

ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДНОГО ЗВЕНА МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Чл.-корр. АМН Украины Г.Д. ЖАБОЕДОВ, к. м. н. Е.И. КУРИЛИНА, О.В. ПЕТРЕНКО

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

Рассмотрено значение оксида азота в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Показано участие молекулы оксида азота в основных звеньях развития глаукоматозной оптической нейропатии.

Глаукома остается одной из важнейших проблем офтальмологии. По оценкам многих исследователей, первичная открытоугольная глаукома занимает второе место в мире среди причин слепоты [1].

В последнее время пересматривается традиционный взгляд на первичную открытоугольную глаукому как на заболевание, связанное только с повышенным внутриглазным давлением. Оказалось, что во многих случаях, несмотря на нормализацию последнего, отмечается неуклонное прогрессирование глаукоматозной нейропатии, что побуждает связывать патогенез глаукомы с метаболическими, эндотелиальными, цитотоксическими факторами. В ряде исследований выявлено участие оксида азота (NO) в механизме развития первичной открытоугольной глаукомы [2].

Оксид азота представляет собой специфический тип биологического мессенджера, свободно диффундирующего во всех направлениях от того места, где он образуется, благодаря малым размерам молекулы NO и ее хорошей перфузионной способности. В целом об NO сложилось представление как о важном регуляторе физиологических функций, включая регуляцию сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем [3; 4].

В организме человека NO продуцируется из аминокислоты L-аргинина под воздействием ферментов NO-синтаз. К настоящему времени выделены три изоформы NO-синтаз: NOS-1 — нейрональная, или мозговая (nNOS); NOS-2 — макрофагальная, или индуцибельная (iNOS); NOS-3 — эндотелиальная (eNOS). Они значительно отличаются друг от друга своими каталитическими и кинетическими свойствами, а также имеют разные способы регуляции. Не исключается и существование других форм NO-синтаз [5].

В норме в тканях синтезируются кальмодулин-кальцийзависимые синтазы в виде двух основных форм: нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS). Они постоянно экспрессируются клетками и продуцируют умеренные количества NO. Кальцийзависимые формы NO-синтаз активируются под влиянием различных агентов, приводящих к повышению уровня Ca^{2+} в клетке. Активированный фермент синтезирует циклический гуанозин-монофосфат (цГМФ), регулирующий работу мембранных ионных каналов, процессы фосфорилирования белков, активность цАМФ, а также ряд других реакций. Поскольку nNOS и eNOS являются кальцийзависимыми, для проявления их каталитической активности необходим Ca^{2+} [6].

Эндотелиальная NOS присутствует в эндотелии сосудов, вокруг артерий и артериол хориоидеи, в стенках коротких задних цилиарных артерий. nNOS обнаружена в нейрональных клетках коры головного мозга, микроглии и астроцитах, в периваскулярных зонах нервных волокон зрительного нерва. В местах дезорганизации решетчатой пластинки выявлено накопление макрофагальной NOS, появление которой характерно только для патологических состояний [7].

Индукцибельная (макрофагальная) NO-синтаза для проявления своей активности не требует входа Ca^{2+} в клетку, поскольку кальмодулин тесно связан с молекулой iNOS — это кальцийнезависимая NO-синтаза. Она ассоциирована, главным образом, с клетками типа макрофагов, участвующих в работе иммунной системы. Ее концентрация в норме очень низка и регулируется на генетическом уровне глюкокортикоидами, интерлейкином-4, β -трансформирующим и тромбоцитарными факторами роста. Активаторами этой формы NO-синтазы могут быть цитокины (IL-1 β , IL-10, TNF- α), эндо- и экзотоксины.

Активированная iNOS вызывает образование и длительное выделение больших количеств оксида азота, который оказывает токсические эффекты, обусловленные действием на железо- и медьсодержащие ферменты. Цитотоксическое действие может быть обусловлено образованием высокорективных ионных форм NO (NO⁺ и NO⁻), комплексов NO с радикальными молекулами, а также стимуляцией синтеза белков апоптоза [8].

