечения был разработан и предложен метод усиления визуализации интравитреальных и преретинальных мембран и структур сетчатки – хромовитреэктомия. Внедрение в витреоретинальную хирургию красителей обеспечило более точную идентификацию и безопасное удаление оптически полупрозрачных слоев ткани [5,18]. За последнее время опубликовано много сообщений об успешном применении в витреоретинальной хирургии индоцианина зеленого [48,33,49], трипанового синего [14,18,36], бриллиантового голубого [16,17,48]. Продолжаются лабораторные испытания новых красителей: синего патентованного [22,38], бромфенолового синего [19,20,52], светлого зеленого, синего Эванса [18,48].

В настоящей статье представлен общий обзор используемых, а также перспективных витальных красителей для интраокулярной хирургии. Для удобства мы использовали классификацию красителей по химической структуре, так как именно она определяет цвет, свойства и, соответственно, использование красителей.

1. Азокрасители – большой класс комплексных органических красок, которые содержат азот в азоформе ($-N=N-$), соединяющий ароматические кольцевые группы. Ароматические кольца имеют широкий диапазон замены групп, которые определяют цвет и красящие свойства. Азокрасители составляют 60 % общего количества красителей [9].

1.1. Трипановый синий (TB, Direct Blue 14, Diamine Blue 3B, Niagara Blue 3B) – анионный гидрофильный азокраситель с формулой $C_{34}H_{24}N_6Na_4O_{14}S_4$ и молекулярным весом 960 дальтон.

Для интраоперационной визуализации передней капсулы хрусталика трипановый синий был впервые применен в 1999 г. Melles G.R.J. с соавт. [37]. На сегодняшний день он является наиболее популярным в мире витальным красителем передней капсулы.

В витреоретинальной хирургии трипановый синий применяют для окрашивания преретинальных тканей. Известно, что он хорошо окрашивает эпиретинальную мембрану (ЭРМ), хуже – внутреннюю пограничную мембрану (ВПМ), имеет низкое сродство (аффинность) к стекловидному телу [18,27,36,48]. На сегодняшний день он используется в катарактальной хирургии и при витреэктомии под брендам Vision Blue и Membrane Blue (DORC, Нидерланды).

Исследования безопасности трипанового синего при витреохirurgии на грызунах выявили дозозависимый токсический эффект на сетчатку [41], хотя в низких концентрациях краситель был нетоксичен [39]. В результатах большинства клинических исследований данных о дефектах пигментного эпителия сетчатки или других симптомах ретинальной токсичности не приводится, однако в ряде исследований показано, что трипановый синий способен оказывать слабое токсическое действие на сетчатку [54,58].

1.2. Янус зеленый (JG, Diazine Green S) – липофильный катионный азокраситель с химической формулой $C_{30}H_{31}N_6Cl$ и молекулярной массой 511 дальтон. Янус зеленый меняет окраску в зависимости от pH раствора. Используется для окраски эндотелия удаленной роговицы и оценки жизнеспособности эндотелиальных клеток перед кератопластикой [46]. По окрашивающим свойствам аналогичен трипановому синему [45].

2. Арилметановые красители содержат один углеродный атом с двумя бензольными или нафталиновыми группами, имеющими эфирную связь с атомами кислорода или азота.

2.1. Генцианвиолет (GV, кристаллический фиолетовый) – водорастворимый катионный краситель $C_{25}H_{30}ClN_3$, молекулярный вес 407 дальтон. Меняет цвет от желтого до фиолетово-синего в зависимости от pH. Генцианвиолет используется в основном для гистологических исследований, а также для обработки ожогов и других повреждений кожи и

десны в слабом (1 %) водянном растворе. В офтальмологии используется как маркер роговицы и конъюнктивы [30, 57]. Генцианвиолет в концентрации выше 0,5% токсичен для эндотелиальных клеток роговой оболочки [13,57]. Токсикологические данные генцианвиолета на ткани сетчатки, а также данные по его использованию в интравитреальной хирургии в литературных источниках отсутствуют.

