

УДК 617.7-007.681

# ВОПРОСЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ

**ПАСЕЧНИКОВА Н.В.**, член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор, директор института;

**МИХЕЙЦЕВА И.Н.**, д.б.н., старший научный сотрудник;

**ЕЛЬСКИЙ В.Н.**, член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», отдел патогенеза глаукомы; 65061, Украина, Одесса, Французский бульвар, 49/51.

*Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Изучить состояние системы эндотелиальных вазомоторных медиаторов (эндотелина и оксида азота), а также маркера эндотелиального повреждения — фактора Виллебранда — в динамике моделирования глаукомы у кроликов, выявить ион-кальциевую регуляцию этих медиаторов.

**МЕТОДЫ.** Исследования проведены на 60 кроликах породы шиншилла, в возрасте 2-3 лет. Глаукому кроликам моделировали путем внутривенного введения 0,18% раствора адреналина гидротартрата каждый 1, 3 и 5-й день недели. Разработанный курс моделирования составлял 40 инъекций. Однократная доза препарата рассчитывалась в зависимости от веса животного и составляла: с первой по третью инъекции — 12,5 мкг/кг веса животного, с четвертой по шестую инъекции — 20 мкг/кг и в дальнейшем — по 25 мкг/кг веса животного.

Оценку эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводили по уровню в крови эндотелина-1 (ЕТ-1), оксида азота, а также фактора Виллебранда (ФВ). ЕТ-1 определяли иммуноферментным методом. Об уровне оксида азота в периферической крови судили по содержанию его стабильного метаболита нитрит-иона  $\text{NO}_2$ , определяемого в плазме цитратной крови по реакции с реактивом Грисса. Содержание фактора Виллебранда определяли по реакции с ристомицином.

Блокатор кальциевых каналов верапамил в дозе 250 мкг животные получали совместно с индуцирующим глаукому фактором адреналином.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При моделировании глаукомы у кроликов путем введения стресс-гормона адреналина выявлен дисбаланс эндотелиальных медиаторов, являющихся маркерами дисфункции эндотелия. Система вазомоторных медиаторов — эндотелина ЕТ-1 и оксида азота  $\text{NO}$  — сдвинута в сторону усиления вазоконстрикции. Уровень ЕТ-1 был повышен на 70%,  $\text{NO}$  — снижен на 39%, индекс способности к дилатации (ИСД) снижен вдвое в отдаленные сроки моделирования глаукомы. Усиление вазоконстрикции привело к деструктивным процессам в эндотелии сосудов: содержание маркера повреждения эндотелия — фактора Виллебранда — при экспериментальной глаукоме стабильно повышено в 2,5 раза. Эндотелиальная дисфункция при экспериментальной глаукоме является  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым процессом и корригируется блокатором кальциевых каналов (БКК) верапамилем, который при 4-месячном введении уменьшал сосудосуживающую реакцию у животных с глаукомой, снижая уровень ЕТ-1 на 58% и повышая ИСД втрое.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эндотелий — один из основных органов-мишеней в формировании первичной глаукомы, а эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в ее патогенезе. Направленное воздействие на это патогенетическое звено может представлять значительный интерес в разработке терапевтического лечения глаукомной патологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, оксид азота, фактор Виллебранда, верапамил.

## Для контактов:

Михейцева Ирина Николаевна, e-mail: mda@soborka.net

## ENGLISH

## ENDOTHELIUM REGULATION PROBLEMS IN PATHOGENESIS OF PRIMARY GLAUCOMA

**PASECHNIKOVA N.V.**, Corresponding Member, Med.Sc.D., Professor, Institute Director;

**МІКНЕЙТСЕВА І.Н.**, B.Sc.D., Senior Research Associate;

**ELSKIY V.N.**, Corresponding Member, Med.Sc.D., Professor.

The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the Ukrainian National Academy of Medical Science, glaucoma pathogenesis department, 49/51 Frantsuzskiy Blvd., Odessa, Ukraine, 65061.

*Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.*

### Abstract

**PURPOSE:** To study the state of the endothelial vasomotor mediators system (endothelin and nitric oxide), as well as the marker of endothelial damage — von Willebrand factor — in the dynamics of glaucoma modeling in rabbits, to identify ion-calcium regulation of these mediators.

