

Несмотря на то что у пациентов, которым имплантирован мини-шунт Ex-Press, наблюдалось умеренное повышение ВГД, в этой группе регистрировалось достоверное уменьшение индекса MD в течение трех месяцев. Улучшение функциональных показателей, возможно, связано с малой инвазивностью вмешательства или с улучшением гемодинамических показателей, которые также зафиксированы в данной группе пациентов.

#### Выводы:

1. Улучшение светочувствительности сетчатки у пациентов, которым произведена антиглаукомная операция с имплантацией шунта Ex-Press, возможно, связано с малой инвазивностью вмешательства и отсутствием резкого перепада уровня ВГД.

2. Предварительные результаты (анализ через 3 мес. после операции) указывают на меньшее количество послеоперационных осложнений при имплантации дренажа «Репегель-1» и стойкий гипотензивный эффект.

3. У пациентов, которым произведены антиглаукомные операции с имплантацией дренажных систем, выявлено улучшение гемодинамических показателей в бассейне задних коротких цилиарных артерий в послеоперационном периоде.

**Конфликт интересов.** Работа проведена в рамках научно-исследовательской работы кафедры и не имеет коммерческой или иной заинтересованности физических или юридических лиц.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание статьи — Т.Г. Каменских, Е.В. Веселова; получение данных (непосредственное выполнение экспериментов, исследований) — Е.В. Веселова, В.С. Филатова, И.Д. Каменских, В.В. Ляхович, Л.К. Голубь, А.А. Карпенко, Е.И. Алексеева; анализ данных — Е.В. Веселова, В.С. Филатова; утверждение рукописи для публикации — Т.Г. Каменских.

#### References (Литература)

1. Egorov EA, Astakhov YS, Elichev VP, Kamenskikh TG, eds. National leadership of glaucoma. M.: Geotar-Media, 2011;

p. 9–12. Russian (Национальное руководство по глаукоме. 3-е изд., испр. и доп. / под ред. Е.А. Егорова, Ю. С. Астахова, В.П. Еричева, Т.Г. Каменских. М.: Геотар-Медиа, 2015; с. 15–27).

2. Kamenskikh TG, Myshkina EY, Veselova EV, et al. The experience of using a combination of antihypertensive drugs in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2014; (1): 26–29. Russian (Каменских Т.Г., Мышкина Е.Ю., Веселова Е.В. и др. Опыт применения комбинации гипотензивных препаратов в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология* 2014; (1): 26–29).

3. Kamenskikh TG, Veselova EV, Kamenskikh ID. Comparative analysis of the results of the application of various methods of physiotherapeutic effects in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Almanac of Clinical Medicine* 2015; (36): 40–47. Russian (Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Каменских И.Д. Сравнительный анализ результатов применения различных методик физиотерапевтического воздействия в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Альманах клинической медицины* 2015; (36): 40–47).

4. Astakhov YuS, Egorov EA, Astakhov SYu, Brezel YuA. Surgical treatment of refractory glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2006; (1): 25–27. Russian (Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Астахов С.Ю., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы. *Клиническая офтальмология* 2006; (1): 25–27).

5. Gorbunova NYu, Pashtaev NP. Application of reticular drainage from a digel in the surgical treatment of refractory glaucomas. *Visit to the ophthalmologist* 2006; (7): 2–7. Russian (Горбунова Н.Ю., Паштаев Н.П. Применение сетчатого дренажа из дигеля в хирургическом лечении рефрактерных глауком. *Визит к офтальмологу* 2006; (7): 2–7).

6. Elichev VP, Bessmertny AM, Vasilenkova LV, et al. The possibilities of drainage surgery. In: *Glaucoma: theories, trends, technologies / HRT Club Russia*, 2006. M., 2006; p. 107–112. Russian (Еричев В.П., Бессмертный А.М., Василенкова Л.В. и др. Возможности дренажной хирургии. В кн.: *Глаукома: теории, тенденции, технологии / HRT Клуб Россия*, 2006: сб. ст. М.: 2006; с. 107–112).

7. Chen T, ed. *Surgery of glaucoma / translated from English (Avetisov SE, Yerichev VP, eds.)*. M.: Logosfera, 2013; p. 45. Russian (Хирургия глаукомы / под ред. Т. Чен; пер. с англ. под науч. ред. С. Э. Аветисова, В.П. Еричева. М.: Логосфера, 2013; с. 45).

УДК 535.361; 617.711–004.1

Оригинальная статья

### ОКТ-ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦЕМЕНТНОЙ ПЫЛИ И ПРЕПАРАТА-КЕРАТОПРОТЕКТОРА НА СТРУКТУРУ РОГОВИЦЫ

**Р.В. Калмыков** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», клиника глазных болезней, врач-офтальмолог; **Д.В. Попова** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», кафедра оптики и биофотоники, студент-магистрант; **Т.Г. Каменских** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», заведующая кафедрой глазных болезней, доктор медицинских наук; **Э.А. Генина** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», доцент кафедры оптики и биофотоники, доцент, кандидат физико-математических наук, ФГБОУ ВО «Томский национальный исследовательский государственный университет», ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники; **В.В. Тучин** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», заведующий кафедрой оптики и биофотоники, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор физико-математических наук, ФГБОУ ВО «Томский национальный исследовательский государственный университет», научный руководитель междисциплинарной лаборатории биофотоники; **А.Н. Башкатов** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», доцент кафедры оптики и биофотоники, доцент, кандидат физико-математических наук, ФГБОУ ВО «Томский национальный исследовательский государственный университет», ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники.

