

ГЛАУКОМА

УДК 617.7-007.681

© В.И. Баранов, Е.В. Маркова, 2018

В.И. Баранов, Е.В. Маркова
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ СОСУДИСТОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
 ДИСФУНКЦИИ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ
 ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЕ**
*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Курск*

Обследовано 105 пациентов (145 глаз), которые были разделены на 2 группы: с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) и с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Внутри этих групп все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от стадии патологического процесса.

Полученные результаты исследования показали, что уровень нитрит-иона (NO₂⁻) в слезной жидкости у пациентов с ПЭГ был ниже, чем у пациентов с ПОУГ и в группе контроля. Концентрации эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1) в слезной жидкости были значительно повышены у пациентов с ПЭГ в сравнении с группой контроля и группой с ПОУГ. Содержание эндотелина-1 и ТФР-β1 было минимальным на ранних стадиях ПЭГ и возросло в развитой стадии, в то время как наиболее низкий уровень NO₂⁻ был определен на более поздних стадиях болезни.

Таким образом, выявлено изменение уровня эндотелина-1, NO₂⁻, ТФР-β1 и фактора некроза опухолей α (ФНО-α) в слезной жидкости у пациентов с ПЭГ.

Ключевые слова: слезная жидкость, эндотелиальная дисфункция, псевдоэксфолиативная глаукома.

V.I. Baranov, E.V. Markova
**DETERMINATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS
 IN THE TEAR FLUID IN PSEUDOEXFOLIATION GLAUCOMA**

We observed 105 patients (145 eyes). They were divided into 2 groups: with pseudoexfoliation glaucoma (PEG) and with primary open-angle glaucoma (POAG). In these groups all patients were divided depending on stage of the disease.

The obtained results show that nitrite (NO₂⁻) tear fluid levels were lower in patients with PEG than in normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma. Levels of endothelin-1 and TGF-β1 in tear fluid were significantly increased in PEG group compared with controls and patients with POAG. Concentration of endothelin-1 and transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) were minimal at the early stage of the PEG and increased in advanced stage while the lowest levels NO₂⁻ was determined at later stages of disease.

Thus, alterations of NO₂⁻, endothelin-1, TGF-β1 and tumor necrosis factor α (TNF-α) tear fluid levels in patients with PEG have been noted.

Key words: tear fluid, endothelial dysfunction, pseudoexfoliation glaucoma.

Определение содержания вазоактивных веществ в сыворотке крови является одним из наиболее наглядных методов исследования, демонстрирующего нарушение гематофтальмического барьера (ГОБ) [3,9,10]. Современные способы определения вазоактивных веществ позволяют достаточно быстро и с высокой долей достоверности оценить уровень, на котором произошло нарушение, и помочь в подборе адекватной медикаментозной коррекции данного состояния.

Несмотря на значительные достижения в области изучения псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ), патогенез данной патологии остается до конца не изученным [1,2,4,7,8]. Все чаще данную патологию ассоциируют с нарушением функции сосудистого эндотелия [6]. В качестве показателей, характеризующих дисфункцию сосудистого эндотелия, в настоящее время применяют изучение содержания так называемых маркеров сосудистой дисфункции. Наиболее часто в исследованиях определяют такие вещества, как трансформирующий фактор роста бета-1 (ТФР-β1), фак-

тор некроза опухолей альфа (ФНО-α), эндотелин-1, а также метаболит оксида азота – нитрит-ион (NO₂⁻) [9,11]. Помимо сыворотки крови субстратом для исследования могут являться слезная жидкость, влага передней камеры и стекловидное тело.

Исследование слезной жидкости, являющейся наиболее удобным и легкодоступным субстратом, является менее травматичным и наиболее целесообразным способом изучения содержания ряда вазоактивных веществ. Наряду с этим в немногочисленных литературных источниках приведены сведения, говорящие об информативности исследования слезной жидкости при изучении ряда лабораторных показателей у пациентов с глаукомой и другими видами офтальмопатологии [3].

Состав слезной жидкости позволяет провести некоторое ее сравнение с сывороткой крови и также наглядно может демонстрировать биохимические процессы, протекающие в глазу. Схожесть по составу является еще одним неоспоримым преимуществом, которое

обуславливает целесообразность использования слезы в диагностических целях [5].

Цель исследования – изучить количественное содержание показателей сосудистой дисфункции, включающих определение уровней эндотелина-1, NO, ТФР-β1 и ФНО-α в слезной жидкости у пациентов с ПЭГ, оценить вклад эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании данного вида глаукомы, а также оценить целесообразность использования слезной жидкости для определения маркеров дисфункции сосудистого эндотелия при псевдоэксфолиативной глаукоме.

