

БІОХІМІЧНІ АЛГОРИТМИ РОЗВИТКУ ВТОРИННОЇ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ

І. М. Безкоровайна

ВДНЗ України Українська медична стоматологічна академія

УДК 617.7-007.681-089.

Резюме

В статті представлені результати дослідження вазопроліферативних факторів VEGF – PEDF та ендотеліальних факторів ET-1 та NO у хворих з різними стадіями вторинної неоваскулярної глаукоми, теорія патогенезу неоваскулярного процесу на основі цих досліджень та алгоритми біохімічних змін стану системного кровотоку відповідно до різних стадій захворювання.

Ключові слова: неоваскулярна глаукома, вазопроліферативні фактори VEGF, PEDF, ендотеліальні фактори ET-1 та NO.

В статье представлены результаты исследования вазопролиферативных факторов VEGF – PEDF и эндотелиальных факторов ЭТ-1 и NO у больных с различными стадиями вторичной неоваскулярной глаукомы, теория патогенеза неоваскулярного процесса на основании этих исследований и алгоритмы биохимических изменений состояния системного кровообращения соответственно различным стадиям заболевания.

Ключевые слова: неоваскулярная глаукома, вазопролиферативные факторы VEGF, PEDF, эндотелиальные факторы ЭТ-1 та NO.

The article presents the results of the study vazoproliferativnyh factors VEGF - PEDF and endothelial factors ET-1 and NO in patients with different stages of secondary neovascular glaucoma, the theory of the pathogenesis of neovascular process on the basis of these studies and algorithms for biochemical modifications of the systemic circulation, respectively, at different stages of the disease.

Keywords: neovascular glaucoma, vazoproliferativnye factors VEGF, PEDF, endothelial factors ET-1 and NO.

Вторинна неоваскулярна глаукома є найбільш тяжкою формою глаукомного процесу. Хоча вона була описана більше 100 років назад, механізми її розвитку до теперішнього часу залишаються не повністю вивченими, а методи лікування - недостатньо ефективними [2]. При своєму протіканні неоваскулярна глаукома проходить чотири стадії розвитку [5]: прерубеотична стадія, преглаукоми, відкритокутової глаукоми і

закритокутової глаукоми. Кожна з них має, як описані в літературі особливості клініко-морфологічного перебігу, так і особливості патогенезу, котрі до сьогодні детально не вивчені і потребують подальшого дослідження [3].

Дана робота виконується в рамках НДР ХНМУ 0108U005258 “Особливості змін переднього відрізка ока у хворих на цукровий діабет”.

Мета дослідження – виявити особливості постадійних змін біохімічного стану системного кровообігу хворих з вторинною неоваскулярною глаукомою та на їх основі розробити алгоритми патогенезу неоваскулярного процесу.

Матеріал та методи дослідження. Визначення біохімічних показників розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми проводилось в сироватці крові 65 хворих з різними стадіями вторинної неоваскулярної глаукоми, в порівнянні з показниками 5 добровольців. Вивчалися концентрації вазопроліферативних факторів VEGF і PEDF та ендотеліальних факторів ET і NO.

Визначення біохімічних показників вазопроліферативних факторів (VEGF, PEDF) і ендотеліна (ET-1) в плазмі крові проводилось імуноферментним методом в радіологічній лабораторії на базі інституту терапії АМН України ім. Л.Т. Малої при допомозі стандартних наборів реактивів: Endotelin-1 ELISA system (CODE RPN 228) виробництва фірми «Amersham farmacia biotech» (Англія) та Human VEGF ELISA Kit, BioSource International Inc., USA і ChemiKine Pigment Epitelium-Derived Factor Sandwich ELISA Kit, Cytmicon International Inc., USA . Враховуючи, що рівні PEDF у всіх випадках контролю виявилися нижчими чутливості тест-системи, що підтверджується і даними літератури [4], в подальшому дослідженні ми визначали рівень загального PEDF (після обробки проб мочевиною перед проведенням ІФА). Рівень нітрита (NO) в плазмі (цитратної) крові визначали спектрофотометрично, методом Гресса-Ілосвая [Ванханен В.Д., Суханова Г.А., 1983].

