

Направах рукописи

**Варакута Елена Юрьевна**

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА НА РАННЕЙ СТАДИИ  
АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СВЕТА ВЫСОКОЙ  
ИНТЕНСИВНОСТИ**  
(экспериментальное исследование)

03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск - 2002

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Сахарный диабет становится все более серьезной проблемой здравоохранения, затрагивающей лиц всех возрастов. Одним из самых тяжелых офтальмологических проявлений сахарного диабета является диабетическая ретинопатия, осложняющаяся при прогрессировании ростом новообразованных сосудов, внутриглазными кровоизлияниями, **тракционной** отслойкой сетчатки и приводящая к слепоте (Можеренков В.П., Калинин А.П., 1991).

Установлено, что диабетическая ретинопатия может возникнуть на раннем этапе развития заболевания, даже при **преддиабете**. Это подтверждается электронно-микроскопическими исследованиями **базальной** мембраны капилляров сетчатки (Комаров Ф.И., 1982; Garner A., 1993; Carlson E.C., 1994; Stitt A.J. et al., 1994; Anderson H.R. et al., 1994; 1995; Ljubimow A.W. et al., 1996). Имеются экспериментальные данные о состоянии **микроциркуляторного** русла на начальных этапах диабета (Dorchy H. et al., 1980; Yamana Y. et al., 1983; Chen J. et al., 1997; Antonetti Alistair D.J. et al., 1998). Однако информации о характере и динамике морфологических изменений пигментного эпителия, нейросенсорных клеток, нейронов, **синаптического** аппарата сетчатки при данном заболевании в изученной литературе не найдено.

Проблема световых повреждений органа зрения также весьма актуальна в связи с внедрением в промышленное производство и офтальмологическую практику мощных источников света и лазерного излучения. В научной литературе имеется большое число сообщений о повреждающем действии света на сетчатку глаза человека и животных. Отмечается преходящая слепота у альпинистов, у рабочих некоторых отраслей промышленности, усиление светом дистрофических процессов в глазу больных с наследственными **абиотрофиями** сетчатки. Современные офтальмологические приборы нередко вызывают нарушения органа зрения, как у пациентов, так и у медицинского персонала (Michels M. et al., 1990; Mori K. et al., 1992; Arafat A.F. et al., 1994; Azzolini C. et al., 1994; Bradham M.S. et al., 1995).

В литературе относительно детально освещены фотоповреждения пигментоэпителиоцитов и фоторецепторов сетчатки (Логвинов С.В., Потапов А.В., 1998; 2000; Lee H.L., Yu D.Y., Tso M.O.; 1990; Kozak Y., Tarraf M., 1991; Ando H., Noell W.K., 1993; Rapp L.M., Fisher R.L., 1994; Koutz K., Wiegand R.D. et al., 1995; van Best J.A. et al., 1997; Thumann G. et al., 1999). Недостаточно информации о реакции на световое облучение нейронов внутреннего ядерного слоя, **глиальных** элементов, **ретиальных** сосудов, синаптического аппарата сетчатки.

В литературе имеются сообщения о воздействии ионизирующей радиации на сетчатку при диабетической ретинопатии (Dhir S.P. et al., 1982; Viebahn M. Et al., 1991; Karren K.A. et al., 1992; Gardiner T.A. et al., 1993). Данные о влиянии излучений оптического диапазона на глаза при диабете

единичны (Johnson D.D. et al., 1986), в них отражены лишь сосудистые изменения, а характер структурных реакций пигментного эпителия, нейронов, **синаптического** аппарата не изучен. Этот факт и подтолкнул нас к попытке исследования морфологических изменений сетчатки глаза на ранних этапах сахарного диабета при воздействии света высокой интенсивности.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Установить особенности световых повреждений и последующей репарации в сетчатке на ранних этапах сахарного диабета.

Для достижения поставленной цели решались следующие

**ЗАДАЧИ:**

1. Изучить характер и динамику изменений нейронов и **нейросенсорных** клеток сетчатки на ранних этапах сахарного диабета, при воздействии света высокой интенсивности и при комбинации двух указанных факторов.
2. Выявить реакцию **глиальных** элементов сетчатки при воздействии указанных факторов.
3. Изучить ультраструктурные изменения синаптического аппарата сетчатки при воздействии указанных факторов.
4. Установить изменения сосудов и **гематоретинального** барьера при воздействии указанных факторов.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА.** Впервые изучены структурные изменения сетчатки глаза при воздействии высокоинтенсивного света (6000 лк) на фоне ранней стадии **аллоксанового** диабета. Дана количественная и сравнительная характеристика изменений клеточных элементов наружного и внутреннего ядерных слоев, синаптического аппарата внутреннего сетчатого слоя и глиальных элементов сетчатки после светового, **сочетанного** воздействия, а также на ранней стадии аллоксанового диабета. Обнаружено, что при **аллоксановом** диабете наиболее ранимыми являются сосуды, **глия** и ассоциативные нейроны внутреннего ядерного слоя. Выявлено, что при световом и комбинированном воздействии наиболее поражаемыми элементами сетчатки являются **пигментоэпителиоциты, нейросенсорные** клетки и синапсы. Установлен **синергистический** эффект света и аллоксанового диабета по отношению к **нейросенсорным** и ассоциативным клеткам. Изучены ультраструктурные изменения гематоретинального барьера, сопровождающиеся на поздних стадиях развитием **неоваскулогенеза**. Разработана схема **патоморфогенеза** сетчатки при воздействии указанных факторов.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ.**

Данные об усилении альтерации при воздействии света на фоне диабета могут быть использованы при проведении офтальмологического обследования и лечения больных с диабетической ретинопатией. Материалы работы используются в учебном процессе при чтении лекций на кафедрах гистологии, эмбриологии и цитологии; морфологии с курсом общей патологии Сибирского Государственного медицинского университета по разделу "Органы чувств".

Диссертация выполнена в соответствии с планом Проблемной комиссии Межведомственного научного совета при Президиуме РАН “**Структурно-функциональные** основы организации мозга в норме и патологии”.

### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. **Аллоксановый** диабет на ранней стадии своего развития усиливает фотодегенерацию сетчатки. Световое и комбинированное воздействие вызывают выраженные деструктивные изменения пигментноэпителиоцитов и **нейросенсорных** клеток сетчатки с последующим очаговым выпадением соответствующих слоев сетчатки. Менее чувствительны к данным воздействиям нейроны внутреннего ядерного и **ганглионарного** слоев.
2. Реакция радиальной глии после светового воздействия, а также облучения на ранней стадии **аллоксанового** диабета проявляется как деструктивными, так и прогрессивными изменениями в виде повышения фагоцитарной активности и пролиферации отростков, которые в дальнейшем прорастают в **субретинальное** пространство.
3. Изменения синапсов после светового и комбинированного воздействия характеризуются снижением общей численной плотности синапсов, в основном за счет асимметричных контактов. Репарация **синаптических** образований осуществляется за счет **неосинаптогенеза**, созревания и гипертрофии синапсов.
4. Изменения **гематоретинального** барьера характеризуются деструкцией его компонентов, что приводит к развитию процессов **неоваскулогенеза**, играющих ведущую роль в тканевых механизмах поражения сетчатки в поздний период после экспериментальных воздействий.