Материал и методы

Нами было проведено исследование слезной жидкости у 105 человек (145 глаз). Все больные были распределены на 2 группы. В I группу вошли 63 пациента (86 глаз) с ПЭГ, во II – 42 (59 глаз) с ПОУГ без сопутствующего псевдоэксфолиативного синдрома. По стадиям заболевания: в первой группе I стадия ПОУГ диагностирована у 14 пациентов (19 глаз), II – у 22 (31 глаз), III – IV стадии – у 27 пациентов (36 глаз), во второй группе соответственно I стадия – у 11 больных (14 глаз), II – у 16 пациентов (22 глаза), III – IV – у 15 больных (23 глаза).

Группу контроля составили 20 практически здоровых доноров без сопутствующей офтальмологической патологии (40 глаз), подобранных в соответствии с полом и возрастом. В исследование были включены только пациенты с нормализованным при помощи местной гипотензивной терапии или хирургического лечения уровнем ВГД, составившим в среднем $17,8 \pm 2,8$ мм рт. ст.

Учитывая тот факт, что при терминальной стадии глаукомы слезопродукция зачастую была снижена или вообще отсутствовала было решено объединить данную стадию с далекозашедшей. Это решение также было подкреплено явно прослеживающейся тенденцией к частому сочетанию данных стадий на обоих глазах [2].

Получение слезы проводилось микрокапилляром из нижнего конъюнктивного свода. За сутки до забора слезы пациенты не использовали никаких капель. Слезопродукцию стимулировали путем вдыхания пациентом паров нашатырного спирта. Далее полученная слеза помещалась в пластиковые пробирки и подвергалась заморозке до проведения исследования.

Содержание ТФР-β1 и ФНО-α в слезе определялось методом иммуноферментного анализа, при проведении которого был использован стандартный набор реактивов.

Исследование сосудистой эндотелиальной функции включало изучение уровней эндотелина-1 и стабильного метаболита оксида азота – нитрита, определяемых в слезе обследуемых. Отбор слезной жидкости для исследования проводился утром приблизительно в одно и то же время. Для изучения содержания эндотелина-1 также использовался метод иммуноферментного анализа. Определение метаболитов оксида азота в слезной жидкости проводилось спектрофотометрически.

Статистически значимым во всех подсчетах принималось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было получено, что количественное содержание эндотелина-1 в слезе больных с ПЭГ находилось на уровне $3,29 \pm 1,5$ фмоль/мл, что было выше значений контрольной группы почти в 2 раза, а в группе пациентов с ПОУГ практически в 1,5 раза. Было отмечено нарастание концентрации эндотелина-1 в слезной жидкости при переходе процесса из наиболее ранней в развитую и далеко зашедшую: от $2,57 \pm 0,564$ фмоль/мл до $2,83 \pm 0,37$ фмоль/мл и до $4,36 \pm 1,43$ фмоль/мл соответственно.

Наряду с увеличением концентрации эндотелина-1 было определено, что имеют место снижение уровня нитрита и повышение концентрации ТФР-β1. Доказано, что содержание нитрита в слезной жидкости в норме соответствует $4,28 \pm 1,75$ мкмоль/л. Количественное содержание стабильного метаболита оксида азота в слезе больных с ПЭГ было весьма вариабельно и находилось на уровне $4,01 \pm 1,85$ мкмоль/л, что, однако, было ниже аналогичных значений, определенных у пациентов в группе контроля и у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Однако, проследив дальнейшее поведение исследуемого вещества, было определено, что на начальной стадии болезни значение данного показателя находится на уровне $9,1 \pm 2,5$ мкмоль/л и превышает содержание нитрита в контрольной группе. В развитой стадии ПЭГ концентрация нитрита в слезной жидкости составила $3,82 \pm 1,6$ мкмоль, что было достоверно ниже, чем на начальной стадии глаукомного процесса ($p < 0,05$), хотя также было приближено к показателям группы контроля. При определении нитрита у пациентов с далекозашедшей стадией содержание нитрита находилось на уровне $2,5 \pm 0,8$ мкмоль/л, что было значительно меньше в сравнении с начальной и развитой стадиями глаукомы и контролем ($p < 0,05$).

Следовательно, было выявлено, что у больных псевдоэксфолиативной глаукомой в

слезной жидкости были выявлены увеличение содержания эндотелина-1 и снижение уровня нитрита, что свидетельствует об очевидном дисбалансе между основными вазоактивными веществами, характеризующими сосудистую дисфункцию.

Одним из показателей активности иммунного воспаления в стенке сосуда служит баланс цитокинов, несущих про- и противовоспалительную активность. В слезной жидкости, полученной из глаз пациентов с ПЭГ, концентрация ТФР- β 1 составила $1776,15 \pm 742,7$ пг/мл, что достоверно выше аналогичных значений в контрольной группе ($766,53 \pm 169,05$ пг/мл). Уровень данного цитокина в слезе, полученной у больных первичной открытоугольной глаукомой, составил в среднем $1105,32 \pm 485,6$ пг/мл, превышая показатели контрольной группы, но был ниже, чем у пациентов с псевдоэкзофолиативной глаукомой.