2.2. Бриллиантовый голубой (BrB, Acid Blue, Coomassie Brilliant Blue) – синий анионный краситель с химической формулой $C_{47}H_{48}N_3S_2O_7Na$ и молекулярным весом 854 дальтон. Бриллиантовый голубой имеет высокую аффинность к ВПМ. Одобрен в Европе в 2007 г. как краситель для офтальмохирургии под торговой маркой Brilliant peel (Fluoron/Geuder, Германия). Клиническое использование бриллиантового голубого не выявило снижения амплитуды волны ЭРГ и токсических эффектов при длительном постоперационном наблюдении за пациентами [16, 17, 48].

2.3. Синий патентованный (PB, Patent Blue Violet, Sulfan Blue) - гидрофильный анионный краситель с химической формулой $C_{27}H_{31}N_2NaO_6S_2$ и молекулярным весом 582 дальтон. Имеет оранжевый цвет в кислой среде и синий – в щелочной. С 2003 г. его использование разрешено в Европе для окраски передней капсулы хрусталика под торговой маркой Blueron (Fluoron/Geuder, Германия), также его используют off-label (то есть без одобренных показаний) при витреоретинальных операциях [22]. Исследования на животных и предварительные клинические данные показали умеренную аффинность к эпиретинальной мембране, слабую аффинность к внутренней пограничной мембране, но точная безопасная доза для интравитреальных вмешательств с использованием синего патентованного остается неизвестной [9,18,38].

3. Цианиновые красители имеют – $CN=$ группу, соединяющую гетероциклические кольца, содержащие азот.

3.1. Индоцианин зеленый (ИЦЗ, ICG) – трикарбоцианиновый анионный витальный краситель с молекулярной формулой $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ и молекулярной массой 775 дальтон. Его используют для ангиографии при исследовании хориоидального кровообращения. В отличие от флюоресцеина натрия ИЦЗ не проникает через сосудистую стенку хориокапилляров [3]. Индоцианин зеленый имеет высокую аффинность к внутренней пограничной мембране и глиальной эпирети-

нальной мембране [18,50]. В витреоретинальной хирургии индоцианин зеленый облегчает визуальное наблюдение и удаление преретинальной мембраны, вследствие сродства к интраокулярному коллагену и клеточным элементам. Опубликовано множество сообщений использования индоцианинового зеленого при хромовитректомии. Многие авторы сообщают, что операции на макулярном отверстии с использованием этого красителя проходят легче и менее травматично [18,31,34]. Показано, что закрытие макулы достигает 74-100 % при пилинге внутренней пограничной мембраны [33,40,42,48,49]. Однако, несмотря на широкую популярность, использование в офтальмологии индоцианина зеленого до сих пор не одобрено [43]. Исследования на животных выявили дозозависимую токсичность индоцианина зеленого на ретинальный пигментный эпителий, фоторецепторы и ганглиозные клетки [26,35,50]. Также он может вызывать световой апоптоз клеток, некроз тканей, биомеханическое и осмотическое повреждение, а также натрийиндуцированные повреждения пигментного эпителия сетчатки [23, 53]. Предполагается, что токсичность индоцианинового зеленого обусловлена содержанием до 5 % йода в составе красителя [56].

3.2. Инфраниантин зеленый (IfCG) – зеленый краситель, являющийся аналогом индоцианина зеленого по молекулярной структуре и фармакологическим свойствам, однако он не содержит остатков йодида натрия, что значительно улучшает его токсикологические свойства [48]. Инфраниантин зеленый имеет высокую аффинность к внутренней пограничной мембране [18]. Сравнительный анализ токсичности индоцианина и инфранианина зеленого показал, что последний значительно менее токсичен для клеток сетчатки [29,32,44,56].

4. Тиазинные красители содержат кольца из 4 атомов углерода, по одному атому азота и серы, которые в различных сочетаниях формируют красители, транквилизаторы и инсектициды.