АПРОБАЦИЯ. Материалы диссертации доложены на VI международной научно-практической **конференции** «Качество - стратегия XXI века» (Томск, 2001); Всероссийской научной конференции с участием зарубежных специалистов «Актуальные проблемы эволюционной и **популяционной** физиологии человека» (Тюмень, 2001); научно-практической конференции «Современные аспекты биологии и медицины» (Томск, 2002); Конференции, посвященной **150-летию** А.С. Догеля (Томск, 2002).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано **11** работ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 174 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 2 таблицами, 49 рисунками (**13** микрофотографий, **27** **электроннограмм**, 8 графиков и 1 схема). Библиографический указатель включает 343 источников, из них **124** на русском языке и **219** на иностранных языках. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

### СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 80 беспородных белых крысах обоего

пола с первоначальной массой **150-180г**, полученных из вивария СГМУ.

Перед экспериментом всех животных выдерживали на протяжении двухнедельного карантинного срока в условиях вивария на обычном пищевом рационе.

Для исключения влияния сезонных колебаний эксперименты проводились в осенне-зимний период. Начало экспериментальных воздействий и взятие материала осуществляли в одно и тоже время суток - в 10-12 часов. Животных содержали в стандартных условиях вивария при световом режиме 12 часов день, 12 часов ночь с искусственным дневным освещением низкой интенсивности (20 лк).

В **первой** серии экспериментов моделировали сахарный диабет. Для этого 20 животным вводили **аллоксан** в дозе **15 мг/100 г** **внутрибрюшинно** однократно. Критерием тяжести заболевания служили уровень гипергликемии, потеря массы тела, выраженность **полиурии** и полифагии. Содержание сахара в крови определяли **ортотолуидиновым** методом 1 раз в неделю на базе **ЦНИЛа**. Средний уровень сахара на **7-е** сутки после введения **аллоксана** составил - **20,7 ммоль/л** (контроль 5-7 **ммоль/л**). Через 1 месяц после введения препарата осуществляли энуклеацию глаз животных на 1-е, 7-е, 14-е и 30-е сутки. Одновременно производили забор поджелудочных желез для морфологического исследования. **Светооптически** на 1-7-е сутки после введения аллоксана в островках поджелудочной железы развиваются дегенеративные процессы. Клетки теряют связь друг с другом, располагаются в островке беспорядочно, появляются **инсулиноциты** с пикнозом ядра. На 14-30-е сутки было обнаружено уменьшение количества и величины островков **Лангерганса**.

Во второй серии 20 животных помещали в специально сконструированную установку из прямоугольных рефлекторов с вмонтированными в них лампами, освещающая клетку с 5-и сторон. В ней производилось тотальное облучение **люминисцентными** лампами **ЛБ-40** с максимумом излучения в фиолетовой и зеленой областях спектра, в течение 6 ч. Освещенность животных составила 6000 лк. Перед облучением проводили **атропинизацию** и **дикаинизацию** глаз животных. Дозиметрический контроль освещенности осуществляли с помощью объективного люксметра. Взятие материала осуществляли через 1, 7, 14 и 30 суток после облучения.

В третьей серии 20 животным вводили аллоксан в дозе 15 мг/100г внутрибрюшинно. Через 1 месяц после введения препарата животных облучали люминисцентными лампами **ЛБ-40** с освещенностью 6000 лк в течение 6 ч. Взятие материала осуществляли через 1, 7, 14 и 30 суток после облучения. Животных выводили из эксперимента посредством декапитации подэфирным наркозом.

Контрольным материалом служили сетчатки 20 животных, которых содержали в идентичных условиях вивария с экспериментальными животными.

Глазные яблоки фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. Готовили отвесные срезы задней стенки глаза толщиной 5-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Ромейс Б., 1954); **крезиловым фиолетовым** по **Нисслю** для выявления **хроматофильного** вещества в перикарионах нейронов.

Для ультрамикроскопического анализа изменений заднюю стенку глаз фиксировали в 2,5% растворе **глутаральдегида**, забуференного на 0,2 М **какодилатном** буфере (рН 7,4). Материал **постфиксировали** в 2% растворе **четырёхокси** осмия на холоду в течение 3-х **час.**, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в эпон.

Для количественного изучения **синаптического** пула на этапе дегидратации без предварительного **осмирования** сетчатки контрастировали в 5% растворе **фосфорно-вольфрамовой** кислоты (ФВК) на абсолютном спирте в течение 3 часов. Выявленные на **электроннограммах** ФВК-**позитивные** контакты в зависимости от плоскости среза подразделяли на ряд категорий. Анализировали только определенные синаптические контакты, в которых четко были видны все элементы системы **субсинаптических** единиц: **электронноплотный** материал **пресинаптической** зоны, **синаптической** одели и **постсинаптической** части. Подсчитывали количество определенных контактов с асимметричной и симметричной организацией системы субсинаптических единиц. Асимметричные контакты, в свою очередь, по степени выраженности плотных проекций дифференцировали на типы: А, В, С (Семченко В.В., Степанов С.С., 1987). В контактах типа А высота плотных проекций пресинаптической решетки, представляющих материал пресинаптической зоны, была больше 60 **нм**, в контактах типа В соответствовала 50-60 нм, а в контактах типа С - меньше 50 **нм**. Длину активной зоны контакта (**АЗК**) определяли с помощью тестовой решетки с шагом 3 мкм. По протяженности АЗК все контакты делили на очень мелкие (<100 нм), мелкие (100-200 нм), малые (200-300 нм), средние (300-500 **нм**), крупные (500-700 нм) и очень крупные (>700 нм).

На полутонких срезах, окрашенных **толуидиновым** синим, производили подсчет **нейросенсорных** клеток с пикнозом ядра на 1000 фоторецепторов с каждой сетчатки. Определяли количество слоев и плотность распределения ядер в наружном ядерном слое. Определяли процент **пикноморфных** радиальных глиоцитов, нейронов внутреннего ядерного и ганглиозного слоев на 200 клеток с каждой сетчатки.

Просмотр и фотографирование полутонких срезов производили на световом микроскопе «**Люмам И1**». Ультратонкие серебристые и бледно-золотистые срезы помещали на медные сетки. **Осмированные** препараты докрашивали уранилацетатом и цитратом свинца (Reynolds, 1963) и изучали в электронном микроскопе JEM -7 А.

Цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики (**Автандилов** Г.Г. и др., 1990). Для оценки достоверности различий при сравнении средних величин использовали непараметрический метод Манна-Уитни. Статистическая обработка

проведена при помощи программы **STATISTICA** for Windows Release 4.3. на компьютере IBM PC Pentium.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ, ПОСЛЕ СВЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ И ПРИ КОМБИНАЦИИ ДАННЫХ ФАКТОРОВ

#### ПИГМЕНТНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ

В ранние сроки (4-5 недель) после введения **аллоксана** в части **пигментоэпителиоцитов** наблюдается увеличение **базальной** складчатости, удлинение и утолщение апикальных отростков, активизация фагоцитарной активности. На 5-8-ой неделе отдельные **пигментоэпителиоциты** гипертрофированы, их цитоплазма заполнена фрагментами наружных сегментов **нейросенсорных** клеток, мембранные диски которых расслоены и подвергаются лизису. Некоторые пигментоэпителиоциты, напротив, повреждены. В них практически отсутствует **базальная** складчатость и микроворсинки, в ядре наблюдается гиперконденсация хроматина.

