

## **Состояние тиоловой системы в сетчатке и зрительном нерве при моделировании открытоугольной глаукомы (гипертензии) у животных со стрептозотоциновым диабетом**

**Юревич В. Р.**

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,  
г. Львов, Украина

**Резюме.** В различных условиях эксперимента на кроликах были проведены исследования по изучению содержания окисленного, восстановленного глутатиона, а также уровня тиоловых и дисульфидных групп белков в сетчатке и зрительном нерве. Выявленные нарушения тиолового статуса нейральных тканей при моделировании открытоугольной глаукомы у животных с диабетом отражают высокую степень оксидативного стресса и снижение потенциала восстановительной и детоксикационной системы глутатиона в тканях зрительного нерва и сетчатки.

**Ключевые слова:** гипертензия, диабет, глутатион, тиоловые, дисульфидные группы белков.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Вопросы эффективности лечения глаукомной оптической нейропатии представляют существенную трудность для офтальмологии. Особую актуальность эта проблема приобретает при развитии глаукоматозного процесса в условиях сахарного диабета [1, 3].

Несмотря на общность целого ряда звеньев патогенеза этих заболеваний, до сих пор остается открытым вопрос о возросшем риске глаукоматозного поражения органа зрения у пациентов с диабетом по сравнению со здоровыми людьми [5].

На основании множества исследований было установлено, что в механизмах поражения нейральных структур глаза при глаукоме важную роль играет окислительный стресс и активация перекисного окисления липидов с образованием большого количества токсических продуктов, которое приводит к поражению белковых структур. Важным звеном нейродегенеративного процесса является окисление SH-групп белков нейральных тканей [15, 16].

От оксидативного стресса ткани глаза имеют свой собственный защитный механизм, заключающийся в высоком уровне как аскорбиновой кислоты, так и глутатиона. Также в глазу есть и другие защитные системы, включающие ферменты (супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу) и неферментативные антиоксиданты (цистеины, токоферолы и ретинолы). При нормальных физиологических условиях существует состояние равновесия между эндогенной продукцией свободных радикалов и их нейтрализацией антиоксидантными защитными механизмами. Если эти защитные системы нарушаются, то может наблюдаться по-

вреждение тканей глаза и могут развиваться различные заболевания, такие как катаракта, возрастная макулярная дегенерация и глаукома [2, 6, 12, 16]. Следует отметить, что важнейшей антиоксидантной системой тканей глаза являются тиоловые соединения – глутатион и тиоловые группы белков.

Глутатион является основным неферментным антиоксидантом, который присутствует во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Значительное количество исследований подтверждает, что снижение концентрации глутатиона является важным фактором риска для развития глаукомы [17].

Также экспериментально было установлено, что при развитии глаукоматозного процесса отмечается снижение содержания тиоловых групп белков и уровня глутатиона в сетчатке и зрительном нерве [9, 10]. В последнее время механизмы развития глаукомной атрофии зрительного нерва рассматривают в сравнении с другими нейродегенеративными заболеваниями [3]. Так, начал формироваться новый взгляд на диабетическую ретинопатию как на нейродегенеративное заболевание глаза [4, 11, 13].

Имеются также данные о роли нарушений восстановительного потенциала глутатионовой системы в патогенезе указанных заболеваний [8]. В то же время вопросы о состоянии тиоловой системы при гипертензии в условиях развития диабета практически не изучены.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящей работы заключалась в изучении состояния тиоловой системы в сетчатке и зрительном нерве при моделировании открытоугольной глаукомы (гипертензии) у животных со стрептозотоциновым диабетом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводились на 34 кроликах (массой 2,5–3,2 кг). Подопытные животные были разделены на четыре группы: первая – контрольная группа (10 кроликов), вторая – опытная группа, животные с диабетом в условиях гипертензии (8 кроликов), третья – опытная группа, животные с диабетом (8 кроликов), четвертая – опытная группа, животные с гипертензией (8 кроликов). Все группы были подразделены на две подгруппы по срокам наблюдения: I – 3 недели, II – 6 недель.