Благодаря особенностям существования различных форм NOS и их сугубо специфическим анатомическим зонам накопления физиологический эффект NO в глазу сводится в основном к следующему: регуляции кровотока микроциркулярного русла внутренних оболочек глаза и диска зрительного нерва; координации транспорта водянистой влаги через дренажную систему; воздействию на механизм нейронального апоптоза за счет активации продукции межклеточных нейротоксических свободнорадикальных соединений. Это дает основание говорить о том, что молекула NO может принимать участие в основных звеньях развития глаукоматозной оптической нейропатии.

Регуляция кровотока NO связана с воздействием на гладкомышечные клетки, окружающие эндотелий капилляров сетчатки и зрительного нерва, вазодилатацией сосудов, уменьшением агрегации тромбоцитов и их адгезии к клеточной стенке [9; 10].

Как известно, основными модуляторами тонуса периферических сосудов является концентрация уровня кислорода крови и углекислоты. При возникновении и развитии гипоксии в сосудистом русле активизируется синтез радикала, который стимулирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), снижает содержание внутриклеточного Ca^{2+} , что в итоге приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатации [11; 12]. Сосудистый тонус поддерживает состояние средней дилатации и повышает содержание кислорода [12; 13]. Отмечено также, что активация образования NO происходит при изменении скорости кровотока [9].

Так срабатывает миогенный и метаболический механизм ауторегуляции кровообращения, преимущественно в системе хориокапилляров и в сосудах, питающих диск зрительного нерва.

Однако согласно другим данным [14] регуляция местного кровотока, особенно в системе хориоидальной циркуляции, может контролироваться неадренергической холинергической автономной нервной системой, регулирующей уровень NO в качестве нейротрансмиттера.

Если сосудистые эффекты NO в целом освещены в литературе, то сведения об участии NO в регуляции продукции и оттока внутриглазной жидкости неполны и весьма противоречивы. Присутствие NOS в структурах, определяющих архитектуру трабекулы (веретенообразные клетки трабекулы и миофибробласты склеральной шпоры) дает основание полагать, что NO используется в этой зоне как нейротрансмиттер, способствующий расслаблению контрактильных элементов трабекулы и склеральной шпоры, что ведет к расширению межтрабекулярных пространств и усилению оттока внутриглазной жидкости [7].

Наличие NOS в гигантских вакуолях эндотелиальных клеток шлеммова канала может указывать на возможность немеханического транспорта водянистой влаги.

Высказывается мнение о взаимодействии NO с гормонами, в частности с артериальным натрийуретическим фактором, который также регулирует транспортную активность натриевого насоса, тем самым оказывая влияние на сопротивление водянистой влаги [13].

Представление о роли NO в механизмах нейронального апоптоза неоднозначно. Одни исследователи утверждают, что угнетение нейрональной NOS уменьшает ишемическое повреждение нейронов сетчатки, а ингибирование эндотелиальной NOS усиливает его путем вазоконстрикции [1]. По данным других авторов, NO участвует в повреждении ганглиозных клеток под воздействием глутамата, который в небольших количествах постоянно присутствует в нейронах сетчатки. Являясь нейромедиатором нервной системы, L-глутамат активирует нейрональную синтазу, что приводит к избыточной продукции NO, с одной стороны, и образованию в митохондриях свободного радикала супероксиданиона (O_2^-) — с другой. При реакции супероксиданиона с NO формируется пероксинитрит ($ONOO^-$) — компонент, который обладает высокой нейротоксичностью и вызывает апоптоз [10]. В пользу существования данного механизма при глаукоме гово-

рит выявление у больных глаукомой повышенного уровня L-глутамата в стекловидном теле [8].

