

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗВЕНА ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ГЛАУКОМЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Доц. Е. И. КУРИЛИНА, Д. С. ЧУРЮМОВ

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

Определены типы ферментов NO-синтаз в норме и патологии в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Выявлены механизмы сложного воздействия NO на гидро- и гемодинамику органа зрения с образованием радикальных метаболитов при гипертензии и ишемии, являющихся факторами повреждения и апоптоза нервных клеток. Проведено изучение уровней метаболитов NO в структуре глаза, слезе, внутриглазной жидкости и плазме крови у больных ПОУГ и выявлена корреляционная связь между этими показателями.

Ключевые слова: оксид азота, NO-синтазы, глаукома, оптическая нейропатия, апоптоз, нейропротекция.

Оксид азота (NO) — газообразный химический мессенджер свободно-радикальной структуры — признан ведущим физиологическим модулятором в процессах клеточной сигнализации и межклеточного взаимодействия в биологических системах. В настоящее время большинство исследователей признают участие молекулы NO в регуляции практически всех функций организма и, в частности, органа зрения. Физиологическая и патофизиологическая роль NO в глазу представляется сложной и до конца не изученной. Однако уже признано участие NO в патогенезе целого ряда глазных заболеваний, в том числе и первичной глаукомы [1–3].

В организме NO образуется при окислении аминокислоты L-аргинина под действием ферментов NO-синтаз (NOS) с одновременным синтезом цитруллина [4].

Существует несколько изоформ NOS — две конститутивные (эндотелиальная и нейрональная) и индуцибельная (iNOS) [5].

По своим каталитическим и кинетическим свойствам эти изоформы NOS существенно отличаются друг от друга. Конститутивные NOS (eNOS, nNOS) постоянно экспрессируются клетками организма и продуцируют NO в небольших количествах. В свою очередь eNOS и nNOS являются кальцийзависимыми. В физиологических условиях основным стимулом к освобождению NO в нервной клетке является активация кальцийзависимой нейрональной NOS. Активация

N-метил-D-аспартат (НМДА) глутаматных рецепторов запускает вход Ca^{2+} в клетку (рис. 1). Связываясь с кальмодулином, он активирует NOS. Следующим этапом является взаимодействие NO с внутриклеточной гуанилатциклазой. Важным механизмом регуляции NOS является фосфорилирование при участии протеинкиназ. Нейрональная NOS может фосфорилироваться с цАМФ-зависимой и Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеинкиназами и протеинкиназой С. Фосфорилирование приводит к снижению активности фермента. Синтез и освобождение NO вызывает изменение пре- и постганглионарной симпатической активности, направленной к сердцу и сосудам, что свидетельствует о включении NO в контроль функций кровообращения. Нейрональная синтаза находится в пресинаптических