Явно прослеживалась тенденция к увеличению содержания ТФР- β 1 параллельно с усилением стадии патологического процесса. Концентрация вещества, определенного у исследуемых с начальной стадией заболевания составила в среднем $861,8 \pm 93,6$ пг/мл. В сравнении с аналогичными значениями при развитой стадии ПЭГ содержание ТФР- β 1 в слезе возросло почти в 3 раза.

В ходе исследования нельзя было не отметить определенную закономерность – усиление образования эндотелина-1 у больных ПЭГ происходило на фоне снижения уровня нитрита и повышения концентрации ТФР- β 1.

У большинства исследуемых содержание ФНО- α в слезе было ниже минимально определяемых значений. У пациентов с ПЭГ положительные результаты были получены лишь у 7 пациентов на 9 глазах. При изучении у них содержания ФНО- α было показано, что в группе пациентов с ПЭГ уровень данного цитокина находился в пределах нормальных значений. Среднее содержание ФНО- α составило $3,97 \pm 0,85$ пг/мл, что было выше, чем в группе с ПОУГ, показатели в которой были получены на основании 5 результативных измерений (5 глаз).

Заключение

Установлено, что наличие псевдоэкзофолиативного синдрома влияет на течение глаукомного процесса и проявляется в более выраженном изменении в слезе уровней эндотелина-1, ТФР- β 1 и содержания нитрита, о чем свидетельствует наличие достоверных различий между содержанием определяемых веществ в слезной жидкости у пациентов с различными видами глаукомы.

Полученные результаты также наглядно демонстрируют, что использование слезной жидкости в качестве субстрата с высокой степенью информативности может применяться в изучении ряда вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и прогрессирования псевдоэкзофолиативной глаукомы. Относительно простой способ получения материала и неинвазивность методики являются явным преимуществом этого метода и подтверждают актуальность дальнейших исследований в этой области.

Сведения об авторах статьи:

Баранов Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: DrBaranov@mail.ru.

Маркова Елена Владимировна – ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес:

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: markova_helen@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, В.И. Псевдоэкзофолиативный синдром в Центральной России: клинко-эпидемиологическое исследование / В.И. Баранов, А.Ю. Брежнев // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 22-24.
2. Брежнев, А.Ю. Псевдоэкзофолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза» / А.Ю. Брежнев, В.И. Баранов, С.Ю. Петров // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 30-34.
3. Касавина, В.С. О диагностической ценности исследования слезной жидкости / В.С. Касавина, Т.П. Кузнецова // Вестник офтальмологии – 1978. – № 5. – С. 79-82.
4. Курышева, Н.И. Распространенность псевдоэкзофолиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России / Н.И. Курышева, А.Ю. Брежнев, С.Г. Капкова // Глаукома. – 2008. – № 3. – С. 11-15.
5. Петрович, Ю. А. Биохимия слезы и ее изменения при патологии / Ю. А. Петрович, Н. А. Терехина // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36, вып. 3. – С. 18.
6. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия // В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 30-35.
7. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкзофолиативного синдрома / А.Ю. Брежнев [и др.] // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 49-52.
8. Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэкзофолиативной глаукомы / А.Ю. Брежнев [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 38-44.
9. Anderson D. R. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma // Surv. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43. – P.5-9.
10. Konstas, A. Exfoliation syndrome and open angle glaucoma / A. Konstas // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 1993. – Vol. 202. – P. 259-268.
11. Neufeld A. Nitric Oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma // Surv. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43. – P. 129-137.