### OCT INVESTIGATION OF INFLUENCE OF CEMENT KILN DUST AND KERATOPROTECTOR MEDICATION ON CORNEA STRUCTURE

**R. V. Kalmykov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Ophthalmologist; **D. V. Popova** — Saratov National Research State University, Student of Department of Optics and Biophotonics; **T. G. Kamenskikh** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Eye Diseases, Doctor of Medical Sciences; **E. A. Genina** — Saratov National Research State University, Department of Optics and Biophotonics, Associate Professor, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, National Research Tomsk State University, Leading Researcher of Interdisciplinary Laboratory of Biophotonics; **V. V. Tuchin** — Saratov

National Research State University, Head of Department of Optics and Biophotonics, Professor, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, National Research Tomsk State University, Scientific Leader of Interdisciplinary Laboratory of Biophotonics; **A. N. Bashkatov** — Saratov National Research State University, Department of Optics and Biophotonics, Associate Professor, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, National Research Tomsk State University, Leading Researcher of Interdisciplinary Laboratory of Biophotonics.

Дата поступления — 12.05.2017 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2017 г.

**Калмыков Р.В., Попова Д.В., Каменских Т.Г., Генина Э.А., Тучин В.В., Башкатов А.Н.** ОКТ-исследование влияния цементной пыли и препарата-кератопротектора на структуру роговицы. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 400–406.

**Цель:** *in vitro* исследование проницаемости роговицы при воздействии на нее цементной пыли и препарата-кератопротектора. **Материал и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на 20 глазах 10 кроликов. Измерения проводились с помощью ОКТ-системы OCP930SR 022 (Thorlabs, США). **Результаты.** Методами ОКТ-томографии выполнено *in vitro* исследование проницаемости роговицы при воздействии на нее цементной пыли и препарата-кератопротектора. Измерены коэффициенты проницаемости роговицы для воды, цементной пыли и препарата-кератопротектора. Разработана компьютерная модель, позволяющая анализировать диффузию данных веществ в роговице глаза. **Заключение.** Показано следующее: 1) цементная пыль, попадающая на роговицу глаза, вызывает выраженную дегидратацию ткани (уменьшение ее толщины) и приводит к повышению коэффициента ослабления света, что в условиях цементного производства может сказываться на ухудшении зрения работников; 2) использование препарата-кератопротектора при воздействии на роговицу цементной пыли существенно замедляет процесс дегидратации и не вызывает повышения коэффициента ослабления света, что характеризует стабилизацию зрительных функций у работников цементного производства при использовании данных препаратов. Сам препарат-кератопротектор не вызывает выраженной дегидратации и приводит к снижению коэффициента ослабления света, что позволяет использовать его в течение длительного времени в целях защиты органа зрения от негативного воздействия цементной пыли.

**Ключевые слова:** роговица глаза, «Систейн Ультра», коэффициент диффузии, коэффициент проницаемости, ОКТ-томография.

**Kalmykov RV, Popova DV, Kamenskikh TG, Genina EA, Tuchin VV, Bashkatov AN.** OCT investigation of influence of cement kiln dust and keratoprotectoral medication on the cornea structure. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (2): 400–406.

**The research goal:** *in vitro* study of cornea permeability at the action of cement kiln dust and keratoprotectoral medication. **Materials and Methods.** Experimental studies were carried out with twenty eyes of ten rabbits. The measurements were performed using OCT system OCP930SR 022 (Thorlabs, USA). **Results.** OCT tomography was used to monitor the attenuation coefficient of the cornea *in vitro* during the permeability of cement kiln dust and keratoprotector System Ultra. The permeability coefficients of the cornea for water, cement dust and keratoprotector were measured. A computer model was developed that allowed one to analyze the diffusion of these substances in the eye cornea. **Conclusion.** It is shown: 1) cement dust falling on the eye cornea caused pronounced dehydration of the tissue (thickness decreasing) and led to the increase in the coefficient of light attenuation, which in the conditions of cement production could affect the deterioration of the eyesight of workers; 2) the application of the keratoprotector on the eye cornea when exposed by cement dust, slowed significantly the dehydration process and did not cause the increase in the light attenuation coefficient, which characterized the stabilization of visual functions in cement production workers. In this case, the keratoprotector itself did not cause dehydration and led to the decrease in the light attenuation coefficient, which could allow it to be used for a long time in the order to protect the organ of vision from the negative effects of cement dust.

**Key words:** eye cornea, System Ultra, diffusion coefficient, permeability coefficient, OCT tomography.

**Введение.** Условия труда работников, занятых в цементной промышленности, характеризуются сочетанием ряда неблагоприятных профессионально-производственных факторов. Одним из ведущих является запыленность окружающего атмосферного воздуха, поскольку содержание цементной пыли в воздухе рабочей зоны может превышать ПДК более чем в два раза, что обуславливает доминирование патологий переднего отрезка глаза у работников цементного производства [1]. В силу этого достаточно актуальны как изучение особенностей воздействия цементной пыли на структуру роговицы, так и разработка способов защиты глаза от этого влияния.

Изучение проницаемости биотканей, т.е. способности пропускать различные вещества, имеет большое значение для медицины, так как вся жизнедеятельность организма связана с проницаемостью клеточных мембран и тканей и внутритканевой диффузией различных веществ. В настоящее время процесс диффузии веществ в биотканях все еще недостаточно изучен, несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных его исследованию.