Работа с животными проводилась с учетом требований Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с экспериментальными животными, которые были предложены на Совете международных медицинских организаций в 1985 г. («О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием экспериментальных животных»).

Для моделирования гипертензии в переднюю камеру глаз опытные животные получали инъекции 0,2%-го раствора метилцеллюлозы. Немедленно после инъекции кроликов проверяли путем биомикроскопии для оценки травмы, возможно, вызываемой в процессе инъекции [19].

Все животные перед экспериментом и в ходе эксперимента подвергались измерению внутриглазного давления с использованием пневмотонометра TOPCON CT-80. Тонometriю в начальные сроки производили через каждые несколько часов.

---

Моделирование диабета осуществляли путем инъекции стрептозотоцина (65 мг на 1 кг массы тела, внутривенно) [18]. Животные подвергались общей анестезии путем введения кетамина 50 мг/кг, местно применяли глазные капли – 0,5%-й раствор прокаина гидрохлорида – инстиллируемые в конъюнктивальный мешок за 1 минуту до инъекции.

В конце эксперимента (через 3 и 6 недель после моделирования гипертензии) все кролики были забиты с помощью летальной дозы пентобарбитола натрия (100 мг на кг), вводимого в маргинальную ушную вену.

В тканях изолированной сетчатки и зрительного нерва определяли содержание окисленного, восстановленного глутатиона, а также уровень тиоловых и дисульфидных групп белков.

Принцип метода определения восстановленного глутатиона основан на реакции между глутатионом и метилглиоксалем под влиянием фермента глиоксалазы, приводящей к образованию конъюгата S-лактоилглутатиона, имеющего максимум поглощения при длине волны 240 нм.

Принцип метода определения окисленной формы глутатиона заключается в ферментативном восстановлении окисленного глутатиона глутатионредуктазой с помощью восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата, убыль которого регистрируют спектрофотометрически при длине волны 340 нм.

Среднее значение коэффициента вариации для указанного диапазона восстановленной формы – 4,0 %, окисленной формы – 5,0 %. Для измерений использовали спектрофотометр СФ-26.

Принцип метода определения содержания сульфгидрильных и дисульфидных групп заключается в спектрофотометрическом измерении количества тионитрофенильного аниона, образующегося в результате взаимодействия 5,5'-дителиобис (2-нитробензойной) кислоты (реактив Элмана) со свободными SH-группами белков. Среднее значение коэффициента вариации – 1,02 %.

Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп выражали в ммоль/г исследуемой ткани. Содержание восстановленного и окисленного глутатиона выражали в мкмоль/г ткани. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS 11.0 [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о влиянии гипертензии на содержание восстановленного и окисленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов представлены в таблице 1.

Содержание восстановленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве у животных с диабетом и гипертензией снижалось в первый срок до 42,2 %, что соответствует  $0,95 \pm 0,06$  мкмоль/г ( $p < 0,001$ ), во второй срок исследуемый показатель был понижен до  $0,69 \pm 0,05$  мкмоль/г, что составило 30,7 % по отношению к норме –  $2,25 \pm 0,17$  мкмоль/г ( $p < 0,001$ ).

Уровень восстановленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве в группе животных с диабетом в первый срок уменьшался до  $1,20 \pm 0,09$  мкмоль/г, что составило 54,8 % ( $p < 0,001$ ), и до  $0,98 \pm 0,07$  мкмоль/г – во второй срок наблюдения, то есть 44,7 % сравнительно с нормой –  $2,19 \pm 0,15$  мкмоль/г ( $p < 0,001$ ).

