

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАУКОМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМАТОЗНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Чл.-корр. АМН Украины Г.Д. ЖАБОЕДОВ, О.В. ПЕТРЕНКО

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Рассмотрено значение оксида азота в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Обнаружена закономерность изменения метаболизма оксида азота при глаукоме у пациентов разного пола. Оценено влияние различных способов лечения на динамику глаукомного процесса и уровень стабильных метаболитов оксида азота в слезной жидкости и сыворотке крови больных.

Глаукома является весьма распространенной патологией: ею болеют более 67 млн людей на нашей планете, и, по прогнозам, до 2015 г. их число удвоится [1].

Термин «глаукома», как известно, объединяет большую группу (более 60) заболеваний, которые характеризуются такими особенностями, как развитие характерного повреждения диска зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки — глаукоматозной оптической нейропатии (ГОН), постоянным или периодическим превышением толерантного уровня внутриглазного давления (ВГД), характерными для глаукомы нарушениями зрительных функций [1]. В странах СНГ в глаукоме в зависимости от разрушения зрительных функций выделяют четыре стадии: начальную (I), развитую (II), далеко зашедшую (III), терминальную (IV) и три уровня подъема ВГД, обозначаемые латинскими буквами: А — до 26 мм; В — до 32 мм; С — свыше 32 мм рт. ст. по методу Маклакова. За рубежом измерение ВГД проводится по методу Гольдмана, показатели которого несколько отличаются от показателей Маклакова.

В последние годы изменилось мнение о механизме повреждения зрительного нерва при глаукоме. Рядом с общепринятыми механическими и сосудистыми факторами патогенеза ГОН значительная роль отводится метаболическим нарушениям, среди которых ведущее место занимает дисрегуляция метаболизма оксида азота (NO) [2].

Как оказалось, этот короткоживущий газ вырабатывается в организме ферментативным путем из аминокислоты L-аргинина и участвует в регуляции практически всех функций организма. В последние годы появились работы по изучению роли NO в функционировании органа зрения. В тканях глаза выявлены все изоформы NO-синтазы (NOS) — фермента, под воздействием которого синтезируется оксид азота: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS), макрофагальная, или индуцибельная (iNOS). Эндотелиальная NOS присутствует в эндотелии сосудов хориоидеи и сетчатки, в стенках коротких и задних цилиарных артерий, преламинарной области диска зрительного нерва [3]. Нейрональная NOS выявлена в периваскулярных зонах нервных волокон зрительного нерва [4]. В местах дезорганизации решетчатой пластины отмечено накопление макрофагальной NOS, появление которой характерно преимущественно для патологических состояний [5].

Экспериментальные исследования показали, что NO играет важную роль в регуляции кровообращения микроциркуляторного русла внутренних оболочек глаза и диска зрительного нерва, координации транспорта водянистой влаги через дренажную систему, влиянии на механизм нейронального апоптоза. Все это дало основание предполагать, что NO может принимать участие в развитии ГОН [6].

При глаукоме потеря зрения отражает гибель ретинальных ганглиозных клеток. При этом низкие дозы NO способны играть защитную роль для фоторецепторов. При выработке в больших количествах NO опосредует гибель нервных и фоторецепторных клеток в результате воздействия на них нейротоксического и высокорекреационного соединения — пероксинитрита (OONO^-), образовавшегося в результате реакции NO со свободным радикалом супероксиданном (O_2^-) [7]. Таким образом, NO может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на развитие и течение первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Во многом это зависит от уровня NO.

Данные литературы свидетельствуют о том, что физиологические количества NO образуются конститутивными изоформами NOS: eNOS и nNOS, тогда как активация iNOS приводит к продукции огромного количества NO на протяжении длительного периода [8].