Одним из наиболее широко используемых методов оценки состояния роговицы и измерения коэффициента ее проницаемости является оптическая когерентная томография [2]. Используемые методики базируются на измерении временной зависимости изменения оптических свойств биоткани. Хорошо известно, что структурно роговицу составляют пять основных слоев: эпителий (~50 мкм), боуменова мембрана (~8–14 мкм), строма (~500 мкм), десцеметова мембрана (~10–12 мкм) и эндотелий (~5 мкм). Строма, занимающая ~90% от общей толщины роговицы, в основном состоит из регулярно расположенных коллагеновых волокон с показателем преломления  $1,416 \pm 0,004$ , которые погружены в аморфное базовое вещество с показателем преломления  $1,357 \pm 0,01$  [3]. Поскольку значение показателя преломления цементной пыли отличается от значения показателя преломления внутритканевой жидкости роговицы, то проникновение в роговицу данного вещества будет вызывать оптический отклик биоткани, т.е. изменение ее прозрачности для зондирующего излучения. Существенный вклад будет вносить и дополнительный фактор, обусловленный светорассеянием на частицах цементной пыли, проникающей в роговицу глаза. Анализ кинетики данного процесса

**Ответственный автор** — Калмыков Роман Валерьевич  
Тел.: 89173245058  
E-mail: Kalmykovroman@yandex.ru

позволяет оценить скорость диффузии цементной пыли в тканях глаза.

Необходимо также отметить важную особенность эндотелиального слоя роговицы — сохранение постоянства содержания жидкости в строме, т.е. поддержание стромы в относительно дегидратированном состоянии, что обеспечивает прозрачность роговицы. Это достигается за счет эффективного эндотелиального барьера между стромой роговицы и водянистой влагой передней камеры глаза. Данная особенность эндотелия (по сути, являющегося базальной мембраной роговицы) существенно затрудняет проникновение различных веществ через роговицу (так, например, хорошо известно, что удаление эндотелия приводит к шестикратному увеличению проницаемости роговицы). Применительно к настоящей работе это позволяет предположить, что при поверхностном нанесении цементной пыли она будет накапливаться в основном в стромальном слое роговицы, что дает возможность оценить ее проницаемость с помощью используемых нами методов.

**Цель:** *in vitro* исследование проницаемости роговицы при воздействии на нее цементной пыли и препарата-кератопротектора.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на 20 глазах 10 кроликов обоего пола породы шиншилла весом 2,5–3,0 кг в возрасте 6 месяцев. Толщина и структура роговицы кролика схожа с роговицей глаза человека, что позволяет ее использовать для создания экспериментальной модели. Образцы роговицы кроликов *in vitro* получены методом аутопсии путем энуклеации целого глаза непосредственно перед началом исследования. Исследование проводилось с соблюдением необходимых нормативных актов (Хельсинкская декларация 2000 г. о гуманном отношении к животным; Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Минздрава СССР от 12 августа 1977 г. № 755)) и в соответствии со стандартами Этического комитета.

Измерения проводились с помощью ОКТ-системы OCP930SR 022 (Thorlabs, США) с рабочей длиной волны  $930 \pm 5$  нм и шириной полосы на полувысоте пика излучения  $100 \pm 5$  нм. Оптическая мощность зондирующего излучения составляла 2 мВт, максимальная область сканирования 1,6 мм по глубине и 6 мм по ширине. Аксиальное и латеральное разрешение прибора на воздухе составляло соответственно 6,2 мкм и 9,6 мкм. Все измерения проводились при комнатной температуре ( $\sim 20^\circ\text{C}$ ).

Эксперименты выполнялись по следующей схеме: глаз устанавливался на специальную подставку, производилась регистрация ОКТ-томограммы до начала эксперимента, затем на поверхность глаза наносился водный раствор цементной пыли или препарат-кератопротектор и через 1 минуту производилось следующее сканирование. Далее действия повторялись в течение 30–40 минут. В ходе проведения экспериментов инстилляцию проводили с интервалом в 10 минут (на 0, 10, 20 и 30-й минуте от начала эксперимента).

Водный раствор цементной пыли приготавливался путем смешивания цемента (Портландцемент, М-500, Holcim, Россия) с физиологическим раствором в концентрации 2 мг/мл. Данную концентрацию выбрали, исходя из данных о запыленности рабочей зоны цементного завода и скорости оседания цементной пыли на поверхность. Возможная концентрация цементной пыли в слезной жидкости находит-

ся в пределах от 1 до 3%. [1, 4] Поэтому выбранная концентрация раствора цементной пыли (2 мг/мл), воздействующего на роговицу кролика, приближена к реальным условиям попадания цементной пыли в слезную жидкость глазной поверхности. Основным компонентом цемента, в том числе цементной пыли, является карбонат кальция  $\text{CaCO}_3$  (по данным М.И. Коломейца с соавт. [5], содержание в пробе 49–52%). При попадании на поверхность глаза человека он вступает в химическую реакцию с водным компонентом слезной пленки с образованием гидроксида кальция  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Данное вещество имеет выраженные щелочные свойства и слабо растворимо в воде (0,185 г/100 мл). Другие компоненты цементной пыли ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) не растворимы в воде, и их проникновение в структуру роговицы затруднено. Размер частиц цементной пыли, образующейся в ходе технологического процесса производства цемента, как правило, колеблется в диапазоне от 0,5 до  $\sim 10$  мкм, однако в силу технологических особенностей размер большинства частиц (80–86%), отвечающих за запыленность производственных территорий, не превышает 2,5 мкм. Показатель преломления частиц  $\sim 1,69$ . Для исключения из раствора цемента крупных частиц использовалась фильтровальная бумага Whatman Grade 6, пропускающая частицы размером менее 3 мкм. Показатель преломления раствора цемента измерялся с помощью рефрактометра Аббе ИРФ-454Б2М (ЛОМО, Россия) непосредственно перед проведением измерений и составил 1,334 ( $\lambda=589$  нм).