Изменения пигментного эпителия после светового воздействия и облучения на фоне **аллоксанового** диабета имеют сходный характер и динамику. Через сутки после высокоинтенсивного светового и сочетанного с диабетом облучения большая часть пигментоэпителиоцитов гипертрофирована. Контакт между пигментным эпителием и наружными сегментами сохранен, апикальные **микроворсинки** увеличены в размерах и активно фагоцитируют разрушенные наружные сегменты нейросенсорных клеток. Аналогичная реакция пигментного эпителия отмечена в ранние сроки после воздействия микроволн и ионизирующей радиации (Логвинов С.В., 1993), света высокой интенсивности и ионизирующей радиации (Потапов А.В., 1998), светового облучения на фоне введения **циклофосфана** (Малиновская И.С., 1998). Вместе с тем в наших экспериментах через сутки после светового и сочетанного облучения в небольшой части пигментоэпителиоцитов наблюдается кариопикноз.

На **7-е** сутки после светового облучения на фоне диабета и изолированного светового воздействия изменения пигментного эпителия носят очаговый характер, что вероятно связано с неодинаковым исходным состоянием и чувствительностью **пигментоцитов** к данным факторам, а также различной степенью поражения хориокапилляров. Подобные изменения наблюдались при воздействии диаминофеноксипентаном (Wang H.M. et al., 1994), комбинированным воздействием света и ионизирующей радиации (Логвинов С.В., Потапов А.В., 2000). На **светооптическом** уровне исследования в очагах поражения пигментный эпителий уплощен, к нему плотно прилегает наружный ядерный слой, содержащий плотноизированные ядра нейросенсорных клеток. Вне очага большинство пигментоэпителиоцитов сохраняют нормальное строение, а в некоторых

клетках наблюдается вакуолизация **базальных** отделов цитоплазмы, деструкция микроворсинок.

На 14-30-е сутки после светового облучения и **сочетанного с аллоксаном** воздействия в очагах поражения ядра большинства **пигментоэпителиоцитов** подвержены пикнозу. Цитоплазма клеток резко осмиофильна и **вакуолизована**. **Базальный** комплекс характеризуется утолщением и потерей поперечной исчерченности **коллагеновых** фибрилл. По краям дефектов отмечается пролиферация пигментоэпителиоцитов. Вне очага часть пигментоэпителиоцитов сохраняет обычное строение, а отдельные клетки гипертрофированы, в них весьма интенсивно идут процессы фагоцитоза.

### **НЕЙРОСЕНСОРНЫЕ КЛЕТКИ**

На 4-5-й неделе после инъекции **аллоксана** изменения **нейросенсорных** клеток не выявлены. На 6-8-й неделе наблюдается уменьшение плотности распределения наружных **сегментов, дискомплексация** мембранных дисков в **дистальных** отделах некоторых наружных сегментов. Изменения внутренних сегментов характеризуются набуханием митохондрий, расширением цистерн эндоплазматической сети.

После светового облучения в первую очередь изменения возникают в наружных сегментах фоторецепторов, так как они являются первичными акцепторами световых квантов и характеризуются крайне высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот и белков. Через сутки после светового и сочетанного облучения **субретинальное** пространство **содержит фрагментированные** наружные сегменты. Ультраструктурные изменения их характеризуются разрывом и лизисом мембран.

**Репаративные** процессы в наружных сегментах находятся в зависимости от состояния внутренних сегментов (Baasinger S.F., Hoffman R.T., 1982; Moria M., Baker B.N., Williams T.D., 1986). По нашим данным изменения внутренних сегментов после **светового** и сочетанного с диабетом облучения характеризуются деструкцией **митохондрий**, снижением количества рибосом в эндоплазматической сети и свободных **полисом**, что говорит об угнетении **белоксинтезирующей** и энергообразующей функций клетки (Basinger S.F., Hoffman R.T., 1982; Moria M., Baker B.N., Williams T.D., 1986). Часть внутренних сегментов изменена по темному типу.

Спустя сутки после светового и сочетанного облучения в субретинальное пространство выселяются **мононуклеары**, которые через 7 суток обнаруживаются в наружном ядерном слое и дифференцируются в макрофаги. По мнению ряда авторов (Tso M.O., 1987; Li Z.L. et al., 1991; Fu J. et al., 1992) макрофаги, мигрировавшие из **микроциркуляторного** русла в сетчатку, помимо фагоцитарной функции генерируют супероксидные и **гидроксильные** радикалы, которые образуются в процессе **фотооксидативной** реакции. Данные субстраты атакуют **нейросенсорные** клетки и **пигментоэпителиоциты**.

На 7-е сутки после светового и сочетанного с диабетом воздействия изменения фотосенсорного слоя имеют очаговый характер. В очагах

поражения **субретинальное** пространство заполнено фрагментами разрушенных наружных сегментов, мембранными комплексами и крупными вакуолями. Наблюдается разрыв и лизис внутренних сегментов. Со стороны наружной **глиальной** пограничной мембраны в субретинальное пространство проникает большое количество удлинённых микроворсинок радиальной глии.

На **14-30-е** сутки после светового воздействия, а также облучения на фоне **аллоксанового** диабета в очагах поражения субретинальное **пространство** отличается резкой осмиофилией и содержит вакуоли, мембранные комплексы, **мультивезикулярные** тельца. Наружные сегменты отсутствуют, внутренние сегменты подвергаются фрагментации, утрачивают связь с **перикарионами** фоторецепторов и смещаются в склеральном направлении. Вне очага часть наружных сегментов восстанавливает нормальное строение.

Одним из основных критериев обратимости изменений **нейросенсорных** клеток является состояние ядерных структур. Через 4-5 недель после введения **аллоксана** наружный ядерный слой имеет нормальную структуру, встречаются отдельные **пикнотичные** фоторецепторы, но их количество в пределах контроля. На 5-ой неделе снижается численная плотность ядер в наружном ядерном слое до **3107±165** (контроль **3491±67**;  $p<0,05$ ) в  $\text{мм}^2$  среза, что происходит за счет гипертрофии и отека отростков радиальной глии. Пикнотичные **нейросенсорные** клетки появляются на 8-ой неделе после введения аллоксана в количестве **2,66±0,19%** (контроль **2,00±0,28%**;  $p<0,05$ ). Численная плотность в наружном ядерном слое продолжает снижаться, достигая на 6-ой неделе **3032±132** в  $\text{мм}^2$  среза (контроль;  $p<0,05$ ).

На **1-е** сутки после высокоинтенсивного светового воздействия возрастает по сравнению с контролем ( **$p<0,05$** ) количество нейросенсорных клеток с **кариопикнозом** до **7,48±1,72%**.