При сопоставлении данных двух опытных групп оказалось, что содержание восстановленного глутатиона у животных с диабетом и гипертензией понижалось в большей степени по сравнению с данными, когда диабет вызывали у животных без гипертензии. Так, в первый срок уменьшение составило 20,8 % ( $p < 0,05$ ), во второй срок – 29,6 % ( $p < 0,01$ ).

Содержание восстановленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве животных с гипертензией было ниже по сравнению с нормой ( $2,30 \pm 0,14$  мкмоль/г) и составило  $1,80 \pm 0,15$  мкмоль/г, то есть 78,3 % в первый срок ( $p < 0,05$ ), а во второй срок наблюдения –  $1,54 \pm 0,13$  мкмоль/г, то есть 67,0 % ( $p < 0,01$ ).

При сравнении двух опытных групп необходимо отметить, что содержание восстановленного глутатиона у животных с диабетом и гипертензией снижалось в большей степени по сравнению с данными, когда гипертензию вызывали у животных без диабета. Так, в первый срок уменьшение составило 47,3 % ( $p < 0,001$ ), во второй срок – 55,2 % ( $p < 0,001$ ).

Из данных таблицы 1 следует, что содержание окисленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных с диабетом и гипертензией было повышено в первый срок до 118,8 %, то есть  $0,57 \pm 0,03$  мкмоль/г ( $p < 0,05$ ), во второй срок исследуемый показатель понизился до  $0,38 \pm 0,03$  мкмоль/г, что составило 79,2 % по отношению к норме –  $0,48 \pm 0,02$  мкмоль/г ( $p < 0,05$ ).

В группе животных с диабетом содержание окисленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных возрастало до 121,3 %, составляя  $0,57 \pm 0,04$  мкмоль/г в первый срок ( $p < 0,05$ ), а во второй срок снижалось до 87,2 %, что составило  $0,41 \pm 0,03$  мкмоль/г сравнительно с нормой –  $0,47 \pm 0,03$  мкмоль/г.

Следует указать, что данные о содержании окисленного глутатиона у животных с диабетом в условиях развития гипертензии статистически не достоверны по сравнению с группой животных с диабетом без гипертензии.

Содержание окисленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве животных с гипертензией уменьшалось в первый срок до  $0,42 \pm 0,02$  мкмоль/г, то есть 82,3 % ( $p < 0,05$ ), во второй срок – до  $0,38 \pm 0,03$  мкмоль/г, составляя 74,5 % ( $p < 0,05$ ) относительно нормы –  $0,51 \pm 0,03$  мкмоль/г.

Можно отметить, что содержание окисленного глутатиона у животных с диабетом и гипертензией повышалось в большей степени по сравнению с данными, когда гипертензию вызывали у животных без диабета. В первый срок повышение составило 35,7 % ( $p < 0,001$ ), во второй срок содержание окисленного глутатиона не изменилось.

Данные о влиянии гипертензии на отношение восстановленной формы глутатиона к окисленной форме глутатиона в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов представлены в таблице 2.

Таблица 1

Влияние гипертензии на содержание восстановленного и окисленного глутатиона в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов (n = 7–10)