Конкретная физиологическая и патофизиологическая роль NO в генезе глаукомы до конца не изучена. Отсутствие точного понимания деталей механизмов участия NO в патогенезе глаукомы связано как с многогранностью этого заболевания, так и с трудностью изучения содержания NO в тканях глаза в силу его физико-химических особенностей. Использовать прямые количественные методы изучения NO *in vivo*, а в некоторых случаях и *in vitro* технически очень сложно. Поэтому в настоящее время наиболее распространено косвенное исследование содержания NO по уровню стабильных продуктов его метаболизма — нитрит (NO_2^-)- и нитрат (NO_3^-)-анионов.

В единичных работах был изучен уровень NO в слезной, внутриглазной жидкости и плазме крови на разных стадиях ПОУГ [9]. Но нет сведений о том, существует ли корреляционная связь между показателями NO в водянистой влаге, сыворотке крови и слезной жидкости на разных стадиях этой болезни у пациен-

тов разного пола, отсутствуют и данные о медикаментозной коррекции нарушенных уровней NO.

На наш взгляд, изучение возможностей этого направления может оказаться весьма перспективным для диагностики и лечения ПОУГ. С этой целью нами были использованы косвенные методы изучения NO в слезной жидкости, водянистой влаге и сыворотке крови у больных на разных стадиях ПОУГ. Исследования проводились на кафедре глазных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, в глаукомном диспансере г. Киева, в глаукомном кабинете Центрального военного клинического госпиталя, глазном отделении Центральной городской клинической больницы г. Киева, в лаборатории биохимии липидов Института биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины. Перед проведением обследования с каждым пациентом подписывался договор о добровольном согласии на участие в исследовании.

Анализ полученных нами данных свидетельствует о дисрегуляции и нарушении синтеза NO в организме больных ПОУГ, что согласуется с данными литературы [10]. Выявлена динамика изменения содержания NO в зависимости от стадии болезни и пола пациента. Отмечено возрастание уровня NO на начальных стадиях заболевания и снижение — в терминальных его стадиях. Установлено также достоверное повышение уровня стабильных метаболитов NO в слезе, водянистой влаге и сыворотке крови у женщин по сравнению с мужчинами в начальной, развитой и далеко зашедшей стадиях. Достоверного различия между этими показателями в терминальной стадии болезни, кроме уровня NO_2^- в сыворотке крови, не наблюдалось. Достоверные различия между содержанием стабильных метаболитов NO у женщин в возрасте 45–80 лет по сравнению с мужчинами такого же возраста в исследуемых средах при глаукоме можно объяснить выраженным дисбалансом половых стероидов у мужчин и женщин при глаукоме [11].

Возможно, дальнейшее исследование этого направления даст ответ на вопрос: почему глаукомой чаще болеют мужчины? По статистическим данным, среди больных ПОУГ 63% составляют мужчины и лишь 37% — женщины [12].

Закономерность нарушения метаболизма NO в исследуемых средах побудило нас выяснить вопрос о корреляционной связи между показателями стабильных метаболитов NO в этих жидкостях. Анализ данных литературы указывает на существование взаимосвязи между некоторыми показателями метаболической системы в водянистой влаге и слезной жидкости у больных глаукомой [13], однако сведений о корреляции между показателями окислительного звена в этих средах в литературе нет. Нарушения метаболических процессов происходят прежде всего на местном, локальном уровне, тем не менее нельзя рассматривать их в отрыве от метаболизма всего организма. Поэтому мы предприняли попытку проверить, существует ли корреляционная связь между содержанием стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и слезной жидкости, а также в сыворотке крови и водянистой влаге у больных с разными стадиями ПОУГ.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверной корреляционной связи между содержанием NO в водянистой влаге и слезной жидкости у больных ПОУГ, что дает возможность по показателям стабильных метаболитов NO в слезной жидкости судить о его уровне в водянистой влаге. Корреляции между содержанием стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и водянистой влаге у больных глаукомой не обнаружено ни в одной стадии болезни. Это можно объяснить непроницаемостью гемоофтальмического барьера. Между показателями нитрит- и нитрат-аниона в сыворотке крови и слезной жидкости достоверная корреляционная связь существует лишь в некоторых стадиях глаукомы, что можно объяснить отсутствием жесткого барьера между кровью и слезой и большей проницаемостью через него стабильных метаболитов NO.