Через 7 суток в очагах поражения наружный ядерный слой истончен до 2-4-х слоев (контроль **12-13** слоев). Количество деструктивных ядер резко увеличивается по сравнению с контролем и составляет **49,3±4,51%** ( $p<0,05$ ). Участки с тотальным отсутствием фоторецепторов заполнены гипертрофированными отростками радиальной глии. В литературе, подобные, но неодинаково выраженные изменения, обнаружены при пигментной **абиотрофии** сетчатки (Давыдова Г.А. и соавт., 1994), при воздействии ионизирующей радиации на фоне диабета (Stitt A.W., Anderson H.R., Gardiner T.A., 1994), при комбинированном воздействии света и ионизирующей радиации (Логвинов С.В., Потапов А.В., 1997; 1998; 2000), при воздействии света на фоне введения **циклофосфана** (Малиновская И.С., 1998).

На **14-30-е** сутки после облучения количество нейросенсорных клеток с кариопикнозом снижается за счет их фагоцитоза и составляет на 30-е сутки **5,36±0,47%**, что выше контроля в 2,7 раза. Сохранившиеся клетки характеризуются уменьшением объема цитоплазмы, их ядра деформированы

и выглядят как неправильные многоугольники. Эти клетки опоясывают многослойные **глиальные** пластины. Снижается численная плотность ядер, достигая минимальных значений  $1342 \pm 42,37$  в  $\text{мм}^2$  среза через 30 дней после облучения вследствие их гибели и замещения глией.

Вне очагов поражения процент **нейросенсорных** клеток с кариопикнозом достоверно ( $p < 0,05$ ) выше контрольных значений и составляет на 7-е сутки  $4,58 \pm 0,27\%$ . В динамике происходит снижение данного показателя и к 30-м суткам он достигает контрольных значений.

При воздействии на сетчатку высокоинтенсивного света на фоне **аллоксанового** диабета через сутки **после** облучения наблюдаются сходные по характеру с вышеописанными при световом воздействии деструктивные изменения наружного ядерного слоя. Достоверные отличия от данных при световом облучении появляются в очагах поражения на 7-е сутки после облучения. Ядра наружного ядерного слоя немногочисленны и **пикнотичны**. Содержание клеток с кариопикнозом возрастает до  $78,75 \pm 7,24\%$ , что достоверно выше, чем при световом воздействии. В **динамике** (через 14 и 30 суток после облучения) данный показатель снижается, но остается выше, чем при одном световом **воздействии**. Параллельно снижается численная плотность ядер в наружном ядерном слое и достигает минимального значения на 30-е сутки до  $1104 \pm 62,94$  в  $\text{мм}^2$  среза. Это происходит как за счет их деструкции с последующим фагоцитозом радиальной глией и макрофагами, так и вследствие **глиальной** пролиферации между перикарионами фоторецепторов. На 30-е сутки в очагах активно идут процессы **неоваскулогенеза**.

Вне очагов поражения данные сходны с таковыми при световом воздействии. Численная плотность ядер в различные сроки после облучения не выходит за пределы контроля.

### НЕЙРОНЫ ВНУТРЕННЕГО ЯДЕРНОГО СЛОЯ

Через 4-5 недель после введения **аллоксана** изменения ассоциативных нейронов характеризуются набуханием части митохондрий и цистерн эндоплазматической сети, усилением складчатости ядра. В последующие сроки растет содержание **пикноморфных** ассоциативных нейронов и достигает максимума на 8-ой неделе до  $6,38 \pm 0,95\%$  (контроль  $1,75 \pm 0,37\%$ ;  $p < 0,05$ ).

На 1-е сутки после светового воздействия наряду с усилением степени выраженности реактивных сдвигов отмечается существенный рост содержания пикноморфных нейронов и достигает  $15,62 \pm 1,98\%$  (контроль;  $p < 0,05$ ).

На 7-е сутки изменения нейронов внутреннего ядерного слоя имеют очаговый характер. Обращает на себя внимание совпадение очагов повреждения наружного и внутреннего ядерного слоев. На данных участках повышается содержание пикноморфных нейронов до  $19,87 \pm 2,04\%$  (контроль;  $p < 0,05$ ). Ультрамикроскопически они характеризуются вакуолизацией

цитоплазмы, деструкцией митохондрий, увеличением количества **лизосом**, набуханием **агранулярной** сети.

В поздние сроки в очагах поражения после высокоинтенсивного светового воздействия наблюдается снижение содержания **пикноморфных** нейронов, достигая на 30-е сутки до **8,38±1,92%**, что выше контроля в 4,8 раза. Вероятно, это происходит за счет фагоцитоза погибших нейронов макрофагами и глией. **Ультрамикроскопически** в перикарионах пикноморфных нейронов появляются мембранные комплексы. Вне очага также можно проследить тенденцию к снижению данного показателя, минимальные значения которого наблюдаются на 30-е сутки, достоверно превышая контроль в 4,2 раза.

Воздействие высокоинтенсивного света на фоне **аллоксанового** диабета дает более высокое содержание пикноморфных нейронов внутреннего ядерного слоя по сравнению с таковым в предыдущем эксперименте. Через сутки после воздействия их содержание составляет **25,88±1,33%**, что достоверно превышает контрольный уровень почти в **15** раз.

В последующие сроки в динамике отмечается снижение данного показателя. **Так**, на 14-е сутки в очагах поражения содержание деструктивных ассоциативных нейронов составляет **15,93±1,31%**, что достоверно выше данных при **изолированном** световом воздействии. На 30-е сутки после облучения в очагах поражения одновременно с **реактивными** и деструктивными процессами в нервных клетках выявляются морфологические признаки **репаративных** процессов, которые проявляются активацией ядрышка в виде повышения содержания гранулярного компонента, увеличением числа рибосом и гранулярной **эндоплазматической** сети в перикарионе. Количество пикноморфных нейронов снижается до **9,13±1,03%** и значимо не отличается от такового при изолированном облучении. Вне очага изменения не отличаются от таковых при световом воздействии.

### МУЛЬТИПОЛЯРНЫЕ НЕЙРОНЫ ГАНГЛИОНАРНОГО СЛОЯ

В ранние сроки (4-я, 5-я неделя) после введения **аллоксана** изменения ганглионарных нейронов характеризуется расширением цистерн эндоплазматической сети, набуханием митохондрий, уменьшением числа полисом. На 6-8-Ой неделе увеличивается содержание нейронов, измененных по «темному типу», характеризующиеся деформацией ядра и перикариона, высокой электронной плотностью карио- и цитоплазмы, редукцией органелл.

Через два месяца после введения аллоксана возрастает содержание нейронов с очаговым хроматолизом до **4,07±0,25%** (контроль **3,21±0,57%**;  $p < 0,05$ ). **Светооптически**, при окраске по **Нисслю** в перикарионах таких нейронов выявляются участки с растворением хроматофильной субстанции. Количество нейронов с тотальным хроматолизом во все сроки аллоксанового диабета соответствует контрольным значениям. Эти изменения неспецифические и встречаются при гипоксии мозга (Пугаченко Н.В., 2000),

после воздействия на сетчатку ионизирующей радиации (Логвинов С.В., 1998), микроволн (Логвинов С.В. и соавт. 1994), света (Потапов А.В., 1998).