**METHODS:** The research was conducted on 60 rabbits, aged 2-3 years. Glaucoma model was induced by intravenous administration of 0.18% solution of adrenalin hydrotartrat each week on days 1, 3 and 5. Developed scheme included 40 injections. A single drug dose depended on the weight of the animal and amounted to the following values: 12.5 mcg/kg for the first three injections, 20 mcg/kg from the fourth to the sixth injection and 25 mcg/kg for further injections.

Endothelial dysfunction was estimated by blood serum levels of endothelin-1 (ET-1), nitric oxide and von Willebrand factor (EF). ET-1 level was determined by ELISA. The level of nitric oxide in peripheral blood was assessed by the level of its stable metabolite nitrite-ion NO<sub>2</sub> in citrate blood serum by means of The Griess Reagent System. The level of von Willebrand factor was determined by ristomycin reaction.

**RESULTS:** An imbalance of endothelial mediators, marking an endothelial dysfunction was observed in glaucoma rabbit models induced by the introduction of the stress hormone adrenaline. The system of vasomotor mediators — endothelin (ET-1) and nitric oxide (NO) — shifted towards strengthening vasoconstriction. The level of ET-1 was increased by 70%, NO — reduced by 39%, the index of the ability to dilatation (IAD) was reduced by half in long-term modelling of glaucoma.

Endothelial dysfunction in experimental glaucoma is the Ca<sup>2+</sup>-dependent process, so it was corrected with calcium channel blocker verapamil. In the course of its 4-month administration vasoconstrictor response in animals with glaucoma was reduced, the level of ET-1 declined by 58%, IAD increased threefold.

**CONCLUSION:** The endothelium is one of the main target organs in the formation of primary glaucoma, and endothelial dysfunction plays a significant role in its pathogenesis. Directed action on this pathogenesis link can be of significant interest in the development of therapeutic treatment of glaucoma.

**KEY WORDS:** glaucoma, endothelial dysfunction, endothelin, nitric oxide, von Willebrand factor, verapamil.

**П**атогенез первичной глаукомы является одновременно как одной из наиболее изучаемых, так и не решенных проблем офтальмологии. Загадки ее этиопатогенеза во многом связаны с недостаточностью знаний о пусковых механизмах, инициирующих развитие глаукомного процесса. Нарушение механизмов эндотелиальной регуляции является, по нашему мнению, одним из инициаторов (триггеров) первичной глаукомы.

Эндотелий последние годы рассматривается как один из основных органов-мишеней, участвующих в формировании многих патологических состояний. Кроме того, протекторное воздействие на эндотелий может явиться одним из наиболее перспективных направлений в разработке новых подходов лечения целого ряда заболеваний [1-3]. Одним из таких заболеваний, полагаем, может являться

глаукома. Изучение эндотелиальных факторов регуляции должно стать одним из основополагающих звеньев в решении этой проблемы.

Нормальное функционирование эндотелия и его способность вырабатывать вазоактивные вещества и поддерживать их правильный баланс обеспечивает адекватную реакцию сосудов на стрессорные влияния. Основываясь на положении о глаукоме как о частном проявлении общей сосудистой патологии [4], мы предположили, что некоторые механизмы регуляции, участвующие в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, должны быть задействованы и при развитии глаукомного процесса.

Одним из ведущих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, гипертонии и ишемической болезни сердца (ИБС),

является эндотелиальная дисфункция [5-8]. Сосудистый эндотелий является самой большой системой в организме человека и функции его чрезвычайно разнообразны, одна из основных — поддержание сосудистого тонуса за счет модуляции выработки ряда вазоактивных веществ. В физиологических условиях преобладает высвобождение вазорелаксирующих веществ. Нарушение баланса в системе вазоконстрикции и вазодилатации в сторону усиления вазоконстрикции и определяется как состояние эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Глаукома является заболеванием, ассоциированным с возрастом. При старении снижается сосудисто-двигательная функция эндотелия, особенно это характерно для микроциркуляторного русла [9]. Нарушение ауторегуляции микрососудов глаза в клинике глаукомы показано в работах J. Flammer [10, 11].

