

## РОЛЬ СТАНУ ТІОЛОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ РОЗВИТКУ ГЛАУКОМИ В УМОВАХ МОДУЛЯЦІЇ ЕНДОГЕННОГО СТАНУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ

Михейцева І.М., Бондаренко Н.В., Коломійчук С.Г., Сіроштаненко Т.І.,  
Сторожук Н.В., Кузнецов М.К.

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса,  
Україна, [filatovbiochem@ukr.net](mailto:filatovbiochem@ukr.net)

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) за даними багатьох іноземних та вітчизняних досліджень займає друге місце серед захворювань, що призводять до сліпоти. Незважаючи на лікування існуючими засобами, при глаукомі з часом знижується функціональний стан ока та його зорові функції. ПВКГ, таким чином, має суттєве медико-соціального значення в сучасному світі [1-3]. Незважаючи на досягнення у вивченні як патогенетичних механізмів ПВКГ, так і розробки новітніх засобів терапії, проблема лікування та запобігання ускладненню перебігу цього захворювання залишається актуальною і на сьогодні [1,3,4].

На сьогоднішній день велика увага надається молекулярним механізмам розвитку глаукомної нейропатії. Пріоритетом щодо патогенетичних механізмів глаукомного процесу вважається інтенсифікація вільно-радикальних процесів з формуванням реактивних метаболітів, активацією перекисного окислення ліпідів, зниженням антиоксидантного потенціалу та формуванням оксидативного стресу в нейрональних та дренажних тканинах ока, що призводить до порушення гідродинаміки ока та нейродегенеративних змін в задньому його відділі [5-8].

Згідно сучасним даним глаукома вважається хронічним багатофакторним захворюванням, яке характеризується дистрофічними та дегенеративними змінами від сітківки до коркового відділу зорового аналізатора і має в своїй основі метаболічні та функціональні порушення [9,10]. На сьогоднішній день, з метою вчасного запобігання розвитку незворотних патологічних змін при глаукомі, крім контролю за змінами внутрішньоочного тиску (ВОТ), дослідження стану сітківки та зорового нерву, необхідно спрямувати значні наукові зусилля на вивчення специфічних біомаркерів нейродегенеративних змін при цьому захворюванні та дослідженню регуляторних механізмів в патогенезі ПВКГ [11-13].

Останнім часом участь газових трансміттерів, таких як оксид азоту та гідроген сульфід в патогенезі різних захворювань починає активно вивчатись [14,15]. Участь оксиду азоту в становленні та розвитку глаукоми досліджується дуже активно останні роки [16,17]. Тоді як роль сірководню як сигнальної молекули в патогенезі глаукомного процесу залишається ще не вивченою. Знижений рівень цього трансміттеру відзначається при різних нейродегенеративних захворюваннях - хвороба Альцгеймера, Паркінсона тощо [18]. Заслужує уваги також і те, що гідроген сульфід має регуляторний вплив на обмін речовин, цитопротекторні та антиоксидантні властивості [19,20].

Враховуючи, що тіолові сполуки, особливо окисно-відновна система глутатіону, займає одно з центральних місць в антиоксидантній системі ока зору, ми досліджували в тканинах ока кролів з експериментальною глаукомою за умови модуляції ендogenous стану гідроген сульфідів рівень системи глутатіону.

**Мета.** Визначення рівню тіолових сполук в тканинах ока кролів при експериментальній глаукомі в умовах модуляції ендogenous стану гідроген сульфідів.

**Матеріал і методи.** Глаукому моделювали за допомогою внутрішньовенних ін'єкцій 0,1 мл розчину адреналіну (1:1000) через день протягом 3 місяців. У другій групі тварини

протягом моделювання адреналін-індукованої глаукоми (АІГ) отримували інстиляції 1 % розчину гідросульфиду натрію в якості донора сірководню. ВОТ вимірювали тонометром Маклакова (плунжер 7,5 г) за умови місцевої анестезії, проводили офтальмоскопічні та біомікроскопічні дослідження. В тканині дренажної зони ока, сітківці та зоровому нерві визначали рівень відновленого та окисленого глутатіону.