Через сутки после высокоинтенсивного светового воздействия содержание **гиперхромных пикноморфных** нейронов увеличивается до  $5,88 \pm 0,69\%$  (контроль  $2,06 \pm 0,72\%$ ;  $p < 0,05$ ). В последующие сроки в очагах поражения отмечается тенденция к снижению данного показателя, минимальные значения которого наблюдаются на 30-е сутки, но остаются выше контроля в 1,7 раза. Вне очага этот показатель не отличается от контрольных цифр. После **сочетанного** с диабетом воздействия не наблюдается достоверных различий по сравнению со световым воздействием по содержанию **пикноморфно** измененных нейронов.

Через сутки после высокоинтенсивного светового воздействия повышается содержание нейронов с очаговым хроматолизом до  $4,52 \pm 0,75\%$ , что выше контроля в 1,4 раза. Кроме того, в 1,5 раза возрастает содержание нейронов с тотальным **хроматолизом**, который проявляется измельчением и растворением **глыбок хроматофильной** субстанции равномерно по всему **перикариону**.

На 7-14-е сутки: отмечается рост содержания нейронов с тотальным хроматолизом до  $16,48 \pm 0,71\%$  -  $19,15 \pm 1,01\%$  (контроль  $2,74 \pm 0,18\%$ ;  $p < 0,05$ ), параллельно повышается число нейронов с очаговым хроматолизом ( $p < 0,05$ ).

На 30-е сутки уменьшается содержание нервных клеток с тотальным и очаговым хроматолизом. Очевидно, это связано с гибелью и утилизацией необратимо измененных нейронов. В отдельных нейронах обнаруживаются компенсаторные процессы, к которым относится гипертрофия **ядрышка**, увеличение числа рибосом и элементов гранулярной сети в **перинуклеарной** области. Наряду с **репаративными** процессами в части клеток дегенеративные изменения нарастают, что характеризуется образованием в цитоплазме мембранных комплексов и **миелиноподобных** тел.

Вне очагов, начиная с 7-х суток, также отмечается тенденция к снижению содержания нейронов с хроматолизом и на 30-е сутки оно соответствует контрольным значениям.

После облучения на фоне **аллоксанового** диабета содержание хроматолитически измененных нейронов не отличается от данных после светового воздействия.

## МЕЖНЕЙРОННЫЕ СИНАПСЫ

Через 4-5 недель после введения **аллоксана** центральные отростки нейросенсорных клеток содержат отечные митохондрии с деструкцией крист и внутренней мембраны, а также крупные вакуоли, образованные вследствие разрушения митохондрий. Изменения синапсов внутреннего сетчатого слоя характеризуются резким укрупнением и агглютинацией части везикул, набуханием митохондрий **пресинаптических** отделов. Через 5 недель после введения **аллоксана** появляются **синаптические** контакты с дегенеративными нарушениями. При этом наиболее часто наблюдается дегенерация по «светлому» типу (Боголепов Н.Н., 1975). Это выражается в набухании

**пресинаптического** отдела и снижении его электронной плотности, разрушении большинства синаптических везикул и резком снижении их количества, разрушении митохондрий. Через 6-8 недель после введения **аллоксана** появляются единичные синапсы с «темным» типом дегенерации.

В ходе эксперимента было установлено, что синапсы являются одной из самых чувствительных структур сетчатки глаза при комбинированном и световом воздействии. **Это** связано с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот в синаптических мембранах, которые повреждаются в результате активации перекисного окисления липидов сильнее, чем мембраны других участков нейрона (**Razdan B. et al., 1993**).

Через сутки после светового и **сочетанного** облучения изменения ультраструктуры ленточных синапсов в наружном плексиформном слое характеризуются выраженной дезагрегацией и **разнокалиберностью** синаптических везикул. Значительная часть обычных синапсов во внутреннем сетчатом слое изменена по «светлому» и «темному» типам. Последний проявляется резким увеличением **осмиофилии** пре- и **постсинаптических** отделов, наблюдается деструкция и агглютинация везикул.

Через 7 суток после светового и сочетанного с диабетом облучения часть центральных отростков нейросенсорных клеток изменена по темному типу. В очагах поражения наружный сетчатый слой практически отсутствует и представлен редкими дегенеративно измененными синапсами. Во внутреннем сетчатом слое значительно уменьшается численная плотность синапсов и увеличивается количество контактов со «светлым» и «темным» типом деструкции.

Через 14-30 суток после светового и комбинированного воздействия многие участки сетчатки лишены наружного сетчатого слоя. Вне очагов наблюдается увеличение площади поперечного сечения нервных отростков за счет их набухания и снижение электронной плотности **нейроплазмы**. Одновременно происходит дегенерация синапсов преимущественно по «светлому» типу. Во внутреннем плексиформном слое преобладают синапсы с «темным» типом деструкции. В них выявляются **миелиноподобные** и мультивезикулярные тельца.

Изучение ультраструктуры **парамембранных** специализаций **субсинаптических** единиц с помощью контрастирования **фосфорно-вольфрамовой** кислотой (ФВК) позволяет проводить более тонкий анализ патологии синаптического пула сетчатки. **Для** сравнительной характеристики динамики изменений синапсов были выбраны два срока - 7 суток и 30 суток после светового воздействия и облучения на ранней стадии **аллоксанового** диабета (**1** месяц), а также через 5 и 8 недель после введения аллоксана.

Через 5 недель после введения аллоксана отмечается снижение общей численной плотности синапсов во внутреннем сетчатом слое за счет функционально зрелых **асимметричных** синапсов. Повреждаются преимущественно мелкие синапсы с длиной активной зоны 100-200 нм. Также заметно уменьшается количество синапсов с высокими плотными

проекциями - тип А (Dyson S.E., Jones D.G., 1976). С точки зрения функциональной активности синапсов представляет интерес оценка степени их кривизны. Существует мнение, что плоские синапсы являются не активными, а искривленные активно функционирующими, причем положительно искривленные синапсы находятся в фазе экзоцитоза везикул (Семченко В.В., Боголепов Н.Н., Степанов С.С., 1995). В данном эксперименте снижалась численная плотность всех видов синапсов, но в большей степени изменения касались положительно искривленных синапсов, содержание которых снижалось от контрольных значений в 1,7 раза. Снижение количества положительно искривленных синапсов отмечено также при ишемии мозга (Семченко В.В., Степанов С.С., Сергеева Е.Д., 1995; Логвинов С.В., Пугаченко Н.В. и соавт., 2001).

Через 8 недель после введения **аллоксана** в динамике наблюдается увеличение количества асимметричных контактов. Это, вероятно, происходит в результате созревания симметричных контактов, содержание которых снижается в 1,5 раза по сравнению с предыдущим сроком. Следует также отметить, что достоверно возрастает содержание контактов с длиной активной зоны **500-700нм**, а также гипертрофированных синапсов.