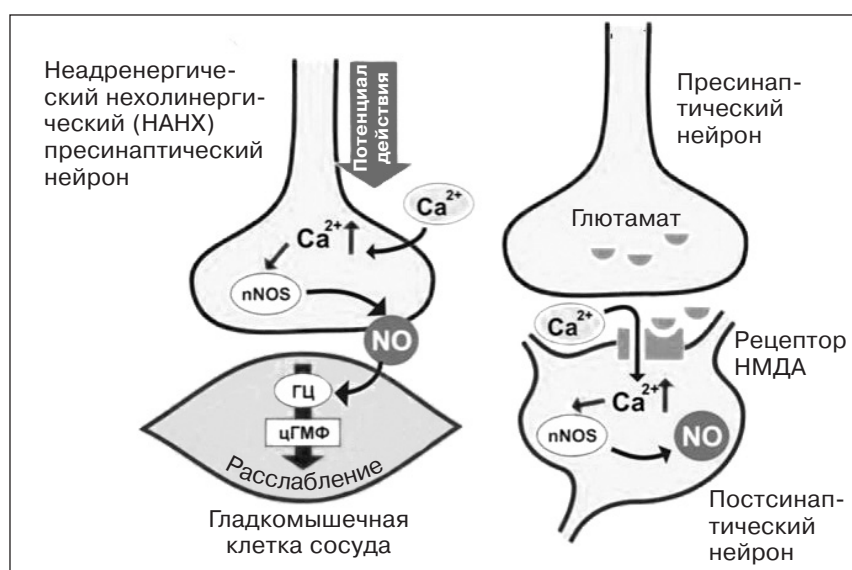


Рис. 1. Нейрональная NOS

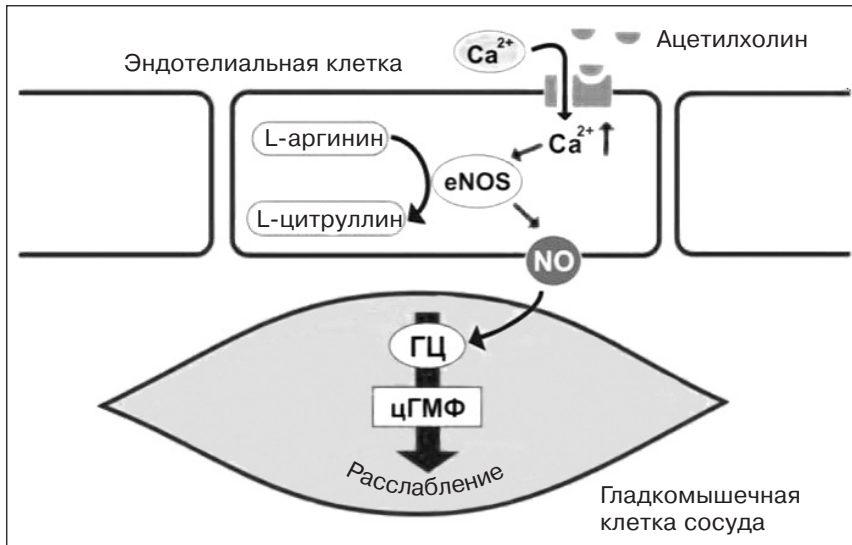


Рис. 2. Эндотелиальная NOS: механизм вазорелаксации с участием NO

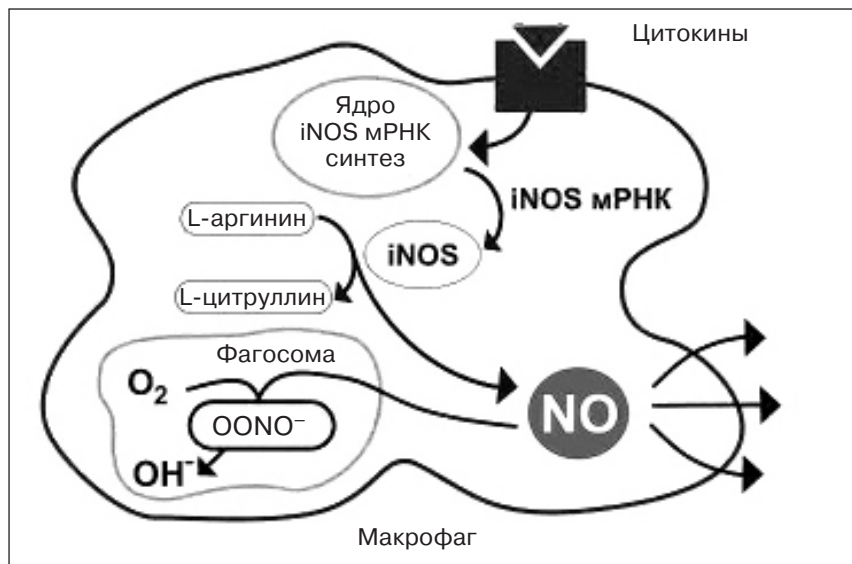


Рис. 3. Макрофагальная NOS: образование оксида азота и пероксинитрита

неадреноргических-нехолинергических и постсинаптических нейронах. В нейрональном механизме распространение потенциала действия приводит к «наплыву» Ca^{2+} из внеклеточного пространства, в результате чего активизируется NOS и запускается механизм образования цГМФ, что, в конечном счете, вызывает вазорелаксацию [6] (рис. 2).

