

# Нарушение баланса макро- и микроэлементов в склере глаз с различными формами глаукомы

**Арутюнян Л.Л.**, д.м.н., профессор, главный врач<sup>1</sup>, профессор кафедры офтальмологии<sup>2</sup>;  
**Иомдина Е.Н.**, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции<sup>3</sup>;  
**Морозова Ю.С.**, аспирант кафедры офтальмологии<sup>2</sup>;  
**Анисимова С.Ю.**, д.м.н., профессор, генеральный директор<sup>1</sup>;  
**Анисимов С.И.**, д.м.н., профессор, научный директор<sup>1</sup>, профессор кафедры глазных болезней<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>ООО «Глазной центр "Восток-Прозрение"», 123007, Российская Федерация, Москва, ул. Полины Осипенко, 10-1;

<sup>2</sup>ФБГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19;

<sup>4</sup>ФБГОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.

**Финансирование:** авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Для цитирования:** Арутюнян Л.Л., Иомдина Е.Н., Морозова Ю.С., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И.

Нарушение баланса макро- и микроэлементов в склере глаз с различными формами глаукомы.

Национальный журнал глаукома. 2022; 21(2):11-18.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Провести сравнительное изучение макро- и микро-элементного баланса в биоптатах склеры пациентов с различными клиническими формами глаукомы.

**МЕТОДЫ.** Содержание макро- и микроэлементов определяли в биоптатах склеры 16 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), 13 пациентов с глаукомой нормального давления (ГНД) и 15 пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой (ПЭГ). Средний возраст пациентов составил  $79,5 \pm 2,5$  года. В качестве контроля использованы фрагменты склеры 14 кадаверных глаз без глаукомы в анамнезе. Концентрацию макроэлементов — К, Mg, Са, Fe — оценивали с помощью атомной эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Для определения уровня микроэлементов — Zn, Cu, Al, Mn — использовали масс-спектрометрию с индуктивно-связанной плазмой.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Статистически значимый сдвиг баланса Cu/Zn по сравнению с контролем обнаружен при всех формах глаукомы: ГНД ( $p=0,008$ ), ПЭГ ( $p=0,006$ ), ПОУГ ( $p=0,03$ ), при этом между ГНД и ПОУГ различий по этому показателю не выявлено ( $p=0,609$ ), а с ПЭГ различие достоверно ( $p=0,0001$ ). Соотношение Cu/Fe в образцах склеры глаукомных глаз также значимо отличалось от контроля как при ГНД ( $p=0,009$ ) и ПЭГ ( $p=0,006$ ), так и при ПОУГ ( $p=0,006$ ). Данный показатель у пациентов с ПОУГ существенно отличался от соответствующего

показателя группы с ГНД ( $p=0,0001$ ) и ПЭГ ( $p=0,016$ ). Сдвиг баланса Mn/Cu по сравнению с контролем выявлен только в склере пациентов с ГНД ( $p=0,0064$ ), соответствующие различия с контролем при ПЭГ ( $p=0,157$ ) и ПОУГ ( $p=0,773$ ) отсутствовали, но выявлено достоверное различие между группой ГНД и ПОУГ ( $p=0,0001$ ). Баланс Mn/Fe в сравнении с группой контроля оказался нарушенным при всех формах глаукомы: ГНД ( $p=0,0066$ ), ПЭГ ( $p=0,00034$ ), ПОУГ ( $p=0,0027$ ). При этом у пациентов с ГНД и ПЭГ баланс Mn/Fe значимо отличался от этого показателя при ПОУГ ( $p=0,078$ ;  $p=0,0485$ ). Наиболее выраженным дисбалансом Mg/Ca по сравнению с контролем характеризовалась склера пациентов с ПЭГ ( $p=0,01$ ) и ПОУГ ( $p=0,0254$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При всех исследованных формах глаукомы в склере выявлены нарушения в соотношении Cu/Zn, Cu/Fe, Mn/Cu, Mn/Fe и Mg/Ca различной степени выраженности по сравнению со склерой глаз без глаукомы. Установлены также различия указанных соотношений при ГНД, ПОУГ и ПЭГ, которые могут обуславливать особенности в патогенезе и клиническом течении данных форм глаукомного поражения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная открытоугольная глаукома; глаукома нормального давления; псевдоэкссфолиативная глаукома, биомеханика корнеосклеральной оболочки глаза; соотношение микроэлементов.

## Для контактов:

**Арутюнян Лусине Левоновна**, e-mail: [luslev@yandex.ru](mailto:luslev@yandex.ru)

Статья поступила: 31.03.2022

Принята в печать: 14.04.2022

Article received: 31.03.2022

Accepted for printing: 14.04.2022

## ORIGINAL ARTICLE

# Imbalance of macro- and microelements in the scleral shell of the eye in various forms of glaucoma

**ARUTYUNYAN L.L.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician<sup>1</sup>,  
Professor at the Academic Department of Ophthalmology<sup>2</sup>;

**IOMDINA E.N.**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher at the Refraction Pathology Department<sup>3</sup>;

**MOROZOVA YU.S.**, postgraduate student at the Academic Department of Ophthalmology<sup>2</sup>;

**ANISIMOVA S.YU.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Director<sup>1</sup>;

**ANISIMOV S.I.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Director<sup>1</sup>,  
Professor at the Academic Department of Ophthalmology<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Eye center "East Sight Recovery" LLC, 10 bld. 1 Poliny Osipenko St., Moscow, Russian Federation, 123557;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barricadnaya St., Moscow, Russian Federation, 125993;

<sup>3</sup>Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russian Federation, 105062;

<sup>4</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya St., Moscow, Russian Federation, 127473.

