

И.Х. ШАРАФЕТДИНОВ, К.С. НОРМАН, С.В. НОВИКОВ, Д.Г. УЗУНЯН, С.Н. ОГОРОДНИКОВА  
МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, г. Москва

## Экспериментальное обоснование использования миниплазмина для индукции задней отслойки стекловидного тела на кроличьих глазах *in vivo*

УДК 617.747-089-092.4

**Шарафетдинов Ильяс Харисович**

кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог 10-го отделения

127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а, тел. 8-903-148-12-96, e-mail: ilias74@mail.ru

*Исследование посвящено определению оптимально эффективной дозы и времени экспозиции миниплазмина для индукции задней отслойки стекловидного тела. Объектом исследования послужило 18 кроликов (36 глаз). В опытные глаза вводили миниплазмин в дозе от 65 мкг до 360 мкг, в контрольные — физиологический раствор. ЗОСТ определяли динамически с помощью ультразвукового офтальмосканирования и оптической когерентной томографии. Миниплазмин в дозе 180 мкг и с экспозицией 60 мин является оптимально подобранной дозировкой для индукции задней отслойки стекловидного тела на кроличьих глазах *in vivo*.*

**Ключевые слова:** задняя отслойка стекловидного тела, миниплазмин.

I.H. SHARAFETDINOV, K.S. NORMAN, S.V. NOVIKOV, D.G. UZUNYAN, S.N. OGORODNIKOVA  
IRTC «Eye Microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» MH of RF, Moscow

## Experimental study on the use miniplazmin for the induction of posterior vitreous detachment in rabbit eyes *in vivo*

*This research is devoted to detect optimally effective dose and exposition time of miniplasmin for induction of posterior vitreous detachment in the experiment. 18 rabbits (36 eyes) were an object of the research. Tested eyes were injected with miniplasmin from 65  $\mu$ g to 360  $\mu$ g and controlled eyes were injected with physiological solution. PVD was detected by means of ultrasound ophthalmoscopy and Optical Coherent Tomography. Miniplasmin in a dose of 180  $\mu$ g with an exposition time of 60 min is optimally proper dosage for induction PVD at rabbits' eyes *in vivo*.*

**Keywords:** posterior vitreous detachment, miniplasmin.

### ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ НА СТР. 280

В современной офтальмологии значительное внимание уделяется малоинвазивным технологиям в хирургии глазных болезней [1]. Изменение подхода к оперативным вмешательствам на сетчатке и стекловидном теле требует разработки не только нового инструментария (27 G, 29 G), но и решения вопроса о новых технологических приемах для выполнения витректомии. Все больше внимания витреоретинальных хирургов привлекает «фармакологический витреолизис» [2, 3]. Его преимущества заключаются в отсутствии необходимости выполнения полноценного трехпортового доступа через плоскую

часть цилиарного тела, что значительно уменьшает период реабилитации пациента после данной манипуляции. За рубежом клинические испытания проходит модифицированная форма плазмина под названием — микроплазмин (Arnd Gandorfer, 2004; Marc D. de Smet, 2009) [4-6].

Сотрудниками ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России (Руководитель лаборатории Бибилашвили Р.Ш., с.н.с. Скрыпина Н.А.) была получена новая оригинальная патентозащищенная рекомбинатная форма модифицированного плазмина, на-

званная миниплазмином, у которой помимо активного центра, как у микроплазмана, оставлен один крингл домен. Наличие крингл домена, а также оригинальная последовательность аминокислот в миниплазмине улучшает структуру молекулы, что увеличивает способность препарата гидролизировать фибронектин и ламинин, а процесс его получения становится более технологичным (облегчается рефолдинг).

До настоящего момента миниплазмин не использовался в офтальмологии. В ранее проведенных нами исследованиях в эксперименте *ex vivo* (на изолированных свиных глазах) было доказано, что миниплазмин вызывает индукцию задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) и освобождение поверхности сетчатки от задних кортикальных слоев стекловидного тела по данным сканирующей электронной микроскопии [7].

**Целью** настоящего исследования явилось определение оптимально эффективной дозы и времени экспозиции миниплазмана для индукции ЗОСТ в эксперименте *in vivo*.

**Материалы и методы**

Данное исследование включало эксперимент *in vivo* на лабораторных животных — 18 кроликов (36 глаз) породы «шиншилла» весом от 2,0 до 3,5 кг в возрасте 4-6 месяцев. Всем кроликам в опытные правые глаза интравитреально вводили миниплазмин в дозе, представленной в таблице 1. В контрольные левые глаза также интравитреально вводили физиологический раствор. Затем для определения задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) выполняли ультразвуковое офтальмосканирование (В-сканирование) и оптическую когерентную томографию (ОКТ) через 15, 30, 60, 120 мин, на 1-е и 7-е сутки.