Через 7 дней после светового воздействия наблюдается достоверное снижение в **1,6** раза по сравнению с контролем **общей** численной плотности синапсов за счет уменьшения количества симметричных и асимметричных контактов. Одновременно обнаруживается нечеткость, размытость **контуров** и неравномерность прокрашивания плотных проекций асимметричных синапсов. Это свидетельствует о **протеолитической** деструкции данных **филаментозных** образований синапса. Подобные изменения **нарушают** синаптическую передачу при нормальной структуре синаптических везикул (Акергт К., 1972; Степанов С.С., 1986; Семченко В.В. и др., 1995). Заметно уменьшается высота плотных проекций, преобладает тип В и С синапсов с низкими и крайне редко удается встретить синапсы с высокими плотными проекциями - тип А. Уменьшается также численная плотность плоских и искривленных синапсов, но в большей степени это характерно для положительно искривленных синапсов, содержание которых снижалось почти в 3 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Через 30 суток после светового облучения возрастает в 1,4 раза по сравнению с предыдущим сроком общая численная плотность синапсов. Это происходит за счет образования новых синапсов с высотой плотных проекций  $< 50$  нм и длиной АЗК  $< 100$  нм. Наблюдается также, переход симметричных синапсов в асимметричные. В пользу этого свидетельствует рост числа асимметричных синапсов в 1,7 раза по сравнению данными через 7 суток после облучения за счет достоверного увеличения в 1,9 раза числа контактов с высотой плотных проекций  $< 50$  нм. Одновременно отмечается гипертрофия сохранившихся контактов. На что указывает возрастание выше контрольных значений числа синапсов с длиной АЗК  $> 700$  нм.

Через 7 суток после **сочетанного** облучения наблюдается достоверное снижение общей численной плотности синапсов за счет уменьшения

количества симметричных синапсов с длиной АЗК **<100нм** и **100-200 нм** по сравнению с данными после светового воздействия. Также после сочетанного с диабетом воздействия отмечается снижение количества положительно искривленных синапсов в большей степени, чем при световом облучении.

В поздние сроки (через 30 суток) после комбинированного воздействия увеличивается численная плотность синапсов в результате процесса неосинаптогенеза. Повышается содержание мелких синапсов с высотой плотных проекций **<50нм** и длиной АЗК **<100нм**. Подобные проявления синаптической пластичности были обнаружены во внутреннем сетчатом слое сетчатки после тотального микроволнового и **рентеновского** излучений (Логвинов С.В., 1998), при комбинированном воздействии света и ионизирующей радиации (Потапов А.В., Логвинов С.В., 1999), при **световом** облучении на фоне **введения циклофосфана** (Малиновская И.С., 1998).

Как и при изолированном световом воздействии увеличивается содержание гипертрофированных синапсов в 8,8 раза по сравнению с контрольными значениями. Эти процессы способствуют увеличению численной плотности синапсов и нормализации соотношения исследуемых структурных разновидностей их.

### ГЛИАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Изменения ультраструктуры нейронов сочетаются с закономерной реакцией со стороны **глиальных** клеток, которая проявляется после всех видов экспериментальных воздействий.

В ранние сроки через 4-5 недель после введения аллоксана изменения радиальных **глиоцитов** проявляются набуханием митохондрий и расширением цистерн **эндоплазматической** сети. На **5-ой** неделе в наружном ядерном слое единичные склеральные отростки гипертрофированы и отечны, что ведет к снижению численной плотности ядер в наружном зернистом слое. На 6-8-ой неделе после инъекции аллоксана увеличивается содержание пикноморфных радиальных глиоцитов до **10,31±2,65%** - **14,12±3,34%** против **2,69±0,46%** в контроле ( $p<0,05$ ).

Через сутки после высокоинтенсивного светового воздействия резко возрастает по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ) содержание пикноморфных радиальных **глиоцитов** до **20,62±0,94%**. **Ультрамикроскопически** они характеризуются повышением электронной плотности и вакуолизацией цитоплазмы, пикнозом ядра. **Альтеративно** измененные **глиоциты** локализуются преимущественно на границе внутреннего ядерного и сетчатого слоев.

Через 7 суток после светового облучения склеральные отростки отечны и гипертрофированы. Содержание пикноморфных радиальных глиоцитов в очагах поражения увеличивается до **29,75±2,61%**, что в **11 раз** превышает контрольные значения

Через 14 суток после облучения в очагах поражения обнаруживаются многослойные **глиальные** пластины, которые окружают деструктивно

измененные **фоторецепторы** и, вероятно, участвуют в их фагоцитозе. Глиоплазма содержит вакуоли с **осмиофильным** содержимым, мембранные комплексы. По данным литературы при разрушении **фоторецепторных** слоев в глиоцитах сетчатки повышается содержание фибриллярного кислого белка и регистрируется снижение синтеза **глутаматсинтетазы** вследствие гибели главного производителя **глутамата** - **нейросенсорных** клеток. Эти явления происходят как на фоне диабета (Bek T., 1997; Mizutani M., 1998), так и после светового воздействия (Groshe J. et al., 1995; de Raad S. et al. 1996). Количество дегенеративных глиоцитов уменьшается вследствие их гибели с последующим фагоцитозом и достигают минимума на 30-е сутки до **17,44±1,61%**, что выше контрольных значений в 6,5 раза.

Вне очагов поражения изменения менее значительны. Через 7 суток после облучения снижается количество деструктивных глиоцитов за счет их утилизации до **18,81±3,84%** (контроль;  $p < 0,05$ ). Повторное увеличение содержания **пикноморфных** глиоцитов наблюдается на **14-е** сутки после воздействия, превышая контрольные цифры в 7,3 раза. На 30-е сутки после облучения вновь отмечается снижение данного показателя до **15,06±2,19%**, что однако выше контроля в 5,6 раза.

Через сутки после светового облучения на фоне **аллоксанового** диабета в 1,5 раза увеличивается содержание пикноморфных радиальных глиоцитов по сравнению с данными при одном световом воздействии. В последующие сроки отмечается тенденция к снижению данного показателя, минимальные значения которого наблюдаются на **30-е** сутки и составляют: в очаге - **18,31±1,69%**, вне очага - **14,88±1,62%**, оставаясь достоверно выше контроля ( $p < 0,05$ ). **Ультрамикроскопически глиальные** реакции сходны с таковыми при световом облучении.

### СОСУДЫ И ГЕМАТОРЕТИНАЛЬНЫЙ БАРЬЕР

Изменения сосудов **микроциркуляторного** русла сетчатки при **аллоксаниндуцированном** диабете наблюдаются через 5 недель после введения препарата. Отмечается сужение просвета **интратретиальных** сосудов и **хориокапилляров** за счет набухания **ядросодержащей** части эндотелия. Цитоплазма **эндотелиоцитов** образует складки, выбухания, выступающие в просвет сосудов. **Базальная** мембрана **выглядит** утолщенной, мелкозернистой.

Через сутки после светового воздействия **хориокапилляры** и **интратретиальные** сосуды расширены. Их **базальные** мембраны неравномерной толщины, **местами** истончены, в других участках утолщены. В цитоплазме **эндотелиоцитов** **наблюдается** увеличение микровезикул и появляются крупные вакуоли, образовавшиеся в результате разрушения митохондрий.

Через 7 суток после светового облучения в очагах поражения наблюдается снижение содержания функционирующих сосудов. **Эндотелиоциты** набухшие, содержание **органелл** в них снижено.

**Цитоплазматический матрикс** обладает низкой электронной плотностью. Отмечается активизация процессов **неоваскулогенеза**.

Вне очагов поражения изменения носят реактивный характер, **проявляющийся** расширением просвета капилляров, часть из которых полнокровны. Ультраструктурные изменения **эндотелиоцитов** и перицитов **интратретиальных** и **хориокапилляров** характеризуются набуханием митохондрий и расширением цистерн эндоплазматической сети. В последующие сроки ультраструктура эндотелия капилляров имеет обычное строение.

