

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Е. Н. ГОНЧАРЬ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Установлено влияние L-аргинина на показатели системы оксида азота и эндотелина-1 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Отмечено, что применение L-аргинина в лечении таких пациентов оказывает корригирующее влияние на активность эндотелиальной NO-синтазы, способствует снижению на 28,7 % активности индуцибельной NO-синтазы, повышению на 65,0 % концентрации S-нитрозотиолов и снижению на 19,6 % содержания эндотелина-1, а также способствует снижению частоты прогрессирования глаукомы более чем на 30 %.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, L-аргинин, индуцибельная и эндотелиальная NO-синтазы, S-нитрозотиолы, эндотелин-1.

В настоящее время глаукома является одной из ведущих причин слепоты и инвалидности по зрению в мире, и распространенность ее в последние годы возрастает [1, 2]. Согласно современным представлениям, ключевая роль в патогенезе глаукомной оптической нейропатии отводится апоптозу ганглионарных клеток сетчатки [3–5].

Важными факторами, которые непосредственно вовлекаются в процесс гибели ганглионарных клеток сетчатки при глаукоме, являются оксид азота [3] и эндотелин-1.

Влияние оксида азота, который синтезируется NO-синтазами, на прогрессирование глаукомной оптической нейропатии двойственно. В низких концентрациях он защищает ганглионарные клетки сетчатки от повреждающего действия других агентов, а при чрезмерном синтезе вступает во взаимодействие с супероксиданионом с образованием высокотоксичного пероксинитрита — эта реакция используется в модели экспериментальной глаукомы [3, 6]. Дисрегуляция метаболизма оксида азота и эндотелина-1 происходит на самых ранних стадиях заболевания [7].

Эндотелиальная NO-синтаза является ферментом, продуцирующим «фоновые» уровни оксида азота, которые обеспечивают нормальный тонус сосудов и участвуют в регуляции кровоснабжения. Индуцибельная NO-синтаза — фермент, продуцирующий «пороговые» уровни оксида азота, значительно превышающие физиологические его концентрации и приводящие в конечном итоге к образованию высокотоксического соединения — пероксинитрита, а также к гибели ганглионарных клеток сетчатки. Так при патологическом процессе во время дезорганизации решетчатой пластинки происходит «накопление» iNOS [3].

Эндотелин-1 принимает участие в ауторегуляции гемодинамики зрительного нерва, а повышение его содержания при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) вызывает значительную и длительную вазоконстрикцию, что может приводить к ишемии и гибели ганглионарных клеток сетчатки.

Остается недостаточно изученным влияние L-аргинина на активность эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы, а также концентрации S-нитрозотиолов и эндотелина-1 в сыворотке крови больных с ПОУГ.

Целью данной работы было определение влияния L-аргинина на показатели системы оксида азота и эндотелина-1, а также на прогрессирование ПОУГ.

Было обследовано 162 пациента (287 глаз) с ПОУГ. Из них мужчин — 63, женщин — 99. Возраст пациентов варьировал от 40 до 87 лет. Средний возраст обследованных составлял $64,2 \pm 5,9$ года. Все больные были разделены на две группы: основную и контрольную. Основная группа включала 82 пациента (146 глаз) с ПОУГ I, II и III стадий. Все пациенты, входившие в основную группу, наряду с базовой терапией принимали L-аргинин по предложенной нами схеме. Контрольная группа состояла из 80 пациентов (141 глаз) с ПОУГ I, II и III стадий. Все они получали базовую терапию.

Изучение частоты прогрессирования ПОУГ проведено в 211 глазах (в основной группе — 109 глаз, в контрольной — 102) с ранее подтвержденным с помощью компьютерной периметрии течением ПОУГ (на протяжении не менее 6 мес до начала лечения).