С возрастом уменьшается способность микрососудистого русла к дилатации и увеличивается спастическая реакция в ответ на введение адреналина. На модели адреналиновой глаукомы, воспроизводимой именно у кроликов немолодого возраста, было изучено состояние системы эндотелиальных вазомоторных медиаторов — эндотелина и оксида азота — в динамике моделирования, участие ионкальциевой регуляции этих медиаторов, а также маркера эндотелиального повреждения — фактора Виллебранда.

## Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 60 кроликах породы шиншилла, в возрасте 2-3 лет. Глаукому кроликам моделировали путем внутривенного введения по разработанной схеме [12] 0,18% раствора адреналина гидротартрата каждый 1, 3 и 5-й дни недели. Разработанный курс моделирования составлял 40 инъекций. Однократная доза препарата рассчитывалась в зависимости от веса животного и составляла: с первой по третью инъекции — 12,5 мкг/кг веса животного, с четвертой по шестую инъекции — 20 мкг/кг и в дальнейшем — по 25 мкг/кг веса животного.

Оценку эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводили по уровню в крови эндотелина-1 (ЕТ-1), оксида азота, а также фактора Виллебранда (ФВ). ЕТ-1 определяли иммуноферментным методом, используя коммерческие наборы реактивов Amersham (Англия). Об уровне оксида азота в периферической крови судили по содержанию его стабильного метаболита нитрит-иона  $\text{NO}_2$ . Уровень нитрита в плазме цитратной крови выявляли по реакции с реактивом Грисса. Содержание фактора Виллебранда определяли фотоколориметрическим методом по реакции с ристомицином методом Баркаган – Момот на фиксированных формалином тромбоцитах.

Методом фармакологического тестирования L-блокатора кальциевых каналов на систему эндотелин — оксид азота изучали участие ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в формировании ЭД в динамике развития экспериментального глаукомного процесса. Дигидропиридинный блокатор кальциевых каналов (БКК) верапамил в дозе 250 мкг животные получали совместно с индуцирующим глаукому фактором адреналином.

Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 9.0. При оценке различий в двух группах использовался статистический анализ с применением критерия Стьюдента. Для анализа различий в трех группах использовали одновариантный дисперсионный анализ. Парные сравнения проводили с использованием критерия множественного сравнения Ньюмана – Кейлса. Для оценки изменений показателя в динамике эксперимента был проведен дисперсионный анализ для повторных измерений. Проводился также корреляционный анализ с применением критерия корреляции r. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Результаты исследования представлены как среднее значение выборки и стандартное отклонение  $M(SD)$ .

## Результаты и обсуждение

При адреналининдуцированной глаукоме у кроликов выявлено повышение содержания в крови маркера ЭД эндотелина-1. Наблюдение в динамике показало, что максимальным уровень этого медиатора вазоконстрикции был в период моделирования глаукомы адреналином, его концентрация в 3,5 раза превышала контрольные значения. Еще через 12 мес. ЕТ-1 оставался статистически значимо повышенным на 70% ( $p < 0,01$ ).

Параллельно с повышением ЕТ-1 в крови у кроликов с моделью глаукомы отмечалось снижение уровня другого маркера ЭД — оксида азота. Статистически значимое различие концентрации стабильного метаболита оксида азота нитрит-иона с контрольными значениями на 39% ( $p < 0,05$ ) отмечено на развитой стадии модели (9 мес. эксперимента). Разница между ранней (3 мес.) и развитой (9 мес.) стадией модели для этого показателя составила 40% и также была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Поскольку при изучении действия антагонистических регуляторов в организме наиболее важно знать их баланс, а эндотелин и оксид азота являются медиаторами с антагонистическим действием, помимо оценки абсолютных значений концентрации изучаемых вазоактивных эндотелиальных медиаторов было изучено соотношение этих веществ в разные периоды наблюдения. Для определения соотношения вазоконстрикторных и вазодилаторных посылов в организме экспериментальных животных, следовательно, способности организма

к нормальному регулированию тонуса сосудов при моделировании глаукомы, был рассчитан индекс способности к дилатации (ИСД). Его определяли как отношение концентрации вазодилатора оксида азота к концентрации вазоконстриктора эндотелина. Было оценено изменение ИСД в динамике эксперимента. Данные динамики этого индекса при моделировании глаукомы у кроликов представлены на рис. 1.