Результати досліджень. Інтенсивність процесів ангиогенезу (підвищення VEGF від початкової стадії НВГ до розвинених із зниженням

рівня PEDF в пізніх стадіях) при вторинній неоваскулярній глаукомі у відповідь на підвищення вазоспастичного ендотеліального фактора ET-1 та початкове компенсаторне підвищення, а далі обвал синтеза вазорозслаблюючого фактора NO – підтверджена раніше експериментально, повторилась і в клініці.

Так, проведені нами клінічні дослідження виявили алгоритми біохімічного розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми, а саме прогресивне наростання загально-судинної гіпоксії, яке визначається по зростанню рівня ET-1 по стадіям ($10,02 \pm 0,38$ пмоль/л - $12,56 \pm 0,36$ пмоль/л - $14,01 \pm 0,41$ - $16,07 \pm 0,51$ пмоль/л, при порівнянні з контролем - $8,35 \pm 0,51$ пкмоль/л ($p < 0,05$)), зі спробою включення компенсаторного впливу NO за рахунок його підвищення ($20,03 \pm 1,01$ мкмоль/л, при порівнянні з контролем - $16,77 \pm 0,09$ мкмоль/л ($p < 0,05$)), з подальшим виснаженням захисної його реакції та падінням показника ($21,05 \pm 1,3$ мкмоль/л ($p > 0,05$)) в стадію преглаукоми, $14,00 \pm 0,71$ мкмоль/л в відкритокутову стадію і $11,02 \pm 1,21$ мкмоль/л в закритокутову стадію ($p < 0,05$)), що стимулює прогресивний ріст рівня VEGF (контроль - $67,8 \pm 5,4$ пг/мл, прерубеотична стадія - $80,9 \pm 4,5$ пг/мл, стадія преглаукоми - $97,8 \pm 5,3$ пг/мл, відкритокутова стадія - $105,6 \pm 11,2$ пг/мл, закритокутова стадія - $111,3 \pm 11,4$ пг/мл ($p < 0,05$)), з компенсаторним підвищенням рівня PEDF ($8,03 \pm 0,45$ мкг/мл в прерубеотичну стадію, при порівнянні з контролем $5,07 \pm 0,71$ мкг/мл), яке переходить в різке падіння рівня цього фактора захисту ($4,74 \pm 0,34$ мкг/мл в стадію преглаукоми, $2,86 \pm 0,82$ мкг/мл в відкритокутову стадію та $1,31 \pm 0,63$ мкг/мл в закритокутову стадію ($p < 0,05$)).

Таким чином, різні етіологічні фактори, сприяючі розвитку цукрового діабету, тромботичних ускладнень, внутрішньосудинних змін..., приводять до порушення функціонування нейроендокринної і імунної систем організму, що супроводжується виділенням різних біологічно активних речовин, які активують синтез NO через активацію NOS. Очевидно, що виявлена нами

підвищена продукція NO на ранніх етапах розвитку ішемії є компенсаторним механізмом для забезпечення кровообігу та високого рівня метаболізму тканин, що відчують на собі недостачу кисню та поживних речовин. Позитивна дія NO при ішемії сітківки пояснюється не лише прямою дилатацією, але й можливою ретроградною блокадою NMDA-рецепторів та зменшенням ефекту глутаматової нейротоксичності. Однак, разом з активацією синтезу NO в клітинах відбувається і активація вільно-радикальних процесів, що супроводжується збільшенням генерації вільних радикалів. Цьому сприяє і зниження активності антиоксидантних ферментів, раніше досліджене і описане різними авторами при судинних захворюваннях [1]. В умовах підвищеної генерації вільних радикалів O_2^- , NO швидко генерує з ними з утворенням високотоксичного радикала пероксинітриа ($ONOO^-$). Все це призводить до оксидативного стресу та пошкодження цілого ряду клітинних структур, що супроводжується загибеллю та апоптозом клітин. Подальша недостача NO призводить до виснаження його внутрішньоклітинних запасів та у відсутності його позитивного впливу на регуляцію NO-залежних процесів поряд з чим відбувається збільшення продукції вазоконстрикторних факторів, в тому числі ендотеліну. Це веде до порушення тонуса судин, зниження кровотоку, погіршення мікроциркуляції, підвищення агрегації і адгезії тромбоцитів, підвищення внутрішньосудинної коагуляції, зниження фібрінолітичної активності крові, збільшення міграції і проліферації гладком'язових клітин. В результаті – мікротромбоутворення і облітерація судин та ішемія сітківки. Наявність неперфузованих ішемічних тканин служить тригерним механізмом стимуляції синтезу вазопроліферативних факторів (VEGF), що в свою чергу веде до запуску та прогресування проліферації та неоваскуляризації. Ці процеси розвиваються у вигляді порочного кола, так як всі механізми взаємозалежні. Дані зміни були представлені нами у вигляді схеми алгоритмів біохімічного розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми.