Отсутствие корреляции между показателями NO в сыворотке крови и водянистой влаге и не всегда четкая корреляция между этими показателями в сыворотке крови и слезной жидкости указывает на то, что хотя глаукоме и следует рассматривать как общее заболевание организма, тем не менее нарушение метаболических процессов происходит прежде всего на локальном уровне.

Очень важен при глаукоме адекватный контроль за динамикой заболевания, так как нарушения зрительных функций часто прогрессируют незаметно для пациента, а именно они приводят к ограничению трудоспособности, ухудшению качества жизни и инвалидности. Динамика заболевания оценивается в основном по наличию или отсутствию прогрессирования изменений в диске зрительного нерва и в поле зрения, а, как известно, первые клинически выявляемые изменения в поле зрения у больных глаукомой появляются только при потере приблизительно 40% зрительных волокон [14]. Поэтому поиск новых, более чувствительных методов, которые разрешают обнаружить ранние, доклинические функциональные и морфологические нарушения у больных глаукомой и определить дополнительные критерии динамики глаукомного процесса, является актуальной задачей.

В последние годы для диагностики разных заболеваний, в том числе и глаукомы, используют исследование слезной жидкости. Известно, что наиболее адекватно о метаболизме в глазу можно судить по составу водянистой влаги, которая является связующим звеном между тканями и структурами переднего сегмента глаза, с одной стороны, и сетчатки и зрительного нерва — с другой. Тем не менее некоторыми исследованиями доказано, что слезная жидкость также отражает характер местных метаболических процессов, происходящих в глазу [15]. Исследование слезной жидкости является безопасным и доступным неинвазивным методом, который может способствовать решению задач диагностики, прогнозирования, контроля за лечением и наблюдения в динамике за развитием глаукомного процесса в любой момент, тогда как исследование водянистой влаги передней камеры глаза можно осуществить только во время хирургического вмешательства. Установленная корреляционная связь между уровнями стабильных мета-

болитов NO в водянистой влаге и слезной жидкости позволяет по показателям NO в слезе судить о метаболизме NO в глазу и оценивать динамику глаукомного процесса. На наш взгляд, полученные данные о закономерности нарушения метаболизма NO при разных стадиях ПОУГ у пациентов разного пола расширяют возможности диагностики и оценки прогрессирования оптической нейропатии и могут помочь в понимании патогенетических механизмов нарушения зрительных функций при развитии глаукомного процесса. Известно, что метаболические изменения происходят намного раньше, чем макрофункциональные дефекты.

Учитывая все сказанное, а также принимая во внимание важную роль NO в патогенезе ПОУГ, можно предположить, что коррекция его метаболизма как в тканях глаза, так и в организме в целом, может быть важной составной частью лечения этого заболевания. Однако механизмы регуляции синтеза NO довольно сложны и воздействие на них в ряде случаев может привести к непредсказуемым последствиям [16]. Поэтому мы использовали для коррекции нарушенного метаболизма NO известные препараты, применяемые в терапевтических, неврологических и урологических клиниках для регуляции уровня NO, и оценивали их влияние на содержание стабильных метаболитов NO в слезной жидкости, сыворотке крови, а также влияние регуляции оксидного звена на динамику глаукомного процесса. Кроме того, на наш взгляд, важно было проследить влияние некоторых антиглаукоматозных препаратов, в частности ингибиторов карбагидразы и простагландинов, на метаболизм NO.