| Биохимические показатели                   | Группы животных                       | Статистические показатели | Условия эксперимента |             |             |             |
|--|---------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|
|  |                                       |                           | Норма                | I срок      | II срок     |             |
| Восстановленный глутатион (мкмоль/г ткани) | Диабет + гипертензия                  | M ± m                     | 2,25 ± 0,17          | 0,95 ± 0,06 | 0,69 ± 0,05 |             |
|  |                                       | p                         | –                    | < 0,001     | < 0,001     |             |
|  |                                       | %                         | 100,0                | 42,2        | 30,7        |             |
|  |                                       | p <sub>1</sub>            | > 0,05               | < 0,05      | < 0,01      |             |
|  |                                       | % <sub>1</sub>            | 102,7                | 79,2        | 70,4        |             |
|  |                                       | p <sub>2</sub>            | > 0,05               | < 0,001     | < 0,001     |             |
|  | % <sub>2</sub>                        | 97,8                      | 52,7                 | 44,8        |             |             |
|  | Диабет                                | M ± m                     | 2,19 ± 0,15          | 1,20 ± 0,09 | 0,98 ± 0,07 |             |
|  |                                       | p                         | –                    | < 0,001     | < 0,001     |             |
|  |                                       | %                         | 100,0                | 54,8        | 44,7        |             |
|  | Гипертензия                           | M ± m                     | 2,30 ± 0,14          | 1,80 ± 0,15 | 1,54 ± 0,13 |             |
|  |                                       | p                         | –                    | < 0,05      | < 0,01      |             |
|  |                                       | %                         | 100,0                | 78,3        | 67,0        |             |
|  | Окисленный глутатион (мкмоль/г ткани) | Диабет + гипертензия      | M ± m                | 0,48 ± 0,02 | 0,57 ± 0,03 | 0,38 ± 0,03 |
|  |                                       |                           | p                    | –           | < 0,05      | < 0,05      |
| %  |                                       |                           | 100,0                | 118,8       | 79,2        |             |
| p <sub>1</sub>                             |                                       |                           | > 0,05               | > 0,05      | > 0,05      |             |
| % <sub>1</sub>                             |                                       |                           | 102,1                | 100,0       | 92,7        |             |
| p <sub>2</sub>                             |                                       |                           | > 0,05               | < 0,001     | > 0,05      |             |
| % <sub>2</sub>                             |                                       | 94,1                      | 135,7                | 100,0       |             |             |
| Диабет                                     |                                       | M ± m                     | 0,47 ± 0,03          | 0,57 ± 0,04 | 0,41 ± 0,03 |             |
|  |                                       | p                         | –                    | < 0,05      | > 0,05      |             |
|  |                                       | %                         | 100,0                | 121,3       | 87,2        |             |
| Гипертензия                                |                                       | M ± m                     | 0,51 ± 0,03          | 0,42 ± 0,02 | 0,38 ± 0,03 |             |
|  |                                       | p                         | –                    | < 0,05      | < 0,05      |             |
|  |                                       | %                         | 100,0                | 82,3        | 74,5        |             |

Примечание. p – уровень значимости различий данных по отношению к группе «Норма»; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет»; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий данных по отношению к группе «Гипертензия»; M ± m – среднее значение с отклонением.

Таблица 2

Влияние гипертензии на отношение восстановленной формы глутатиона к окисленной форме глутатиона в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов

| Биохимические показатели                         | Группы животных      | Условия эксперимента |        |         |
|--|----------------------|----------------------|--------|---------|
|  |                      | Норма                | I срок | II срок |
| Восстановленный глутатион / окисленный глутатион | Диабет + гипертензия | 4,69                 | 1,67   | 1,82    |
|  | Диабет               | 4,66                 | 2,11   | 2,39    |
|  | Гипертензия          | 4,51                 | 4,29   | 4,05    |

Необходимо отметить, что в группе животных с диабетом и гипертензией отношение уровня восстановленной формы глутатиона к окисленной его форме снижается в 2,5 раза, тогда как у животных с диабетом уменьшение составляет 1,9, а у кроликов с гипертензией – 1,1.

Данные о влиянии гипертензии на содержание тиоловых и дисульфидных групп в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Влияние гипертензии на содержание восстановленных и окисленных тиоловых групп в сетчатке и зрительном нерве при экспериментальном диабете у кроликов (n = 7–10)**

