

## **КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГИДРОДИНАМИКИ ГЛАЗА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ**

И.Н. Безкоровайная, Л.Т.Кашинцева

*Полтава, Одесса, Украина*

**Ключевые слова:** экспериментальная глаукома, эндотелин, оксид азота.

Первичная открытоугольная глаукома является полипатогенетическим заболеванием с рядом местных и общих факторов развития заболевания. К общим факторам, в последнее десятилетие в мировой литературе относят сосудистый фактор. Его роль может быть совокупной с патологически высоким внутриглазным давлением, или превалирующей. Благодаря открытию новых молекулярных основ функции эндотелия сосудов, значительно расширились подходы к механизму развития нарушений функционального состояния сосудистой системы при первичной открытоугольной глаукоме (I.O.Haefliger, J.Flammer, 1998.). Одним из таких подходов является доказательство участия ряда клеточных трансммиттеров в патогенезе глаукомы. Так, эндотелий сосудов способен продуцировать и выделять в кровь биологически активные вещества, участвующие в ауторегуляции сосудистой системы. Роль системы эндотелин-оксид азота (ЭТ-NO) в развитии глаукомы уже показывалась в наших более ранних работах (Кашинцева Л.Т. и соавт., 2003.). Настоящее исследование направлено на расширение представлений об участии регуляторных мессенжеров в патогенезе такого полипатогенетического заболевания, каким является глаукома.

Понятно, что по данным клинических исследований ответить на этот вопрос не представляется возможным. Необходимы экспериментальные исследования на модели заболевания.

*Целью исследования* явилось изучение регуляторных мессенжеров при моделировании глаукомы и связь этих изменений с гидродинамикой глаза, а именно изучение содержания медиаторов эндотелина и оксида

азота в плазме крови животных с моделируемой адреналин-индуцируемой глаукомой на различных этапах ее развития.

*Материал и методы.* Исследования проведены на 20 кроликах, которым моделировали адреналин-индуцируемую глаукому (Липовецкая Е.М., 1966.). Глаукому вызывали внутривенным введением адреналина гидрохлорида на протяжении трех месяцев. До воспроизведения модели и в динамике ее развития исследовали уровень ВГД (по Маклакову), функциональное состояние дренажной системы (электронная тонография). Проводили биохимические исследования, определяя содержание ЭТ-1 и NO в плазме крови подопытных животных до введения адреналина и в динамике развития адреналин-индуцированной глаукомы. Определение ЭТ-1 проводили иммуноферментным методом при помощи набора реактивов Endotelin-1 Elisa system (Англия). Уровень нитрита определяли по концентрации стабильного метаболита нитрита, спектрофотометрически Трисса-Илосвая с сульфаниловой кислотой 1-нафтиламином.

*Результаты исследования.* В настоящем сообщении представлены результаты наших исследований функционального состояния эндотелия сосудов на модели адреналин-индуцированной глаукомы на кроликах. В процессе моделирования адреналин-индуцированной глаукомы, к моменту окончания введения адреналина (3 мес.) у животных наблюдалось достоверное повышение ВГД на 29% в сравнении с исходным ( $p < 0,001$ ). ВГД продолжало повышаться и далее уже без экзогенного введения адреналина. 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% ( $p < 0,001$ ). Развитие модели характеризовалось также ухудшением гидродинамики глаза.

Динамика уровня ЭТ-1 в плазме периферической крови животных характеризовалась повышением в 3,5 раза, по сравнению с контролем ( $4,5 \pm 0,32$ ) при  $p < 0,001$ , по завершении введения адреналина (3 мес.) при

неизменном уровне NO, с дальнейшим снижением эндотелина до  $6,0 \pm 0,23$  ( $p < 0,01$ ) и падении оксида азота почти в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Через 15 мес. эксперимента содержание эндотелина в плазме крови осталось выше, чем в контроле ( $7,67 \pm 0,76$   $p < 0,01$ ) при более низком, чем в контроле уровне оксида азота.

Сопоставление данных тонометрии и исследования эндотелина выявило положительную корреляционную зависимость между уровнем внутриглазного давления и содержанием эндотелина в плазме крови при адреналин-индуцированной глаукоме у кроликов ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,05$ ).