4.1. Метиленовый синий (MB, метиленовый голубой, метиленовая синь) – гетероциклический ароматический краситель с молекулярной формулой $C_{16}H_{18}ClN_3S$ и молекулярным весом 319 дальтон. Используют при хромоэндоскопии, интраоперационно у пациентов с онкопатологией при идентификации сигнальных лимфоузлов [6]. В офтальмохирургии применяется для послойного иссечения кожных карцином, удаления орбитальных дермоидных кист, облегчения идентификации

жирового кармана при блефаропластике [11]. Метиленовый синий при окрашивании передней капсулы хрусталика вызывает эндотелиальную декомпенсацию, буллезную кератопатию, пигментную дисперсию радужной оболочки с развитием потери зрения [12]. В доступных литературных источниках сведения о токсичности и об использовании метиленового синего в витреохирургии отсутствуют.

5. Ксантоновые красители являются производными ксантена. Это желтое органическое гетероциклическое вещество с химической формулой $C_{13}H_{10}O$. Ксантены красят от желтого к розовому или от синевагого к красному. Этот класс красителей разделяется на различные подгруппы, основанные на ионных или липофильных/гидрофильных свойствах.

5.1. Флуоресцеин – ксантоновый флуоресцирующий краситель с химической структурой $C_{20}H_{12}O_5$ и молекулярным весом 332 дальтон. Используется в качестве диагностического инструмента для обнаружения эпителиальных дефектов роговицы, оценки состояния прекорнеальной слезной пленки, посадки контактных линз [9]. Флуоресцеин при окраске передней капсулы хрусталика в концентрации вплоть до 10 % не приводит к нарушению целостности клеток и органелл или лизису эндотелиальных клеток роговицы [15]. Флуоресцеин обладает высокой аффинностью к стекловидному телу и низкой аффинностью к внутренней пограничной и эпиретинальной мембранам [48]. Однако токсичность флуоресцеина натрия на сетчатку практически не изучена. Данные по клиническому использованию в хромовитректомии отсутствуют.

5.2. Бенгальский розовый – кислый ксантоновый краситель с химической формулой $C_{20}H_4Cl_4I_4O_5$ и молекулярной массой 1017 дальтон. В офтальмологии используется для окрашивания поврежденного эпителия при различных формах поверхностных кератитов. Тестирование безопасности показало отсутствие токсичности к клеткам роговицы [25].

6. Натуральные красители

6.1. Ализариновый красный (AR) – красный пигмент с молекулярной формулой $C_{14}H_8O_4$ и молекулярной массой 240 дальтон. В глубокой древности добывался из корней растения марены красильной. С конца 19 столетия производится химическим синтезом. Меняет цвет в зависимости от pH от желтого к красному в диапазоне 3,6-6,5 и от оранжевого до фиолетового при pH 9,4-12. Ализариновый красный может быть полезным для визу-

ализации границы жизнеспособных и нежизнеспособных клеток при двойном окрашивании ализариновым красным и трипановым синим, но пока использование двойного окрашивания ограничивается только лабораторными исследованиями [24]. Сведения о токсическом действии на сетчатку и о клиническом использовании отсутствуют.

7. Суспензии

7.1. Кортикостероиды – группа гормонов естественного происхождения, выделяемых корой надпочечников. Синтетические лекарственные средства с кортикостероидоподобным эффектом включают дексаметазон, триамцинолон, флуорометолон, имеют высокую аффинность к стекловидному телу [18].

7.1.1. Триамцинолона ацетамид (ТА) – комплексный нерастворимый кортикостероид с эмпирической формулой $C_{24}H_{31}FO_6$ и молекулярным весом 434 дальтона.

7.1.2. Флуорометолон ацетат (FMA) – комплексный фторированный глюкокортикостероид с химической формулой $C_{24}H_{31}FO_4$ и молекулярным весом 418 дальтон [21].