**Funding:** the authors received no specific funding for this work.

**Conflicts of Interest:** none declared.

**For citations:** Arutyunyan L.L., Iomdina E.N., Morozova Yu.S., Anisimova S.Yu., Anisimov S.I.

Imbalance of macro- and microelements in the scleral shell of the eye in various forms of glaucoma.

*Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2022; 21(2):11-18.

## Abstract

**PURPOSE.** To conduct a comparative study of the balance of macro- and microelements in scleral biopsy samples taken from patients with various clinical forms of glaucoma.

**METHODS.** The content of macro- and microelements was analyzed in scleral biopsy samples of 16 patients with primary open-angle glaucoma (POAG), 13 patients with normal tension glaucoma (NTG) and 15 patients with pseudoexfoliative glaucoma (PEG). The mean age of the patients was  $79.5 \pm 2.5$  years. For control, fragments of the sclera of 14 cadaveric eyes without a history of glaucoma were used. Concentration of macroelements — K, Mg, Ca, Fe — was determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, the level of microelements — Zn, Cu, Al, Mn — by inductively coupled plasma mass spectrometry.

**RESULTS.** A statistically significant shift in the balance of Cu/Zn compared with controls was found in all forms of glaucoma: NTG ( $p=0.008$ ), PEG ( $p=0.006$ ), POAG ( $p=0.03$ ); while no differences between NTG and POAG in this indicator were detected ( $p=0.609$ ), with PEG the difference was significant ( $p=0.0001$ ). The Cu/Fe ratio in the scleral samples of glaucomatous eyes also significantly differed from controls in both NTG ( $p=0.009$ ) and PEG ( $p=0.006$ ), as well as in POAG ( $p=0.006$ ). This parameter in patients with POAG significantly differed from the corresponding parameter in the groups with NTG ( $p=0.0001$ ) and PEG ( $p=0.016$ ).

A shift in the balance of Mn/Cu compared with controls was detected only in the sclera of patients with NTG ( $p=0.0064$ ), there were no corresponding differences with controls in PEG ( $p=0.157$ ) and POAG ( $p=0.773$ ), but a significant difference was found between NTG and POAG groups ( $p=0.0001$ ). The balance of Mn/Fe in comparison with the control group was disturbed in all forms of glaucoma: NTG ( $p=0.0066$ ), PEG ( $p=0.00034$ ), POAG ( $p=0.0027$ ). At the same time, in patients with NTG and PEG, the balance of Mn/Fe differed significantly from this indicator in POAG ( $p=0.078$  and  $p=0.0485$ , respectively). The most pronounced imbalance of Mg/Ca compared with controls was found in the sclera of patients with PEG ( $p=0.01$ ) and POAG ( $p=0.0254$ ).

**CONCLUSION.** In all studied forms of glaucoma, disturbances in the ratios of Cu/Zn, Cu/Fe, Mn/Cu, Mn/Fe and Mg/Ca of varying severity in the sclera were revealed in comparison with the sclera of eyes without glaucoma. Differences in the indicated ratios between NTG, POAG and PEG have also been established, which may define the features in the pathogenesis and clinical course of these forms of glaucomatous lesions.

**KEYWORDS:** primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, biomechanics of the corneoscleral membrane of the eye, ratios of trace element.

**М**икроэлементы — большая группа химических веществ, содержание которых в организме не превышает 10-9-10-12 моль/мл, однако, их роль в жизнедеятельности клеток и поддержании постоянства внутренней среды организма чрезвычайно важна, поскольку они находятся в простетических группах многих ферментов [1, 2], являются кофакторами синтеза нейротрансмиттеров, участвуют в механизме антиоксидантной защиты [3, 4].

Известно, что микроэлементы — медь (Cu), цинк (Zn), марганец (Mn), — а также макроэлементы — железо (Fe), калий (K), магний (Mg), кальций (Ca) — постоянно присутствуют практически во всех структурах здорового глаза: в сетчатке, сосудистой оболочке, хрусталике, стекловидном теле, роговице и склере. Отмечается возрастная динамика их концентрации [1]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что нарушение гомеостаза макро- и микроэлементов тканей и сред глаза может быть одним из патогенетических факторов развития глаукомного поражения [5–8].

Вовлеченность определенных микроэлементов в развитие глаукомного поражения обусловлена их потенциальным участием в ключевых звеньях патологического процесса, в частности, в метаболизме нейрональных и соединительнотканых структур глаза. Так, Ca участвует в высвобождении нейромедиаторов и в регуляции пластичности, а Zn и Mg модулируют синаптическую активность [9]. Изменение гомеостаза ионов Ca делает нейроны более уязвимыми к окислительному стрессу [15], в то же время Mg может выполнять протекторную роль для ганглиозных клеток сетчатки при окислительном повреждении за счет комбинированного воздействия на потенциалзависимые кальциевые каналы, синтез глутатиона, перекисное окисление липидов и поддержание регуляции многих метаболических ферментативных реакций [14]. Поэтому сдвиг баланса Ca/Mg может привести к нарушению нормальной физиологии сетчатки и зрительного нерва.