Для коррекции нарушенного метаболизма NO использовали антиоксиданты: кверцетин и витамин С. Как известно, антиоксиданты давно применяют в лечении ПОУГ, однако их влияние на биохимические показатели окислительного потенциала в слезе и сыворотке крови у больных ПОУГ еще не выявлено. По данным литературы, антиоксидант кверцетин способен блокировать макрофагальную NOS, появление которой характерно для патологических состояний и которая образуется при глаукоме в больших количествах. Таким образом, кверцетин может снижать уровень NO [17]. Аскорбиновая кислота стимулирует синтез эндотелиальной NOS. Синтезированный под влиянием eNOS оксид азота улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию в сетчатке и зрительном нерве [18]. Кроме того, учитывая тот факт, что антиоксиданты обезвреживают свободные радикалы, можно предположить, что в тканях глаза они будут препятствовать образованию из NO высокотоксического соединения — пероксинитрита.

Все указанное послужило основанием использовать антиоксиданты для коррекции нарушенного метаболизма NO.

О влиянии медикаментозного лечения на оксидный потенциал судили по изменению уровня стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и слезной жидкости больных на разных стадиях ПОУГ. По результатам анализа сыворотки крови оценивали метаболизм NO в организме в целом, а по результатам анализа слезной жидкости, учитывая наличие корре-

ляционной связи между составом слезы и водянистой влаги. — локальные изменения NO в глазу.

Обследованные нами больные — 120 человек (195 глаз) — в зависимости от назначенного лечения были разделены на 5 групп. Первую группу составили больные с разными стадиями ПОУГ (34 глаза), которые с гипотензивной целью получали лечение миотиками (1% раствор пилокарпина) и β -блокаторами (0,5% раствор тимолола); во вторую группу вошли больные (40 глаз), которым проводилось лечение ингибиторами карбагидразы (дорзоламид по 1 капле 3 раза в день); в третью — больные (42 глаза), которых лечили инстилляциями простагландина — траватана по 1 капле 1 раз в день; в четвертую — больные (43 глаза), которым проводилось лечение кверцетином (по 1 порошку 2 раза в день); в пятую — больные (36 глаз), получавшие аскорбиновую кислоту (рег ос 500 мг 2 раза в день и в каплях — 0,02% раствор по 1 капле 3 раза в день).

Биохимические показатели уровня стабильных метаболитов NO в указанных группах до лечения между собой достоверно не отличались, что позволило сравнить влияние медикаментозной коррекции на окислительный потенциал при разных стадиях ПОУГ. Уровень нитрит- и нитрат-анионов в слезной жидкости и сыворотке крови больных с разными стадиями ПОУГ определяли до лечения и после его окончания (лечение продолжалось 1 мес).

Проведенные исследования показали разное влияние того или другого способа лечения на уровень стабильных метаболитов NO в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с разными стадиями ПОУГ, а также различное влияние препаратов на эти показатели у мужчин и женщин. Полученные данные приводят к заключению, что для коррекции уровня NO в слезной жидкости у мужчин и женщин в начальной, развитой и далеко зашедшей стадиях глаукомы целесообразно применять аскорбиновую кислоту в глазных каплях, которая нормализует показатели стабильных метаболитов NO, а также повышает уровень eNOS, необходимой для вазодилатации и улучшения кровообращения в сетчатке и системе диска зрительного нерва. Кверцетин целесообразно применять для нормализации окислительного потенциала в сыворотке крови у женщин. У мужчин для коррекции метаболизма NO в сыворотке крови на I, II и III стадиях ПОУГ необходимо включать в медикаментозное лечение витамин С. В терминальной стадии глаукомы ни один из исследованных способов лечения не повлиял на уровень стабильных метаболитов NO в слезной жидкости и сыворотке крови.

Анализируя все сказанное, можно предположить, что витамин С нормализует содержание NO на локальном уровне у пациентов разного пола и в сыворотке крови мужчин в I, II и III стадиях ПОУГ. Для общей регуляции метаболизма NO у женщин, больных ПОУГ, необходимо использовать кверцетин. Лечение миотиками и β -блокаторами достоверно не влияло на уровень стабильных метаболитов NO в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с разными стадиями ПОУГ. Ингибиторы карбагидразы усиливали синтез NO в развитой и далеко зашедшей стади-

ях глаукомы, хотя на этих стадиях необходимо было его снижать. Было выявлено положительное влияние простагландинов на метаболизм NO, поскольку они повышали уровень eNOS, которая улучшает отток водянистой влаги из глаза, усиливает микроциркуляцию в сетчатке и диске зрительного нерва и снижает уровень iNOS, которая продуцирует высокие количества NO, способствуя гибели ганглиозных клеток.