В витреохирургии суспензии ТА и FMA используют для визуализации кортикальных слоев стекловидного тела [7,28,48]. Клинические исследования показали высокую эффективность триамцинолона ацетонида при витректомии [8,10,55,59]. Недостатками являются достаточно большой размер частиц суспензии кортикостероидов – более 10 мкм, низкий удельный вес 1,1 г/см³, сходный с удельным весом воды, что обуславливает низкую скорость оседания частиц и слабую степень адгезии [7]. Токсикологические исследования на сетчатках крыс и приматов при субретинальном и интравитреальном введении флуорометолон ацетата не выявили ни изменений амплитуды волн ЭРГ, ни гистологических изменений клеток сетчатки [21]. На модели пролиферативной ретинопатии у кроликов показано, что триамцинолона ацетонид не проявляет токсических эффектов на сетчатку [60].

7.2. Сульфат бария – белый порошок или прозрачный кристалл, практически нерастворим в воде (растворимость 0,0015 г/л при 18°C), щелочах и большинстве кислот, однако растворим в хлорной воде, бромистоводородной и йодистоводородной кислотах, растворах гидрокарбонатов щелочных металлов. В ООО «НЭП Микрохирургия глаза» разработана композиция «Витреоконтраст», представляющая собой ультрадисперсную суспензию на основе нерастворимой в воде и физиологических жидкостях нейтральной нетоксичной неорганической соли сульфата бария в изото-

ническом растворе с осмолярностью 300-350 мОсм., размером частиц менее 5 мкм и плотностью 4,4 г/см³ [4,5]. Токсикологические исследования *in vitro* не выявили сенсibilизирующего и токсического действия [4]. Доклиническое исследование внутриглазного применения суспензии сульфата бария не выявило повреждения оболочек и внутренних сред глаз кроликов. После клинической апробации сделан вывод, что контрастирование стекловидного тела и внутренней пограничной мембраны «Витреоконтрастом» позволяет повысить безопасность и эффективность витреоретинального вмешательства [7].

Собственные разработки. Компанией «Оптимедсервис» совместно с кафедрой офтальмологии с курсом ИПО БГМУ разработан офтальмологический раствор трипанового синего «Оптимед» (0,05% буферизированный раствор), который успешно прошел токсикологические, приемочные технические испытания в АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий». Доказана эффективность офтальмологическо-

го раствора трипанового синего «Оптимед»: небольшое количество красителя в относительно низкой концентрации обеспечивает достаточное окрашивание передней капсулы с минимальным риском токсического действия на эндотелий роговицы. Исследуемый краситель клинически безопасен и рекомендован к широкому применению [2].

Заключение. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику различных красителей для контрастирования интраокулярных структур, подбор оптимального красителя до сих пор остается актуальным. Для минимизации побочных эффектов и сохранения высоких функциональных характеристик красителей они должны обладать высокой дисперсностью и растворимостью в воде, фотохимической стабильностью, избирательной аффинностью к интраокулярным тканям, легкостью введения и удаления, минимальной токсичностью. В их разработке важен системный подход с учетом биосовместимости и селективности к структурам глаза и возможного токсического влияния.

Сведения об авторах статьи:

Янбухтина Зия Раилевна – зам. ген. директора ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. Тел./факс: (347) 277-60-60.

Мухаммадеев Тимур Рафаэльевич – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: (347) 275-97-65. E-mail: photobgmu@gmail.com.