В начальный период моделирования, по окончании 3-месячного введения адреналина, ИСД был снижен в 3,5 раза в сравнении с этим индексом у здоровых животных. Еще через 6 и 12 мес. ИСД оставался стабильно сниженным относительно контроля в 2 раза. Изменения этого индекса у кроликов с моделью глаукомы имели высокий уровень статистической значимости ( $p < 0,001$ ).

Значительное повышение уровня эндотелина в крови кроликов в начальный период моделирования может быть связано с непосредственным действием адреналина, который способен активировать синтез ET-1 [13]. На более поздних этапах наблюдения, когда адреналин уже не вводился, его уровень снижался, оставаясь достаточно высоким для поддержания повышенной вазоконстрикции у кроликов с моделью глаукомы. Снижение уровня оксида азота усугубляло эту ситуацию, что подтвердил анализ ИСД в динамике эксперимента. Ситуация преобладания факторов релаксации сосудов, характерная, как известно, для здорового организма и подтвержденная величиной ИСД в группе здоровых животных, сменялась при экспериментальной глаукоме состоянием сниженной способности сосудов к дилатации. Это связано как с повышением уровня вазоконстриктора эндотелина, так и со снижением уровня вазодилатора оксида азота, следовательно, с нарушением баланса этих эндотелиальных медиаторов в организме животных с моделью глаукомы. Дисбаланс этих медиаторов, в свою очередь, важен для формирования состояния эндотелиальной дисфункции при экспериментальной глаукоме у кроликов.

Помимо маркеров дисфункции эндотелия, отражающих вазомоторную функцию эндотелия сосудов — эндотелина и оксида азота, при адреналин-индуцированной глаукоме было изучено состояние маркера повреждения эндотелия — фактора Виллебранда (ФВ). Фактор Виллебранда является субстанцией, которая синтезируется и хранится в эндотелиоцитах. Поскольку высвобождение ФВ эндотелиальными клетками увеличивается при их повреждении, некоторые авторы считают этот показатель также маркером ЭД [14]. В настоящее время четко установлено повышение ФВ при многих сердечно-сосудистых расстройствах [15].

У кроликов с моделью глаукомы было изучено содержание ФВ в плазме крови, богатой тромбоцитами. Агглютинацию тромбоцитов под влиянием

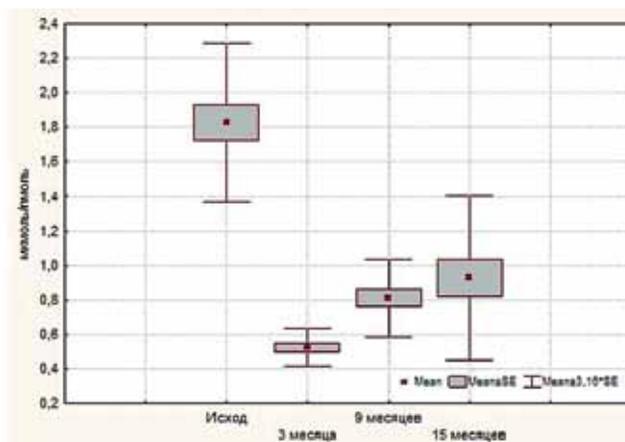


Рис. 1. Уровень ИСД у кроликов при моделировании глаукомы в динамике эксперимента

ристоцетина изучали, сравнивая ее с агглютинацией тромбоцитов в плазме здоровых кроликов. Данные исследования представлены табл. 1.

Таким образом, при моделировании глаукомы у кроликов выявлено повышение содержания еще одного маркера ЭД — фактора Виллебранда. Его уровень максимально превышал контрольные значения в 2,7 раза на развитой стадии моделирования. Это свидетельствует о значительном повреждении эндотелия при экспериментальной глаукоме, вызываемой хроническим адреналиновым стрессом.

