

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИКЛА НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ТРАНСМИТТЕРА — ГЛУТАМАТА
В СЕТЧАТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ**

В. Н. Сердюк

Областная клиническая больница, г. Днепропетровск, Украина

Робота була виконана на кроликах модельованою глаукомою. Визначали рівень глутамату і глутаміну, активність ферментів глутамінсинтетази, глутаматоксидази і глутамінази в тканинах сітківки і зорового нерва в динаміці розвитку глаукомного процесу. Отримані результати свідчать про збільшення вмісту глутамату і активності ферменту глутамінази, а також зниження концентрації глутаміну і активності ферментів глутамінсинтетази і глутаміноксидази у порівнянні з нормою у всі строки спостереження.

Ключевые слова: глаукома, глутамат, глутамин, глутаминсинтетаза, глутаматоксидаза, глутаминаза

Ключові слова: глаукома, глутамат, глутамін, глутаминсинтетаза, глутаматоксидаза, глутаміназ

Введение. В настоящее время глаукому принято рассматривать как оптическую нейропатию, характеризующуюся прогрессивной потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [1, 2, 3].

Повреждающее действие ишемии на ГКС и их аксоны заключается в развитии ряда метаболических нарушений. Алгоритм метаболических реакций нервной ткани и сетчатки в ответ на ишемию заключается первоначально в торможении белкового синтеза и в активации анаэробного гликолиза, далее — в дисфункции каналов активного ионного транспорта и дестабилизации клеточных мембран. В ответ на это происходит избыточный выброс нейротрансмиттеров. Развитие энергетического дефицита в нервной ткани сопряжено с дисфункцией трофических факторов. Исходом является гибель нервных клеток, происходящая по двум основным механизмам — некротической смерти нейрона и апоптоза. В зонах, соседствующих с участком наиболее выраженной ишемии нервных клеток, имеются лишь функциональные изменения. В указанных очагах нервных клеток, избежавших непосредственного действия ишемии, также происходят определенные морфологические изменения, затрагивающие цитоплазму, митохондрии и ядра. Однако возможность восстановления функции нейронов, часто наблюдаемого даже при оставшемся морфологическом повреждении, связано именно с исчезновением дисфункционального статуса, порожденного «диализом», а также формированием новых полисинаптических связей. Указанный момент имеет существенное значение и объясняет возможность восстановления функции ГКС и их аксонов [4, 40, 44].

При глаукоме из существующих трех нейронов сетчатки поражаются именно ГКС. Атрофия их тела и аксонов лежит в основе формирующейся впоследствии глаукоматозной экскавации

зрительного нерва. Страдание фоторецепторного слоя наблюдается только при остром приступе глаукомы.

Указанные патофизиологические и метаболические изменения приводят к серьезным повреждениям в сетчатке и зрительном нерве в результате образования свободных радикалов и активации нейротрансмиттера — глутамата [16, 17, 20, 21, 26, 27, 28, 34, 36].

Участие процессов свободно-радикального окисления (СРО) в патогенезе глаукомы принято рассматривать в двух направлениях. Во-первых, это патологические изменения с участием активных форм кислорода и их метаболитов. Во-вторых, это цитотоксическое действие свободных радикалов на сетчатку и зрительный нерв [6, 10, 29].

Свободные радикалы постоянно образуются тканями глаза, в частности, пигментным эпителием сетчатки. Доказано, что при ишемии, вызванной повышенным ВГД, в сетчатке выделение радикалов усиливается [19, 22, 25, 32, 41]. Из них основное патофизиологическое значение отводится супероксид-аниону. Последний образуется также эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов и макрофагами. При гипоксии генерация активных форм кислорода носит вторичный характер и обусловлена изменениями скорости окислительно-восстановительных процессов в тканях. При этом основным источником супероксид-аниона служит ксантиноксидаза. При ишемии создаются условия для нарушения ее нормального синтеза. Происходит повышенная генерация супероксид-аниона и его усиленное превращение в гидроксильный радикал [22, 25, 41].