Известно, что Zn в больших концентрациях содержится в пигментном эпителии сетчатки. В литературе описано, что дефицит этого микроэлемента может приводить к нарушению темновой адаптации и развитию возрастной макулярной дегенерации. При этом в небольшом количестве Zn снижает ишемию сетчатки, а в высоких концентрациях может приводить к ее развитию [10]. Помимо Zn, в фоторецепторах и пигментном эпителии содержатся высокие концентрации Cu. Дефицит Cu приводит к снижению активности антиоксидантных металлопротеиназ, что ведет к оксидативному повреждению тканей глаза [11]. В контексте глаукомного поражения Cu и Zn играют важную роль, так как регулируют активность Cu-зависимого фермента лизилоксидазы, участвующего в формировании

поперечных сшивок коллагеновых структур [2, 12]. Избыточная активность лизилоксидазы может способствовать повышению кроссликинга коллагена, что приводит к ремоделированию соединительной ткани у пациентов с глаукомой [13]. В связи с этим есть основания полагать, что дисбаланс Zn/Cu может привести к нарушению биомеханических свойств соединительной ткани склеры, что, в свою очередь, может стать причиной повышения внутриглазного давления.

В настоящее время в комплексном лечении глаукомы нередко применяются препараты, содержащие микроэлементы. Действительно, анализ российских и зарубежных исследований показал, что системный уровень макро- и микроэлементов и их содержание в тканях глаза (преимущественно во влаге передней камеры) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и псевдоэкссфолиативном синдроме (ПЭС) отличаются от нормы, но полученные данные зачастую противоречат друг другу [19–23]. Очевидно, для корректного подбора концентраций с учетом дозозависимости и первостепенного значения адекватного соотношения определенных микроэлементов, необходимо целенаправленное изучение микроэлементного баланса в тканях и средах глаз при различных формах глаукомного поражения.

Цель — провести сравнительное изучение макро- и микроэлементного баланса в биоптатах склеры пациентов с различными клиническими формами глаукомы.

## Материалы и методы

Проведен элементный анализ биоптатов склеры пациентов с различными формами глаукомы в развитой стадии. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в *таблице 1*. Пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 — 16 пациентов с ПОУГ; группа 2 — 13 пациентов с глаукомой нормального давления (ГНД); группа 3 — 15 пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой (ПЭГ). В качестве контроля использовали образцы склеры 14 кадаверных глаз без подтвержденного диагноза глаукомы в анамнезе. Учитывая возрастные изменения структуры склеры, для исследования отобрали пациентов с разницей в возрасте не более 5 лет.

У всех пациентов тщательно собирали анамнез для исключения тяжелой соматической патологии. В исследование не включали пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися нарушением всасывания питательных веществ; пациентов с заболеваниями щитовидной железы, с сахарным диабетом и хронической болезнью почек, а также пациентов с сопутствующей глазной патологией (аметропией средней и высокой

степени, возрастной макулярной дегенерацией, зрелой катарактой). Из исследования также исключили пациентов, принимающих микроэлементные и нутритивные комплексы.

Все пациенты были обследованы с применением комплекса стандартных офтальмологических методов.

Состояние полей зрения оценивали на автоматическом, проекционном компьютерном периметре AP-3000 (Tomey, Япония). Использовали стандартную пороговую программу 30-2, рекомендуемую для диагностики и мониторинга глаукомы. Анализировали три основных показателя, отражающих данные периметрии: MS (mean sensitivity) — средняя внутригрупповая светочувствительность и сумма пороговых значений светочувствительности сетчатки в каждом квадранте (децибел [дБ]), MD (mean deviation) — среднее отклонение дефекта в анализируемой группе от возрастной нормы; PSD или sLV (corrected loss variance) — скорректированная внутригрупповая вариабельность снижения светочувствительности (отражает выраженность очаговых изменений). Значение sLV приравнивается к значению среднеквадратичного отклонения PSD (pattern standart deviation).

Пациентам проводилась оптическая когерентная томография — сканирование диска зрительно-го нерва (Optopol Revo 60 OCT, Optopol technology, Poland) в режимах DISK+MACULA 3D. Анализировали толщину нервных волокон в нижнем, верхнем, назальном и темпоральном секторах соответственно правилу ISNT [18].

Во время планового хирургического лечения глаукомы (непроникающей глубокой склерэктомии) на базе Глазного центра «Восток-Прозрение» у пациентов проводился забор биоптатов склеры одним хирургом, проф. С.Ю. Анисимовой.