**Таблица 1.**

**Распределение дозы миниплазмана в опытных глазах экспериментальных животных**

№ группы	Концентрация миниплазмана	Сроки выведения из эксперимента
1	OD — 65 мкг	7 суток
2	OD — 100 мкг	7 суток
3	OD — 125 мкг	7 суток
4	OD — 180 мкг	7 суток
5	OD — 240 мкг	7 суток
6	OD — 360 мкг	1 сутки

**Результаты**

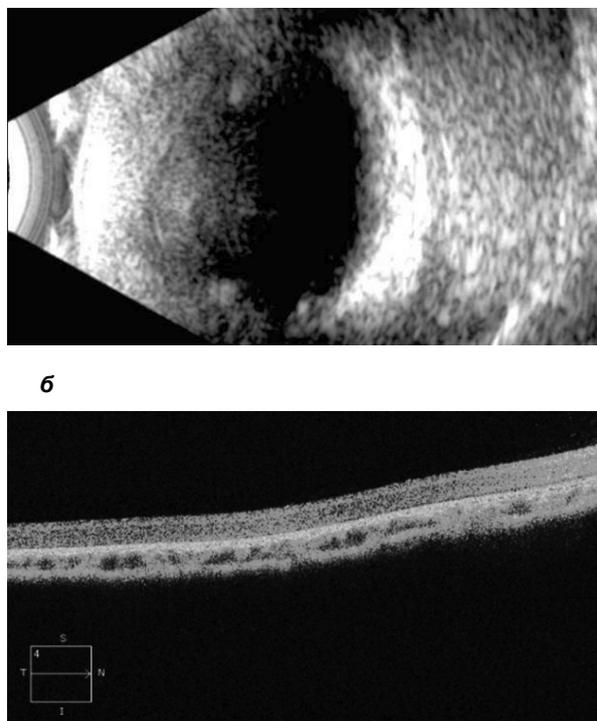
В группах, в которых доза миниплазмана составляла 65 и 100 мкг, ЗОСТ не была выявлена на протяжении всего эксперимента (7 суток) (рис. 1, 2).

В группе с дозой миниплазмана 125 мкг, в отличие от контроля, через 60 мин. выявлена частичная ЗОСТ, без динамики в течении последующих 7 суток (рис. 2). В группах с дозой миниплазмана 180, 240 мкг выявлена полная ЗОСТ через 60 мин. На ОКТ просматривается четкая линия отслоения кортикальных слоев СТ в опытной группе (рис. 4). В группе с дозой миниплазмана 360 мкг, через одни сутки выявлена резко выраженная экссудативная реакция. Животные были выведены из эксперимента на этом сроке. Было принято решение в данной группе не пролонгировать исследование до семи суток с учетом выявленных клинических осложнений. В группах с выявленной частичной или полной ЗОСТ — данный эффект наступал

в течение первых 60 мин. Динамическое наблюдение показало стабильность вызванного результата.

**Рисунок 1.**

**В — сканирование (а) и ОКТ (б) через 1 сутки в опытной (100 мкг миниплазмана) в опытной группе**



**Рисунок 2.**

**В — сканирование (а) и ОКТ (б) через 1 сутки в опытной (100 мкг миниплазмана) в контрольной группе, ЗОСТ не выявлена**

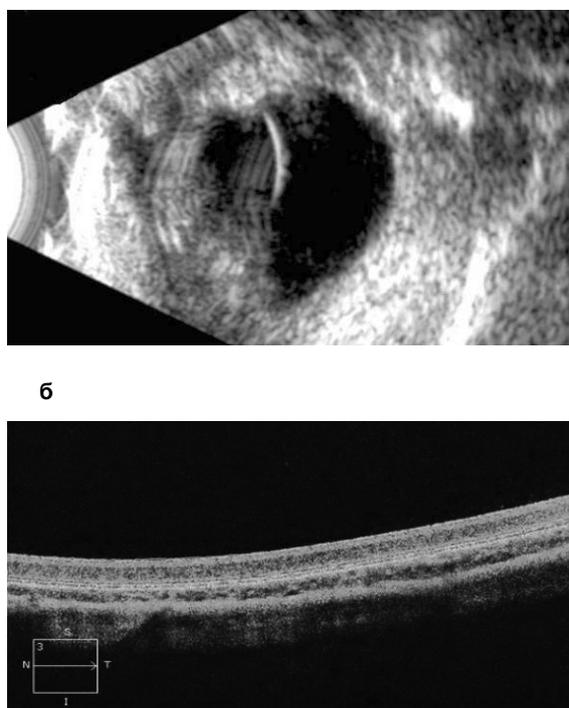
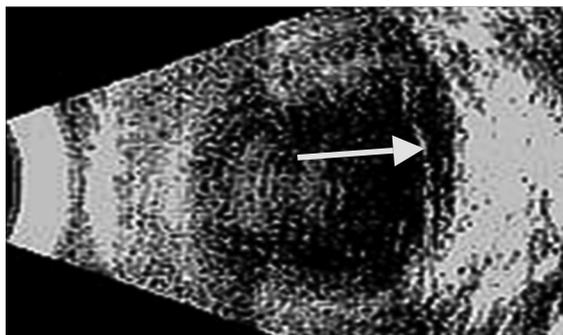