Снижение поступления в нейроны молекулярного кислорода и повышение уровня восстановлен-

ности компонентов дыхательной цепи стимулирует восстановление кислорода по одноэлектронному пути с образованием свободных радикалов. Высокореакционные радикалы кислорода вызывают окисление биомолекул, а также инициируют цепные процессы перекисного окисления в мембранных липидах, прямое повреждение нуклеиновых кислот и белков. Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси неустойчивы, их распад приводит к появлению разнообразных вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты, шиффовы основания и др.), которые оказывают повреждающее действие на мембраны клеток и клеточные структуры ГКС [29, 30, 41].

Другим источником свободных радикалов являются митохондрии в результате их перенасыщения ионами кальция [4, 9, 12, 18, 42, 45].

В этой связи основная стратегия лечения данного заболевания должна быть направлена на предотвращение гибели нейронов и обозначается как нейропротекция [11, 15, 37, 38].

В последние годы в числе основных механизмов, ответственных за гибель ганглиозных клеток сетчатки при глаукоматозной оптической нейропатии, рассматриваются: блокирование транспорта нейротрофина, глутамат индуцируемая «эксайтотоксичность», генерация свободных радикалов, нейротоксичность нитрата оксида и апоптоз [6, 29].

Таким образом, весьма важным аспектом проблемы является разработка эффективных способов нейропротекторного лечения с учетом воздействия на указанные патогенетические механизмы глаукоматозной оптической нейропатии (ГОН) [1, 2, 3, 37, 38].

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в понимании механизмов ГОН, многие сведения о ее патогенезе носят предварительный характер. Это касается последних данных о роли глутамата, оксида азота, эндотелина и вазоспазма в развитии ГОН [42, 45].

Усилия исследователей в настоящее время направлены на поиск путей нейропротекторного лечения глаукомы, наиболее перспективным можно считать поиск препаратов, моделирующих метаболизм глутамата, выработку оксида азота; препаратов, стимулирующих антиоксидантную активность тканей, а также применение антиапоптотических агентов и препаратов, способствующих регенерации ГКС и их аксонов.

Учитывая вышесказанное, актуальным представляется выяснение вопроса, как влияет глаукома, и в первую очередь начальные периоды гипертонии, на глутамат/глутаминовый цикл в сетчатой оболочке и зрительном нерве.

Цель. В настоящей работе изучался уровень глутамата и активность процессов, переводящих

его в нетоксические соединения: окисление глутамата и синтез глутамина при экспериментальной глаукоме. Такая направленность исследования позволит разработать условия для поиска нейропротекторных препаратов, действующих на важнейшее звено гибели ганглиозных клеток при глаукоматозной оптической нейропатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Эксперимент проводился на 30 кроликах (массой 2–3,2 кг).

При проведении эксперимента соблюдались все рекомендации относительно исследований на животных, принятые международным сообществом.

Все животные исследовались посредством биомикроскопии на щелевой лампе, как на стадии отбора, так и для наблюдений в процессе эксперимента.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: 1 группа — контрольная (9 животных), остальные группы — опытные, 2 группа — 1 срок (3 недели) развития экспериментальной глаукомы (8 животных), 3 группа — 2 срок — 5 недель, (6 животных), 4 группа — 3 срок — 10 недель, (7 животных).

Животные подвергались общей анестезии путем введения 50 мг/кг кетамина, местно применялись глазные капли — 0,5 % раствор прокаина гидрохлорида, инстиллируемые в конъюнктивальный мешок за 1 мин. до инъекции [7].

Все животные перед экспериментом и в ходе эксперимента подвергались измерению внутриглазного давления (тонометр Маклакова).