Особенностью активации нейрональной синтазы в постсинаптическом нейроне является воздействие эксайтотоксического нейротрансмиттера — глутамата, который влияет на НМДА рецепторы мембраны. За счет их активации повышается приток и рост концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , что является пусковым механизмом выработки NO [7, 8].

Стимуляция активности конститутивных NOS может происходить под влиянием различных агентов (брадикинина, ацетилхолина, катехоламинов,

эстрогена и др), которые повышают уровень Ca^{2+} в клетках.

Индукцибельная или кальцийнезависимая NO-синтаза локализована в основном в макрофагах и обладает уникальными функциями (цитотоксической и цитостатической). Активность iNOS в 100 раз превышает активность конститутивных изоферментов. Регуляция индуцибельной NO-синтазы происходит в процессе влияния глюкокортикоидов, интерлейкина-4 и тромбоцитарных факторов роста на транскрипцию гена iNOS. Активация индуцибельной NOS является причиной длительного образования большого количества NO макрофагами. Провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α , β -INF), бактериальные липополисахариды, эндотоксин, γ -интерферон, избыточное образование свободных радикалов, а также некоторые простагландины играют роль активаторов этой формы NOS. В макрофаге работает механизм индуцибельной iNOS. Цитокины активируют ген синтазы в ядре макрофага с последующей транскрипцией его в мессенджер-РНК. В результате вновь синтезируется индуцибельная синтаза, которая запускает механизм выработки NO по универсальной схеме. В фагосоме происходит соединение NO с супероксиданионом ($\text{O}_2^{\cdot-}$) с образованием токсических свободных радикалов: пероксинитрита ($\text{OONO}^{\cdot-}$) и гидроксильного радикала ($\text{OH}^{\cdot-}$), обладающих бактерицидным действием [9] (рис. 3).

В биологических системах NO является нестабильным и высокореактивным соединением, которое быстро превращается в нитрит-анион (NO_2^-). Последний, в свою очередь, образуется как неферментативно, при окислении NO в водной фазе в присутствии достаточного уровня кислорода, так и ферментативно — в процессе ресинтеза более стабильного пула NO — NO_3^- ферментом нитратредуктазой [10].

В процессе метаболизма большинство промежуточных продуктов обмена NO превращается в нитраты, которые являются достаточно стабильными. Однако за счет соответствующих ферментов — нитрат- и нитритредуктаз — эти стабильные метаболиты могут восстанавливаться

до NO, завершая таким образом так называемый цикл обмена NO [11].

Роль оксида азота в патогенезе глаукомы. В глазу NO отводится роль модулятора ауторегуляции кровообращения в системе диска зрительного нерва и сетчатой оболочки (рис. 4). Исследования показывают, что источником эндогенного синтеза NO в органах зрения может быть конъюктива, роговица, эндотелий сосудов сетчатки и цилиарного тела. При этом в тканях глаза NO синтезируется всеми изоформами NO-синтазы: nNOS, eNOS, mtNOS и iNOS. Так, в эндотелии сосудов хориоидеи и сетчатки, в цилиарных артериях и преламинарном участке зрительного нерва находится эндотелиальная изоформа NO-синтазы (eNOS). Нейрональная изоформа NO-синтазы (nNOS) представлена в периваскулярных зонах волокон зрительного нерва. В местах дезорганизации решетчатой пластины наблюдается накопление iNOS [12, 13].