В стерильных условиях фрагменты склеры тщательно промывали от форменных элементов крови в стерильной дистиллированной воде во избежание искажения результатов и попадания элементов из внешней среды, далее высушивали при 95°C в сухожаровом шкафу (ШС-80-01 СПУ, Россия) в течение 1 часа и взвешивали на высокоточных весах (ВЛ-120М, ООО «НПП Госметр», Россия). Затем образцы растворяли в 3 мл 69% раствора азотной кислоты с добавлением 0,5 мл дистиллированной воды. В полученном растворе определяли концентрацию макроэлементов K, Mg, Ca, Fe с помощью атомной эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (Agilent ICP-AES 720 ES, Agilent Technologies, США), а микроэлементов — Zn, Cu, Al, Mn — с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (Bruker ICP-MS 820, Bruker Corporation, США). Такой выбор приборов был обусловлен разной чувствительностью к концентрации исследуемых макро- и микроэлементов.

Статистический анализ проводился с использованием Statistica версия 12.0 EN (Statsoft Russia). Полученные данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение, а уровень статистической значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал повышение (различной степени выраженности) содержания в образцах склеры таких элементов, как Zn, Fe, Mg, Al, Ca, K при всех формах глаукомы в сравнении с группой контроля (табл. 2).

В склеральной ткани пациентов с ГНД обнаружено наиболее высокое содержание Zn ( $p = 0,0001$ ) в сравнении с группой контроля и группой с ПОУГ ( $p = 0,0002$ ).

В то же время у пациентов с ПОУГ не обнаружено статистически значимой разницы в уровне Zn по сравнению с контролем ( $p = 0,07$ ), но различие с группой ПЭГ оказалось достоверным ( $p = 0,0002$ ).

В образцах склеры пациентов с ГНД ( $p = 0,021$ ), ПОУГ ( $p = 0,00423$ ) и ПЭГ ( $p = 0,000025$ ) выявлено достоверно низкое содержание Cu. Различия в содержании Cu у пациентов с ГНД и ПОУГ не выявлено ( $p = 0,47$ ), при этом уровень Cu при ПЭГ был статистически значимо ниже, чем при ПОУГ ( $p = 0,034$ ) и ГНД ( $p = 0,013$ ).

Установленные изменения уровня данных микроэлементов вызвали сдвиги (различной степени выраженности) их физиологического баланса при изученных формах глаукомного поражения.

Анализ соотношения Cu/Zn (табл. 3) при всех формах глаукомы выявил статистически значимую разницу с группой контроля. Наибольшее различие выявлено у пациентов с ГНД ( $p = 0,008$ ), несколько меньшее с ПЭГ ( $p = 0,006$ ) и ПОУГ ( $p = 0,03$ ). Сравнение этого соотношения между группами показало статистически значимую разницу между ПЭГ и ПОУГ ( $p = 0,0001$ ), при этом между ГНД и ПОУГ статистически значимой разницы не выявлено ( $p = 0,609$ ).

В склеральной ткани пациентов с ГНД обнаружено наиболее высокое содержание Fe в сравнении с группой контроля ( $p = 0,0003$ ) и с группой ПОУГ ( $p = 0,0001$ ). Статистически значимой разницы между ПОУГ и ПЭГ по содержанию Fe в склере не обнаружено ( $p = 0,69$ ).

Анализ соотношения Cu/Fe у пациентов с ГНД, ПЭГ и ПОУГ выявил статистически значимую разницу с контролем (соответственно,  $p = 0,0086$ ;  $p = 0,00631$ ;  $p = 0,00639$ ). При этом различие между группами пациентов с ГНД и ПОУГ, ПЭГ и ПОУГ также оказалось статистически значимым (соответственно,  $p = 0,0001$  и  $p = 0,016$ ).

Обнаружены разнонаправленные изменения в уровне Mn при различных формах глаукомы в сравнении с группой контроля: достоверно низкое



Таблица 1. Возраст и пол пациентов с глаукомой и группы контроля.

Table 1. Age and sex data of glaucoma patients and controls.

Показатель Parameter	Группа / Group			
	ПОУГ / POAG n = 16	ГНД / NTG n = 13	ПЭГ / PEG n = 15	Контроль / Control n = 14
Возраст, лет / Age, years M±SD	80,1±1,7	78,6±2,4	80,0±1,9	62,5±5,9
Женщины / Female	6 (38%)	7 (59%)	9 (55%)	7 (50%)
Мужчины / Male	10 (62%)	5 (41%)	6 (45%)	7 (50%)

Таблица 2. Содержание макро- и микроэлементов (мкг/г) в образцах склеры пациентов с ПОУГ, ГНД, ПЭГ и в группе контроля.

Table 2. Content of macro- and microelements (μg/g) in the scleral samples of patients with NTG, POAG, PEG and controls.

Элемент Element	ГНД / NTG n=13	ПОУГ / POAG n=16	ПЭГ / PEG n=15	Контроль / Control n=14
Zn	202±36***	118±25	153±32**	100±32
Cu	32±10*	28±7,5*	23±3,8**	52±21
Fe	3451±621***	967±389*	956±129*	324±147
Mn	26,8±2,7**	8,9±1,5*	10±2,6*	16,4±5,4
K	240±39*	235±22,3*	213±26**	189±61
Mg	712±171*	969±123*	657±50*	442±102
Al	954±146*	980±151*	665±140**	492±122
Ca	5049±692*	6515±1923*	7192±832*	3806±2189

\* — различие с группой контроля достоверно,  $p < 0,05$ .\*\* — различие с группой ПОУГ достоверно,  $p < 0,05$ .\* — significant difference with control group,  $p < 0.05$ .\*\* — significant difference with POAG group,  $p < 0.05$ .