В качестве кератопротектора использовался препарат «Систейн Ультра» (Alcon, Испания), показавший хорошую эффективность в лечении синдрома «сухого глаза» у пациентов, занятых в цементном производстве [6]. Раствор наносился на поверхность роговицы капельным способом. Общий объем нанесенного раствора составил  $\sim 0,5$  мл. В состав данного препарата входят: полиэтиленгликоль — 0,4%; пропиленгликоль — 0,3%; хлорид натрия — 0,1%; борная кислота — 0,7%; гидроксипропилгуар — 0,16–0,19%; хлорид калия — 0,12%; 2-амино-2-метилпропанол — 0,57%; сорбитол — 1,4%; поликвад — 0,001%; вода очищенная и гидроксид натрия или кислота хлористоводородная (для стабилизации pH  $\sim 7$ ) [7]. Показатель преломления препарата-кератопротектора — 1,336, что позволяет оценить средний показатель преломления растворенных веществ как 1,412.

При проведении исследований выполнены 5 серий измерений:

- 1) исследование проницаемости роговицы глаза для частиц цементной пыли (6 глаз);
- 2) исследование проницаемости роговицы для препарата-кератопротектора (4 глаза);
- 3) исследование влияния препарата-кератопротектора на проницаемость роговицы для частиц цементной пыли (6 глаз);
- 4) исследование влияния физиологического раствора на структуру и оптические параметры роговицы глаза (2 глаза);
- 5) исследование влияния высушивания на структуру и оптические параметры роговицы глаза (2 глаза).

Полный коэффициент ослабления света  $\mu_t$  на участке биоткани, представляющий собой сумму коэффициентов поглощения  $\mu_a$  и рассеяния  $\mu_s$ , может быть получен методом подбора параметров аппроксимирующей кривой, рассчитанной с помощью модели однократного рассеяния, на интересующем участке в области наклона А-скана ОКТ-сигнала.



Модель однократного рассеяния основана на предположении, что только свет, испытавший однократное рассеяние, сохраняет когерентные свойства и вносит свой вклад в формирование ОКТ-сигнала. Модель однократного рассеяния справедлива для слабо рассеивающих биотканей, ярким примером которых является роговица глаза. ОКТ-сигнал в данном случае определяется как

$$R(z) \approx P_0 \alpha(z) \exp(-\mu_t z), \quad (1)$$

где  $R(z)$  — ОКТ-сигнал;  $P_0$  — оптическая мощность в пучке, падающем на поверхность биоткани;  $\alpha(z)$  — отражательная способность биоткани на заданной глубине, определяемая локальным показателем преломления и локальной способностью биоткани отражать (рассеивать) свет назад;  $z$  — расстояние от поверхности ткани до участка, от которого пришел отраженный сигнал [8].

В соответствии с моделью однократного рассеяния отраженная мощность пропорциональна  $\exp(-\mu_t z)$ , т.е. может быть аппроксимирована выражением  $R(z) = A \exp(-\mu_t z) + B$ , где  $A$  — коэффициент пропорциональности, равный  $P_0 \alpha(z)$ , и  $B$  — фоновый сигнал. В предположении, что величина  $\alpha(z)$  сохраняется постоянной в пределах некоторого интервала значений  $\Delta z$ ,  $\mu_t$  можно определить из измерений отражательной способности на различных глубинах  $z_1$  и  $z_2$  в пределах этого интервала:

$$\mu_t = \frac{1}{\Delta z} \ln \frac{R(z_1)}{R(z_2)}, \quad (2)$$

где  $\Delta z = |z_1 - z_2|$ . Поскольку для роговицы глаза  $\mu_a \approx \mu_s$  [9] то, следовательно,  $\mu_a \approx \mu_s$ . В наших экспериментах в качестве интервала  $\Delta z$  бралась полная толщина роговицы глаза, определяемая из анализа ОКТ-изображений исследуемых роговиц.

Анализ транспорта цементной пыли и препарата кератопротектора через роговицу глаза может быть выполнен в рамках модели свободной диффузии, широко используемой для исследования диффузии лекарственных препаратов в биологических тканях [10, 11]. Согласно данной модели роговица представляется в виде плоскопараллельной пластины конечной толщины  $l$ , см. Одномерное уравнение диффузии имеет вид

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2}, \quad (3)$$

где  $C(x,t)$  — концентрация препарата в роговице;  $D$  — коэффициент диффузии, см<sup>2</sup>/сек;  $t$  — время диффузии, сек;  $x$  — пространственная координата по толщине, см.

В данном случае, для односторонней диффузии, граничные условия имеют вид

$$C(0,t) = C_0 \quad \text{и} \quad \frac{\partial C(l,t)}{\partial x} = 0, \quad (4)$$

где  $C_0$  — объемная концентрация препарата на поверхности роговицы ( $1,74 \times 10^{-3}$  для цементной пыли и 0,038 для «Систейн Ультра»). Второе граничное условие отражает затрудненность диффузии препарата через эндотелий роговицы в переднюю камеру глаза.

