

## МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Алексеев В.Н., Чурилина Н.Ю., Павлова Е.А.

*1 Областная клиническая больница*

*Астрахань, Россия*

По данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывается более 67 миллионов человек, страдающих таким опасным заболеванием глаз, как глаукома, в конечном итоге приводящим к необратимой слепоте. К 2020г это количество удвоится.

Распространённость этой патологии увеличивается с возрастом, что и доказывает геронтологический характер данного заболевания. Учитывая такую широкую распространённость, трудность ранней диагностики, лечения оно привлекает внимание не только исследователей, но и практических врачей.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к ряду хронически текущих полиэтиологических заболеваний, вызываемых генетической детерминацией различных наборов факторов риска. ПОУГ формируется медленно, начинаясь с метаболических и структурных изменений различных тканей глазного яблока, которые на уровне наших современных методов клинически выявить практически невозможно. Даже в случаях, когда мы обследуем больного с подозрением на глаукому, которая впоследствии подтверждается, нужно отдавать себе отчет, что мы имеем дело с уже сформировавшимся патологическим процессом, который начал проявлять себя клинически. О длительности доклинического периода болезни можно только догадываться - месяцы или годы уходят на создание необходимых и обязательных условий для дальнейшего формирования глаукоматозного симптомокомплекса. Этот период может быть изучен только в эксперименте, когда мы имеем возможность изучить те морфологические изменения, которые развиваются в глазу и предшествуют клиническим проявлениям глаукомы.

Наше исследование посвящено морфологическим изменениям, происходящим в заднем отрезке глазного яблока. Общепринятой экспериментальной моделью ПОУГ в нашей стране является разработанная модель адреналин-индуцируемой глаукомы (АИГ) у кроликов по схеме Е.М. Липовецкой (1966). Эта модель является экспериментальным аналогом ПОУГ и характеризуется формированием глаукоматозного симптомокомплекса, включающего развитие трабекуло - и нейропатии в глазу.

Материалы и методы исследований: моделирование АИГ проводилось на кроликах породы Серая шиншилла, обоего пола, возраста около 2-х лет, весом 2,5-3,0 кг в количестве 38 животных.

Нами использован ряд нейропептидов, разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. К ним относятся: ретиналамин - комплекс пептидов, выделенный из сетчатки крупного рогатого скота и кортексин - препарат из коры головного мозга крупного рогатого скота.

Сформированы группы животных, которые были представлены: группа №1 - 6 интактных кроликов, группа №2 - 10 кроликов с экспериментальной АИГ. Группа №3 - 10 кроликов получавших пептиды. Группа №4 - 10 кроликов, получавших эпиталон.

Целью нашего исследования являлось изучение морфологической характеристики изменений заднего отрезка глаза в начальном периоде АИГ.

Нами впервые проведён морфометрический анализ ганглиозных клеток сетчатки и нейронов зрительного нерва, чем и обосновано нейропротекторное действие пептидов при экспериментальной модели АИГ

Патологические процессы, которые развиваются при ПОУГ в заднем отрезке глаза, включающем в себя сетчатку, решетчатую пластинку и зрительный нерв, характеризуют развитие глаукоматозной оптической нейропатии.

В нашем исследовании путем морфометрического анализа предпринята попытка исследования именно тех структурных образований, которые поражаются при глаукоматозной оптической нейропатии: сетчатка, аксоны ганглиозных клеток сетчатки и сформированный ими зрительный нерв.

Исследована назальная часть сетчатки кролика от цилиарного тела до решетчатой пластинки, как наиболее информативная. В назальной половине сетчатки кролика в норме количество ганглиозных клеток на 20-30% больше, чем в височной половине, в обеих половинах наблюдается уменьшение толщины и количества клеток в слоях фоторецепторов и биполяров ближе к углу задней

камеры глаза. Такое распределение нейронов в сетчатках глаз выявляет закономерное эволюционно сложившееся строение: оба глаза работают функционально взаимно дополняя друг друга, а височные части сетчатки имеют перекрывающиеся поля зрения, что и определяет меньшее количество нейронов. Этим можно объяснить появление скотомы в зоне Бьерумма. Кроме того, увеличивавшееся ВГД вызывает деформацию решетчатой пластинки на стороне формирующейся скотомы из-за того, что здесь она имеет крупные отверстия с тонкими соединительнотканными перегородками. Ишемическое воздействие, которое испытывают при этом ганглиозные клетки, нарушает ретроградный аксоплазматический ток к ним. В работе установлено, что крупных клеток больше при приближении к периферии глазного яблока (цилиарному телу), а мелких - при приближении к диску зрительного нерва. Нами подтверждены данные К. Г. Фельдмана (1951) о наличии в сетчатке кролика в ганглиозном слое 3 типов клеток: мелкие клетки - диаметр ядра 3 мкм, средние клетки - диаметр ядра 6 мкм, крупные клетки с диаметром ядра более 9 мкм. В опытах с ретроградным повреждением ганглиозных клеток (перерезка зрительного нерва) Н.Г. Фельдман (1951) установил различные временные параметры повреждаемости ганглиозных клеток: вначале страдали мелкие клетки, затем средние и только потом крупные. Нами установлены аналогичные закономерности гибели в ганглиозном слое клеток сетчатки с первоначальным уменьшением количества мелких и средних клеток.