**Результати.** Отримані дані по визначенню вмісту глутатіону в сітківці ока кролів з АІГ свідчать про виразне зниження рівня його відновленої форми та підвищення окисленої форми відносно контролю. В групі кролів з АІГ з введенням донору сірководню в сітківці відзначали нормалізацію рівня глутатіону. При порівнянні даних цієї групи з відповідними значеннями вмісту глутатіону кролів тільки з АІГ отримали виразне достовірно значуще зростання рівня відновленої форми на тлі зниження окисленої форми. Модуляція ендogenous стану гідроген сульфід у кролів з АІГ в зоровому нерві викликала тенденцію до нормалізації показників тіолового стану. При порівнянні даних цієї групи з відповідними значеннями вмісту глутатіону кролів тільки з АІГ отримано в достовірно значуще підвищення відновленої форми глутатіону та зниження його окисленої форми. В тканині дренажної зони ока кролів з АІГ рівень відновленого глутатіону був також знижений, а окисленої форми підвищений ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з контрольною групою. При застосуванні щоденних інстиляцій гідросульфиду натрію у кролів з АІГ нами отримано в тканині дренажної зони ока достовірно значуще підвищення рівня відновленої форми глутатіону та зниження окисленої форми при порівнянні з групою тварин з АІГ.

Оцінка тіолового статусу (співвідношення вмісту відновленого глутатіону до його окисленої форми) в досліджуваних тканинах ока кролів з АІГ показала його значне зниження, а при модуляції ендogenous стану гідроген сульфід у кролів з АІГ відзначалось підвищення цього індексу.

**Узагальнення.** Таким чином, дослідження рівня відновленого та окисленого глутатіону в досліджених тканинах ока кролів з АІГ свідчать про порушення тіолового статусу в тканинах дренажної зони, сітківці та зоровому нерві. При цьому модуляція ендogenous стану гідроген сульфід в тканинах ока кролів на тлі моделювання АІГ сприяла нормалізації тіолового статусу.

Наші дослідження показали, що під впливом довготривалого місцевого введення донору сірководню в очі тварин з глаукомою окисно-відновна система глутатіону нормалізувалась значною мірою. Це відбувалось шляхом зниження в тканинах ока, що вивчаються, окисної форми глутатіону, підвищення відновленої форми, і як наслідок – нормалізації індексу тіолового статусу (відновлений глутатіон / окислений глутатіон).

Узагальнюючи отримані результати проведених нами досліджень, слід зазначити, що у кролів з АІГ в тканинах дренажної зони, в сітківці та зоровому нерві суттєво порушено тіоловий статус, виснаження якого розвинулось на тлі оксидативного стресу при підвищеному офтальмотонусі.

Загалом, зазначені метаболічні зміни в досліджуваних тканинах ока тварин з АІГ при зниженому ендogenous стані гідроген сульфід можуть викликати пошкодження нейронів сітківки і зорового нерву. Застосування щоденних інстиляцій гідросульфиду натрію в якості донора сірководню у кролів з АІГ сприяло стабілізації тіолового статусу, що може сприяти нормалізації функціональних показників ока, зокрема ВОТ у дослідних тварин, що свідчить про залученість газотрансмітера гідроген сульфід ( $H_2S$ ) в регуляції механізмів оксидативного стресу та гідродинаміки ока при формуванні експериментального глаукомного процесу.