Начальные условия отражают отсутствие препарата во всех внутренних точках роговицы до его нанесения на биоткань:

$$C(x,0) = 0. \quad (5)$$

Решение уравнения (3) учетом граничных (4) и начального (5) условий имеет вид

$$C(x,t) = C_0 \left( 1 - \sum_{i=0}^{\infty} \frac{4}{\pi(2i+1)} \sin\left(\frac{(2i+1)\pi x}{2l}\right) \exp\left(-\frac{(2i+1)^2 D \pi^2 t}{4l^2}\right) \right).$$

Средняя концентрация препарата в роговице  $C(t)$  в каждый момент времени определяется выражением

$$C(t) = C_0 \left( 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{i=0}^{\infty} \frac{1}{(2i+1)^2} \exp\left(-\frac{(2i+1)^2 t \pi^2 D}{4l^2}\right) \right). \quad (6)$$

В первом приближении уравнение (6) может быть представлено в виде

$$C(t) \approx C_0 (1 - \exp(-t/\tau)), \quad \tau = \frac{4l^2}{\pi^2 D}, \quad (7)$$

где  $\tau$  — характеристическое время диффузии, сек.

Оптическая модель роговицы глаза представляет собой систему плотно упакованных тонких диэлектрических цилиндров (коллагеновых волокон), расположенных параллельно друг другу. Коэффициент рассеяния роговицы можно записать в следующем виде [12]:

$$\mu_s(t) = N \sigma_s(t) = N \frac{\pi^2 a x(t)^3}{8} (m(t)^2 - 1)^2 \left( 1 + \frac{2}{(m(t)^2 + 1)^2} \right) \frac{(1-\varphi)^3}{1+\varphi}, \quad (8)$$

где  $N = \varphi / (\pi a^2)$  — число рассеивателей на единицу площади;  $\sigma_s$  — сечение рассеяния;  $x = 2\pi a n_1(t) / \lambda$  — параметр дифракции;  $m(t) = n_c / n_1(t)$  — относительный показатель преломления рассеивателей;  $n_c = 1.416 \pm 0.004$  [3] — показатель преломления коллагеновых волокон в роговице;  $\varphi = 0,2 \pm 0,06$  [13] — объемная доля рассеивателей;  $a$  — радиус рассеивателей;  $n_1(t)$  — показатель преломления внутритканевой жидкости в момент времени  $t$ . Проникновение в роговицу препарата-кератопротектора увеличивает показатель преломления ее внутритканевой жидкости, т.е.  $n_1(t) = n_{10} + 0.079 C_{sys}(t)$ , где  $n_{10} = 1.357 \pm [3]$  — показатель преломления внутритканевой жидкости в начальный момент времени;  $C_{sys}(t)$  — концентрация растворенных веществ препарата-кератопротектора, определяемая уравнением (7).

При проникновении в роговицу частиц цементной пыли, имеющих достаточно крупный размер и высокий показатель преломления, коэффициент рассеяния будет определяться как

$$\mu_s(t) = \mu_s^{cor}(t) + \mu_s^{cem}(t), \quad (9)$$

где  $\mu_s^{cor}(t)$  — коэффициент рассеяния роговицы глаза, изменяющийся вследствие дегидратации, определяемый уравнением (8), а  $\mu_s^{cem}(t) = 0.75 \frac{C_{cem}(t)}{\pi a^3} \sigma_s$  — ко-

эффициент рассеяния на частицах цементной пыли, проникающих в роговицу. Здесь  $C_{cem}(t)$  — концентрация цементной пыли, определяемая уравнением (7);  $a$  — средний радиус частиц;  $\sigma_s$  — сечение рассеяния, определяемое с помощью теории Ми [14].

Диаметр коллагеновых волокон в стромальном слое роговицы глаза (по разным данным) составляет  $28 \pm 4$  нм [12], или 31 нм [13], что позволяет оценить средний диаметр рассеивателей как  $30 \pm 2$  нм.

Уравнения (8) и (9) определяют зависимость коэффициента рассеяния от концентрации цементной пыли или препарата-кератопротектора внутри роговицы, т.е. формируют прямую задачу. Обратной задачей в данном случае является восстановление значения коэффициента диффузии по временной

зависимости коэффициента рассеяния. Эта задача решается минимизацией целевого функционала:

$$f(D) = \sum_{i=1}^{N_t} (\mu_s(D, t_i) - \mu_s^*(t_i))^2, \quad (10)$$

где  $N_t$  — общее количество экспериментальных точек;  $\mu_s(D, t)$  — значение коэффициента рассеяния, рассчитанное по формуле (8) или (9) в момент времени  $t$  при заданном значении  $D$ ;  $\mu_s^*(t_i)$  — экспериментально измеренное значение коэффициента рассеяния в момент времени  $t$ .

Для минимизации целевого функционала использовался симплекс-метод, подробно описанный в работе [15]. Итерационная процедура повторялась до согласования экспериментальных и расчетных данных.

Коэффициент проницаемости является одной из важнейших характеристик, которые, наряду с коэффициентом диффузии, используются для анализа транспорта лекарственных препаратов через биологические мембраны (в данном случае роговицу глаза). Согласно 1-му закону Фика число частиц, диффундирующих вдоль оси  $x$ , в единицу времени, через единичную площадку, перпендикулярную этой оси, описывается уравнением

$$J(t) = -D \frac{\partial C(x, t)}{\partial x}. \quad (11)$$

Решение данного уравнения может быть получено в форме

$$C(t) = C_0 \left( 1 - \exp\left(-\frac{P}{l}t\right) \right), \quad (12)$$

где  $P$  — коэффициент проницаемости мембраны, см/сек.