содержание Mn у пациентов с ПОУГ ( $p = 0,00003$ ) и ПЭГ ( $p = 0,0012$ ) и повышенное содержание у пациентов с ГНД ( $p = 0,000003$ ) (табл. 2). Оценка соотношения Mn/Cu выявила статистически значимое отличие этого показателя от контроля у пациентов с ГНД ( $p = 0,0064$ ) и ПОУГ ( $p = 0,0001$ ). При этом различия с контролем по показателю Mn/Cu у пациентов с ПЭГ ( $p = 0,157$ ) и ПОУГ ( $p = 0,773$ ) не выявлены (табл. 3).

Достоверная разница с группой контроля по соотношению Mn/Fe выявлена при всех формах глаукомы (ГНД  $p = 0,00582$ , ПЭГ  $p = 0,00034$ , ПОУГ  $p = 0,0027$ ). При этом пациенты с ПОУГ значительно отличались по данному показателю от пациентов с ПЭГ ( $p = 0,0485$ ), а достоверное различие с группой ГНД не зафиксировано ( $p = 0,078$ ).

Обнаружены высокие концентрации Mg в склере при ГНД ( $p = 0,00014$ ) и ПОУГ ( $p = 0,00002$ ), а у пациентов с ПОУГ и ПЭГ в наибольшей степени отмечено накопление Ca (соответственно,  $p = 0,0005$ ;  $p = 0,00022$ ) (табл. 2). Различий в содержании в склере Mg у пациентов с ГНД и ПОУГ не выявлено ( $p = 1,0$ ), при этом уровень Ca при ПОУГ ( $p = 0,02$ ) и ПЭГ ( $p = 0,00001$ ) был статистически значимо выше, чем при ГНД. В связи с однонаправленными, но не одинаковыми по величине изменениями уровня Mg и Ca их соотношение в склере пациентов с ПЭГ ( $p = 0,01$ ) и ПОУГ ( $p = 0,0254$ ) оказалось достоверно нарушенным, причем в несколько большей степени при ПЭГ (различие между этими группами статистически значимо,  $p = 0,00585$ ). При ГНД баланс Mg/Ca значимо не отличался от контроля ( $p = 0,532$ ).

Таблица 3. Соотношение макро- и микроэлементов (мкг/г) в образцах склеры пациентов с ПОУГ, ГНД, ПЭГ и в группе контроля.

Table 3. Ratio of macro- and trace elements ( $\mu\text{g/g}$ ) in the scleral samples of patients with NTG, POAG, PEG and control group.

Соотношение Ratio	ГНД / NTG (n=13)	ПОУГ / POAG (n=16)	ПЭГ / PEXG (n=15)	Контроль / Control (n=14)
Cu/Zn	0,16 $\pm$ 0,04*	0,24 $\pm$ 0,05*	0,15 $\pm$ 0,02***	0,41 $\pm$ 0,02
Cu/Fe	0,009 $\pm$ 0,004***	0,03 $\pm$ 0,01*	0,02 $\pm$ 0,005***	0,13 $\pm$ 0,09
Mg/Ca	0,14 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,02*	0,09 $\pm$ 0,01*	0,14 $\pm$ 0,06
Mn/Cu	0,91 $\pm$ 0,29***	0,32 $\pm$ 0,07	0,45 $\pm$ 0,12	0,42 $\pm$ 0,32
Mn/Fe	0,008 $\pm$ 0,001***	0,01 $\pm$ 0,003*	0,01 $\pm$ 0,003***	0,05 $\pm$ 0,04

\* — различие с группой контроля достоверно,  $p < 0,05$ .

\*\* — различие с группой ПОУГ достоверно,  $p < 0,05$ .

\* — significant difference with control group,  $p < 0.05$ .

\*\* — significant difference with POAG group,  $p < 0.05$ .

Исследования последних лет показали, что одним из возможных патогенетических факторов развития глаукомного поражения может быть нарушение гомеостаза макро- и микроэлементного состава тканей и сред глаза [24].

В нашей работе мы получили увеличение содержания Zn в ткани склеры при глаукоме с наибольшими концентрациями у пациентов с ГНД и снижением концентрации Cu, наиболее выраженное при ПЭГ. Zn входит в состав ферментов матриксных металлопротеиназ, которые участвуют в ремоделировании соединительной ткани. Cu, как и Zn, входит в состав большого количества ферментов, поддерживает восстановление свободных радикалов с помощью Cu-зависимого фермента супероксиддисмутазы и регулирует активность Cu-зависимого фермента лизилоксидазы, участвующего в формировании поперечных сшивок коллагеновых структур [12]. Известно, что оба металла характеризуются амбивалентной дозозависимой природой, а контролируемое соотношение между ними имеет решающее значение для поддержания определенных физиологических процессов. Изменение концентрации одного из этих микроэлементов может приводить как к уменьшению, так и к увеличению концентрации другого [25]. Этим обосновывается необходимость определять не только абсолютные значения данных элементов, но и оценивать их соотношение. Исходя из результатов нашего исследования, наибольший дисбаланс Cu/Zn выявлен у пациентов с ГНД и ПЭГ. Похожий результат был получен и другими исследователями в отношении ПЭГ [26]. В исследовании [27] также отмечено снижение в ВГЖ пациентов с ПОУГ содержания Cu и увеличение Fe и Ca. Показано, что концентрации Fe влияют на метаболизм Cu. Так, например, внутриклеточное содержание Cu снижается при увеличении концентрации Fe [28]. В нашем исследовании выявлен