Глутамат и эксайтотоксичность. Физиологическая и патофизиологическая роль NO в глазу проявляется, как и в организме в целом, в его участии во всех реакциях, связанных с избыточным накоплением ионов кальция. Любые из этих процессов — энергетический дефицит, изменение активного ионного транспорта, глутамановая «эксайтотоксичность», оксидатный стресс — сопровождаются повышением уровня NO. При этом участие NO в этих реакциях носит двоякий характер: с одной стороны возникает активация эксайтотоксических реакций (возбуждение NMDA-рецепторов) и NOS с повышенным образованием NO, который начинает играть защитную роль, подавляя NMDA-рецепторы и снижая токсическое действие глутамата [14]. В условиях патологии при повышенном образовании NO и производных радикалов повреждающий эффект превалирует над его защитным действием.

Выдвинутая гипотеза о значительной роли NO в регуляции кровотока сетчатки и дисков зрительных нервов (ДЗН) подтверждена в экспериментах на животных. Проведенные исследования со стимуляцией сетчатки мерцающим светом подтвердили возможную взаимосвязь между NOS и регуляцией кровотока в зоне сетчатки и ДЗН [15, 16]. Изменение нейроактивности сетчатки под воздействием мерцающего света вызывало преходящее повышение концентрации NO в преретинальной зоне стекловидного тела и усиление кровотока в системе ДЗН. Ингибирование синтеза NO приводило к снижению как оксидного ответа, так и гемодинамических показателей. Также в экспериментах NO был изучен как нейротрансмиттер при фототрансдукции в фоторецепторах сетчатки глаза. Возможно, что



Рис. 4. Схема метаболизма NO в глазу в норме: преобладание активности конститутивных NOS, нормальная регуляция основных функций глаза

NO выступает как антагонист эндотелина, который принимает участие в процессах развития вазоспазма и ишемии.

В большинстве исследований последних лет физиологическим процессам локальной сосудистой ауторегуляции с участием NO придается значительная роль в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [2]. В литературе встречаются данные об уровнях метаболитов NO в слезе и плазме крови у больных открытоугольной глаукомой (ОУГ). Отслежена корреляционная связь между этими показателями в слезе, внутриглазной жидкости и плазме крови [13].

При исследовании группы больных с ОУГ разного возраста и пола было показано, что на ранних стадиях ПОУГ наблюдается повышение уровня стабильных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-) в слезной жидкости, водянистой влаге (ВВ) и сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Уровень метаболитов существенно повышался в ВВ и сыворотке крови и при прогрессировании заболевания [17].

В ряде исследований установлено, что уровень продукта метаболита NO — нитрит-аниона — существенно меняется во влаге передней камеры в зависимости от стадии глаукомного процесса [19]. Уровень нитрит-аниона неуклонно убывал по мере прогрессирования заболевания от стадии к стадии. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют об участии NO в патогенезе глаукомы. Однако очевидно, что это участие следует рассматривать с точки зрения нарушений глазной гемо- и гидродинамики [19].

При глаукоме процессы с участием NO затрагивают как передний отдел глаза, так и сетчатку. Экспериментальные данные указывают, что NO является универсальным внутриклеточным посредником в биполярных и ганглиозных клетках сетчатки, а также мощным регулятором ретинального и хориоидного кровотока. Основной

биологический эффект NO заключается в регуляции кровотока за счет вазодилатации, а также уменьшения агрегации и адгезии тромбоцитов к клеточной стенке [20]. Ключевая роль в регуляции сосудистого сопротивления и изменения просвета сосудов в основном связана с релаксирующим действием NO на гладкомышечные клетки — перicyты, окружающие эндотелий капилляров сетчатки и диска зрительного нерва [21].

Гемодинамика. Глазной кровоток регулируется процессами активности eNOS и pNOS. Основными факторами, действующими на мембранные рецепторы эндотелиальных клеток ретинальных сосудов, являются: снижение парциального давления кислорода, повышение содержания углекислоты крови, снижение скорости кровотока и воздействие вазоактивных веществ (гистамин ацетилхолин, брадикинин, серотонин). Основным модулятором тонуса перicyтов — концентрация уровня кислорода в крови. При возникновении и развитии гипоксии в сосудистой стенке активируется синтез нитро-радикала, воздействие которого осуществляется путем диффузии NO из эндотелиальных клеток к перicyтам через специфические межэндотелиальные контакты-комплексы. Число таких контактов увеличивается с уменьшением калибра сосудов и особенно выражено в артериолах. Поддержание сосудистого тонуса в состоянии дилатации приводит к повышению отдачи кислорода тканям. Отмечено также, что активация образования NO происходит при изменениях скорости кровотока и просветов сосудов [21].