Сравнивая между собой уравнения (7) и (12), получим

$$P = \frac{\pi^2 D}{4l}. \quad (13)$$

Все полученные результаты подвергались обработке методами вариационной статистики с вычислением среднего арифметического значения ( $M$ ) и среднеквадратичного отклонения ( $sd$ ). Для оценки достоверности различий использовали метод доверительных интервалов. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На рис. 1 показано относительное изменение толщины роговицы глаза при различных воздействиях. Значения толщины получались из анализа ОКТ-изображений исследуемых роговиц, а затем усреднялись и нормировались на начальное значение.

Из рис. 1 хорошо видно, что нанесение на поверхность роговицы цементного раствора приводит к достаточно существенному (примерно на 10%) уменьшению толщины роговицы, возникающему вследствие высокой гигроскопичности цементной пыли, причем высыхание роговицы на воздухе дает существенно меньшую степень дегидратации (~4%). И напротив, нанесение на поверхность роговицы физиологического раствора приводит к ее набуханию (увеличение толщины примерно на 6–8%).

Предварительное нанесение препарата-кератопротектора значительно снижает степень дегидратации роговицы (уменьшение толщины роговицы составляет примерно 2%), причем сам препарат практически не вызывает изменения толщины роговицы.

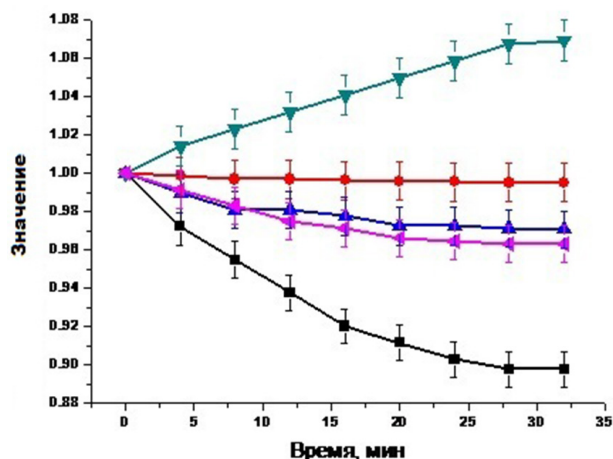


Рис. 1. Относительное изменение толщины роговицы под действием цементного раствора (■), препарата-кератопротектора (●), цементного раствора + препарат-кератопротектора (▲), физиологического раствора (▼) и при высыхании (◄). Символы соответствуют экспериментальным данным

На рис. 2 показана кинетика изменения коэффициента ослабления роговицы, измеренная при воздействии на нее различных препаратов и ее аппроксимация в рамках представленной модели. Значения коэффициентов ослабления получены из анализа ОКТ-изображений исследуемых роговиц с помощью уравнения (2), а затем усреднялись и нормировались на начальное значение.

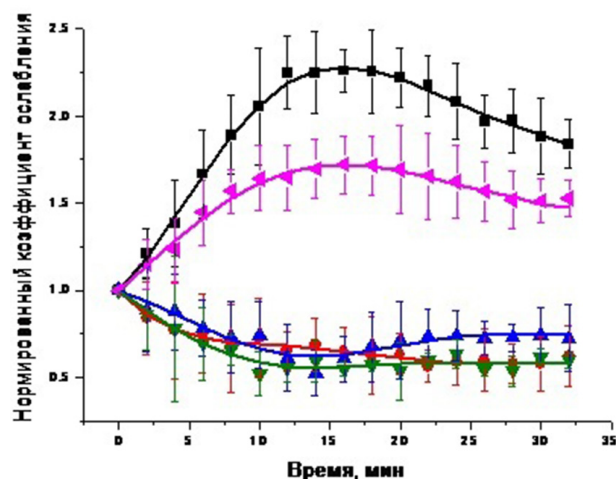


Рис. 2. Изменение коэффициента ослабления роговицы под действием цементного раствора (■), препарата-кератопротектора (●), цементного раствора + препарат-кератопротектора (▲), физиологического раствора (▼) и при высыхании (◄). Символы соответствуют экспериментальным данным. Сплошные линии соответствуют аппроксимации в рамках представленной модели

Хорошо видно, что дегидратация роговицы приводит к существенному росту коэффициента рассеяния, что особенно проявляется при использовании фильтрованного раствора цемента. Коэффициент рассеяния при этом увеличивается примерно в  $2,3 \pm 0,12$  раза. Дегидратация роговицы при испарении воды с поверхности роговицы приводит к аналогичному эффекту, при этом рост коэффициента рассеяния

**Скоростные константы, характеризующие процесс проникновения цементной пыли и препарата-кератопротектора в роговицу глаза**

Препарат	Характеристическое время, мин	$D$ , см <sup>2</sup> /сек	$P$ , см/сек
Фильтрованный раствор цемента	9,84±0,48	$(1,26±0,33) \times 10^{-6}$	$(7,41±1,93) \times 10^{-5}$
«Систейн Ультра»	6,62±0,17	$(2,19±0,39) \times 10^{-6}$	$(1,18±0,21) \times 10^{-4}$
Физиологический раствор	4,31±0,79	$(2,67±0,49) \times 10^{-6}$	$(1,61±0,31) \times 10^{-4}$
Высушивание	7,81±1,61	-	-

составляет примерно 72±16%. В обоих случаях рост коэффициента рассеяния происходит в течение первых 15 минут после начала воздействия, после чего коэффициент рассеяния снижается, однако не доходя до первоначального значения.