Через 14-30 суток после облучения в очагах поражения в значительной части артериальных и венозных сосудов наблюдаются стаз и сладж форменных элементов. В **эндотелиоцитах** и перицитах капилляров наблюдается повышение осмиофилии цитоплазмы, увеличение числа **лизосом** и появление фагосом и **миелиноподобных** телец. Изменяется **базальная** мембрана капилляров. Толщина ее становится неравномерной, кое-где видно разволокнение.

Сосудистые изменения при облучении на фоне **аллоксанового** диабета имеют сходные черты с таковыми при изолированном световом **воздействии**. Так, на первые сутки после экспериментального воздействия **гемодинамические** расстройства характеризуются изменением просвета сосудов, часть из которых расширены и полнокровны, остальные - сужены. На **7-е** сутки после данных воздействий в очагах поражения резко снижено количество функционирующих сосудов. В единичных артериях наблюдаются явления тромбоза. В местах отсутствия пигментного эпителия и **нейросенсорных** клеток в результате **предшествующей** деструкции **базальный** комплекс утолщен, расслоен. В области дефектов наблюдаются сосудистые почки и прорастание новообразованных сосудов хориоидеи в наружный ядерный слой. Подобные изменения описаны после лазерной фотокоагуляции (Lolley R.N. et al., 1994), при недостатке кровообращения сетчатки (Orzalezi N. et al., 1994), при комбинированном воздействии светового и ионизирующего облучения (Потапов А.В., 1998), при световом облучении на фоне введения **циклофосфана** (Малиновская И.С., 1998). Новообразованные сосуды характеризуются наличием крупного фестончатого ядра и очаговым отсутствием **базальной** мембраны. Такие сосуды, по данным некоторых авторов (**Ausprunk D.H., Folkman J.**, 1977), очень хрупки и легко кровоточат.

В последующие сроки (14-30 суток) после комбинированного воздействия в очагах поражения сетчатки с полным отсутствием пигментного эпителия и нейросенсорных клеток сосудистая оболочка почти не содержит **гемокапилляров**, которые замещены клетками **фибробластического** ряда. **Цитоплазма** эндотелиоцитов и перицитов интратретиальных капилляров содержит большое количество лизосом и фагосом, что говорит о нарушении **липопротеидных** комплексов мембран и цитоплазмы клеток (Боголепов Н.Н., 1979).

Таким образом, мы считаем, что **аллоксановый** диабет усиливает фотодегенерацию сетчатки. Вероятно, большую роль в данном синергистическом эффекте играет увеличение окислительного напряжения и срыв антиоксидантной защиты в сетчатке, как при световом воздействии, так и при сахарном диабете. На основании, вышеизложенного нам представляется следующая схема патоморфогенеза (рис. 1). По данным ряда авторов, как сахарный диабет (Wolff S.P., 1987; Oberley L.W., 1988; Wolff S.P. et al., 1991; **Baynes J.W.**, 1991; **Kashiwagi A.**, **Kikkawa R.**, 1991), так и световое воздействие (Островский **М.А.** и др., 1979; 1982; 1994) вызывают индукцию свободно-радикальных окислительных процессов. Этим можно объяснить механизм **синергического** эффекта при высокоинтенсивном облучении на фоне **аллоксанового диабета**. В патогенезе диабетической ретинопатии существенную роль отводят **ретинальной** гипоксии, которая вызывает образование **ишемических** зон сетчатки с последующей деструкцией клеточных элементов. При диабете в первую очередь подвергаются деструкции сосудистые элементы, а также клетки внутренних слоев сетчатки. Поражение радиальной глии влечет за собой нарушение **глио-нейрональных** взаимоотношений. В результате наблюдается деструкция нейронов внутреннего ядерного и **ганглионарного** слоев сетчатки. Поражение **глиальных** клеток приводит также к нарушению соседствующего с ними внеклеточного пространства, что лишает капилляры сетчатки поддержки, создавая благоприятные условия для их **аневризматического** выпячивания. Осмотическое повреждение **эндотелиальных** клеток и перicyтов, вызванное шунтированием глюкозы в полиоловом пути с накоплением **сорбитола** и фруктозы, приводит к усилению сосудистой проницаемости. Утолщение **базальной** мембраны, обусловленное процессами неферментативного **гликозилирования** способствует увеличению **ригидности** стенки капилляров. Все эти изменения в дальнейшем приводят к нарушению гематоретинального барьера, что усугубляет гипоксию.

При высокоинтенсивном световом **воздействии** можно выделить 2 механизма влияния на сетчатку. Это прямое — через фотоокисление родопсина и **фосфолипидов** сетчатки и опосредованное воздействие - через сосудистые реакции. Прямой механизм приводит к дегенерации синапсов и нейросенсорных клеток, изменениям глии. Наиболее чувствительными к данному виду воздействия являются нейросенсорные клетки и синапсы. Это связано с содержанием в них большого количества мембранных структур: наружных сегментов, митохондрий, лизосом, **синаптических** везикул, пре- и постсинаптических мембран. Изменения глии и нарушение **межнейрональных** связей влекут за собой повреждение ассоциативных нейронов, что усугубляет изменения, предварительно вызванные **аллоксановым** диабетом. Немаловажную роль в опосредованном механизме повреждения сетчатки после светового облучения играют **альтеративные** изменения **пигментоэпителиоцитов**, а также сосудистые реакции в виде тромбоза и облитерации сосудов хориоидеи, что в совокупности приводит к нарушению **проницаемости** гематоретинального барьера и развитию