В переднюю камеру глаза все животные получали инъекции 0,15 мл 2 % раствора гиалуроната в переднюю камеру глаза. Перед этим иглой в районе лимба отбиралось 0,15 мл камерной влаги, которая использовалась для биохимических исследований. Инъекции производили в правый глаз, в левый глаз, служивший контролем, вводили эквивалентное количество растворителя (сбалансированный солевой раствор), на котором готовился раствор гиалуроната. Немедленно после инъекций кролики проверялись путем биомикроскопии для оценки степени травмы, возможной в процессе инъекции. Тонометрия производилась через каждые несколько часов [31, 33, 34].

В конце каждого срока эксперимента все кролики выводились из опыта с помощью летальной дозы пентобарбитала натрия (100 мг на кг, вводимого в маргинальную ушную вену).

В гомогенате сетчатки с помощью методов энзиматического анализа определялся уровень глутаминовой кислоты и глутамина, активность глутаминсинтетазы и глутаминазы, а также скорость окисления глутамата [8, 23, 24, 39].

Данные обрабатывались с помощью статистического пакета SPSS 11.0. [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В контрольной группе уровень внутриглазного давления составлял $(11,8 \pm 0,37)$ мм рт. ст. В опытной группе на протяжении всех сроков наблюдения, показатели внутриглазного давления составляли — $(21,9 \pm 0,87)$ мм рт. ст.

Результаты биохимических исследований относительно уровня глутамата и глутамина в сетчатке экспериментальных животных в различные периоды развития глаукомы представлены в таблице 1 и на диаграммах (рис. 1–2).

Таблица 1

Изменения содержания глутамата и глутамин в сетчатке кроликов в различные периоды развития экспериментальной глаукомы.

Исследуемые показатели	Статистич. показатели	Контроль	Сроки развития глаукомы		
			1 срок	2 срок	3 срок
Глутамат (мкмоль/г ткани)	n	9	8	6	7
	M	12,42	14,90	19,87	21,76
	m	0,60	0,75	0,80	0,70
	p	—	<0,05	<0,001	<0,001
Глутамин (мкмоль/г ткани)	n	9	8	6	7
	M	8,50	8,08	6,80	6,39
	m	0,52	0,50	0,42	0,45
	p	—	>0,05	<0,05	<0,01
	%	100	95,1	80,0	75,2

Примечание. p — уровень значимости различий данных по отношению к контролю, рассчитанный с помощью t-теста для независимых выборок.

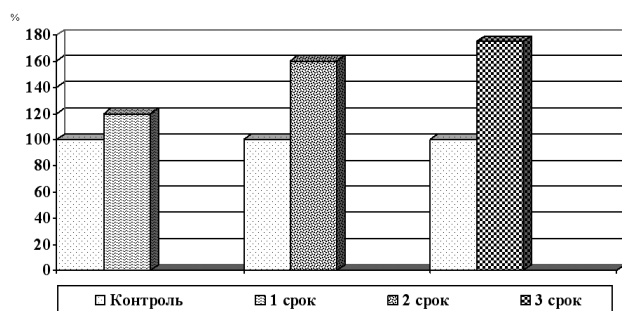


Рис. 1. Относительные изменения уровня глутамата в сетчатке кроликов в различные периоды развития экспериментальной глаукомы.

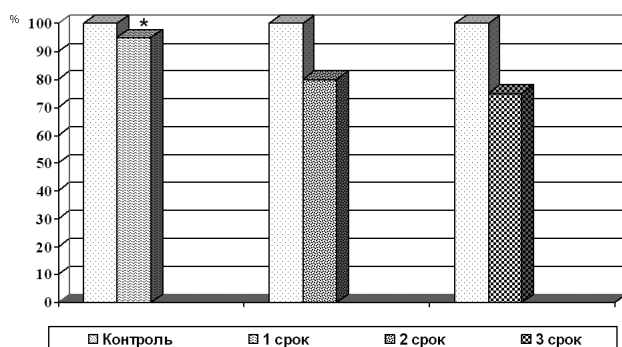


Рис. 2. Относительные изменения уровня глутамин в сетчатке кроликов в различные периоды развития экспериментальной глаукомы; * — статистическая недостоверность по отношению к контролю.