Таким образом, срабатывают миогенный и метаболический механизмы ауторегуляции кровообращения преимущественно в системе хориокапилляров и в сосудах, питающих диск зрительного нерва.

В течение этих процессов активируются ферменты NOS. При эндотелиальной дисфункции ухудшение гемодинамики глаза происходит за счет снижения биодоступности NO, увеличения активных форм кислорода (АФК) и активации индуцибельной NOS. Под влиянием медиаторов воспаления запускается оксидантный каскад, радикальные продукты которого вызывают нейродегенеративные изменения и апоптоз клеток, приводящие к развитию оптической нейропатии [22].

Гидродинамика. Если сосудистые эффекты NO в целом исследованы наиболее полно, то сведения об участии NO в регуляции продукции и оттока внутриглазной жидкости неполны и весьма противоречивы.

При гистохимическом исследовании структур путей оттока (корнеосклеральной и юкстаканаликулярной частей трабекулы, веретенообразных клеток, представляющих собой контрактильный элемент трабекулы, гигантских клеток шлеммова канала, беспиgmentного эпителия цилиарного тела, продольной части цилиарной мышцы, нервных волокон и кровеносных сосудов, а также эндотелия и гладкой мускулатуры венозных коллекторов)

выявлены многочисленные участки локализации фермента NOS. Присутствие NOS в структурах, определяющих архитектуру трабекулы, дают основание предполагать, что NO используется в этой зоне как нейротрансмиттер, способствующий расслаблению контрактильных элементов трабекулы и склеральной шпоры, расширению межтрабекулярных пространств и усилению оттока внутриглазной жидкости. Механизмы изменения сопротивления оттоку, вызванные NO, представляются значительно более сложными и зависят не только от воздействия последнего на структуры дренажной системы и пути оттока водянистой влаги, но и на цилиарную мышцу. Продольная часть цилиарной мышцы, имеющая значительные участки накопления NOS, активно включается в механизм оттока внутриглазной жидкости, поскольку большинство ее волокон прикрепляются рядом или непосредственно в юкстаканаликулярной области трабекулярной сети, которая обеспечивает наибольшее сопротивление оттоку ВВ из глаза [23].

Гипоксия, возникающая в условиях офтальмогипертензии, понижает выживаемость клеток трабекулярного эндотелия и усиливает продукцию ими NO [23].

Ряд исследователей предполагают, что NO может как стимулировать образование внутриглазной жидкости, так и способствовать оттоку ВВ. Двойное воздействие NO носит дозозависимый компонент и характеризует его участие в развитии офтальмогипертензии и оптической нейропатии при глаукоме [24].

Апоптоз. В механизмах развития нейронального апоптоза роль NO неоднозначна и противоречива. Цитотоксическая теория апоптоза и ведущая роль в этом процессе метаболитов NO заставляют по-новому взглянуть на развитие глаукомной оптической нейропатии и возможности регулирования оксидного звена в патогенезе первичной глаукомы.