У всех больных основной и контрольной групп была проведена нормализация внутриглазного давления (ВГД) до, во время и после лечения на протяжении 6 мес. Пациенты получали гипотензивную терапию в соответствии с протоколом оказания медицинской помощи больным с ПОУГ (приказ МЗ Украины от 15.03.2007 № 117). Достоверных различий между основной и контрольной группами по полу, возрасту, стадиям ПОУГ и получаемой гипотензивной терапии не было ($p < 0,05$).

Обследование больных с ПОУГ включало общепринятые офтальмологические методы исследования, статическую компьютерную периметрию (по программе 30–2) и оптическую когерентную томографию. Согласно В. В. Волкову [8], ПОУГ

классифицировали по скорости изменения MD, и критерии, положенные в основу данной классификации, были приняты базовыми в нашей работе при определении прогрессирующей и стабилизированной глаукомы по результатам исследования поля зрения. После лечения у пациентов основной и контрольной групп вновь определялось течение ПОУГ.

Биохимические методы исследования предусматривали определение активности индуцибельной и эндотелиальной NO-синтазы в сыворотке крови спектрофотометрическим методом; метод количественного определения SNO-групп в сыворотке крови спектрофотометрическим методом; определение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Средние значения активности индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), а также содержания S-нитрозотиолов и эндотелина-1 у пациентов с ПОУГ до и после лечения L-аргинином представлено в таблице.

В целом по группе у обследованных нами пациентов с ПОУГ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение активности индуцибельной NO-синтазы в среднем на 28,7%. Необходимо отметить, что у каждого пациента с ПОУГ после лечения L-аргинином наблюдалось снижение активности индуцибельной NO-синтазы и ни у одного больного не отмечалось повышение iNOS или сохранение ее исходного уровня.

У пациентов со II стадией ПОУГ отмечалось максимальное снижение активности iNOS (32,2%, $p < 0,05$), и до лечения она была самой высокой. Минимальное снижение активности iNOS наблюдалось у пациентов с III стадией ПОУГ и составляло 25,0%, хотя различия носили характер тенденции ($p > 0,05$).

У большинства пациентов с ПОУГ, получавших L-аргинин (74,4%), снижение активности iNOS не превышало 35,0% от исходного уровня.

Снижение активности индуцибельной NO-синтазы может быть одним из механизмов ней-

ропротекторного действия L-аргинина в лечении пациентов с ПОУГ. Это косвенно подтверждается исследованиями А. Н. Neufeld et al. [9], которые показали, что применение селективного ингибитора iNOS у крыс с экспериментальной глаукомой предотвращает гибель ганглионарных клеток сетчатки.

На наш взгляд, отсутствие статистически достоверных изменений активности eNOS обусловлено тем, что у одной половины пациентов в результате лечения наблюдалось ее повышение, а у другой — снижение. В связи с этим нами была изучена исходная активность eNOS у больных, у которых в последующем наблюдалось как ее повышение, так и ее снижение.

Установлено, что исходная активность eNOS у пациентов, у которых в последующем отмечалось ее повышение, была достоверно ниже, чем у больных, у которых в последующем наблюдалось ее снижение. Среднее значение исходной активности eNOS у пациентов с ПОУГ, у которых после применения L-аргинина отмечено ее снижение или повышение, составляло $0,517 \pm 0,022$ и $0,456 \pm 0,014$ рмоль/мин/г белка соответственно ($p < 0,05$).

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о корригирующем влиянии L-аргинина на активность эндотелиальной NO-синтазы у пациентов с ПОУГ.

Необходимо отметить, что у всех пациентов с ПОУГ после лечения L-аргинином наблюдалось повышение содержания S-нитрозотиолов, и в среднем по основной группе данный показатель достоверно ($p < 0,05$) повысился с $0,20 \pm 0,04$ до $0,33 \pm 0,05$ ммоль/л (на 65,0%).

Максимальное повышение концентрации S-нитрозотиолов после лечения L-аргинином наблюдалось у пациентов с III стадией ПОУГ, было на 10,7% выше по сравнению с аналогичным показателем у больных со II стадией и на 14,2% выше, чем у пациентов с I стадией заболевания.