Полученные данные свидетельствуют о существенном повышении уровня глутаминовой кислоты в сетчатой оболочке животных с экспериментальной глаукомой.

Так, уже в первый период (3 недели) развития глаукоматозного процесса содержание глутамата в сетчатке возрастало до $(14,90 \pm 0,75)$ мкмоль/г, что

составило 120,0 % по сравнению с контрольными данными — $(12,42 \pm 0,60)$ мкмоль/г, в последующие периоды (2 и 3 сроки — 5 и 10 недель соответственно) концентрация этой аминокислоты повышалась еще более значительно — до $(19,87 \pm 0,80)$ мкмоль/г — на 60 % и до $(21,76 \pm 0,70)$ мкмоль/г — на 75,2 % по отношению к контрольным данным соответственно.

В то же время содержание глутамин в сетчатой оболочке в начальные сроки существенно не изменялось, однако уже со второго срока уровень этого амина существенно снижался и составлял $(6,80 \pm 0,42)$ мкмоль/г — 80 % по сравнению с контрольными данными — $(8,50 \pm 0,52)$ мкмоль/г, спустя 10 недель содержание глутамин составило — $(6,39 \pm 0,45)$ мкмоль/г — 75,2 % по отношению к норме (рис. 2).

Результаты исследования активности ферментов, метаболизирующих глутамат и глутамин, при развитии экспериментальной глаукомы представлены в таблице 2 и на рисунках 3–5.

Таблица 2

Изменения содержания глутаминсинтетазы, глутаматоксидазы и глутаминазы в сетчатке кроликов в различные периоды развития экспериментальной глаукомы.

Исследуемые показатели	Статистич. показатели	Контроль	Сроки развития глаукомы		
			1 срок	2 срок	3 срок
Глутамин — синтетаз (нкат/г ткани)	n	9	8	6	7
	M	84,20	67,36	50,60	38,06
	m	4,63	5,26	4,24	3,30
	p	—	<0,05	<0,001	<0,001
Глутамат — оксидаза (нкат/г ткани)	n	9	8	6	7
	M	112,65	107,02	90,23	78,85
	m	5,30	6,40	5,67	4,32
	p	—	>0,05	<0,05	<0,001
Глутамин — наза (нкат/г ткани)	n	9	8	6	7
	M	75,24	105,34	150,54	179,83
	m	3,05	5,20	7,64	9,30
	p	—	<0,001	<0,001	<0,001
	%	100	140,0	200,1	239,0

Примечание. p — уровень значимости различий данных по отношению к контролю, рассчитанный с помощью t — теста для независимых выборок.

Как видно из представленных данных, в сетчатке экспериментальных животных отмечались значительные изменения процессов метаболизма изучаемых аминокислот.

Так, активность глутаматсинтетазы сетчатки у контрольных животных составляла $(84,20 \pm 4,63)$ нкат/г, тогда как у животных с экспериментальной глаукомой ее показатели были достоверно снижены в 1 срок до $(67,36 \pm 5,26)$ нкат/г, т. е. на 20 %, во 2 срок показатели активности глутаматсинтетазы составили $(50,60 \pm 4,24)$ нкат/г — 60,1 %, в 3 срок — $(38,06 \pm 3,30)$ нкат/г — 45,2 % по отношению к контрольным данным.

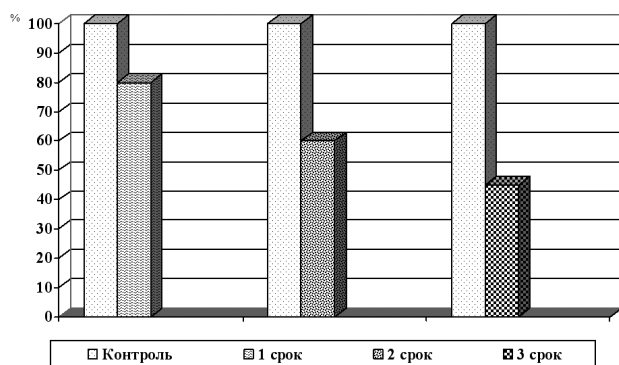


Рис. 3. Относительные изменения активности глутамин синтетазы в сетчатке кроликов в различные периоды развития экспериментальной глаукомы.