Таким образом, в комплексном лечении больных ПОУГ с нарушенным метаболизмом NO следует дифференцированно применять медикаментозную коррекцию с учетом стадии болезни и пола пациента. Подбирать препараты необходимо индивидуально, в зависимости от уровня стабильных метаболитов NO.

Проведя коррекцию нарушенного метаболизма NO и отметив, как изменяются биохимические уровни его стабильных метаболитов в слезной жидкости и сыворотке крови у больных ПОУГ, мы исследовали влияние регуляции оксидного звена на динамику развития глаукомы. Для этого пациентов (110 человек — 120 глаз) разделили на две группы. Первая — контрольная группа (55 больных — 60 глаз), которая получала лечение без коррекции нарушенного метаболизма NO: 1% раствор пилокарпина по 1 капле два раза в сутки и раствор тимолола 0,5% по 1 капле дважды в день; во второй — основной — группе (также 55 пациентов — 60 глаз) проводили коррекцию нарушенного метаболизма NO. Алгоритм лечения с учетом стадии болезни и пола пациентов был разработан на основе биохимических исследований слезной жидкости и сыворотки крови после медикаментозной коррекции уровня стабильных метаболитов NO. Он включал в себя инстилляцию капель с витамином С (0,02% раствор) по одной капле трижды в день пациентам разного пола с I–IV стадиями заболевания в течение месяца. Для общей коррекции нарушенного метаболизма NO мужчинам назначали внутрь аскорбиновую кислоту по 500 мг дважды в день, а женщинам — кверцетин по одному порошку дважды в день на протяжении месяца.

Динамику глаукомного процесса после применения различных способов лечения оценивали на основании показателей остроты зрения, суммарного поля зрения, статической периметрии, визоконтрастопериметрии, электрофизиологических и гидродинамических показателей органа зрения. Оценку этих показателей проводили до лечения и после лечения, а затем через каждые 3 мес на протяжении двухлетнего срока наблюдения. После проведенного лечения в контрольной группе не было отмечено достоверного повышения остроты зрения, тогда как в основной группе через месяц после проведенного лечения 30% пациентов указывали на субъективное улучшение остроты зрения, которое было подтверждено объективными методами. Однако через 3 мес после проведенного лечения показатели остроты зрения у этих пациентов снизились, а через 6 мес достоверных различий между показателями остроты зрения до и после лечения указанным способом не было ($p > 0,05$).

Оценивая динамику суммарного поля зрения по восьми меридианам, у пациентов контрольной группы мы не отметили его достоверного улучшения ни

в одной стадии болезни, тогда как в основной группе было выявлено достоверное расширение поля зрения с $505,8 \pm 13,5$ до $545,2 \pm 8,1$ у мужчин и с $515,3 \pm 10,2$ до $550,3 \pm 7,3$ — у женщин ($p < 0,05$) в первой стадии ПОУГ: с $437,1 \pm 8,4$ до $465 \pm 8,2$ — у мужчин и с $206,4 \pm 8,1$ до $230,2 \pm 8,3$ — у женщин ($p < 0,05$) в далеко зашедшей стадии заболевания. В терминальной его стадии использованный способ лечения достоверно не улучшал показателей кинетической периметрии.

Как известно, электрофизиологические показатели являются важными объективными критериями изменений функциональной активности зрительного анализатора. Поэтому мы считали целесообразным исследовать, как изменяются эти показатели под влиянием различных способов лечения. Полученные результаты показали, что в контрольной группе не было достоверного улучшения электрофизиологических показателей зрительного анализатора после проведенного лечения ($p > 0,05$), тогда как в основной группе имела место положительная динамика этих показателей, большей частью в начальной и развитой стадии ПОУГ. В далеко зашедшей и терминальной стадиях болезни у 16,6% больных также наблюдалось улучшение электрофизиологических показателей зрительного анализатора, но не всегда это улучшение было статистически достоверным. Положительная динамика электрофизиологических показателей зрительного анализатора сохранялась в течение 3–5 мес после проведенного лечения, после этого срока достоверных различий между показателями до и после лечения не было ($p > 0,05$).