Чаще всего повышение содержания S-нитрозотиолов при ПОУГ наблюдалось на 50% и более от их исходного уровня, что отмечалось у 42,7% всех пациентов.

Полученные нами данные о повышении содержания S-нитрозотиолов после лечения L-аргинином у пациентов с ПОУГ, по нашему мнению, могут свидетельствовать о нормализации обмена оксида азота и переходе его избыточного содержания в депонированные формы, поскольку S-нитрозотиолы описаны как одна из форм стабилизации и транспорта оксида азота в биологических системах, что обеспечивает их локальное действие и наличие «депо» в организме [10, 11].

Снижение уровня эндотелина-1 после применения L-аргинина наблюдалось у 97,6% пациентов с ПОУГ и у 2,4% — сохранился его исходный уровень. В целом по группе наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня эндотелина-1 на 19,6%.

Максимальное снижение содержания эндотелина-1 после лечения L-аргинином зафиксировано

Средние значения активности индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), содержания S-нитрозотиолов и эндотелина-1 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после лечения L-аргинином

Показатель	Среднее значение до лечения	Среднее значение после лечения
iNOS (рмоль/мин/г белка)	$0,306 \pm 0,030$	$0,218 \pm 0,023^*$
eNOS (рмоль/мин/г белка)	$0,490 \pm 0,022$	$0,461 \pm 0,011^{**}$
S-нитрозотиолы (ммоль/л)	$0,20 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,05^*$
Эндотелин-1 (мкг/мл)	$3,93 \pm 0,25$	$3,16 \pm 0,19^*$

* $p < 0,05$; ** $p > 0,05$.

у пациентов со II стадией ПОУГ и было на 16,7% выше, чем в I стадии заболевания, и на 6,0% выше, чем у пациентов с III стадией.

У большинства (78,1%) пациентов с ПОУГ, получавших в лечении L-аргинин, снижение содержания эндотелина-1 не превышало 35,0% от исходного уровня.

Полученные нами результаты согласуются с данными G. Watanabe et al. [12] о снижении концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови после лечения L-аргином пациентов с сердечной недостаточностью.

Проведенный анализ показал, что в целом у пациентов с ранее прогрессирующим течением ПОУГ, которые лечились L-аргином, отмечалась достоверно меньшая в 1,6 раза частота прогрессирования по сравнению с контролем как через 3 мес (44,3 и 73,5% соответственно, $p < 0,05$), так и через 6 мес (49,2 и 81,6% соответственно, $p < 0,05$). В сроки наблюдения более 6 мес после применения L-аргина у пациентов с ранее прогрессирующим течением ПОУГ частота прогрессирования наблюдалась в 1,5 раза реже (62,3%) по сравнению с контрольной группой (93,9%, $p < 0,05$).

У пациентов с ранее стабилизированным течением ПОУГ частота прогрессирования после

применения L-аргина была достоверно ниже по сравнению с контролем через 3 мес — в 3 раза (10,4 и 33,9% соответственно, $p < 0,05$), через 6 мес — в 4,5 раза (10,4 и 47,2% соответственно, $p < 0,05$), а в сроки наблюдения более 6 мес — в 3,5 раза (16,7 и 58,5% соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, применение L-аргина в лечении пациентов с ПОУГ достоверно снижает частоту прогрессирования глаукомы (по изменениям поля зрения) более чем на 30%.

В результате исследования было установлено, что применение L-аргина в лечении пациентов с ПОУГ способствует снижению на 28,7% активности индуцибельной NO-синтазы и оказывает корригирующее влияние на активность эндотелиальной NO-синтазы. Использование L-аргина в лечении пациентов с ПОУГ способствует повышению на 65,0% концентрации S-нитрозотиолов и снижению на 19,6% содержания эндотелина-1.