дисбаланс соотношения Cu/Fe в сторону увеличения уровня Fe. Выявленное повышение концентрации Fe в склеральной ткани глаз с глаукомой (преимущественно при ГНД) при снижении Cu может вызывать значительный окислительный стресс, активацию перекисного окисления липидов, повреждение ДНК, увеличивая риск развития глаукомного поражения. Увеличение концентрации Fe во внутриглазной жидкости описано и другими авторами [22].

Помимо Fe, на метаболизм Cu может оказывать влияние Mn, содержание которого находится в обратной зависимости от концентрации Fe [20]. Mn является кофактором многих ферментов, включая супероксиддисмутазу, он ингибирует гибель нервных волокон. Mn-зависимый фермент супероксиддисмутазы катализирует реакцию дисмутации супероксид-анион-радикала в пероксид водорода и кислород. Адекватные концентрации Mn оказывают значительное влияние на активность антиоксидантных ферментов и, таким образом, повышают защиту от окислительного стресса. Однако в больших концентрациях Mn оказывает токсическое действие [29, 30]. Нами были обнаружены наиболее высокие концентрации и изменение соотношения Mn/Cu в группе с ГНД и более низкие концентрации Mn при ПОУГ и ПЭГ. Мы получили также достоверные отличия от группы контроля соотношения Mn/Fe при всех формах глаукомы. Несмотря на более высокий уровень Mn у пациентов в ГНД, анализ соотношений Mn/Cu, Mn/Fe, Cu/Fe указывает на относительный дефицит Mn и свидетельствует о более выраженном нарушении метаболизма этого микроэлемента в склеральной ткани пациентов с ГНД.

Нами выявлено повышение как Ca, так и Mg в склере пациентов с глаукомой, что, на первый взгляд, противоречит результатам исследования, показавшего снижение концентрации Mg в слезной

жидкости [31]. Учитывая антагонизм между Са и Mg, мы проанализировали баланс Са/Mg в склере и обнаружили, что при глаукоме этот показатель ниже нормы, но существенно не различается в группах с разными формами глаукомы. Это позволяет предположить, что Mg компенсаторно повышается в ответ на увеличение содержания Са, но этого увеличения недостаточно для восстановления нормального Са/Mg баланса, что свидетельствует об относительном дефиците этого элемента. Максимальные концентрации Са отмечены у пациентов с ПЭГ, что, возможно, связано с более выраженным дефицитом Mg у пациентов с этой клинической формой глаукомы.

## Заключение

При всех исследованных формах глаукомы в склере выявлены нарушения в соотношении Cu/Zn, Cu/Fe, Mn/Cu, Mn/Fe и Mg/Ca различной степени выраженности по сравнению со склерой глаз без глаукомы. Установлены также различия указанных соотношений при ГНД, ПОУГ и ПЭГ, которые могут обуславливать особенности в патогенезе и клиническом течении данных форм глаукомного поражения.

## Литература

1. Шлопак Т.В. Микроэлементы в офтальмологии. М: Медицина 1969; 224.
2. Реброва Г.А., Бержицкая В.В., Василевский В.К., Тимофеева М.В., Хо Со Сан. Некоторые факторы старения коллагена in vivo и in vitro. *Биомедицинская химия* 2003; 49(2):128-137.
3. Sourkes T.L. Influence of specific nutrients on catecholamine synthesis and metabolism. *Pharmacol Rev* 1972; 24(2): 349-359.
4. Paoletti, P.; Vergnano, A.M.; Barbour, B.; Casado, M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neuroscience* 2009; 158(1):126-136. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.061>
5. Kravchik M.V., Novikov I.A., Petrov S.Yu., Avetisov S.E. Bioinorganic chemistry of open-angle glaucoma: A review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2020; 62:126652. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126652>
6. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Арутюнян Л.Л., Арефьева М.В. Микроэлементный дисбаланс в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 5(1):104-108.
7. Kaminska A., Romano G. L., Rejdak R. et al. Influence of trace elements on neurodegenerative diseases of the eye — the glaucoma model. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9):4323. <https://doi.org/10.3390/ijms22094323>
8. Арутюнян Л.Л., Иомдина Е.Н., Морозова Ю.С. Особенности структурно-биомеханических свойств и микроэлементного состава корнеосклеральной оболочки глаза при глаукоме нормального давления. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(3):113-119. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-113-119>
9. Corona C., Pensalfini A., Frazzini V., Sensi S.L. New therapeutic targets in Alzheimer's disease: Brain deregulation of calcium and zinc. *Cell Death Dis* 2011, 2(6):e176. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.57>
10. Ugarte M., Osborne N.N. Zinc in the retina. *Prog Neurobiol* 2001; 64(3): 219-249. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00057-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00057-5)
11. Nicolas M.G., Fujiki K., Murayama K., Suzuki M.T. et al. Studies on the mechanism of early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys. II. Suppression of metallothionein synthesis in the retina in oxidative stress. *Exp Eye Res* 1996; 62(4):399-408. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0045>
12. Fratzl P. Collagen. Structure and Mechanics. Potsdam: Springer 2008.