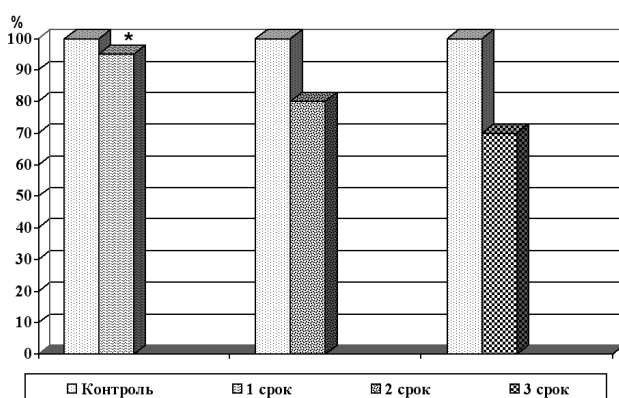


Рис. 4. Относительные изменения активности глутаматоксидазы в сетчатке кроликов в различные периоды развития экспериментальной глаукомы; * — статистическая недостоверность по отношению к контролю.

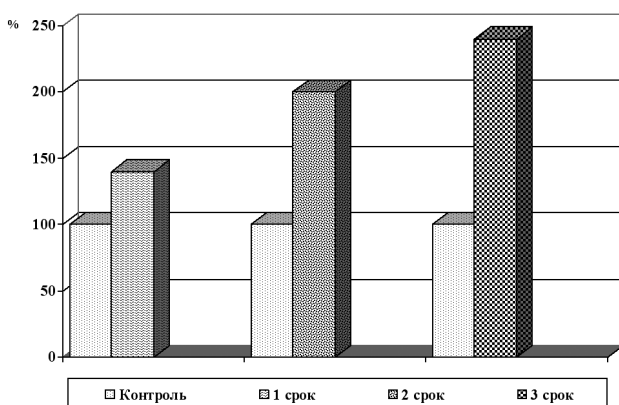


Рис. 5. Относительные изменения активности глутаминазы в сетчатке кроликов в различные периоды развития экспериментальной глаукомы.

Активность глутаматоксидазы в 1 срок развития экспериментальной глаукомы была снижена до $(107,02 \pm 6,40)$ нкат/г, что составило 88 % по сравнению с контрольными данными $(112,65 \pm 5,30)$ нкат/г, во 2 срок — до $(90,23 \pm 5,67)$ нкат/г, что составило — 80,1 %, в 3 срок — до $(78,85 \pm 4,32)$ нкат/г,

что составило — 70 % по отношению к контрольным данным.

Наиболее резкие изменения активности биокатализаторов отмечались со стороны глутаминазы — фермента, в первую очередь ответственного за синтез глутамата. Показатели активности глутаминазы повышались в первый, второй и третий сроки наблюдения. Так в 1 срок активность фермента повысилась до $(105,34 \pm 5,20)$ нкат/г, что составило — 140 %, по сравнению с контрольными данными $(75,24 \pm 3,05)$ нкат/г, во 2 срок — до $(150,54 \pm 7,64)$ нкат/г, что составило — 200,1 %, в 3 срок — до $(179,83 \pm 9,30)$ нкат/г, что составило — 239,0 % по отношению к контрольным данным.

Рассматривая механизмы снижения глутаминсинтетазы, можно полагать, что фермент в условиях моделирования глаукомы был подвержен химической модификации за счет свободно-радикального окисления циклических аминокислот, входящих в его структуру, как это было показано в опытах с очищенным ферментным препаратом и ДНК [19, 22].