Эндотелиальная дисфункция является кальций-детерминированным процессом. Известно, что пептид эндотелин может действовать непосредственно на кальциевые каналы, повышая уровень внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [16]. ET может вырабатываться эндотелиальными клетками в ответ на тканевую гипоксию. ET оказывает свое воздействие через потенциалзависимые кальциевые каналы. Показано, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда в эксперименте и в клинических исследованиях улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения NO.

Таблица 1

#### Содержание фактора Виллебранда (%) в крови кроликов с моделью глаукомы в динамике и у здоровых кроликов, M (SD)

Группы/сроки эксперимента	Содержание ФВ	Уровень значимости
Контроль, здоровые кролики, n=10	138 (20,6)	—
Модель АИГ, 9 мес., n=8	374 (45,8)	$p < 0,05$
Модель АИГ, 21 мес., n=7	343 (14,1)	$p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p — сравнение с контролем;  $p_1$  — сравнение между значениями в 9 и 21 мес.

В эксперименте с моделированием глаукомы был изучен эффект влияния на эндотелиальные факторы тонуса сосудов антагониста кальция верапамила и показано участие ионов  $Ca^{2+}$  в формировании эндотелиальной дисфункции при моделировании стресс-вызванной адреналиновой глаукоме у кроликов. В динамике формирования и развития модели глаукомы показано, что верапамил, блокируя вход кальция в клетки, снижал проявления ЭД, уменьшая выраженность вазоконстрикции у экспериментальных животных.

Проведенный дисперсионный анализ результатов содержания эндотелина в крови кроликов с воспроизведением модели АИГ показал наличие статистически значимых изменений этого показателя у животных двух групп, получавших и не получавших верапамил (табл. 2).

Так, через 3 мес. эксперимента (период введения препаратов) уровень ET во 2-й группе, получавшей вместе с адреналином верапамил, был на 58,1% ниже, чем в 1-й группе ( $p < 0,001$ ). На следующем сроке эксперимента (9 мес.), еще через полгода наблюдения, содержание ET во 2-й группе было статистически значимо ниже, чем в 1-й, на 24,5% ( $p < 0,01$ ). В отдаленные сроки наблюдения не отмечено существенной разницы этого показателя между группами.

В связи с тем, что распределение значений ET-1 в группах АИГ и АИГ+верапамил не носило правильного характера, был также проведен статистический анализ с использованием критерия  $\chi^2$  (Пирсона) для сравнения данного параметра в этих двух группах. Была сравнена частота встречаемости значения уровня эндотелина выше 10 пмоль/л в обеих группах. Критерий  $\chi^2$  позволяет сравнить распределение частот, т. е. количества появления события, вне зависимости от характера распределения в вариационном ряду. Анализ критерия Пирсона показал, что в группе АИГ+верапамил частота встречаемости высокого уровня ET-1 статистически значимо ниже, чем в группе АИГ без верапамила ( $\chi^2 = 4,0$ ;  $p = 0,045$ ).

Ранее нами показано, что БКК верапамил при моделировании глаукомы оказывал существенное влияние на внутриглазное давление (ВГД), препятствуя развитию нарушения регуляции динамики внутриглазной жидкости [17]. В настоящем исследовании был проведен анализ корреляционных связей между офтальмотонусом и уровнем вазоконстриктора эндотелина. Данные о величине ВГД у кроликов в этих экспериментальных группах приведены в табл. 3.

Корреляционный анализ выявил положительную корреляционную зависимость между уровнем ВГД и концентрацией ET-1 в периферической крови у животных обеих экспериментальных групп ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,005$ ). Этот факт говорит о значении изучаемого эндотелиального фактора в форми-

ровании главного фактора глаукомной патологии — повышенного офтальмотонуса. Состояние повышенного вазоспазма в организме экспериментальных животных способствует формированию высокого ВГД. Отмеченная связь, в свою очередь, говорит об участии эндотелиальной дисфункции в патогенезе первичной глаукомы.