Анализ содержания в плазме крови оксида азота в динамике моделирования глаукомы у кроликов показал снижение уровня системы регуляторных мессенжеров цГМФ/NO при экспериментальной глаукоме. Так содержание NO было снижено на 39%, уровень цГМФ - на 23% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, анализ фактического материала показал, что содержание вазоконстриктора эндотелина существенно повышается в первые месяцы моделирования адреналин-индуцированной глаукомы. Можно полагать, что этот значительный подъем уровня эндотелина в крови животных в определенной мере связан с непосредственным введением адреналина в кровь, поскольку известно, что адреналин вызывает активацию синтеза эндотелина. На более поздних этапах наблюдения, по прекращении введения адреналина, уровень эндотелина снижается, однако остается достаточно высоким. Через 15 месяцев содержание этого трансммиттера на 70% превышает контрольное значение. Положительная корреляция между уровнем эндотелина в крови животных с экспериментальной глаукомой и уровнем их офтальмотонуса дополнительно свидетельствует в пользу патогенетической роли выявленных изменений.

Эти данные свидетельствуют в пользу высказываемого в литературе предположения о том, что изучаемые трансммиттеры играют существенную

роль в патогенезе глаукомного процесса, в частности, в регуляции глазной гидродинамики (Flammer J. Orgul S.).

Повышение концентрации ЭТ, которое определяет напряженность сократительных элементов в глазу, может приводить к снижению оттока внутриглазной жидкости и повышению ВГД. Оксид азота, являясь трансмиттером гладкомышечной релаксации в норме, освобождаясь в определенном количестве, активирует гуанилатциклазу и увеличивает концентрацию цГМФ, что вызывает релаксацию преимущественно трабекулярной сети и улучшает отток внутриглазной жидкости. Наблюдаемые при глаукоме нарушения глазной гидродинамики, вероятно, возникают как следствие дисбаланса клеточных регуляторных мессенжеров. Снижение уровня посредников релаксации цГМФ и NO, а также повышение констрикторных трансмиттеров, в частности ЭТ, ведет к чрезмерной констрикции гладкомышечных структур путей оттока в глазу, повышению ВГД.

*Выводы:* Таким образом, повышенное содержание эндотелина в плазме крови экспериментальных животных инициирует возникновение глаукомного процесса и способствует последующему его стойкому развитию и прогрессированию.

Полученные данные взаимодействия биорегуляторов эндотелин и оксид азота позволяют расширить возможности поиска новых средств лекарственной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Фармакологическая стимуляция такого внутриклеточного регуляторного звена, как эндотелин-оксид азота, может стать хорошим инструментом снижения внутриглазного давления при глаукоме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоус А.М., Малахов В.А. Клеточные механизмы сосудистой патологии.// Журн. АМН Украины. – 1998. – Т.4. – №4. – С.581-593.
2. Ванханен В.Д., Суханова Г.А. Техника санитарно-гигиенических исследований. – К.: Вища школа, 1983.
3. Кашинцева Л.Т., Михейцева И.Н., Безкоровайная И.Н., О.П.Копп. Содержание эндотелина и оксида азота в плазме крови животных при экспериментальной глаукоме.//Офтальм. журн. – 2003.- №4.- С.87-90.
4. Липовецкая Е.М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адреналина.// Офтальм. журн. – 1966.-№3.-С.293-303.
5. Haefliger I.O. Flammer J. Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma. – 1998. – P.263.

## Резюме

Клітинні механізми регуляції гідродинаміки ока при первинній відкритокутовій глаукомі

І.М.Безкоровайна, Л.Т.Кашинцева

*Дослідження рівня ендотеліну (ЕТ) та оксиду азоту (NO) у плазмі крові на 20 кролях з адреналін-індукованою глаукомою. Показано, що рівень вазоконстриктора ЕТ значно підвищений, тоді як рівень вазоділятатора NO знижувався на певних термінах моделювання. Виявлений таким чином дисбаланс ендотеліальних трансмітерів ЕТ-NO у тварин з експериментальною глаукомою спрямований на надмірну констрикцію судин. Дослідження показали наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнем внутрішньоочного тиску та концентрацією ендотеліну у крові тварин. Отримані результати підтверджують значну роль судинного фактора у розвитку глаукомного процесу, уточнюють окремі ланцюги його патогенезу та вказують на можливості його детального вивчення на цій моделі.*

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

I. N. Bezkorovainaya. L. T. Kashintseva,

The investigations of endothelin (ET) and nitric oxide (NO) in blood plasma of animals (rabbits) with adrenalin-induced glaucoma showed the following. The level of ET vasoconstrictor was significantly higher than in healthy animal against the background of elevated IOP, while the level of NO 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 at possibility of the detailed study of the glaucomatous pathogenesis using this model.