В литературе описаны клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что NO может быть фактором предупреждения прогрессирования глаукоматозной оптической нейропатии. Установлено при сравнении двух групп больных глаукомой, что у одной, которая принимала нитроглицерин по поводу сердечно-сосудистой патологии, атрофия зрительного нерва происходила в 20 раз медленнее, а ухудшения поля зрения были в 4 раза менее выражены, чем в контрольной группе. Экспериментальные наблюдения показали, что на фоне длительного применения нитроглицерина, который является донором NO, ганглиозные клетки сетчатки оказались более устойчивы к токсическому воздействию глутамата. В результате этого создано представление о нитроглицерине как о препарате, способном контролировать повреждающее действие глутамата.

Имеются данные о том, что блокада глутаматочувствительных рецепторов ингибиторами Ca -каналов может в значительной степени предотвращать преждевременную гибель ганглиозных клеток. При этом NO выполняет функции модулятора, направленного на адаптацию нервной ткани к дефициту кровообращения. Двойственное действие NO связывают с его концентрацией [15].

Изучению роли оксидного звена в течении глаукоматозной оптической нейропатии посвящены единичные работы. Однако остаются неизученными формы и степень обмена NO в динамике заболевания. Целесообразным представляется детальное исследование метаболического, эндотелиального и цитотоксического эффекта NO и его своевременной регуляции, что открывает возможность разработки нового перспективного направления в лечении тяжелого недуга, каким является первичная открытоугольная глаукома.

Литература

1. Haefliger I.D., Dettmann E.S. Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma / Ed. I.O. Haefliger. — New York, 1998. — 261 p.
2. Ellis D., Nathanson J. Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma / Eds. J. Haefliger, J. Flammer. — Philadelphia, 1998. — 242 p.
3. Горпен А.К., Майер Б. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 870–880.
4. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmac. Rev. — 1991. — V. 43. — P. 109–142.
5. Dawson T.M., Snyder S.H. Gases as biological messengers: Nitric oxide and carbon monoxide in the brain // J. Neurosci. — 1994. — V. 14, № 9. — P. 5147–5159.
6. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов., Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин, Н.С. Косицин. — М.: Наука, 1998. — 157 с.
7. Nathanson J.A. J. Glaucoma. — 1993. — V.2. — P. 206–210.
8. Брюне Б., Сандау К., Кнетен А. Апоптическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 966–975.

9. *Архинова М.М.* Изучение роли оксида азота в патогенезе сосудистых заболеваний глаз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2000.— 24 с.
10. *Bonne C., Muller A., Villain M.* Free radicals in retina ischemia // *Gen. Pharmacol.*— 1998.— V. 30.— P. 275–80.
11. *Рейтов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих // *Успехи биол. химии.*— 1995.— Т. 35.— С. 189–228.
12. *Nathanson J.A., McKee M.* The changes of nitric oxide synthase in the man eye in glaucoma // *Invest ophtalmol. Vis. Sci.*— 1995.— V. 36.— P. 1765–1773.
13. *Nathanson J.A., Scavone C., McKee M.* Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma // *Neuron.*— 1995.— V. 14.— P. 781–794.
14. *Bachyrita P.* Nonsynaptic diffusion neurotransmission (NDN) in the brain // *Neurochen. Intern.*— 1993.— V. 23.— P. 297–318.
15. Пат. 31600А України. Спосіб кількісного визначення нітрит-аніону в біологічній рідині / А.В. Коцюрuba, Т.В. Семикопна, О.П. Вікторов та ін.; Опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7 // *Відкриття. Винаходи.*— 2000.— № 7.

Поступила 24.04.2003

SIGNIFICANCE OF METABOLISM OXIDE LINK IN PATHOGENESIS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

G.D. Zhaboedov, E.I. Kurilina, O.V. Petrenko

Summary

The authors feature the significance of nitric oxide in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. The role of nitric oxide molecule in main links of glaucoma optic neuropathy development is shown.