Данные о влиянии БКК верапамила на содержание другого маркера эндотелиальной дисфункции стабильного метаболита NO в периферической крови кроликов при моделировании АИГ приведены в табл. 4. Исследования не выявили ярко выраженного эффекта верапамила на уровень метаболитов оксида азота в начальный период наблюдения. Однако через 15 мес. эксперимента у кроликов, получавших блокатор кальциевых каналов, уровень нитрит-ионов практически приблизился к исходному уровню, тогда как в не леченной верапамилом группе этот показатель был достоверно ниже контрольных значений на 21%.

Проведенный дисперсионный анализ результатов содержания стабильных метаболитов оксида азота нитрит-ионов в крови кроликов между двумя группами с воспроизведением модели АИГ, не получавших и получавших верапамил, не выявил статистически значимых различий.

При сравнении данных ИСД изучаемых экспериментальных групп показано, что блокатор кальциевых каналов вызвал статистически значимое увеличение этого индекса (табл. 5).

Через 3 мес. эксперимента, по окончании введения препаратов, ИСД под влиянием введения верапамила увеличился в 3,2 раза. Еще через полгода (9 мес. эксперимента) ИСД в группе с верапамилом в 1,5 раза превышал этот показатель в группе АИГ. В отдаленные сроки наблюдения разница между группами не была статистически значимой.

Таким образом, применение верапамила снижало преобладание вазоконстрикторного влияния при моделировании адреналиндуцированной глаукомы у кроликов. Особенно эта разница в сравнении с группой животных, не получавших верапамил, была заметна в начальный период моделирования во время введения препаратов. БКК верапамил, введенный совместно с фактором инициации модели глаукомы, оказал влияние на содержание эндотелиальных клеточных медиаторов тонуса сосудов в периферической крови экспериментальных животных, вызвав определенную стабилизацию нарушенного баланса системы ET/NO. Верапамил при этом в большей степени оказывал воздействие на уровень вазоконстриктора эндотелина.

Мы полагаем, что эндотелий является одним из важных органов-мишеней, причастных к глаукомному процессу. Выявленный дисбаланс системы медиаторов эндотелина и оксида азота при экспериментальной глаукоме свидетельствует о несомненном участии механизма формирования

Таблица 2

Содержание эндотелина-1 в крови кроликов с моделью глаукомы без введения (1-я группа) и с введением верапамила (2-я группа), М (SD), пмоль/л

Сроки эксперимента	1-я группа	2-я группа	Уровень значимости*
Исходные значения	4,50 (1,43)	4,5 (1,43)	p=1,00
Через 3 мес.	15,80 (4,04)	6,62 (4,17)	p=0,0001
Через 9 мес.	6,00 (1,02)	4,53 (2,13)	p=0,0084
Через 15 мес.	7,70 (3,38)	7,38 (0,94)	p=0,69

Примечание: \* — уровень значимости по Ньюману — Кейслу.

Таблица 3

Динамика ВГД у кроликов с моделью глаукомы без введения (1-я группа) и с введением верапамила (2-я группа), М (SD), мм рт.ст.

Группы/этапы эксперимента	Исходное	3 мес.	9 мес.	15 мес.
1-я группа, n=8	13,6 (0,42)	17,7 (1,47)	20,5 (2,03)	19,8 (1,51)
2-я группа, n=9	14,3 (0,67)	14,7 (0,95)	15,9 (0,87)	15,7 (0,97)
Уровень значимости	—	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05

Примечание: p<sub>1</sub> — сравнение показателей 1-й группы с исходными; p<sub>2</sub> — сравнение показателей 2-й группы с исходными по коэффициенту Стьюдента.

Таблица 4

Динамика уровня нитрит-ионов в крови кроликов с моделью глаукомы без введения (1-я группа) и с введением верапамила (2-я группа), М (SD), мкмоль/л

Сроки эксперимента	1-я группа	2-я группа	Уровень значимости, pN-K*
Исходные значения	8,00 (2,50)	8,00 (2,50)	p=1,00
3 мес.	8,12 (1,90)	7,37 (1,82)	p=0,212462
9 мес.	4,89 (1,60)	4,53 (1,86)	p=0,521242
15 мес.	6,33 (2,56)	7,48 (3,85)	p=0,275057

Примечание: p N-K\* — по Ньюману — Кейслу.