Азнабаев Булат Маратович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: (347) 275-97-65.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев, Б.М. Ультразвуковая хирургия катаракты – факоэмульсификация / Б.М. Азнабаев. – М.: Август Борг, 2005. –128 с.
2. Азнабаев, Б.М. Офтальмологический раствор трипанового синего «Оптимед» для окрашивания передней капсулы хрусталика: сравнительное клиническое исследование / Б.М. Азнабаев, З.Р. Янбухтина, Т.Р. Мухаммадеев // Ерошевские чтения: труды Всероссийской конференции. – Самара, 2012. – С. 51-54.
3. Дитмар, С. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии: атлас / С. Дитмар, Ф.Г. Хольц. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 224 с.
4. Кислицына, Н.М. Применение нового контрастного вещества («Витреоконтраст») для визуализации структур стекловидного тела (экспериментальное исследование) / Н.М. Кислицына, С.В. Новиков, С.В. Беликова // Офтальмохирургия. – 2010. – № 1. – С. 54-57.
5. Кислицына, Н.М. Клинико-морфологическое исследование влияния суспензии «Витреоконтраст» на ткани глаза кроликов / Н.М. Кислицына, С.В. Новиков, Ю.А. Белый // Офтальмохирургия. – 2011. – № 4. – С. 59-64.
6. Семиглазов, В.Ф. Проблемы хирургического лечения рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. С. 217-220.
7. Тахчиди, Х.П. Первый опыт использования композиции «Витреоконтраст» в ходе хромовитректомии / Х.П. Тахчиди, Д.О. Шкворченко, Н.М. Кислицына, С.В. Новиков // Офтальмохирургия. – 2010. – № 5. – С. 13-17.
8. Avci, R. Dilute triamcinolone-assisted peeling of the internal limiting membrane in cases of diffuse diabetic macular oedema / R. Avci, B. Avci, B. Kaderli // Int. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 26, № 4-5. – P. 135-141.
9. Badaro, E. Vital Dyes in Ophthalmology: a Chemical Perspective / E. Badaro, E.A. Novais, F.M. Pehna // Current Eye Research, Early Online, 1-10, 2014.
10. Bardak, Y. Comparison of ICG-assisted ILM peeling and triamcinolone-assisted posterior vitreous removal in diffuse diabetic macular oedema / Y. Bardak, O. Cekiç, S.U. Tiğ // Eye (Lond). – 2006. – Vol. 20, № 12. – P. 1357-1359.
11. Barker, D.E. Dye injection studies of intraorbital fat compartments / D.E. Barker // Plast. Reconstr. Surg. – 1977. – Vol. 59, № 1. – P. 82-85.
12. Brouzas, D. Severe toxic effect of methylene blue 1% on iris epithelium and corneal endothelium / D. Brouzas, D. Drouzas, A. Charakidas [et al.] // Cornea. – 2006. – Vol. 25, № 4. – P. 470-471.
13. Chang, Y.S. Comparison of dyes for cataract surgery. Part 1: cytotoxicity to corneal endothelial cells in a rabbit model / Y.S. Chang, S.Y. Tseng, S.H. Tseng [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 2005. – № 31. – P. 792-798.
14. Costa, E.P.F. Vital dyes and light sources for chromovitrectomy: comparative assessment of osmolarity, pH, and spectrophotometry / E.P.F. Costa, E.B. Rodrigues, M.E. Farah [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – № 50. – P. 385-391.
15. Dada, V.K. Anterior capsule staining for capsulorhexis in cases of white cataract: comparative clinical study / V.K. Dada, N. Sharma, R. Sudan [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 326-333.
16. Enaida, H. Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intravitreal brilliant blue G / H. Enaida, T. Hisatomi, Y. Goto [et al.] // Retina. – 2006. – № 26. – P. 623-630.
17. Enaida, H. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling / H. Enaida, T. Hisatomi, Y. Hata [et al.] // Retina. – 2006. – № 26. – P. 631-636.
18. Farah, M.E. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy / M.E. Farah, M. Maia, E.B. Rodrigues // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – № 148. – P. 332-340.