**Список літератури**

1. Риков С. О. Слепота та слабкозорість. Шляхи профілактики в Україні. Науково-методичне видання / С. О. Риков, О. П. Вітовська, Н. А. Обухова // Київ: Доктор-Медіа. – 2011. – 268 с.
2. Tham Y. C. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis / Y. C. Tham, X. Li, T. Y. Wong et al. // *Ophthalmology*. – 2014. – V. 121, № 11. – P. 2081-2090.
3. Веселовська З. Ф. Глаукома первинна відкритокутова. Первинна та вторинна медична допомога (Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги ) / З. Ф. Веселовська // *Офтальмологія*. – 2015. –Т. 1, № 1. – С. 95-117.
4. Новицький І. Я. Сучасна хірургія первинної відкритокутової глаукоми. Перехід до мініінвазивних операцій / Я. І. Новицький // Львів: Літопис. – 2018. – 120 с.
5. Михейцева И. Н. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция как патогенетические факторы в глаукомном процессе / И. Н. Михейцева // *Патология*. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 125-126.
6. Михейцева И. Н. Модели глаукомы, преимущества и недостатки. Адреналин-индуцированная глаукома как адекватная модель глаукомного процесса человека / И. Н. Михейцева // *Офтальмол. журнал*. – 2011. – № 3. – С. 89-92.
7. Bagnis A. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma / A. Bagnis , A. Izzotti, M. Centofanti et al. // *Exp. Eye Res*. – 2012. – V. 103. – P. 55-62.
8. Canizales L. Low-level expression of SOD1 in peripheral blood samples of patients diagnosed with primary open-angle glaucoma / L. Canizales, L. Rodriguez , C. Rivera et al. // *Biomarkers in medicine*. – 2016. – V. 10. – P. 1218-1223.
9. Михейцева І. М. Роль тригерних ендотеліальних, нейрональних та інтегративних механізмів у розвитку дизрегуляційного глаукомного процесу і нові підходи патогенетичної терапії первинної глаукоми [Текст] : автореф. дис. ... д-ра біол. наук : 14.03.04 / Михейцева Ірина Миколаївна // ДЗ "Луган. держ. мед. ун-т". – Луганськ, 2013. – 40 с.
10. Zhang X. Advanced imaging for glaucoma study: design, baseline characteristics and intersite comparison / X. Zhang, P. V. Le, B. A. Francis et al. // *Am. J. Ophthalmol*. – 2015. – V. 159, № 2. – P. 393-403.
11. Harris A. Cerebral blood flow in glaucoma patients / A. Harris, B. Siesky, B. Wirostko // *J. Glaucoma*. – 2013. – V.22 (suppl 5). – P. 46-48.
12. Пасечникова Н. В. Вопросы регуляции эндотелия в патогенезе первичной глаукомы / Н. В. Пасечникова, И. Н. Михейцева, В. Н. Ельский // *Национальный журнал глаукома*. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 5-12.
13. Rolle T. Editorial: Glaucoma and Brain: Impact of Neurodegeneration on Visual Abilities and Related Biomarkers. / T. Rolle, G. C. M. Rossi, P. Brusini // *Front. Aging Neurosci*. – 2022. – V. 14.
14. Whiteman M. Emerging role of hydrogen sulfide in health and disease: critical appraisal of biomarkers and pharmacological tools / M. Whiteman, S. Le Trionnaire, M. Chopra at al. // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2011. – V. 121, №11. – P. 459-488. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20110267>.
15. Садляк О. В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні / О. В. Садляк. // *Медична та клінічна хімія*. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 107-1125.
16. Михейцева И. Н. Глаукомная оптическая нейропатия – основные аспекты патогенеза / И. Н. Михейцева // *Архів клінічної та експериментальної медицини*. – 2009. – Т. 18, № 2. – С. 235-240.
17. Aliancy J. Review of Nitric Oxide for the Treatment of Glaucomatous Disease / J. Aliancy, W. D. Stamer, B. Wirostko // *Ophthalmol. Ther*. – 2017. – V. 6. – P. 221–232.
18. Hu L. F. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models / L. F. Hu, M. Lu, C. X. Tiong at al. // *Aging Cell*. – 2010. – V. 9. – P. 135-146.
19. Wang R. Hydrogen Sulfide: The Third Gasotransmitter in Biology and Medicine / R. Wang // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2010. – P. 1061-1064.
20. Ju Y. H(2)S signaling in redox regulation of cellular functions / Y. Ju, W. Zhang, Y. Pei at al. // *Physiol. Pharmacol*. – 2013. – V. 91, № 1. – P. 8-14.