Оценивая значимость выявленных изменений в глутамат/глутаминном цикле в сетчатке при моделировании глаукомы, необходимо указать, что в многочисленных работах было показано, что вызванная глутаматом кальциевая перегрузка нейрона ведет к кальцийзависимому снижению величины мембранного потенциала митохондрий таких клеток, снижению уровня АТФ и, в дальнейшем, к гибели этих нейронов [25, 26, 28, 29, 30, 34, 36, 37, 38, 39, 40].

В целом, полученные нами данные в значительной мере раскрывают важное звено механизма эксайтотоксичности глутамата при экспериментальной глаукоме и определяют одно из направлений поиска нейропротекторных факторов, воздействующих на метаболические процессы, обуславливающие повышение концентрации глутамата и его токсическое влияние на ганглиозные клетки сетчатки.

ВЫВОДЫ

1. При моделировании глаукоматозного процесса выявлено существенное повышение уровня нейротоксического транмиссера — глутамата в сетчатке экспериментальных животных. На 3 неделе эксперимента повысился уровень глутамата на 20 %, на 5 неделе — на 60 %, на 10 неделе — 75,2 %.

2. В механизме повышения концентрации глутамата в сетчатке при экспериментальной глаукоме существенное значение имеют выявленные изменения энзимов, осуществляющих обмен этого транмиссера. Скорость обезвреживания глутамата посредством синтеза глутамина снижалась на 4,9 % в 1 срок, на 20 % — во 2 срок и на 24,8 % — в 3 срок. Уменьшилась также окислительная деградация глутамата (на 30 % в 3 срок наблюдения).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Волков В. В.** Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы на основе представлений о ее патогенезе // Глаукома. — 2004. — № 1. — С.57–67.
2. **Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Ставицкая Т. В.** Офтальмофармакология: Рук-во для врачей. — М.: Гэотар-мед, 2004. — 464 с.
3. **Егорова Т. Е.** Простагландины в лечении глаукомы // Клин. офтальмология. — 2004. — Т. 5. — № 3. — С. 127–132.
4. **Исаев Н. К., Андреева Н. А.** Роль митохондрий в механизмах токсического действия глутамата. — Биохимия. — 2005. — Т. 70. — Вып. — 6. — С.741–750.
5. **Лакин Г. Ф.** Биометрия. — М.: Высшая школа. — 1990. — 352 с.
6. **Agar A., Li S.** Retinal ganglion cell line apoptosis induced by hydrostatic pressure / Brain Res. — 2006. — V. 1086. — P. 191–200.
7. **Benozzi J., Nahum L. P., Campanelli J. L.** Effect of hyaluronic acid on intraocular pressure in rats / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — V.43. — P. 2196–2200.
8. **Bergmeyer H. U.** Methoden der enzymatischen analyse. — Akademi-Verlag, Berlin. — 1970. — P. 1667–1670.
9. **Carter-Dawson L., Crawford M. L., Harwerth R. S.** Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. — 2002. — V. 43. — P.2633–2637.
10. **Cherghel D., Griffiths H. R., Hilton E. J.** Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open angle glaucoma / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — V. 46. — P.877–883.
11. **Chidlow G., Wood J. P. M., Casson R. J.** Pharmacological neuroprotection for glaucoma / Drugs. — 2007. — V. 67. — № 5. — P.725–759.
12. **Dkhissi O., Chanut E., Wasowicz M.** Retinal TUNEL-positive cells and high glutamate levels in vitreous humor of mutant quail with a glaucoma-like disorder / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1999. — V. 40. — № 5. — P. 990–995.
13. **Dreyer E. B., Surakowski D., Schurer R. A.** Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma / Arch. Ophthalmol. — 1996. — V.114. — P. 299–305.
14. **Dun Y., Mysona B.** Expression of the cysteine-glutamate exchanger in retinal ganglion cells and regulation by nitric oxide and oxidative stress / Cell Tissue Res. — 2006. — P. 1–14.
15. **Guo L., Salt T. E., Maass A.** Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma related retinal ganglion cell apoptosis in vivo / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2006. — V. 47. — P. 626–633.