Таблица 5

Величина ИСД в группах с моделью глаукомы без введения (1-я группа) и с введением верапамила (2-я группа) в динамике эксперимента; М (SD)

Сроки эксперимента	1-я группа	2-я группа	Уровень значимости pN-K*
Исход	1,83 (0,46)	1,96 (0,88)	p=0,54
3 мес.	0,53 (0,11)	1,69 (1,14)	p=0,000166
9 мес.	0,81 (0,22)	1,24 (0,78)	p=0,023239
15 мес.	0,93 (0,47)	1,02 (0,55)	p=0,56

Примечание: p N-K\* — по Ньюману-Кейслу.

эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболевания. Наиболее частым проявлением ЭД, в частности это показано для гипертонии, является нарушение механизма NO-зависимой вазодилатации и, как следствие, реакции вазоконстрикторных субстанций, таких как эндотелин-1. Антагонисты кальция (АК) ослабляют сосудосуживающие реакции на эти субстанции. Л.Т. Малая с соавт. [5] показали снижение уровня ET антагонистами кальция при сердечно-сосудистых заболеваниях. При анализе динамики уровней вазоконстрикторов и вазодилататоров под влиянием АК они выявили, что последние в большей степени подавляли уровень вазоконстрикторов. В нашем исследовании АК верапамил также оказывал большее воздействие на вазоконстриктор ET, снижая его уровень при глаукоме. Способность АК блокировать спазм, вызванный эндотелином, может быть обусловлена не только  $Ca^{2+}$ -зависимым механизмом этого спазма. Имеется и такое мнение, что эндотелиальная дисфункция связана не столько с повреждением рецепторов или сигнальных путей, сколько с повреждением NO-системы свободными радикалами при активации ПОЛ. В этой ситуации АК могут проявить свойства антиоксидантов и этим путем также защитить эндотелиальные клетки. Имеются данные о том, что эндотелиальные клетки могут регулировать сосудистую релаксацию при применении дигидропиридиновых АК путем высвобождения оксида азота и повышенной экспрессии NO-синтазы [18].

Сформированная при экспериментальной глаукоме ЭД с преобладанием состояния констрикции ведет к деструктивным процессам в эндотелии. О повреждении эндотелия у животных со стресс-вызванной глаукомой свидетельствовало увеличение содержания фактора Виллебранда. Эта субстанция, производимая эндотелиоцитами и хранящаяся там, признана маркером повреждения эндотелия.

## Заключение

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что первичная открытоугольная глаукома не является заболеванием одного органа — глаза. Хотя глаукома и характеризуется клинической картиной в изолированном органе, тем не менее она имеет происхождение и взаимосвязь с патофизиологическими и патохимическими изменениями в целом организме. По словам F. Lagrange, высказанным еще в 1922 г., «глаукома — это больной глаз в больном организме» [19].

Среди систем-мишеней, имеющих причастность к глаукомному процессу, мы выделяем эндотелиальную систему. Дизрегуляция триггерных механизмов в организме вызывает дисбаланс ряда антагонистических медиаторов и формирование дисфункций в эндотелиальных структурах заинтересованных тканей. А именно, эндотелиальная

дисфункция определяется дисбалансом системы эндотелиальных медиаторов тонуса сосудов эндотелина/оксида азота, а также накоплением маркера эндотелиального повреждения фактора Виллебранда. Эндотелий может рассматриваться также как мишень терапевтического воздействия при глаукоме. Стратегия протекции эндотелия может быть направлена на нормализацию баланса эндотелиальных медиаторов сосудистого тонуса, торможение синтеза фактора вазоконстрикции эндотелина, торможение усиленного входа в клетку ионов кальция. Эти эффекты были нами получены при воздействии кальциевого антагониста верапамила у животных с экспериментальной глаукомой.