Повышение продукции индуцибельной синтазы NO астроцитами ДЗН приводит к избыточному образованию NO и гибели ганглиозных клеток [25]. При глаукоме в тканях ДЗН нарушается регуляция нитрооксидов (окислов азота). Если нитрооксиды синтезируются при помощи eNOS, содержащейся в перicyтах и астроцитах стенки сосудов, они приобретают нейродеструктивные качества [26]. Однако, когда они синтезируются в эндотелии сосудов при участии iNOS, те же нитрооксиды приобретают нейропротекторные свойства. Согласно экспериментальным данным увеличение в сетчатке eNOS при хронической гипертензии приводит (в течение около 6 нед) к снижению плотности клеток сетчатки, что является проявлением нейродеструкции. Гиперпродукция iNOS может стимулироваться различными факторами, в частности ишемическими повреждениями при нарушении кровообращения в тканях глаза и мозга. Токсический эффект в этом случае обусловлен накоплением свободнорадикальных

форм кислорода, включая NO, которые оказывают нейротоксическое действие. Не исключено, что при гипертензии активизируется аргиназный путь анаэробного обмена NO.

Источник NO обнаружен также в мюллеровских клетках перипапиллярной зоны сетчатки, содержащих значительное количество аргинин-синтазы. В условиях острой ишемии сетчатки в ее внутренних слоях во всех клетках значительно повышается уровень индуцибельной NO-синтазы, который сохраняется повышенным до 2 нед после ишемической атаки. За это время наблюдалась гибель до 50% всех ганглиозных клеток сетчатки. Применение препаратов, являющихся ингибиторами NO-синтазы, снижало показатели гибели ганглиозных клеток сетчатки в 2 раза [9].

Основным маркером прогрессирования глаукомы является истончение и гибель слоя нервных волокон сетчатки. Согласно цитотоксической теории поврежденные ганглиозные клетки высвобождают фактор L-глутамат, который в небольших количествах постоянно присутствует в нейронах сетчатки. Являясь нейромедиатором нервной системы, L-глутамат активирует нейрональную NO-синтазу, что приводит к избыточной продукции NO и образованию в митохондриях свободного радикала супероксид-аниона. Результатом реакции супероксид-аниона с NO является пероксинитрит, компонент, который обладает высокой нейротоксичностью и вызывает повреждение и гибель ганглиозных клеток [6].

Инициаторами апоптоза могут являться и свободнорадикальные процессы, активирующиеся при участии NO, при больших концентрациях которой может активироваться неферментативный путь деградации продуктов перекисного окисления липидов. Активация индуцибельных и дисбаланс конститутивных форм NOS на фоне нарушений гидродинамики и повышения ВГД, усиления процессов перекисного окисления и образования свободных радикалов приводит к появлению нейротоксических метаболитов, ухудшению микроциркуляции глаза, и, как следствие, повышению уровней апоптоза ганглиозных клеток сетчатки. В митохондриях астроцитов аксонов ганглиозных клеток образуется также супероксид-анион, который при взаимодействии с NO образует пероксинитрит (ONOO^-) (рис. 5). Последний, в свою очередь, способен блокировать тирозинкиназу,



Рис. 5. Схема нарушений метаболизма NO в глазу при глаукоме

входящую в состав нейротрофических факторов, что также вызывает усиленную гибель глюкокортикоидов [14].

Нейропротекция. По результатам экспериментальных работ, проведенных на моделях острой ишемии, перспективным направлением нейропротекции является прерывание механизмов последовательного каскада патобиохимических процессов, приводящих в итоге к гибели нейронов, таких как глутаматная эксайтотоксичность, внутриклеточное накопление ионов кальция, активация внутриклеточных ферментов, повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса, экспрессия генов раннего реагирования, локальная воспалительная реакция, повреждение гемато-энцефалического барьера и апоптоз, представляющие собой те «мишени», на которые ориентировано действие ряда нейропротекторов. Эффективность нейропротекторной терапии достигается при условии оптимального уровня кровотока, обеспечивающего «транспорт» нейропротектора в зону повреждения [6, 9, 27, 28].

Таким образом, приведенные выше данные говорят о том, что NO является не только важным регулятором физиологических функций в организме в целом, но и в тканях глаза. Также NO вносит свой немаловажный вклад в основные звенья развития глазной патологии, в том числе и глаукомы. Оказывая значительное влияние на гидро- и гемодинамику глаза в норме и патологии, NO играет существенную и неоднозначную роль в патогенезе глаукомы, что должно учитываться при разработке совершенно новых подходов к пониманию процессов патогенеза и лечению оптической нейропатии при первичной глаукоме.