При ГНД в склере отмечаются наиболее высокие уровни Zn и Fe, относительный дефицит Mn, наиболее выраженный дисбаланс Mn/Cu, Mn/Fe, Cu/Fe, что свидетельствует о значительной роли оксидативного стресса в развитии данной формы глаукомы.

При ПОУГ накапливается Са, выявлен дисбаланс Mg/Ca, Cu/Zn, относительный дефицит Mg и более выражен дефицит Cu, чем при ГНД. Эти нарушения могут вызвать более значительное, чем при ГНД, ремоделирование склеральной ткани и изменение ее биомеханических свойств. Дисбаланс макро- и микроэлементов при ПЭГ позволяет предположить, что в патогенезе этой формы глаукомы оксидативный стресс играет большую роль, чем при ПОУГ.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И.

Сбор и обработка материала: Анисимова С.Ю., Морозова Ю.С.

Статистическая обработка: Арутюнян Л.Л., Морозова Ю.С.

Написание статьи: Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Морозова Ю.С.

Редактирование: Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Анисимова С.Ю.

## References

1. Shlopak T.V. Mikroelementy v oftal'mologii [Microelements in ophthalmology]. Moscow, Meditsina Publ., 1969. 224 p.
2. Rebrova G.A., Berzhitskaya V.V., Vasilevsky V.K., Timofeeva M.V., Ho So San. Some factors of collagen aging in vivo and in vitro. *Biomeditsinskaya khimiya* 2003; 49(2):128-137.
3. Sourkes T.L. Influence of specific nutrients on catecholamine synthesis and metabolism. *Pharmacol Rev* 1972; 24(2): 349-359.
4. Paoletti, P.; Vergnano, A.M.; Barbour, B.; Casado, M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neuroscience* 2009; 158(1):126-136. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.061>
5. Kravchik M.V., Novikov I.A., Petrov S.Yu., Avetisov S.E. Bioinorganic chemistry of open-angle glaucoma: A review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2020; 62:126652. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126652>
6. Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Arutyunyan L.L., Arefyeva M.V. Trace element imbalance in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2012; 5(1):104-108.
7. Kaminska A., Romano G. L., Rejdak R. et al. Influence of trace elements on neurodegenerative diseases of the eye — the glaucoma model. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9):4323. <https://doi.org/10.3390/ijms22094323>
8. Arutyunyan L.L., Iomdina E.N., Morozova Yu.S. Structural and biomechanical properties and trace elements composition of the corneal scleral eye shell in normal tension glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2021; 14(3):113-119. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-113-119>
9. Corona C., Pensalfini A., Frazzini V., Sensi S.L. New therapeutic targets in Alzheimer's disease: Brain deregulation of calcium and zinc. *Cell Death Dis* 2011, 2(6):e176. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.57>
10. Ugarte M., Osborne N.N. Zinc in the retina. *Prog Neurobiol* 2001; 64(3): 219-249. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00057-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00057-5)
11. Nicolas M.G., Fujiki K., Murayama K., Suzuki M.T. et al. Studies on the mechanism of early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys. II. Suppression of metallothionein synthesis in the retina in oxidative stress. *Exp Eye Res* 1996; 62(4):399-408. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0045>
12. Fratzl P. Collagen. Structure and Mechanics. Potsdam: Springer 2008.