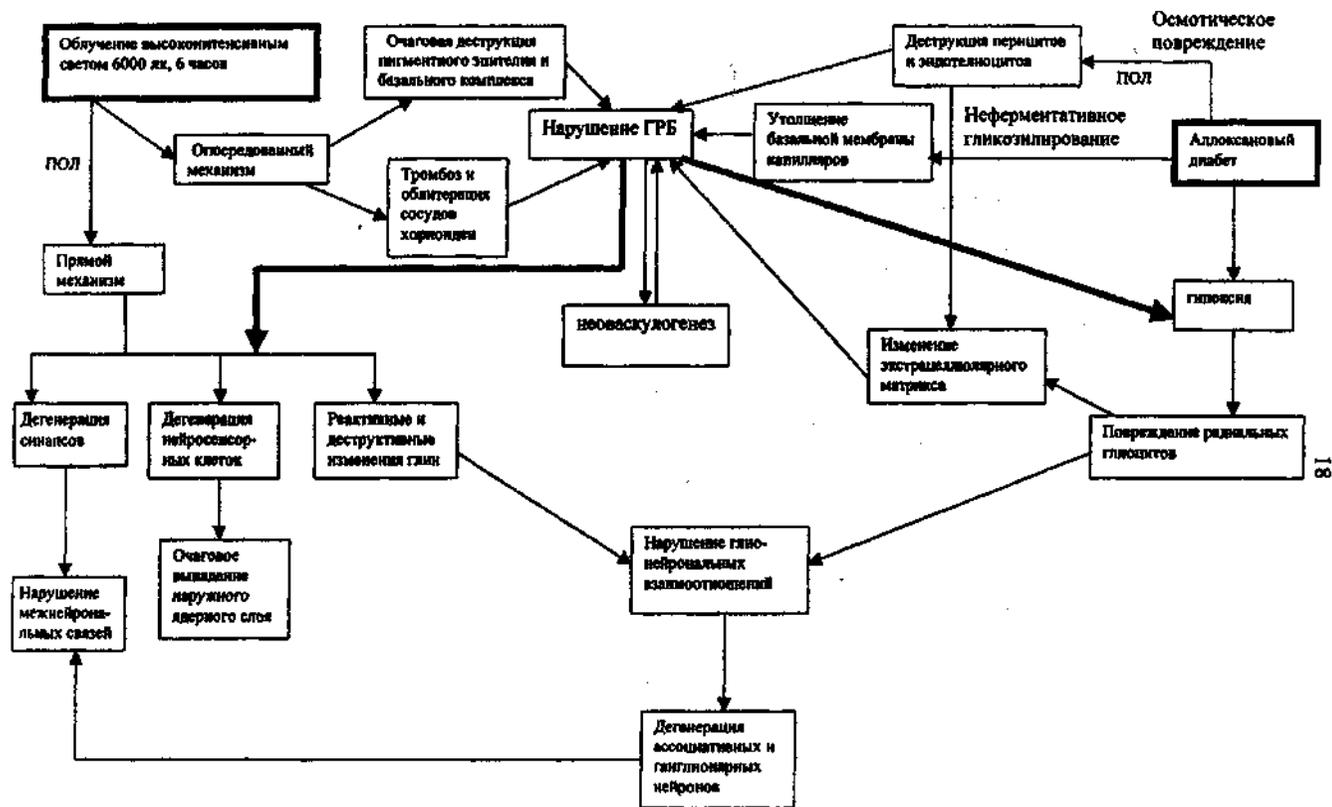


Рис. 1. Схема патоморфогенеза сетчатки при воздействии высокоинтенсивного света на фоне аллоксанового диабета.

неоваскулогенеза, как и при диабете. Следствием чего является усиление дегенерации **фоторецептров**, деструкции глии и нейронов внутренних слоев сетчатки, нарушение **синаптических** контактов.

### ВЫВОДЫ

1. **Аллоксановый** диабет на ранней стадии своего развития усиливает фотодегенерацию сетчатки. Световое и комбинированное воздействие вызывают выраженные деструктивные изменения пигментоэпителиоцитов и нейросенсорных клеток с последующим очаговым выпадением соответствующих слоев сетчатки.
2. Ассоциативные нейроны внутреннего ядерного слоя и **мультиполярные** нейроны **ганглионарного** слоя более резистентны, чем **нейросенсорные** клетки к вышеперечисленным воздействиям, однако часть из них подвергается дегенерации после светового и **сочетанного** облучения.
3. Изменения **синаптоархитектоники** сетчатки после светового, и в большей степени сочетанного с диабетом воздействия характеризуются снижением общей численной плотности контактов, в основном за счет асимметричных синапсов. Репарация **синаптических** образований осуществляется за счет **неосинаптогенеза**, созревания и гипертрофии контактов.
4. Реакция радиальной глии после светового и сочетанного с диабетом облучения проявляется как деструктивными, так и **прогрессивно-пролиферативными** изменениями в виде повышения фагоцитарной активности и разрастания **отростков**, почти полностью заполняющих **субретинальное** пространство в очагах поражения.
5. На ранней стадии **аллоксанового** диабета выявляются неодинаковой выраженности реактивные ультраструктурные изменения всех слоев сетчатки, но наиболее ранимы при данной патологии сосуды **микроциркуляторного** русла, радиальная глия и ассоциативные нейроны внутреннего ядерного слоя.
6. Изменения **гематоретинального** барьера характеризуются деструкцией его компонентов, что приводит к развитию процессов неоваскулогенеза, играющих ведущую роль в тканевых механизмах поражения сетчатки в поздний период после светового и сочетанного с диабетом воздействий.

СПИСОК РАБОТ **ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Закономерности структурных изменений сетчатки при радиационных и комбинированных воздействиях. // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии. - Томск, 1999. — С. 25-37. Соавт. Логвинов С.В., Буймова Н.П., Потапов А.В., Малиновская И.С., Кривошеина **О.И.**, Кайрова Н.И.
2. Поражение сетчатки глаза при воздействии света на фоне **аллоксанового** диабета. // Вестник **РГМУ** - 2001 - **№2(17)** - С. 125. Соавт. Потапов А.В.
3. Изменение **пигментозпителиоцитов** и **нейросенсорных** клеток сетчатки при воздействии высокоинтенсивного света на фоне аллоксанового диабета. // Качество — стратегия XXI века. Материалы VI международной **научно-практической** конференции. - Томск, 2001. - С. 99-101. Соавт. Логвинов С.В., Рыжов С.В.
4. Динамика развития фотоповреждения при **аллоксановом** диабете. // Материалы XXXV юбилейной **мужвузовской** научной конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины. - Тюмень, 2001 - С. 62. Соавт. Потапов А.В.
5. Фотоповреждение сетчатки при аллоксановом диабете. // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Материалы **VII-ой** итоговой открытой **научно-практической** конференции молодых ученых и студентов. - Киров, **2001** – С. 193-194.
6. Клеточные элементы сетчатки при воздействии высокоинтенсивного света на фоне аллоксанового диабета. // «Современные аспекты биологии и медицины». Материалы городской **научно-практической** конференции. - Томск, 2002. - С. 72. Соавт. Логвинов С.В.
7. Изменения сетчатки глаза на ранней стадии аллоксанового диабета. // «Актуальные проблемы эволюционной и **популяционной** физиологии человека». Материалы **I-ой** Всероссийской научной конференции с участием зарубежных специалистов. - Тюмень, **2001**. - С. **105**. Соавт. Логвинов **С.В.**, Рыжов С.В., Потапов А.В.
8. Морфологические изменения нейросенсорных клеток сетчатки глаза при воздействии света на фоне аллоксанового диабета. // Материалы конференции, посвященной **100-летию** СНО **КазГМУ**. - Казань, **2001**. - С. 68.
9. Характер и динамика развития фотодегенерации нейросенсорных клеток сетчатки на фоне аллоксанового диабета. // Бюллетень сибирской медицины, **2002**.- №2. Соавт. Логвинов С.В., Потапов А.В. (принято в печать)
10. **Изменения** синапсов внутреннего плексиморфного слоя сетчатки глаза при высокоинтенсивном световом воздействии на фоне аллоксанового диабета. // Материалы конференции, посвященной 150-летию со дня рождения А.С. Догеля. - Томск, 2002. - С.47. Соавт. Потапов А.В., Дробатулина Д.А., Логвинов С.В.

11. Морфологические изменения сетчатки при длительном воздействии света высокой интенсивности. // Материалы конференции, посвященной 150-летию со дня рождения А.С. Догеля. - Томск, 2002. - С.58. Соавт. Потапов А.В., **Дробатулина Д.А.**, Логвинов С.В., Мустафина Л.Р.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. A. Drobaturina', written in a cursive style.

Лицензия ЛР № 020597 от 22.08.97.  
Тираж 125. Заказ 120.  
Томский государственный университет  
систем управления и радиоэлектроники  
пр. Ленина, 40