16. **Harada T., Harada C., Nakamura K.** The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma / J. Clin. Invest. — 2007. — V. 117. — № 7. — P. 1763–1770.
17. **Heijl A., Leske C.** Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression / Arch. Ophthalmol. — 2002. — V. 120. — P. 1268–1279.
18. **Honkanen R. A., Baruah S., Zimmerman M. B.** Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy / Arch. Ophthalmol. — V. 121. — P. 183–188.
19. **Izzotti A., Sacca S. C., Cartiglia C.** Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients / Am J Med. — 2003. — V. 114. — P. 638–646.
20. **Kawasaki A., Otory Y., Barnstable C. J.** Muller cell protection of rat retinal ganglion cell from glutamate and nitric oxide neurotoxicity / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — V. 41. — P. 3444–3450.
21. **Kim C. I., Lee S. H.** Nuclear translocation and overexpression of GAPDH by the hyper-pressure in retinal ganglion cells / Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2006. — V. 341. — P. 1237–1243.
22. **Kumar D. M., Agarwal N.** Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence / J Glaucoma. — 2007. — V. 16. — P. 334–343.
23. **Kvamne E., Torgner I. A., Svenneby G.** Glutaminase from mammalian tissues / Methods Enzymol. — 1985. — V. 113. — P. 241–256.
24. **Levkovitch-Verbin H., Martin K. R., Quigley H. A.** Measurement of amino acid levels in the vitreous humor of rats after chronic intraocular pressure elevation or optic nerve transection / J. Glaucoma. — V. 11. — P. 396–405.
25. **Lieven C. J., Vrabec J. P., Levin L. A.** The effect of oxidative stress on mitochondrial transmembrane potential in retinal ganglion cells / Antioxid. Redox. Signal. — 2003. — V. 5. — № 5. — P. 641–646.
26. **Low H. C., Gionfriddo J. R.** Assessment of glutamate loss from the ganglion cell layer of young DBA/2J mice with glaucoma / Am J Vet. Res. — 2006. — V. 67. — P. 302–309.
27. **Madl J. E., McIlhenny T. R.** Depletion of taurine and glutamate from damaged photoreceptors in the retina of dogs with primary glaucoma / Am J Vet. Res. — 2005. — V. 66. — P. 791–799.
28. **Martin K. R., Levkovitch-Verbin H., Valenta D.** Retinal glutamate transporter changes in experimental glaucoma and after optic nerve transection in therat / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — V. 43. — P. 2236–2243.
29. **Mates J., Segura J., Alonso F.** Pathways from glutamine to apoptosis / Front. In Bioscience. — 2006. — V. 11. — P. 3164–3180.
30. **Moreno M. C., Sande P., Marcos H. A.** Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity / FASEB J. — 2005. — V. 19. — № 9. — P. 1161–2.
31. **Moreno M. C., Marcos H. A.** A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injection of hyaluronic acid / Exp. Eye Res. — 2005.
32. **Moreno M. C., Campanelli J. L., Sande P.** Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure / Free Radic. Biol. Med. — 2004. — V. 37. — P. 803–812.
33. **Moreno M. C., Croxatto J. O., Campanelli J. L.** Retinal damage-after the chronic injection of hyaluronic acid in the rat anterior chamber / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — V. 43. — P. 2158.
34. **Naskar R., Vorwerk C. K., Dreyer E. B.** Concurrent down-regulation of a glutamate transporter and receptor in glaucoma / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — V. 41. — P. 1940–1944.
35. **Neufeld A. H.** Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma / Brain res. Bull. — 2004. — V. 62. — P. 455–459.
36. **Nucci C., Tartaglione R., Rombola L.** Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate mechanisms of high intraocular pressure-induced retinal ganglion cell death in rat / Neurotoxicology. — 2005. — V. 26. — P. 935–941.
37. **Saenz D. A., Goldin A. P., Mincos L.** Effect of the retinal glutamate/glutamine cycle in the golden hamster retina / The FASEB J. — 2004.