Литература

1. Flammer J. Glaucoma / J. Flammer.— Bern: Verlag Hans Huber, 2001.— 416 p.
2. Метаболическая концепция патогенеза глаукоматозной оптической нейропатии / Н. И. Курышева,

Н. А. Маркичева, А. М. Деев, Г. А. Шилкин // Федоровские чтения-2003. Научно-практическая конференция «Современные технологии лечения глаукомы».— М., 2003.— С. 87–96.

3. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы / Н. И. Курьшева, И. К. Томилова, А. А. Деев, С. Б. Назаров // Вестн. офтальмологии.— 2001.— № 5.— С. 5–7.
4. *Stuehr D. J.* Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway / D. J. Stuehr // *J. Nutr.*— 2004.— Vol. 134.— P. 2748–2751.
5. *McSorley S. J.* Nitric oxide pathway / S. J. McSorley, F. Y. Liew // *Encyclopedia of Immunology*; ed. P. J. Delves, J. M. Roitt.— N. Y.: Academic Press.— 2004.— P. 1859–1851.
6. *Hara Y.* Clinical potential of lamerzine, a Ca²⁺ channel blocker as an antiglaucoma drug: effects on ocular circulation and retinal neuronal damage / Y. Hara, N. Torlu // *Cardiovascular Drug Reviews.*— 2004.— Vol. 22.— P. 199–214.
7. *Mikheytsya I.* The influence of the calcium channel blocker verapamil on experimental glaucoma / I. Mikheytsya, L. Kashintseva // *Intern. Ophthalmology.*— 2004.— Vol. 25.— P. 75–79.
8. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // *Фізіологічний журнал.*— 2004.— Т. 50, № 1.— С. 11–30.
9. *Neufeld A.* Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase / A. Neufeld, S. Kawai, S. Das // *Exp. Eye Res.*— 2002.— Vbl. 75.— P. 521–528.
10. Выявление и оценка депо NO в организме бодрствующей крысы / С. Ю. Машина, А. Ф. Ванин, В. А. Сереженков [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.*— 2003.— Т. 136, № 7.— С. 32–36.
11. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation / M. T. Gladwin, N. J. Raat, S. H. Shiva [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2006.— Vol. 291.— P. 2026–2035.
12. *Nathanson J. A.* Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma / J. A. Nathanson, M. McKee // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 1995.— Vol. 36, № 9.— P. 1774–1784.
13. *Oku H.* Function of nitric oxide in the retina / H. Oku // *J. Neuro Ophthalmology Japan.*— 2002.— Vol. 19.— P. 213–219.
14. *Remessy A.* Neuroprotective effect of cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxyxynitrite / A. Remessy, I. Khalil // *Am. J. of Pathology.*— 2003.— Vol. 163.— P. 1997–2008.
15. *Oz O.* A short duration transient ischemia induces apoptosis in retinal layers: an experimental study in rabbits / O. Oz, G. Gurelik., A. Hondur // *Eur. J. of Ophthalmology.*— 2005.— Vol. 15.— P. 233–238.
16. Роль вазоспазма в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии / Н. И. Курьшева, Н. Д. Нагорнова, Н. П. Чигованина, Е. Л. Кадыкова // *Глаукома.*— 2004.— № 2.— С. 18–24.
17. Изменение уровня оксида азота на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы / Н. М. Гулая, Г. Д. Жабоедов, О. В. Петренко [и др.] // *Укр. биохим. журн.*— 2003.— Т. 75, № 5.— С. 85–89.
18. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы / Н. И. Курьшева, И. К. Томилова, А. А. Деев, С. Б. Назаров // *Вестн. офтальмологии.*— 2001.— № 5.— С. 5–7.
19. *Курьшева Н. И.* Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курьшева.— М.: Медпрессинформ, 2006.— 135 с.
20. *Koss M. C.* Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow / M. C. Koss // *Eur. J. Pharmacol.*— 1999.— Vol. 74, № 2.— P. 161–174.
21. Chatterjee A, Black S. M., Catravas J. D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, S. M. Black, J. D. Catravas // *Vasc. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 49, № 4–6.— P. 134–140.
22. *Toda N.* Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy / N. Toda, M. Nakanishi-Toda // *Prog. Retin. Eye Res.*— 2007.— Vol. 26, № 3.— P. 205–238.
23. *Liu R.* Isoproterenol, Forskolon and cAMP-induced nitric oxide production in pig ciliary processes / R. Liu, J. Flammer, I. Haefliger // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*— 1999.— Vol. 40, № 8.— P. 1833–1837.
24. Исследования уровня оксида азота в слезе, водянистой влаге и плазме крови у больных с первичной открытоугольной глаукомой / Г. Д. Жабоедов, Е. И. Курилина, О. В. Петренко [и др.] // *Современные технологии лечения глаукомы: сб. науч. ст.; под ред. Х. П. Тахчиди.*— М., 2003.— С. 403–406.
25. *Neufeld A.* Nitric oxide syntase in glaucoma / A. Neufeld // *International Glaucoma Rev.*— 2005.— Vol. 7.— P. 21.
26. Caspase-9: involvement in secondary death of axotomized rat retinal ganglion cells in vivo / P. Kermer, R. Ankerhold, N. Ktocker [et al.] // *Brain Res. Mol. Brain Res.*— 2000.— Vol. 85.— P. 144–150.
27. *Neufeld A.* Pharmacological neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma / A. Neufeld // *Brain Res. Buletin.*— 2004.— Vol. 62.— P. 455–459.
28. Сравнительное изучение прямого нейропротекторного действия современных антиглаукоматозных препаратов (экспериментальное исследование) / Н. И. Курьшева, А. Ю. Аникина, А. В. Асейчев, С. Г. Капкова // *Актуальные проблемы офтальмологии. VIII научно-практическая конференция «Медбиоэкстрем».*— М., 2005.— С. 14–18.

**РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ ЛАНКИ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ
ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ
ТА ПЕРСПЕКТИВИ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ЗА ГЛАУКОМИ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ**

О. І. КУРЛІНА, Д. С. ЧУРЮМОВ

Визначено типи ферментів NO-синтаз у нормі й патології у патогенезі первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ). Виявлено механізми складного впливу NO на гідро-і гемодинаміку органу зору з утворенням радикальних метаболітів за гіпертензії та ішемії, які є факторами пошкодження й апоптозу нервових клітин. Проведено вивчення рівнів метаболітів NO в структурі ока, сльозі, внутрішньоочній рідині й плазмі крові у хворих на ПВКГ та виявлено кореляційний зв'язок між цими показниками.

Ключові слова: оксид азоту, NO-синтази, глаукома, оптична нейропатія, апоптоз, нейропротекція.

THE ROLE OF METABOLIC LINK OF NITROGEN OXIDE IN THE MECHANISM OF DEVELOPMENT OF GLAUCOMA OPTIC NEUROPATHY AND NEUROPROTECTION PROSPECTS IN GLAUCOMA: CONTEMPORARY ASPECTS

E. I. KURILINA, D. S. CHURIUMOV

The types of enzymes of NO-synthase at norm and in pathological conditions were determined in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma (POAG). The mechanisms of complicated effect of NO and hydro- and hemodynamics of the organ of vision with formation of radical metabolites at hypertension and ischemia, which are the factors of lesion and apoptosis of nerve cells, were revealed. Investigation of the level of NO metabolites in the structure of the eye, tear, intraocular humor, and blood plasma were investigated in patients with POAG. Correlation between these parameters was revealed.

Key words: nitrous oxide, NO-synthases, glaucoma, optic neuropathy, apoptosis, neuroprotection.

Поступила 30.08.2012