19. Haritoglou, C. Short-term in vivo evaluation of novel vital dyes for intraocular surgery / C. Haritoglou, R. Tadayoni, C.A. May [et al.] // *Retina*. – 2006. – № 26. – P. 673-678.
20. Haritoglou, C. An evaluation of novel vital dyes for intraocular surgery / C. Haritoglou, A. Yu, W. Freyer W. [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – № 46. – P. 3315-3322.
21. Hata, Y. Preclinical investigation of fluorometholone acetate as a potential new adjuvant during vitreous surgery / Y. Hata, H. Enaida, Y. Sassa [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 245, № 7. – P. 1019-1025.
22. Hiebl, W. Substances for staining biological tissues: use of dyes in ophthalmology / W. Hiebl, B. Gunther, H. Meinert // *Klin Monatsbl Augenheilkd.* – 2005. – № 222. – P. 309-311.
23. Ho, J.D. Removal of sodium from the solvent reduces retinal pigment epithelium toxicity caused by indocyanine green: implications for macular hole surgery / J.D. Ho, R.J. Tsai, S.N. Chen, H.C. Chen // *Br. J. Ophthalmol.* – 2004. – № 88. – P. 556-559.
24. Ignacio, T.S. A technique to harvest Descemet's membrane with viable endothelial cells for selective transplantation / T.S. Ignacio, T.T. Nguyen, M.A. Sarayba [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139, № 2. – P. 325-330.
25. Jackson, T.L. An experimental method for testing novel retinal vital stains / T.L. Jackson, L. Griffin, B. Vote [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2005. – № 81. – P. 446-454.
26. Jackson, T.L. Safety testing of indocyanine green and trypan blue using retinal pigment epithelium and glial cell cultures / T.L. Jackson, J. Hillenkamp, B.C. Knight [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – № 45. – P. 2778-2785.
27. Jackson, T.L. Identification of retinal breaks using subretinal trypan blue injection / T.L. Jackson, A.S. Kwan, A.H. Laidlaw, W. Aylward // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, № 3. – P. 587-590.
28. Jermak, C.M. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics / C.M. Jermak, J.T. Dellacroce, J. Heffez, G.A. Peyman // *Surv. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 52, № 5. – P. 503-522.
29. Kodjikian, L. Toxic effects of indocyanine green, infracyanine green and trypan blue on the human retinal pigmented epithelium / L. Kodjikian, T. Richter, M. Halberstadt [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2005. – № 243. – P. 917-925.
30. Koenig, S.B. Simple technique to unfold the donor corneal lenticule during Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty / S.B. Koenig, W.J. Jr. Dupps, D.J. Covert, D.M. Meisler // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2007. – Vol. 33, № 2. – P. 189-190.
31. Kwok, A.K. Internal limiting membrane staining with various concentrations of indocyanine green dye under air in macular surgeries / A.K. Kwok, T.Y. Lai, D.T. Yew, W.W. Li // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136, № 2. – P. 223-230.
32. La Heij, E.C. Immunohistochemical analysis of the internal limiting membrane peeled with infracyanine green / E.C. La Heij, S.C. Dieudonne, C.M. Mooy [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – № 140. – P. 1123-1125.
33. Lai, M.M. Anatomical and visual outcomes of idiopathic macular hole surgery with internal limiting membrane removal using low-concentration indocyanine green / M.M. Lai, G.A. Williams // *Retina*. – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 477-482.
34. Li, F.C. Macular hole surgery with and without indocyanine green assistance / F.C. Li, H.K. Yuen, D.S. Lam // *Eye*. – 2005. – Vol. 19, № 9. – P. 1020-1021.
35. Maia, M. Effects of indocyanine green delivery over the retinal surface and into the subretinal space in rabbits / M. Maia, L. Kellner, E. Jr. de Juan [et al.] // *Retina*. – 2004. – № 24. – P. 80-91.
36. Maia, M. Effects of subretinal injection of patent blue and Trypan blue in rabbits / M. Maia, F. Penha, E.B. Rodrigues, et al. // *Curr. Eye Res.* – 2007. – № 32. – P. 309-317.
37. Melles, G.R.J. Trypan blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery / G.R.J. Melles, P.W.T. de Waard, J.H. Pameyer, W.H. Beekhuis // *J. Cataract Refract. Surg.* – 1999. – № 25. – P. 7-9.
38. Mennel, S. Patent blue: a novel vital dye in vitreoretinal surgery / S. Mennel, C.H. Meyer, A. Tietjen [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2006. – № 220. – P. 190-193.