Влияние как физиологического раствора, так и препарата-кератопротектора на оптические свойства роговицы проявляется в существенном (примерно на 40%) снижении коэффициента рассеяния.

При предварительном нанесении на роговицу препарата-кератопротектора с последующим нанесением раствора цемента на первом этапе (в течение примерно 15 мин) наблюдается примерно 40%-ное снижение коэффициента рассеяния, затем его рост до значений, составляющих примерно 75% от первоначального.

**Обсуждение.** Использование представленной модели позволяет объяснить экспериментально наблюдаемые зависимости и восстановить скоростные константы, характеризующие процесс проникновения цементной пыли и препарата-кератопротектора в роговицу глаза (таблица). Так, рост коэффициента рассеяния, наблюдающийся при нанесении цементной пыли, обусловлен как изменением плотности упаковки рассеивателей вследствие дегидратации, за что отвечает так называемый «интерференционный член»  $\varphi \frac{(1-\varphi)^3}{1+\varphi}$ , входящий в уравнение (8), так и

дополнительным светорассеянием на частицах цементной пыли, причем доминирующим является эффект дегидратации, о чем свидетельствует кривая, описывающая кинетику изменения коэффициента ослабления при высыхании роговицы. Этот вывод подтверждается и сравнением времен, характеризующих скорость процесса. Видно, что процесс дегидратации происходит немного быстрее и влияние частиц цементной пыли проявляется в основном в дополнительном росте коэффициента ослабления, приводящем к замутнению роговицы, что подтверждается клиническими исследованиями и жалобами пациентов на флюктуирующее зрение [6].

Предварительное нанесение на роговицу препарата-кератопротектора существенно нивелирует данный эффект, частично препятствуя как дегидратации роговицы, так и проникновению в нее частиц цементной пыли. Как хорошо видно из рис. 2, на начальном этапе (10–15 мин) коэффициент ослабления снижается, что обусловлено действием препарата-кератопротектора, а затем, по мере проникновения в роговицу частиц пыли, наблюдается его медленный рост, хотя за время наблюдения (30–40 мин) роговица остается более прозрачной, чем до начала воздействия.

Снижение светорассеяния в роговице под действием физиологического раствора связано с набуханием биоткани, что приводит к уменьшению объемной доли рассеивателей и, соответственно, к

уменьшению коэффициента рассеяния (см. уравнение (8)).

**Заключение.** Таким образом, методами ОКТ-томографии выполнено *in vitro* исследование проницаемости роговицы при воздействии на нее цементной пыли и препарата-кератопротектора. Показано следующее:

1. Цементная пыль, попадающая на роговицу глаза, вызывает выраженную дегидратацию ткани (уменьшение ее толщины) и приводит к повышению коэффициента ослабления света, что в условиях цементного производства может сказываться на ухудшении зрения работников.

2. Использование препарата-кератопротектора при воздействии на роговицу цементной пыли существенно замедляет процесс дегидратации и не вызывает повышения коэффициента ослабления света, что характеризует стабилизацию зрительных функций у работников цементного производства при использовании данных препаратов. При этом сам препарат-кератопротектор не вызывает выраженной дегидратации и приводит к снижению коэффициента ослабления света, что позволяет его использовать в течение длительного времени в целях защиты органа зрения от негативного воздействия цементной пыли.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации НШ-7898.2016.2.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования — Т.Г. Каменских, А.Н. Башкатов, В.В. Тучин; получение и обработка данных — Д.В. Попова, Р.В. Калмыков, Э.А. Генина; разработка компьютерной модели — А.Н. Башкатов; анализ и интерпретация результатов — А.Н. Башкатов, Р.В. Калмыков, Э.А. Генина; написание статьи — А.Н. Башкатов, Р.В. Калмыков; утверждение рукописи для публикации — Т.Г. Каменских, В.В. Тучин.

### References (Литература)

- Kalmykov RV, Istomin AV, Kamenskikh TG, et al. Pathology of the anterior eye in workers of cement production. *Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya* 2015; 4 (265): 13–17. Russian (Калмыков Р.В., Истомин А.В., Каменских Т.Г., Елисеев Ю.Ю., Серебряков П.В. Патология переднего отрезка глаза у работающих в условиях цементного производства. *Здоровье населения и среда обитания* 2015; 4 (265): 13–17).
- Genina EA, Bashkatov AN, Kamenskikh ID, et al. OCT/LCT monitoring the drug effect on the human cornea structure in vivo. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering* 2015; (1): 77–80.
- Leonard DW, Meek KM. Refractive indices of the collagen fibrils and extrafibrillar material of the corneal stroma. *Biophysical J* 1997; (72): 1382–1387.
- Reshetnikov MV, Gejdzher DF, Lazareva VF, Sheshnev AS. Ecologo-geochemical investigation of soils and assessment of dust level in the territory of Volok city (in a zone of influence of JSC Volokcement). *Izvestiya of Saratov University* 2011; 2 (1): 51–57. Russian (Решетников М.В., Гейджер Д.Ф., Лазарева В.Ф., Шешнев А.С. Эколого-геохимические исследования почв и оценка запыленности на территории г. Вольска (в зоне



влияния ОАО «Вольскцемент»). Известия Саратовского университета 2011; 2 (1): 51–57.

5. Kolomeets MI, L'vov AV, Sevrikov VV. Research of chemical composition of dust of cement productions. Optimizacija proizvodstvennyh processov 2010; (12): 216–221. Russian (Колomeец М.И., Львов А.В., Севриков В.В. Исследование химического состава пыли цементных производств. Оптимизация производственных процессов 2010; (12): 216–221).