При подсчете клеток ганглиозного слоя в группе АИГ их слой разрежен. количество достоверно снижается на 45,5% (с 509,67±12,35 до 279,00±5,18), в большей мере за счет мелких - на 49% (с 184,00±5,55 до 93,50±2,74). Количество средних снижается на 46% (с 229,17±12,41 до 123,83±1,82), крупных - на 36% (с 96,50±3,58 до 61,67±3,91). Выявляется нарушение соотношения клеток. Снижается толщина слоя аксонов ганглиозных клеток на 39% (с 129,15±1,86 до 78,85±1,86 мкм), что формирует довольно выраженную экскавацию диска зрительного нерва. В преламинарной части зрительного нерва наблюдается неравномерная толщина осевых цилиндров с очагами вакуолизации. Позади решетчатой пластинки миелиновые оболочки характеризуются набуханием и очаговой деструкцией, местами подвергались растворению с образованием ситообразных пространств. Такая морфологическая картина является проявлением так называемой кавернозной дистрофии зрительного нерва. Характерен перикапиллярный склероз и исчезновение ГАГ.

При изучении материала животных с лечением различными препаратами установлено, что в группе кроликов с использованием пептидов общее количество icjjeicx снижается на 22% (с 509,67±17,35 до 399,33±4,10), из них мелких - на 19% (с 184,00±5,55 до 148,67±3,89), средних - на 18% (с 229,17±12,41 до 188,50±2,29), крупных - на 35,5% (с 96,50±3,58 до 62,17±4,03). Соотношение мелкие-средние-крупные составляет 37 - 47 - 16%. Толщина слоя аксонов меньше на 17% (с 129,15±1,86 до 108,58±5,93), что вызывает слабо выраженную экскавацию диска. Таким образом, комплекс пептидов оказывает выраженный нейропротекторный эффект по отношению к средним и мелким ганглиозным клеткам, что отражает сохранность их аксонов. В преламинарной и ретроламинарной области осевые цилиндры волокон с признаками набухания и вакуолизации, на светооптическом и ультраструктурном уровне патологии миеллина не выявлено. Различия выявляются при морфометрической оценке количества ганглиозных клеток и толщины слоя их аксонов.

В группе лечения эпителином количество клеток снижается на 25% (с 509,67±12,35 до 380,33±4,80), из них мелких на 29% (с 184,00±5,55 до 131,17±5,00), средних - на 21% (с 229,17±12,41 до 181,33±3,14), крупных - на 30% (с 96,50±3,58 до 67,83±2,89). Соотношение мелкие-средние-крупные - 35 - 48 - 17%. Толщина слоя аксонов снижается на 18% (с 129,15±1,86 до 107,15±1,86), что дает слабую экскавацию диска зрительного нерва.

Крупные ганглиозные клетки (М-путь) сетчатки особенно чувствительны к повышенному ВГД и гибнут при глаукоме в первую очередь. Полученные нами данные не подтверждают положения литературы о первоочередной гибели этих клеток, что можно объяснить невысокими цифрами повышенной офтальмогипертензии без прогибания решетчатой пластинки и ущемления аксонов. Логично предположить, что если крупных клеток у кролика больше на периферии, то их аксоны проходят совместно с аксонами мелких и средних клеток через периферические отделы диска зрительного нерва, где имеются крупные отверстия и слабо развитая строма. По данным различных авторов, толщина аксонов ганглиозных клеток одинакова и составляет 0,72-0,848 мкм. Видимо, величина ВГД была недостаточно высока, чтобы вызвать прогибание решетчатой пластинки с нарушением аксоплазматического тока в аксонах и последующей гибелью нейронов, что определялось изучением в нашем исследовании ранней стадии экспериментальной глаукомы.

Морфометрическим исследованием установлено, что все использованные лечебные препараты оказывают нейропротекторный эффект на сетчатку глаза, известный только у бетоптика С. Нами обнаружено, более выраженный эффект - у пептидов и менее - у эпителина. При сравнительном изучении нейропротекторного воздействия препаратов на мелкие, средние и крупные ганглиозные клетки, установлено наиболее выраженное защитное действие пептидов на мелкие ганглиозные клетки, в меньшей степени на средние и в последнюю очередь на крупные клетки. Пептиды и эпителин уступают по степени выраженности нейропротекторного эффекта друг другу, но его тенденция и направленность действия сохраняется, как на ганглиозные клетки сетчатки, так и на толщину слоя их аксонов.

Принимая во внимание вышеизложенное нейропротекторное воздействие выражается в понижении степени повреждения зрительного нерва и количества гибнущих ганглиозных клеток сетчатки, снижении атрофических процессов в слое их аксонов,

повышении активности мюллеровских клеток. Нейропротекторный эффект прежде всего отражается на мелких и средних ганглиозных клетках. Сохранность общего количества клеток по сравнению с группой АИГ повышается при действии: пептидами - на 43%, эпителином - на 36%. Использование препаратов приводит к большему сохранению толщины слоя аксонов (на 36 -- 43%). Доказано увеличение активности мюллеровских клеток за счет увеличения экспрессии глутамин синтетазы и индуцибельной синтазы оксида азота при применении пептидов, что отражает влияние глии на коррекцию метаболизма и, как следствие, ее положительную роль в отношении нейропротекции в глазу.

Таким образом, применение пептидов при первичной открытоугольной глаукоме является обоснованным, перспективным направлением и требует дальнейших углублённых исследований.