39. Mennel, S. Influence of vital dyes on the function of the outer blood-retinal barrier in vitro / S. Mennel, G. Thumann, S. Peter [et al.] // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 2006. – № 223. – P. 568-576.
40. Montero, J.A. Use of vital dyes in vitreo-retinal surgery / J.A. Montero, J.M. Ruiz-Moreno, M. Fernández Muñoz // *Studium Ophthalmologicum*. – 2010. – Vol. XXVIII, № 2. – P. 83-90.
41. Narayanan, R. Trypan blue: effect on retinal pigment epithelial and neurosensory retinal cells / R. Narayanan, M.C. Kenney, S. Kamjoo [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – № 46. – P. 304-309.
42. Oie, Y. Effect of indocyanine green staining in peeling of internal limiting membrane for retinal detachment resulting from macular hole in myopic eyes / Y. Oie, K. Emi, G. Takaoka, T. Ikeda // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, № 2. – P. 303-306.
43. Ooi, Y.L. The structural effect of intravitreal Brilliant blue G and Indocyanine green in rats eyes / Y.L. Ooi, T.F. Khang, M. Naidu, K.C.S. Fong // *Eye (Lond.)*. – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 425-431.
44. Penha, F.M. Morphologic and clinical effects of subretinal injection of indocyanine green and infracyanine green in rabbits / F.M. Penha, M. Maia, M.E. Farah [et al.] // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2008. – № 24. – P. 52-61.
45. Pharmakakis, N. Correlation study of two methods for evaluating corneal endothelial damage in vitro: the Janus green photometry technique versus cell counting / N. Pharmakakis, C. Hartmann, R.D. Hilgers [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 1995. – Vol. 27, № 2. – P. 67-73.
46. Raspotnig, G. Colorimetric determination of cell numbers by Janus green staining / G. Raspotnig, G. Fauler, A. Jantscher [et al.] // *Anal. Biochem.* – 1999. – Vol. 275, № 1. – P. 74-83.
47. Rodrigues, E.B. The use of vital dyes in ocular surgery / E.B. Rodrigues, E.F. Costa, F.M. Penha [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2009. – № 54. – P. 576-617.
48. Rodrigues, E.B. Vital dyes for chromovitrectomy / E.B. Rodrigues, M. Maia, C.H. Meyer [et al.] // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2007. – № 18. – P. 179-187.
49. Rodrigues, E.B. Meta-analysis of chromovitrectomy with indocyanine green in macular hole surgery / E.B. Rodrigues, C.H. Meyer // *Ophthalmologica*. – 2008. – Vol. 222, № 2. – P. 123-129.
50. Rodrigues, E.B. Intravitreal staining of the internal limiting membrane using indocyanine green in the treatment of macular holes / E.B. Rodrigues, C.H. Meyer, M.E. Farah, P. Kroll // *Ophthalmologica*. – 2005. – № 219. – P. 251-262.
51. Rodrigues, E.B. Ability of New Vital Dyes to Stain Intraocular Membranes and Tissues in Ocular Surgery / E.B. Rodrigues, F.M. Penha, E.F. Costa [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149, № 2. – P. 265-277.
52. Schuettauf F. Administration of novel dyes for intraocular surgery: an in vivo toxicity animal study / F. Schuettauf, C. Haritoglou, C.A. May [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – № 47. – P. 3573-3578.
53. Stalmans, P. Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent / P. Stalmans, E.H. Van Aken, M. Veckeneer [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – № 134. – P. 282-285.
54. Teba, F.A. Trypan blue staining in vitreoretinal surgery / F.A. Teba, A. Mohr, C. Eckardt [et al.] // *Ophthalmology*. – 2003. – № 110. – P. 2409-2412.
55. Tewari, A. Macular hole closure with triamcinolone-assisted internal limiting membrane peeling / A. Tewari, A. Almony, G.K. Shah // *Retina*. – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 1276-1279.
56. Ullern, M. Contribution of intravitreal infracyanine green to macular hole and epimacular membrane surgery: preliminary study / M. Ullern, S. Roman, J.F. Dhalluin [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2002. – № 25. – P. 915-920.
57. Unlu, K. Gentian violet solution for staining the anterior capsule / K. Unlu, A. Askunger, S. Soker [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2000. – Vol. 26, № 8. – P. 1228-1232.
58. Vote, B.J. Trypan blue-assisted vitrectomy / B.J. Vote, M.K. Russell, B.C. Joondeph // *Retina*. – 2004. – № 24. – P. 736-738.