В настоящее время наиболее полную и достоверную информацию о стабилизации глаукомы дает возможность получить автоматическое исследование центрального поля зрения. Динамику его изменений мы оценивали по двум показателям: дефициту площади (ДП), т.е. количеству точек, в которых объект не различался, и по дефициту чувствительности (ДЧ) — по отношению количества скотом к их интенсивности. Результаты статической периметрии не обнаружили достоверных изменений ДП и ДЧ в контрольной группе, тогда как в основной группе из 34 обследованных глаз ДП уменьшился через 1 мес в 18, а через 3 мес — в 16 глазах с $139,0 \pm 2,2$ до $20,0 \pm 2,4$ и $24,6 \pm 2,7$ скотомы соответственно ($p < 0,01$). Уменьшение ДЧ в 1,5 раза по сравнению с начальной величиной отмечалось в 18 глазах. Эти изменения наблюдались в течение 6 мес после лечения. У других пациентов (26 глаз) ДП и ДЧ имели тенденцию к снижению, но статистического подтверждения оно не получило ($p > 0,1$). Указанное уменьшение ДП и ДЧ после лечения с учетом нарушенного метаболизма NO преобладало у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ.

Кроме оценки динамики зрительных функций у больных ПОУГ мы оценивали изменение внутриглазного давления и гидродинамических показателей под влиянием различных способов лечения.

В литературе имеются данные о биохимической регуляции оттока водянистой влаги [19]. Считается, что в трабекулярном аппарате есть сокращающиеся элементы, напряжение которых регулируется оксидом азота и эндотелинами. В эксперименте на жи-

вотных было показано, что под влиянием NO отток водянистой влаги из глаза усиливается, а повышенная концентрация эндотелинов, наоборот, приводит к ухудшению оттока [20]. Казалось бы, увеличение количества NO может приводить к улучшению оттока водянистой влаги и к снижению ВГД. Однако слишком высокие уровни этого метаболита, которые мы наблюдали в развитой и далеко зашедшей стадиях болезни, не дают желаемых результатов. Это подтверждают данные гидродинамики у больных контрольной группы, где колебания показателей за период наблюдения были недостоверными, а у 19 больных (31,6%) истинное внутриглазное давление (P_0) изменилось с $18,8 \pm 0,39$ до $21,3 \pm 0,44$ мм рт. ст., коэффициент легкости оттока (C) снизился с $0,14 \pm 0,03$ мм³/мин/мм рт. ст. до $0,10 \pm 0,05$ I – IV мм³/мин/мм рт. ст., а продукция водянистой влаги за минуту (F) в 7 глазах (11,6%) повысилась в среднем на $0,69$ мм³/мин и в 6 глазах (10%) снизилась на $0,51$ мм³/мин.

Возможным объяснением полученных данных может быть то, что во II и III стадиях глаукомы не только вырабатывается большое количество NO, но и усиливаются процессы перексидного окисления липидов с образованием большого количества радикалов. Все это содействует синтезу пероксинитрита, вызывающего деструкцию структурных элементов трабекулы и как результат – снижение оттока водянистой влаги. Кроме того, данные наших предыдущих исследований и данные литературы [21] указывают на активацию в развитых стадиях ПОУГ iNOS, которая кроме того, что продуцирует слишком большое количество NO, еще и подавляет конститутивные NOS, основное действие которых направлено на вазодилатацию, улучшение проведения нервных импульсов и расширение трабекулы.