13. Белецкая И.С., Астахов С.Ю. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы. *Офтальмологические ведомости* 2015; 8(3):28-43. <https://doi.org/10.17816/OV2015328-43>
14. Ekici F., Korkmaz S., Karaca E.E. et al. The role of magnesium in the pathogenesis and treatment of glaucoma. *Int Sch Res Notices* 2014; 2014:745439. <https://doi.org/10.1155/2014/745439>.
15. Südhof T.C. Calcium control of neurotransmitter release. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(1):a011353. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011353>.
16. Иомдина Е.Н., Петров С.Ю., и соавт. Корнеосклеральная оболочка глаза: возможности оценки биомеханических свойств в норме и при патологии. *Офтальмология* 2016; 13(2):62-68. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-2-62-68>
17. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатиева Н.Ю. Сравнительное изучение возрастных особенностей уровня поперечной связанности коллагена склеры пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2016; 9(1):19-26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-19-26>
18. Иомдина Е.Н., Игнатиева Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2011; 6:10-14.
19. Lin S.C., Singh K., Lin S.C. Association between body levels of trace metals and glaucoma prevalence. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(10):1144-50. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2438>
20. Hohberger B., Chaudhri M.A., Michalke B., et al. Levels of aqueous humor trace elements in patients with open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 45:150-155. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.003>
21. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res* 2014; 39(8):823-829. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.556299>
22. Bocca B., Forte G., Pisano A., et al. A pilot study to evaluate the levels of aqueous humor trace elements in open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 61:126560. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126560>.
23. Bruhn R.L., Stamer W.D., Herrygers L.A., Levine J.M., Noecker R.J. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humor. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(9):1155-1158. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.125997>.
24. Donma M.M., Donma O., Michalke B., Halbach S., Nischwitz V. Vitamins, minerals, and metabolic pathways in health and diseases with a special chapter on speciation. Istanbul: Istanbul University Publishing House 2012. pp. 7-12.
25. Арутюнян Л.Л., Иомдина Е.Н., Морозова Ю.С. Особенности структурно-биомеханических свойств и микроэлементного состава корнеосклеральной оболочки глаза при глаукоме нормального давления. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(3):113-119. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-113-119>
26. Yavuzer K., Akinay Y. Microstructure and chemical analysis in pseudo-exfoliation syndrome. *Curr Eye Res* 2021; 46(4):490-495. <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1812088>.
27. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Василенкова Л.В. и др. Применение магний-содержащего препарата для лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). *Фарматека* 2012; 3:91-95.
28. Arredondo M., Martínez R., Núñez M.T., Ruz M., Olivares M. Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc. *Biol Res* 2006; 39(1):95-102. <https://doi.org/10.4067/s0716-97602006000100011>
29. Mena I., Marin O., Fuenzalida S., Cotzias G.C. Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967; 17(2):128-136. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.2.128>
30. Calne D.B., Chu N.S., Huang C.C., Lu C.S., Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994; 44(9):1583-1586. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.9.1583>
31. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Филатова И.А., Арефьева М.В., Арутюнян Л.Л., Хоросева Е.В. Изучение местного микроэлементного баланса как фактора, влияющего на биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме. В книге: Биомеханика глаза. М: МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца 2009; 114-118.
13. Beletskaya I.S., Astakhov S.Y. The role of matrix metalloproteinases in glaucoma pathogenesis. *Oftalmologičeskie vedomosti* 2015; 8(3):28-43. <https://doi.org/10.17816/OV2015328-43>
14. Ekici F., Korkmaz S., Karaca E.E. et al. The role of magnesium in the pathogenesis and treatment of glaucoma. *Int Sch Res Notices* 2014; 2014:745439. <https://doi.org/10.1155/2014/745439>.
15. Südhof T.C. Calcium control of neurotransmitter release. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(1):a011353. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011353>.
16. Iomdina E.N., Petrov S.Yu. et al. The corneoscleral shell of the eye: potentials of assessing biomechanical parameters in normal and pathological conditions. *Ophthalmology in Russia* 2016; 13(2):62-68. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-2-62-68>
17. Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Ignatieva N.Yu. A Comparative study of age-related level of sclera collagen crosslinking in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2016; 9(1):19-26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-19-26>
18. Iomdina E.N., Ignatieva N.Y., Danilov N.A. et al. Biochemical, structural and biomechanical features of human scleral matrix in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 2011; 127(6):10-14.
19. Lin S.C., Singh K., Lin S.C. Association between body levels of trace metals and glaucoma prevalence. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(10):1144-50. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2438>
20. Hohberger B., Chaudhri M.A., Michalke B., et al. Levels of aqueous humor trace elements in patients with open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 45:150-155. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.003>
21. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res* 2014; 39(8):823-829. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.556299>
22. Bocca B., Forte G., Pisano A., et al. A pilot study to evaluate the levels of aqueous humor trace elements in open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 61:126560. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126560>.
23. Bruhn R.L., Stamer W.D., Herrygers L.A., Levine J.M., Noecker R.J. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humor. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(9):1155-1158. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.125997>.
24. Donma M.M., Donma O., Michalke B., Halbach S., Nischwitz V. Vitamins, minerals, and metabolic pathways in health and diseases with a special chapter on speciation. Istanbul: Istanbul University Publishing House 2012. pp. 7-12.
25. Arutyunyan L.L., Iomdina E.N., Morozova Yu.S. Structural and biomechanical properties and trace elements composition of the corneoscleral eye shell in normal tension glaucoma. *Russian ophthalmological journal* 2021; 14(3):113-119. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-113-119>
26. Yavuzer K., Akinay Y. Microstructure and chemical analysis in pseudo-exfoliation syndrome. *Curr Eye Res* 2021; 46(4):490-495. <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1812088>.
27. Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Vasilenkova L.V., et al. Use of magnesium-containing drug for the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Farmateka* 2012; 3:91-95. (In Russ.)
28. Arredondo M., Martínez R., Núñez M.T., Ruz M., Olivares M. Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc. *Biol Res* 2006; 39(1):95-102. <https://doi.org/10.4067/s0716-97602006000100011>
29. Mena I., Marin O., Fuenzalida S., Cotzias G.C. Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967; 17(2):128-136. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.2.128>
30. Calne D.B., Chu N.S., Huang C.C., Lu C.S., Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994; 44(9):1583-1586. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.9.1583>
31. Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Filatova I.A., Arefyeva M.V., Arutyunyan L.L., Khorosheva E.V. A study of trace elements balance as a factor influencing the biomechanical parameters of the corneoscleral shell of the eye in open angle glaucoma In: *Biomechanika glaza [Ocular Biomechanics]*. Moscow, Helmholtz Eye Research Institute, 2009. pp. 114-118.