59. Yamakoshi, T. Triamcinolone-assisted removal of internal limiting membrane enhances the effect of vitrectomy for diabetic macular edema / T. Yamakoshi, S. Kachi, J. Sugita [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 203-209.
60. Yang, C.S. An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy / C.S. Yang, J.A. Khawly, D.P. Hainsworth [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116, № 1. – P. 69-77.

УДК 617.7-007.681 – 575.21.
© А.Ш. Загидуллина, 2015

А.Ш. Загидуллина
О ФЕНОТИПАХ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В обзоре рассмотрен полиморфизм факторов предрасположенности к ассоциированным с глаукомой фенотипам. Первичная глаукома (ПГ) характеризуется большой вариабельностью течения и многими формами заболевания, определение которых может быть затруднено в связи отсутствием достаточной клинической и генетической диагностики таких пациентов. Генотипирование глаукомы как моногенного и многофакторного заболевания, выявление определенных клинических и генетических критериев, лежащих в основе подразделения ПГ на отдельные фенотипы, являются перспективным направлением при разработке эффективных и персонализированных подходов к диагностике и терапии данного заболевания.

Ключевые слова: первичная глаукома, генотип, фенотип, полиморфизм, персонализированная медицина.

A.Sh. Zagidullina
PHENOTYPES OF PRIMARY GLAUCOMA

The review examined the polymorphism of factors associated with susceptibility to glaucoma phenotypes. Primary glaucoma (PG) is characterized by high variability of manifestation and the existence of many forms of the disease, the determination of which may be difficult due to lack of adequate clinical and genetic diagnosis in these patients. Genotyping of glaucoma as monogenic and multifactorial disease, the identification of certain clinical and genetic criteria underlying the units PG individual phenotypes is a perspective direction in the development of effective and personalized approaches to diagnosis and treatment of this disease.

Key words: primary glaucoma, genotype, phenotype, polymorphism, personalized medicine.

Глаукома – группа хронических заболеваний глаз, характеризующихся нарушением гидродинамики глаза с повышением ВГД и развитием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и соответствующими необратимыми изменениями зрительного нерва и поля зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения, число глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн человек, при этом прогнозируется увеличение числа заболевших еще на 10 млн в течение ближайших 10 лет [1].

В последние годы в связи с развитием молекулярно-генетических и параклинических методов обследования пересмотрены существовавшие ранее представления о причинах возникновения и механизмах развития глаукомы [8]. Основными теориями патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) являются механическая, сосудистая, метаболическая. В настоящее время большинство исследователей считают, что основным диагностическим признаком этой разнородной группы заболеваний является специфическая глаукоматозная оптическая нейропатия.

Глаукому классифицируют по этиологии (первичная и вторичная), анатомии передней камеры глаза (открытоугольная и закрытоугольная) и времени начала (инфантильно-ювенильная и взрослая). Различные формы первичной глаукомы (ПГ) подразде-

ляют на 3 основные группы: открытоугольная (ПОУГ), закрытоугольная, врожденная (наследственная) глаукома.

В клинике ПГ мы также имеем дело с большой вариабельностью течения глаукомы и существованием многих фенотипов заболевания, определение которых может быть затруднено в связи со скудностью жалоб, длительным бессимптомным течением, затруднением полной клинической и генетической диагностики таких пациентов.

В связи с этим перспективным направлением развития современной медицины представляется выявление доклинических проявлений заболеваний на основе анализа характерных биомаркеров и превентивно-профилактический подход в лечении и диагностике.

Определение фенотипических особенностей заболевания является актуальным в связи с повышенным вниманием к персонализированной медицине, суть которой заключается в применении специфических методов лечения и диагностики для каждого отдельного пациента. При этом актуальным становится отбор пациентов, в наибольшей степени отвечающих на определенный метод диагностики или способ лечения, что диктует их разделение на субпопуляции/фенотипы/эндотипы. Понятие «фенотип» распространяется на лю-