Пошкоджуючі фактори

зниження парціального тиску кисню, порушення утилізації глюкози, недоокислені продукти гліколізу, активація глутаматових рецепторів, вплив вазоактивних медіаторів та ін.

Активація NOS

Прерубеотична стадія НВГ:

підвищення синтезу NO (в середньому на 19 %)	активація вільно-радикальних процесів
компенсаторний механізм	утворення (ONOO-)
	оксидативний стрес
	загибель та апоптоз клітин
підвищення синтезу ET (в середньому на 20%)	
ішемія сітківки	
синтез анти-вазопроліферативних факторів (PEDF) ($8,03 \pm 0,45$ мкг/мл)	синтез вазопроліферативних факторів (VEGF) ($80,9 \pm 4,5$ пг/мл)

Стадія преглаукоми НВГ:

зниження синтезу PEDF (в середньому на 7 %)	підвищення синтезу VEGF (в середньому на 44%)
зростання синтезу ET (в середньому на 50%)	
зниження синтезу NO (в середньому на 7% від попередньої стадії)	

Відкритокутова стадія:

виснаження запасів NO (в середньому на 25%)

зниження рівня PEDF (в середньому на 44%)	зростання синтезу VEGF (в середньому на 56%)
---	--

Закритокутова стадія:

виснаження всіх метаболічних процесів – збій ендотеліального захисту і судинних реакцій

зниження синтезу NO (в середньому на 25%)	зростання синтезу ET (в середньому на 80%)
зниження синтезу PEDF (в середньому на 74%)	уповільнення синтезу VEGF

Висновки. На основі узагальнення даних літератури та результатів власних досліджень, ми прийшли до висновку, що взаємозв'язок систем ендотеліальних факторів ET-1 – NO та вазопроліферативних факторів VEGF – PEDF відіграє дуже важливу роль в патогенезі такого грізного захворювання очей як неоваскулярна глаукома. Особливо важливою є ключова роль нейротрансмітерів NO та ET-1 в ініціації розвитку ішемії, що провокує виділення ангіогенних факторів та неоваскуляризацію ока.

Медикаментозний та хірургічний вплив на вказані етапи біохімічних змін різних стадій вторинної неоваскулярної глаукоми дасть можливість зупинити запуск програми неоваскуляризації та подальший її розвиток.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Архипова М.М. Патогенетические принципы терапии ишемии сетчатки при некоторой патологии глазного дна на основе изучения роли оксида азота/ М.М. Архипова, А.Ф. Ванин //Вестн.офтальмол.-2001.-№1.-т.117.-С.51-53.
2. Батманов Ю.Е. Лечение неоваскуляризации глаза/ Ю.Е. Батманов, В.Ю. Евграфов //Физиология и патология внутриглазного давления:Респ.сб.научн.тр.Второго Моск.гос.мед.ин-та им. И.Пирогова. Под ред. А.П.Нестерова.-М.- 1987.-С.69.
3. Бездетко П.А. К вопросу о профилактике посттромботической неоваскулярной глаукомы/ П.А. Бездетко, В.С. Дроздовская, А.И. Радаман // Офтальмол. журн.-1992.-№3.-С.156-159.
4. Левкина О.А. Трансклеральная диодная лазеркоагуляция сетчатки как первый этап хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией: Автореф. дис. на соиск. науч.степ.канд.мед.наук/ О.А. Левкина. - М.- 2009.- 24 с.
5. Shields M.B. Glaucoma in diabetic patients/ M.B. Shields // Ocular problems in diabetes mellitus. Blackwell Scientific Publ. – Boston, 1992. – P. 307–319.

