

ЭНДОТЕЛИН И ОКСИД АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖИВОТНЫХ

ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

И.Н. Безкоровайная, Л.Т. Кашинцева

г. Одесса, г. Полтава

Первичная открытоугольная глаукома рассматривается как результат воздействия ряда общих и местных патогенетических факторов [1]. Из местных факторов наиболее важными признаны патологически высокие внутриглазное давление и дефицит кровоснабжения глаза.

Благодаря открытию новых молекулярных основ функции эндотелия сосудов, значительно расширились представления о механизмах нарушения функционального состояния сосудистой системы [2]. Эндотелий сосудов способен продуцировать и освобождать в кровяное русло биологически активные вещества, участвующие в ауторегуляции сосудистой системы - эндотелин и оксид азота. Эндотелин является мощным вазоконстрикторным пептидом. Оксид азота играет роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме, а также является мощным эндогенным вазодилататором, предотвращает чрезмерную вазоконстрикцию [3]. Дисфункция эндотелия играет ведущую роль в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, которые являются факторами риска развития первичной глаукомы, соответственно сосудистый фактор играет значительную роль в развитии глаукомного процесса. А согласно нашей концепции, первичная открытоугольная глаукома – это частное (локальное) проявление системной сосудистой патологии [4]. Поэтому понятно, что вопросы функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла организма при глаукоме и возможной роли его дисфункции в инициации развития глаукомы представляют особый интерес.

Целью настоящего исследования явилось определение значимости патогенетических факторов развития первичной открытоугольной глаукомы на основе изучения роли нейротрансмиттеров эндотелина и оксида азота в развитии заболевания.

Материал и методы: функциональное состояние эндотелия сосудов изучали на модели адреналин-индуцированной глаукомы на кроликах [5]. Под наблюдением было 20 кроликов в возрасте двух - трех лет. Контролем служили 7 кроликов того же возраста. До постановки модели и в динамике ее развития измеряли внутриглазное давление, исследовали гидродинамику глаза и кровенаполнение его сосудов. Одновременно определяли содержание в плазме крови тех же кроликов биологически активных субстанций – ЭТ-1 и NO. Эндотелин определяли иммуноферментным методом, уровень оксида азота – электрофотометрическим методом [6].

Результаты и их обсуждение. В процессе моделирования адреналин-индуцированной глаукомы и к моменту окончания введения адреналина в срок 3 месяца, у кроликов наблюдалось достоверное повышение внутриглазного давления на 29 % ($p < 0,001$), которое продолжало повышаться при увеличении продукции и оттока камерной влаги на фоне увеличения кровенаполнения сосудов, без экзогенного введения адреналина. По прекращении инъекций адреналина, в срок 9 месяцев уже заметно снизился коэффициент легкости оттока и кровенаполнения сосудов глаза, снизилась и продукция влаги. Через 15 месяцев внутриглазное давление повысилось более чем вдвое. Резко снизился отток камерной влаги и кровоснабжение глаза. То есть, налицо уже развитие дистрофических и функциональных нарушений дренажной системы и кровенаполнения сосудов глаза. Статистическая обработка показала, что на каждом этапе сравнения, на протяжении 15 месяцев наблюдения офтальмотонус у экспериментальных животных достоверно отличался от контроля и к 15 месяцам превышал его на 58% ($p < 0,001$).

В период введения стрессового фактора (адреналина) в плазме крови резко увеличивается содержание эндотелина при неизменном уровне оксида азота, то есть нарушается баланс соотношения вазоконстриктора. Этот дисбаланс приобретает устойчивость и сохраняется после прекращения стрессиндуцирующего фактора (адреналин). После завершения введения адреналина, уровень эндотелина был в 3,5% раза выше чем в контроле ($p < 0,001$). Через 9 месяцев эксперимента (спустя полгода после окончания введения адреналина) содержание эндотелина снизилось, однако оставалось достоверно повышенным по сравнению с контролем. Через 15 месяцев эксперимента (через год после окончания введения адреналина) содержание эндотелина в плазме крови экспериментальных животных было выше, чем в контроле на 70 % ($p < 0,001$). Проведенный анализ выявил положительную корреляционную зависимость между уровнем внутриглазного давления и содержанием эндотелина в плазме крови при адреналин-индуцированной глаукоме у кроликов ($r = 0,67$, $p = 0,05$), что свидетельствует в пользу патогенетической роли выявленных изменений.

Достоверные изменения оксида азота отмечены через 9 месяцев эксперимента. К этому сроку его уровень снизился на 39 % ($p < 0,05$), по сравнению с контролем. На следующем этапе наблюдения (15 мес.) этот показатель был несколько выше, однако тенденция к снижению все же сохранялась. Дисбаланс системы эндотелин-оксид азота при изменениях, которые наблюдались нами в глазах животных (внутриглазное давление, гидродинамика, кровоснабжение), свидетельствует о том, что наблюдаемое расстройство регуляции внутриглазного давления и гидродинамики глаза, а также его кровоснабжение при экспериментальной глаукоме возникает на фоне дисфункции эндотелия на уровне всего организма. Об этом свидетельствуют стойкое повышенное содержание в плазме крови вазоконстриктора (эндотелин-1) и снижение содержания оксида азота.