38. Schori H. Vaccination for protection of retinal ganglion cells against death from glutamate cytotoxicity and ocular hypertension: implications for glaucoma / PNAS. — 2001. — V. 98. — № 6. — P. 3398–3403.
39. Shen F., Chen B., Danias J. Glutamate-induced glutamine synthetase expression in retinal Muller cells after short-term ocular hypertension in the rat / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2004. — V. 45. — P. 3107–3112.
40. Sucher N. J., Lipton S. A. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells / Vision Res. — 1997. — V. 37. — № 24. — P. 3483–3493.
41. Tezel G., Yang X., Cai J. Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced ret model of glaucoma / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — V. 46. — P. 3177–3187.
42. Wamsley S., Gabelt B. T., Dahl D. B. Vitreous glutamate concentration and axon loss in monkeys with experimental glaucoma / Arch. Ophthalmol. — 2005. — V. 123. — P. 64–70.
43. Vorwerk C. K., Lipton S. A. Chronic Low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1996. — V. 37. — № 8. — P. 1618–1624.
44. Vorwerk C. K., Naskar R. Depression of retinal glutamate transporter function leads to elevated intravitreal glutamate levels and ganglion cell death / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — V. 41. — P. 3615–3621.
45. Yoles E., Schwartz M. Elevation of intraocular glutamate levels in rats with partial lesion of the optic nerve / Arch. Ophthalmol. — 1998. — V. 116. — P. 906–910.

Поступила 16.02.2012

Рецензент д. м. н. Н. Ф. Леус

STUDY OF THE CYCLE OF NEUROTOXIC TRANSMITTER — GLUTAMATE IN THE RETINA IN EXPERIMENTAL GLAUCOMA

Serdyuk V. N.

Dnepropetrovsk, Ukraine

The work was made on the rabbits with modeled glaucoma. There were determined the level of glutamate and glutamine, the activity of the enzymes of glutamine synthetase, glutamatoxidase and glutaminase in the retinal tissues and optical nerve in the dynamics of development of the glaucoma process. The results obtained are evidence of the increase in the content of glutamate and activity of the enzyme glutaminase.



Обзор литературы

УДК 617.771–009.11:616.833.17–071–08:616.8–089(048.8)

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАРАЛИТИЧЕСКОГО ЛАГОФТАЛЬМА У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Л. В. Задоянный, канд. мед. наук, В. М. Жданова, канд. мед. наук,

Н. Н. Братусь, врач

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

Нейропаралітичний лагофтальм у хворих з нейрохірургічною патологією особливо часто спостерігається у пацієнтів, оперованих з приводу пухлин задньої черепної ямки та у пацієнтів з важкою черепно-мозковою травмою. Проаналізовані результати консервативного та хірургічного лікування нейропаралітичного кератиту, надані рекомендації лікування хворих з нейропаралітичним лагофтальмом,

Лагофтальм — зияние глазной щели и невозможность закрыть глаз, даже при самом сильном волевом усилии. Паралитический лагофтальм наблюдается у пациентов с нарушением функции лицевого нерва (ЛН). Первичный неврит ЛН возникает при переохлаждении, вирусной инфекции. Вторичный может быть вызван черепно-мозговой или кранио-орбитальной травмой, опухолями головного мозга, базальным менингитом, заболеваниями уха или слюнных желез, врожденными

уродствами развития и др. Лагофтальм развивается в результате денервации круговой мышцы глаза, отвечающей за нормальный тонус век, мигательный рефлекс, произвольное закрытие и зажмуривание глаз. Выраженный лагофтальм характерен для периферического поражения ЛН. Кроме того, в этот симптомокомплекс входит слабость мимических мышц соответствующей половины лица, клини-

© Л. В. Задоянный, В. М. Жданова, Н. Н. Братусь, 2012