6. Kalmykov RV, Kamenskikh TG. Preparations based on hydroxypropyl-guar in the treatment of the «dry eye» syndrome in patients involved in cement manufacture. Messenger Bashkir State Medical University, 2016; (1): 48–52. Russian (Калмыков Р.В., Каменских Т.Г. Препараты на основе гидроксипропил-гуара в лечении синдрома «сухого глаза» у пациентов, занятых в цементном производстве. Медицинский вестник Башкортостана 2016; (1): 48–52).

7. Systane Ultra. URL: <http://www.systane.ru/product-ingredients/systane-ultra-lubricating-eye-drops>.

8. Lee P, Gao W, Zhang X. Performance of single-scattering model versus multiple-scattering model in the determination of optical properties of biological tissue with optical coherence tomography. Appl Opt 2010; 49 (18): 3538–3544.

9. Yust BG, Minum LC, Sardar DK. Optical absorption and scattering of bovine cornea, lens, and retina in the near-infrared region. Lasers Med Sci 2012; 27 (2): 413–422.

10. Kamenskikh TG, Bashkatov AN, Tuchin VV, Genina EA. Clinical-experimental basing of the usage of Cortexin in treatment of the partial optic atrophy. Klinicheskaja Oftal'mologija 2006; 7 (4): 147–150. Russian (Каменских Т.Г., Башкатов А.Н.,

Тучин В.В., Генина Э.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата «Кортексин» в лечении частичной атрофии зрительного нерва. Клиническая офтальмология 2006; 7 (4): 147–150).

11. Kamenskikh TG, Bashkatov AN, Tuchin VV, Genina EA. Experimental grounds of the usage of Retinalamin in the treatment of the partial optic atrophy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2007; 3 (1): 77–79. Russian (Каменских Т.Г., Башкатов А.Н., Тучин В.В., Генина Э.А. Экспериментальное обоснование применения препарата «Ретиналамин» в лечении частичной атрофии зрительного нерва. Саратовский научно-медицинский журнал 2007; 3 (1): 77–79).

12. McCally RL, Farrell RA. Light scattering from cornea and corneal transparency. In: Masters B, ed. Noninvasive Diagnostic Techniques in Ophthalmology. New York: Springer-Verlag; 1990; p. 189–210.

13. Pircher M, Gotzinger E, Leitgeb R, et al. Measurement and imaging of water concentration in human cornea with differential absorption optical coherence tomography. Optics Express 2003; 11 (18): 2190–2197.

14. Bohren CF, Huffman DR. Absorption and scattering of light by small particles. New York: John Wiley & Sons Inc., 1983, 530 p. Russian (Борен К., Хафмен Д. Поглощение и рассеяние света малыми частицами. М.: Мир, 1986; 664 с.).

15. Bandi BD. Basic Optimization methods. School of Mathematical Sciences. University of Bradford: Edward Arnold Limited, 41 Bedford Square, London WC1B 3DQ, 1984. Russian (Банди Б. Методы оптимизации. М.: Радио и связь, 1988; 128 с.).

УДК 617.7–007.681–021.3:615.849.19–036.8–072.7–074 (045)

Оригинальная статья

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРОМАГНИТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ПРОЕКЦИИ ДРЕНАЖНОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

**В.С. Филатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры глазных болезней; **Т.Г. Каменских** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой глазных болезней, доктор медицинских наук; **Н.Б. Захарова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор, доктор медицинских наук.

### EFFICIENCY ANALYSIS OF LASER MAGNETIC STIMULATION OF AN EYE DRAINAGE SYSTEM IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA BASED ON DEVELOPMENTS OF FUNCTIONAL INDICATORS AND BIOCHEMISTRY FACTORS

**V.S. Filatova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Eye Diseases, Ophthalmologist; **T.G. Kamenskikh** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Eye Diseases, Doctor of Medical Science; **N.B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Central Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 12.05.2017 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2017 г.

**Филатова В.С., Каменских Т.Г., Захарова Н.Б.** Анализ эффективности комплексной терапии первичной открытоугольной глаукомы с использованием методики лазеромагнитного воздействия в проекции дренажной системы глаза на основе динамики функциональных и биохимических показателей. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 406–411.

**Цель:** анализ эффективности методики лазеромагнитного воздействия в проекции дренажной системы глаза в лечении больных с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на основе анализа изменений биохимических и функциональных показателей. **Материал и методы.** Проведено обследование и лечение 197 пациентов (197 глаз) с диагнозом «ПОУГ I, II и III стадий заболевания». Основную группу составили 104 пациента, получавших медикаментозную терапию и лазеромагнитное воздействие в проекции дренажной системы глаза на аппарате «АМО-АТОС-ИКЛ». Контрольную группу составили 93 пациента, получавших медикаментозную терапию. Всем пациентам, помимо стандартных офтальмологических обследований, проводили компьютерную периметрию, электрофизиологическое исследование, доплерографию, определяли уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), моноцитарного хемоаттрактанта MCP-1 в сыворотке крови. **Результаты.** Улучшение кровообращения в системе задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА) наблюдалось у всех пациентов основной группы, но в большей мере выражено у пациентов с I и II стадиями глаукомы. При снижении показателей гемодинамики в ЗКЦА и росте индекса резистентности увеличивался уровень VEGF как результат ответа на ишемию. **Заключение:** В результате лазеромагнитного воздействия в проекции дренажной