Рисунок 3.

В — сканирование (а) и ОКТ (б) через 1 сутки в опытной (125 мкг миниплазмина) группе. Выявлена частичная ЗОСТ

а



б

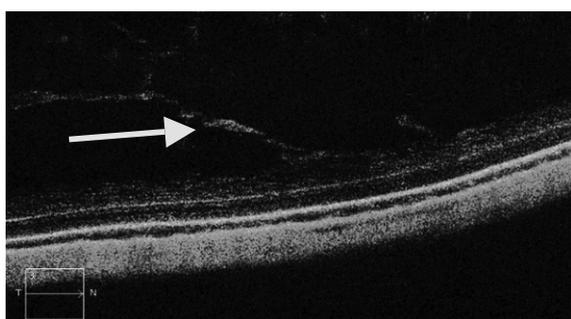
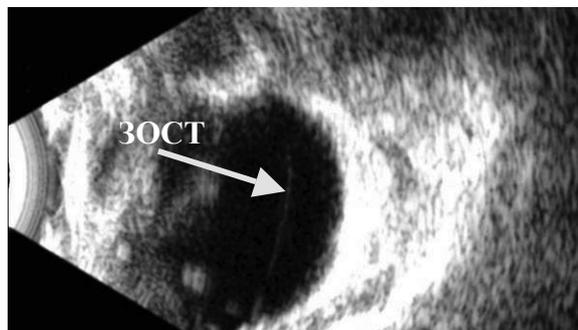


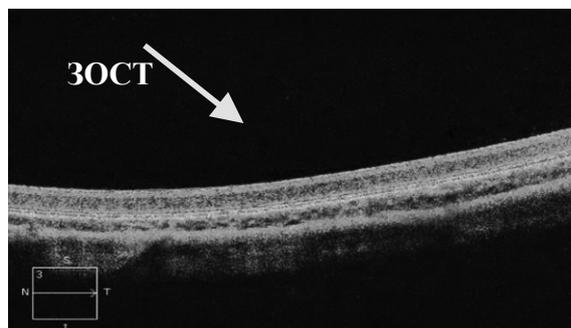
Рисунок 4.

В — сканирование (а) и ОКТ (б) через 1 сутки в опытной (180, 240 мкг миниплазмина) группе. Выявлена полная ЗОСТ

а



б



Экссудативных явлений, проявившихся в группе с дозой 360 мкг, ни в одной другой группе выявлено не было. Однако высокие дозы миниплазмина следует применять с осторожностью. Из двух доз 180 и 240 мкг, вызывающих полную ЗОСТ, мы считаем оптимально эффективной меньшую из них — 180 мкг. Наши выводы основаны на том, что при повышении дозировки возникает риск развития экссудативных реакций.

#### Заключение

Экспериментально установлено, что миниплазмин в дозе 180 мкг и с экспозицией 60 мин является оптимально подобранной дозировкой для индукции задней отслойки стекловидного тела у кроликов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Stefansson E. Physiology of vitreous surgery // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 247. — P. 147-163.
2. Sebag J. The emerging role of pharmacologic vitreolysis // *Retinal Physician.* — 2010. — March. — P. 50-56.
3. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis — premise and promise of the first decade (Guest Editorial) // *Retina.* — 2009. — Vol. 29. — P. 871-874.
4. De Smet M.D., Valmaggia C., Zarranz-Ventura J. Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2009. — Vol. 50. — P. 814-819
5. Gandorfer A., Rohleder M., Sethi C. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2004. — Vol. 45. — P. 641-647.
6. Sakuma T., Tanaka M., Mizota A. Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2005. — Vol. 46. — P. 3295-3299.
7. Тахчиди Х.П., Шкворченко Д.О., Шарафетдинов И.Х. и др. Экспериментальное обоснование использования миниплазмина с целью индукции задней отслойки стекловидного тела // *Вестник ОГУ.* — 2011. — № 14(133). — С. 363-366.