Таким образом, в эксперименте на модели заболевания нами установлено, что в развитии глаукомного процесса, значительную роль играет дисфункция эндотелия. Более того, стойкое повышение содержания эндотелина в плазме крови с нарушением баланса ЭТ-1 - NO играет иницирующую роль в возникновении нарушений гомеостаза регуляторных и трофических механизмов в структурах переднего отдела глаза. Тем самым дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла как бы закладывает фундамент для развития глаукомного процесса. Дисбаланс системы эндотелин-оксид азота при изменениях, которые наблюдались нами в глазах животных (внутриглазное давление, гидродинамика, кровоснабжение), свидетельствуют о том, что наблюдаемое расстройство регуляции внутриглазного давления и гидродинамики глаза, а также его кровоснабжение при экспериментальной глаукоме возникает на фоне дисфункции эндотелия на уровне всего организма. Об этом свидетельствуют стойкое повышенное содержание в плазме крови вазоконстриктора (эндотелин-1) и снижение содержания оксида азота.

Полученные нами данные позволяют считать, что глаукома может быть отнесена к болезням дисрегуляции и дальнейшее изучение патогенеза этого заболевания именно с таких позиций перспективно для научно-прикладных исследований по его медикаментозному лечению на самых разных стадиях развития.

Выводы. Дисфункция сосудистого эндотелия всего организма, ведущая к дисбалансу ЭТ-1 – NO играет патогенетическую роль в развитии глаукомного процесса, запуская механизм нарушений гидродинамики, кровообращения в глазу и вызывая повышение внутриглазного давления. Стойкое повышение содержания эндотелина в плазме крови играет иницирующую роль в возникновении нарушений гомеостаза регуляторных и трофических механизмов в структурах переднего отдела глаза. Дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла является фундаментом для развития глаукомного процесса.

Полученные нами данные позволяют также полагать, что глаукома может быть отнесена к болезням дисрегуляции и дальнейшее изучение патогенеза этого заболевания именно с таких позиций перспективно для научно–прикладных исследований и разработки медикаментозного лечения на самых ранних стадиях развития.

Литература.

1. Flammer J. Orgul S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog. Retin Eye Res.* – 1988; - 17: – 267-289.
2. Кашинцева Л.Т. Открытоугольная глаукома и общие сосудистые заболевания . *Офтальмол. журн.* 1978. -№ 5: 109-112.
3. Haefliger I.O. Flammer J. Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma. 1998: – 263.
4. Кашинцева Л.Т. Глаукома у больных сахарным диабетом (вопросы патогенеза, клиника, лечение). Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. – О., 1971; с. 31.
5. Липовецкая Е.М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адреналина. *Офтальмол. журн.* 1966; 3: 293 – 303.
6. Ванханен В.Д., Суханова Г.А. Техника санитарно-гигиенических исследований. - К.: Вища школа, 1983.

**Эндотелин и оксид азота в плазме крови животных при
экспериментальной глаукоме**

Безкоровайна И.Н., Кашинцева Л.Т.

Исследование уровня эндотелина и оксида азота в плазме крови были проведены на 20 кроликах с адреналин-индуцированной глаукомой. Найден дисбаланс эндотелиальных транмиттеров ЭТ-NO у животных с экспериментальной глаукомой направлен на чрезмерную констрикцию сосудов. Показана корреляционная связь между уровнем внутриглазного давления и концентрацией эндотелина в крови животных. Подтверждена значительная роль сосудистого фактора в развитии глаукомного процесса.

Ключевые слова. Экспериментальная глаукома, эндотелин, оксид азота, плазма крови.

**Ендотелін та оксид азоту в плазмі крові тварин при експериментальній
глаукомі**

Безкоровайна І.М., Кашинцева Л.Т.

Дослідження рівня ендотеліну та оксиду азоту у плазмі крові були проведені на 20 кролях з адреналін-індукованою глаукомою. Виявлено дисбаланс ендотеліальних транмітерів ЕТ - NO у тварин з експериментальною глаукомою спрямований на надмірну констрикцію судин. Показано кореляційний зв'язок між рівнем внутрішньоочного тиску та концентрацією ендотеліну в крові тварин. Підтверджено значну роль судинного фактора в розвитку глаукомного процесу.

Ключові слова: Експериментальна глаукома, ендотелін, оксид азоту, плазма крові.

**Endothelin and nitric oxide plasma of animals in the experimental
glaucoma**

Bezkorovayna I.M., Kashinceva L.T.

The investigations of endothelin and nitric oxide in blood plasma of animals (rabbits) with adrenalin-induced glaucoma showed the following. The level of endothelin vasoconstrictor was significantly higher than in healthy animal against the

background of elevated IOP, while the level of nitric oxide was reliably decreased in model development. There was revealed positive correlation dependence between IOP level and ET content in plasma of animals with glaucoma. The data of ET - NO system disbalance confirmed the important role of vascular factor in the development of glaucoma, defined more precisely some links of its pathogenesis and showed a possibility of the detailed study of the glaucomatous pathogenesis using this model.

Key words: experimental glaucoma, endothelin, nitric oxide, plasma of animals.