REFERENCES

1. Baranov V.I., Brezhnev A.Yu. Pseudoexfoliation syndrome in Central Russia: clinical and epidemiological study. Russian Ophthalmological Journal, 2012, Vol. 5, No. 1, pp. 22-24. (in Russ.)
2. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Petrov S.Yu. Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for the development of the dry eye syndrome. RMJ. Clinical ophthalmology, 2016, Vol.16, №1, pp. 30-34. (in Russ.)
3. Kasavina, V.S., Kuznetsova T.P. O diagnosticheskoi tsnenosti issledovaniya sleznoi zhidkosti [About the diagnostic value the research of tear fluid] Vestnik oftal'mologii [Journal of ophthalmology], 1978, №. 5, pp. 79-82. (in Russ.)
4. Kuryshva, N.I., Brezhnev A.Yu., Kapkova S.G. Rasprostranennost' pseudoeksfoliativnoy glaukomy v Tsentral'nom i Tsentral'no-Chernozemnom regionakh Rossii [The prevalence of pseudoexfoliation glaucoma in the Central and Central Black Earth regions of Russia]. National Journal Glaucoma, 2008, No. 3, pp. 11-15. (in Russ.)
5. Petrovich, Yu.A., Terehina N.A. Biokhimiya slazy i ee izmeneniya pri patologii [The biochemistry of tear fluid and its changes at pathology]. Voprosy meditsinskoj khimii [Questions of Medical Chemistry].1990, Vol. 36, issue 3, pp. 18. (in Russ.)
6. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologiya i patofiziologiya endotelija [Physiology and pathophysiology of the endothelium]. Disfunktsiya endotelija. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya [Dysfunction of endothelium. The reasons, mechanisms, pharmacological correction]. St. Petersburg, SPbSMU, 2003, pp. 30-35. (in Russ.)
7. Brezhnev A.Yu., et al. Problems of early clinical diagnostics of pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmology, 2012, Vol. 9, №. 1, pp. 49-52. (in Russ.)
8. Brezhnev A.Yu., et al. The role of antioxidant defense genes in the development of pseudoexfoliation glaucoma. National Journal of Glaucoma, 2015, vol. 14, No. 2, pp. 38-44. (in Russ.)
9. Anderson D. R. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. Surv. Ophthalmol., 1999, Vol. 43, pp. 5-9. (in English)
10. Konstas, A. Exfoliation syndrome and open angle glaucoma. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1993, Vol. 202, pp. 259-268. (in English)
11. Neufeld A. Nitric Oxide: potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. Surv. Ophthalmol., 1999., Vol. 43., pp. 129-137. (in English)

УДК 617.7-007.681

© Коллектив авторов, 2018

А.Ф. Габдрахманова¹, Л.Ф. Азнабаева¹, С.А. Курбанов², Г.Ш. Абизгильдина³
**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ
 ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ**

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

² ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №10», г. Уфа

³ ООО «Дуплекс мед», г. Стерлитамак

Определено содержание нейротрофического фактора головного мозга и нейронспецифической эналазы в слезной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Обследовано 25 пациентов (50 глаз) с открытоугольной глаукомой, соответствующей диагностическим критериям МКБ-10 (H40.1). Установлено, что уровни нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и нейронспецифической эналазы (NSE) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) значительно превышали аналогичные показатели в группе контроля. Анализ содержаний BDNF и NSE в слезной жидкости (СЖ) показал, что имеются некоторые отличия у пациентов ПОУГ с разными стадиями процесса. Достоверное повышение концентрации BDNF в СЖ у пациентов с ПОУГ II (1,37±0,41 нг/мл) и III (1,52±1,39 нг/мл) стадий по сравнению с нормой, вероятно, свидетельствует о потребности нейрональной сетчатки в необходимости повышения ее устойчивости к повреждающим факторам. При ПОУГ I стадии содержание NSE (0,79±0,27 нг/мл) в СЖ увеличивается в 1,5 раза, при II стадии – в 8,2 раза, при III стадии – в 11,3 раза и при IV стадии заболевания – в 1,7 раза относительно нормы, что является показателем дегенерации ганглиозных клеток сетчатки.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, слезная жидкость, нейротрофический фактор головного мозга, нейронспецифическая эналаза.

A.F. Gabdrakhmanova, L.F. Aznabaeva, S.A. Kurbanov, G.Sh. Abizgil'dina
**MOLECULAR MECHANISMS OF NEURODEGENERATION
 IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA**

The content of brain neurotrophic factor and neuron-specific enolase in lacrimal fluid in patients with primary open-angle glaucoma was determined. 25 patients (50 eyes) with open-angle glaucoma corresponding to the diagnostic criteria MKB-10 (H40) were examined. Levels of brain neurotrophic factor (BDNF) and neuronspecific enolase (NSE) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) were found to be significantly higher than in the control group. Analysis of the contents of BDNF and NSE in the lacrimal fluid (LF) showed that there are some differences in patients with POAG at different stages of the process. A significant increase in the BDNF concentration in LV in patients with POAG II (1.37±0.41 ng/ml) and III (1.52±1.39 ng/ml) stages compared with the norm, probably indicates the need for neuronal retina to increase its resistance to damaging factors. In POAG stage I, the content of NSE (0,79±0,27 ng/ml) in the LF increased by 1.5 times, while stage II is 8.2%, with stage III - 11.3% and in stage IV disease – 1.7 times relative to the norm, which is an indicator of degeneration of retinal ganglion cells.

Key words: primary open-angle glaucoma, tear fluid, neurotrophic factor of the brain, neuron-specific enolase.

Ведущее место по частоте причины необратимой слепоты в мире, поражающей по самым скромным подсчетам около 2% населения в возрасте старше 40 лет, занимает гла-

укома [7]. Глаукома – это мультифакторное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконеуропатией. Одним из ведущих патогенетических