Показано, что применение L-аргина в лечении пациентов с ПОУГ способствует снижению частоты прогрессирования глаукомы более чем на 30%.

Полученные данные перспективны в плане изучения механизмов нейропротекторного действия L-аргина в лечении больных с ПОУГ.

Список литературы

1. *Friedman D.* Epidemiology of various forms of glaucoma in Europe: Impact on the approach to glaucoma treatment / D. Friedman // European Glaucoma Society 9th Congress; Madrid 12–17 September, 2010.— P. 25.
2. *Quigley H.* Worldwide epidemiology in glaucoma / H. Quigley // European Glaucoma Society 9th Congress; Madrid 12–17 September, 2010.— P. 42.
3. *Жабоедов Г. Д.* Роль оксида азота в патогенезе глаукомы и перспективы разработки новых способов лечения глаукоматозной оптической нейропатии / Г. Д. Жабоедов, О. В. Петренко // Междунар. мед. журн.— 2004.— № 2.— С. 59–64.
4. *Завгородняя Н. Г.* Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н. Г. Завгородняя, Н. В. Пасечникова.— Запорожье: Орбита-ЮГ, 2010.— 192 с.
5. *Курьшева Н. И.* Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курьшева.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 136 с.
6. *Remessy A.* Neuroprotective effect of cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite / A. Remessy, I. Khalil // Am. J. of Pathology.— 2003.— Vol. 163.— P. 1997–2008.
7. *Бакшинский П. П.* Эндотелины и оксид азота: их значение в регуляции глазного кровотока и внутриглазного давления и роль в патогенезе первичной глаукомы / П. П. Бакшинский // Вестн. офтальмол.— 1999.— № 3.— С. 33–44.
8. *Волков В. В.* Глаукома открытоугольная / В. В. Волков.— М.: Медицинское информационное агентство, 2008.— 352 с.
9. *Neufeld A. H.* A prodrug of a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase is neuroprotective in the rat model of glaucoma / A. H. Neufeld, S. Das, S. Vora [et al.] // J. Glaucoma.— 2002.— Vol. 11, № 3.— P. 221–225.
10. *Ванин А. Ф.* Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // Биохимия.— 1998.— № 7.— С. 924–930.
11. *Ванин А. Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестн. РАМН.— 2000.— № 4.— С. 3–5.
12. *Watanabe G.* Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure / G. Watanabe, H. Tomiyama, N. Doba // J. Hypertens.— 2000.— Vol. 18, №2.— P. 229–234.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ

О. М. ГОНЧАРЬ

Установлено вплив L-аргініну на показники системи оксиду азоту й ендотеліну-1 у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою. Відзначено, що застосування L-аргініну в лікуванні

таких пацієнтів виявляє коригуючий вплив на активність ендотеліальної NO-синтази, сприяє зниженню на 28,7% активності індукцибельної NO-синтази, підвищенню на 65,0% концентрації S-нітрозотіолів і зниженню на 19,6% вмісту ендотеліну-1, а також сприяє зниженню частоти прогресування глаукоми більш ніж на 30%.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, L-аргінін, індукцибельна й ендотеліальна NO-синтази, S-нітрозотіоли, ендотелін-1.

THE RESULTS OF APPLICATION OF L-ARGININE IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

O. M. HONCHAR

The effect of L-arginine on the performance of nitric oxide and endothelin-1, as well as the progression of primary open-angle glaucoma was determined. It was found that application of L-arginine to the treatment of these patients exerts correcting influence upon the activity of endothelial NO-synthase, promotes a 28.7% decrease of inducible NO-synthase activity, 65.0% increase of S-nitrosothiols concentration and 19.6% decrease of endothelin-1 level, as well as contributes to more than 30% reduction of the glaucoma progression frequency.

Key words: primary open-angle glaucoma, L-arginine, inducible and endothelial NO-synthase, S-nitrosothiols, endothelin-1.

Поступила 05.08.2015