## Литература/References

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал* 2001; 3:1-10. [Buvalev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *International Medical Journal* 2001; 3:1-10. (In Russ.)].
2. Ребров А.П., Кароли Н.А., Юдакова Ю.П. Дисфункция эндотелия сосудов у больных хроническими obstructive легкими. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2004; 4:19-23. [Rebrov A.P., Karoli N.A., Yudakova Yu.P. Dysfunction of endothelium in patients with chronic obstructive lung disease. *J Problems of Tuberculosis and Lung Diseases* 2004; 4:19-23. (In Russ.)].
3. Смагина Л.В., Аметова А.С., Демидова Т.Ю. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 5:81-87. [Smagina L.V., Ametova A.S., Demidova T.Yu. Endothelium as a therapeutic target of antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus type 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004; 5:81-87. (In Russ.)].
4. Кашинцева Л.Т. Открытоугольная глаукома как локальное проявление общих сосудистых изменений. Труды VI Всесоюзного съезда офтальмологов. М., 1985; 37-38. [Kashintceva L.T. Open-angle glaucoma as a local manifestation of common vascular changes. *Proceedings of VI Ophthalmology Congress. Moscow, 1985; 37-38. (In Russ.)].*
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: 2000; 432. [Malaya L.T., Korzh A.N., Balkovskaya L.B. Endothelial'naya disfunktsiya pri patologii serdechno-sosudistoi sistemy [Endothelial dysfunction in cardiovascular pathology] – Khar'kov, 2000. 432 p. (In Russ.)].
6. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. *Кровообіг та гемостаз* 2003; 2: 4-15. [Korkushko O.V., Lishnevskaya V.U. Endothelial dysfunction. *Circulation and Haemostasis* 2003; 2: 4-15. (In Russ.)].
7. Абрагамович О.О., Файник А.Ф., Нечай О.В. и др. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця. *Український кардіологічний журнал* 2007; 4:81-87. [Abragamovich O.O., Faynik A.F., Nechay O.V. et al. Mechanisms of endothelium dysfunction development and its role in the pathogenesis of ischemic heart disease. *Ukrainian Cardiology Journal* 2007; 4:81-87 (In Ukr.)].
8. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111(3): 310-314.

9. Коркушко О.В., Лишнеvская В.Ю., Дужак Г.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов. *Кровообіг та гемостаз* 2007; 4:5–11. [Korkushko O.V., Lishnevskaya B.U., Dujak G.V. Age specifics of the functional state of microvascular endothelium. *Circulation and Haemostasis* 2007; 4:5–11 (In Russ.)].
10. Flammer J., Mozaffarieh J.M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Canadian J Ophthalmol* 2008; 43(3):317–321.
11. Flammer J. The role of ocular blood flow in the pathogenesis of glaucomatous damage. *US Ophthalmic Review* 2011; 14(2):84–87.
12. Михайцева И.Н. Патент України на корисну модель №61478. 2011; Бюл. № 14. Спосіб моделювання адреналін-індукованої глаукоми у кролів. [Mikheytsava I.N. Patent of Ukraine № 61478. 2011; Bull. № 14. A method of adrenaline-induced glaucoma modelling in rabbits (In Ukr.)].
13. Marasciulo F.L., Montagnani M., Potenza M.A. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Current Medical Chemistry* 2006; 13(14):1655–1665.
14. Blann A.D. Von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease. *J Rheumatol* 1993; 20(9):1469–1471.
15. Jansson J.H., Nilsson T.K., Jonsson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991; 66(6):351–355.
16. Thomas P.C., Simonson M.S., Dunn W.J. Endothelin: receptors and transmembrane signals. *News Physiology Sci* 1992; 7:207–211.
17. Mikheytsava I., Lipovetskaya E., Kopp O., Moraffarieh M., Flammer J., Meyer P. Adrenalin-induced chronic ocular hypertension in adult rabbits. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde* 2009; 226(4):332–336.
18. Grossman E., Messerli F.H. Calcium antagonists. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2004; 47(1):34–57.
19. Pashe M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51(3):179–212.

Поступила 28.06.2014

**А** НАУКА ПРЕВРАЩАЕТ СОВЕРШЕНСТВО ПРИРОДЫ  
В ПРОИЗВЕДЕНИЕ ИСКУССТВА

г. Москва, ул. Расковой 11А  
Тел.: (495) 780 7691  
amo@stormoff.com, www.stormoff.com

**Stormoff**<sup>®</sup>  
group of companies

**Abbott**  
A Promise for Life