Все это еще раз убеждает нас в том, что в лечении глаукомы следует применять антиоксиданты, обладающие, как известно, свойством ингибировать iNOS (например, кверцетин) и стимулировать образование конститутивных NOS (например, витамин C). Указанные препараты мы применили у пациентов второй группы. После курса лечения у мужчин, которые кроме закапывания капель, содержащих витамин C, принимали внутрь в таблетках аскорбиновую кислоту, ВГД снизилось на 4–5 мм рт. ст. в 18 глазах (62%) из 29. У женщин, которые кроме местного применения капель с витамином C принимали кверцетин, внутриглазное давление снизилось в среднем на 4 мм рт. ст. в 16 глазах (51,6%). Достоверное повышение коэффициента C на $0,03$ – $0,20$ мм³/мин/мм рт. ст. (в среднем на $0,079$ мм³/мин/мм рт. ст.) мы наблюдали в 55% глаз, в 9,5% глаз C уменьшился на $0,03$ – $0,09$ мм³/мин/мм рт. ст. (в среднем на $0,05$). В 35,5% глаз C не изменился. Возможно, с улучшением коэффициента легкости оттока водянистой влаги можно связать гипотензивный эффект аскорбиновой кислоты.

Литература

1. Куроедов А.В., Шишов С.В., Сольнов Н.М. Характеристика стоимости и структуры хирургического и консервативного лечения первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома. – 2003. – № 1. – С. 24–30.
2. Бакинский П.П. Эндотелины и оксид азота: их значение в регуляции глазного кровотока и первичной глаукомы // Вестн. офтальмол. – 1999. – № 3. – С. 114–116.
3. Haefliger I.O., Meyer P., Flammer J. The vascular endothe-

Что касается объема водянистой влаги, то под влиянием лечения этот показатель увеличился на $0,51$ – $3,87$ мм³/мин у 29,3% больных. У 61% обследованных колебания F не превышали $0,05$ мм³/мин, а у 9,7% F снизился.

Хотелось бы отметить, что улучшение биохимических показателей в слезной жидкости и сыворотке крови под влиянием дифференцированного лечения корригировало с улучшением гидродинамических показателей и зрительных функций, причем биохимические изменения предшествовали изменениям клинических показателей, что можно использовать с целью ранней диагностики и прогнозирования развития глаукомы.

Улучшение электрофизиологических, гидродинамических показателей, визоконтрастной периметрии, стабилизация данных статической и кинетичной периметрии указывают на улучшение микроциркуляции, межнейронального взаимодействия, функционального состояния зрительного анализатора под влиянием регуляции NO у больных ПОУГ.

Кроме объективных данных больные, которых лечили с учетом нарушенного метаболизма NO субъективно отмечали улучшение физического состояния, памяти, настроения, повышение трудоспособности. Таким образом, данный способ лечения больных в какой-то мере можно считать «социализирующим», т.е. улучшающим качество жизни.

Полученные данные дают основание сделать вывод, что лечение глаукомы с учетом нарушенного метаболизма NO дает положительный эффект у больных преимущественно с начальной и развитой стадиями ПОУГ. При этом стабилизация зрительных функций наблюдалась в течение 5–6 мес. Это диктует необходимость повторять такое лечение каждые полгода. Отсутствие заметного положительного влияния предложенного способа лечения у незначительной части больных можно связать с истощением окислительного потенциала, большими деструктивно-дистрофическими изменениями в тканях глаза, отвечающих за синтез NOS, что требует дальнейшего изучения.

В целом результаты проведенного исследования приводят к заключению, что в комплексном лечении больных ПОУГ целесообразно проводить коррекцию нарушенного метаболизма NO с учетом стадии процесса и пола пациентов. Предложенный способ лечения с учетом коррекции NO оказывает положительное влияние на динамику глаукоматозного процесса, что открывает перспективу предупреждения ГОН. Более глубокое понимание роли NO в патогенезе ПОУГ благодаря изучению тонких механизмов действия NO в структурах глаза будет способствовать формированию принципиально новых подходов к лечению такого тяжелого недуга, как глаукома. Это позволит во многих случаях задержать прогрессирование заболевания и, следовательно, существенно улучшить качество жизни больных.

- lium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology // *Surv. Ophthalmol.*— 1994; 39 (2): 123–132.
4. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diopharase are identical in brain and peripheral tissues / T. Dawson, D. Bredt, H. Fotuni et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1991; 88: 7797–7801.
 5. *Bredt D.S., Hwang P.M., Snider S.H.* Localization of nitric oxide synthase indicating a neutral rol of nitric oxide // *Nature.*— 1990; 347: 768–770.
 6. *Haefliger I., Flammer J.* Nitric oxide and Endothelin in the pathogenesis of glaucoma. — Lippincott: Ravel Pablishers, 1998.— 225 p.
 7. *Hu Z., Du S.* Pressure influence on mRNA and protein expression of inducible nitric oxide synthase in purified retinal ganglion cells of rats // *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih.*— 2002; 38 (8): 495–498.
 8. *Chiou G.C.* Review: effects of nitric oxide on eye diseases and their treatment // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*— 2001; 17 (2): 189–198.
 9. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma / S. Doganay, C. Evereklioglu, Y. Turcoz, H. Er // *Eur. J. Ophthalmol.*— 2002; 12(1): 44–48.
 10. *Naskar R., Dreyer E.B.* New horizons in neuroprotection // *Surv. Ophthalmol.*— 2001; 45, (3): S250–S255; discus. S273–S276.
 11. *Жабоедов Г.Д., Луценко Н.С.* Содержание половых стероидов у больных с глаукомой // *Зб. наук. праць.*— 2004.— № 53.— С. 32–35.
 12. *Нестеров А.П.* Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения // *Клин. офтальмол.*— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 4–5.
 13. *Курьшова Н.И., Маркичева Н.А., Назорнова Н.Д.* Метаболическая концепция патогенеза глаукомной оптической нейропатии // *Современные технологии лечения глаукомы: Сб. тез. науч.-практ. конф.*— М.— 2003.— С. 87–95.
 14. К вопросу о патофизиологических механизмах нарушения зрительных функций у больных глаукомой / А.М. Шамшинова, В.П. Еричев, Ю.А. Арефьева и др. // *Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: Матер. Всерос. науч.-практ. конф.*— М., 1999.— С. 13–20.
 15. *Бржеский В.В., Сомов Е.Е.* Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение).— С.Пб.: Левша. С.Пб, 2003.— 120 с.
 16. *Heufel D.A., Sawada A., Becker B.* Inhibition of nitric oxide synthase-2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1999; 96. *Pharmacol.*— P. 9944–9948.
 17. *Olszanecki R., Gebbska A., Kozlovski V.* Flavonoids and nitric oxide synthase // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2002; 53 (4Pt1): 571–584.
 18. *Uscio I., Milstien S., Richardson D.* Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity // *Circ. Res.*— 2003; 92 (1): 88–95.
 19. *Furchgott R., Martin W., Cherry P.D.* Endotheliumdependent relaxation and GMP // *Nature.*— 1985: 105–114.
 20. *Nathanson J.A., McKee M.* Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 1995; 36(9): 1774–1784.
 21. Significant variation of the elevated nitric oxide levels is aqueous humor from patients with different types of glaucoma / D.C. Tsai, W.M. Hsu, C.K. Chou et al. // *Ophthalmol.*— 2002; 216 (5): 346–350.

Поступила 29.04.2004

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN GLAUCOMA PATHOGENESIS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF NEW MEANS OF TREATMENT OF GLAUCOMA OPTIC NEUROPATHY

G.D. Zhaboyedov, O.V. Petrenko

S u m m a r y

The role of nitric oxide in pathogenesis of primary open-angle glaucoma is discussed. A regularity of changes of nitrous oxide metabolism in glaucoma in patients of different age was found. The influence of different ways of treatment on the dynamics of glaucoma process and the level of stable metabolites of nitric oxide in the lacrimal fluid and blood serum of the patients were evaluated.