| Биохимические показатели  | Группы животных               | Статистические показатели | Условия эксперимента |             |             |             |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|
|                           |                               |                           | Норма                | I срок      | II срок     |             |
| Тиоловые группы (ммоль/г) | Диабет + гипертензия          | M ± m                     | 1,39 ± 0,09          | 1,04 ± 0,07 | 0,91 ± 0,06 |             |
|                           |                               | p                         | –                    | < 0,01      | < 0,001     |             |
|                           |                               | %                         | 100,0                | 74,8        | 65,5        |             |
|                           |                               | p <sub>1</sub>            | > 0,05               | > 0,05      | > 0,05      |             |
|                           |                               | % <sub>1</sub>            | 102,2                | 96,3        | 91,9        |             |
|                           |                               | p <sub>2</sub>            | > 0,05               | < 0,05      | < 0,05      |             |
|                           | % <sub>2</sub>                | 99,3                      | 81,3                 | 80,5        |             |             |
|                           | Диабет                        | M ± m                     | 1,36 ± 0,10          | 1,08 ± 0,08 | 0,99 ± 0,07 |             |
|                           |                               | p                         | –                    | < 0,05      | < 0,01      |             |
|                           |                               | %                         | 100,0                | 79,4        | 72,7        |             |
|                           | Гипертензия                   | M ± m                     | 1,40 ± 0,09          | 1,28 ± 0,08 | 1,13 ± 0,07 |             |
|                           |                               | p                         | –                    | > 0,05      | < 0,05      |             |
|                           |                               | %                         | 100,0                | 91,4        | 80,7        |             |
|                           | Дисульфидные группы (ммоль/г) | Диабет + гипертензия      | M ± m                | 0,68 ± 0,05 | 0,86 ± 0,06 | 0,95 ± 0,06 |
|                           |                               |                           | p                    | –           | < 0,05      | < 0,01      |
| %                         |                               |                           | 100,0                | 126,5       | 139,7       |             |
| p <sub>1</sub>            |                               |                           | > 0,05               | > 0,05      | > 0,05      |             |
| % <sub>1</sub>            |                               |                           | 103,0                | 107,5       | 113,1       |             |
| p <sub>2</sub>            |                               |                           | > 0,05               | > 0,05      | < 0,05      |             |
| % <sub>2</sub>            |                               | 104,6                     | 117,8                | 120,3       |             |             |
| Диабет                    |                               | M ± m                     | 0,66 ± 0,04          | 0,80 ± 0,05 | 0,84 ± 0,06 |             |
|                           |                               | p                         | –                    | < 0,05      | < 0,05      |             |
|                           |                               | %                         | 100,0                | 121,2       | 127,3       |             |
| Гипертензия               |                               | M ± m                     | 0,65 ± 0,04          | 0,73 ± 0,06 | 0,79 ± 0,04 |             |
|                           |                               | p                         | –                    | > 0,05      | < 0,05      |             |
|                           |                               | %                         | 100,0                | 112,3       | 121,5       |             |

Примечание. p – уровень значимости различий данных по отношению к группе «Норма»; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий данных по отношению к группе «Диабет»; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий данных по отношению к группе «Гипертензия»; M ± m – среднее значение с отклонением.

---

Содержание тиоловых групп в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных с диабетом и гипертензией было понижено в первый срок до 74,8 %, что соответствует  $1,04 \pm 0,07$  ммоль/г ( $p < 0,01$ ), во второй срок исследуемый показатель уменьшился до  $0,91 \pm 0,06$  ммоль/г, что составило 65,5 % по отношению к норме –  $1,39 \pm 0,09$  ммоль/г ( $p < 0,001$ ).

В группе животных с диабетом уровень тиоловых групп в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных в первый срок упал до 79,4 %, что соответствует  $1,08 \pm 0,08$  ммоль/г ( $p < 0,05$ ), и до 72,7 %, что составило  $0,99 \pm 0,07$  ммоль/г, – во второй период сравнительно с нормой –  $1,36 \pm 0,10$  ммоль/г ( $p < 0,01$ ).

Можно отметить, что во все сроки исследования у животных с диабетом в условиях развития гипертензии отмечается уменьшение содержания тиоловых групп по сравнению с группой животных с диабетом без гипертензии. Так, в первый срок снижение составляет 3,7 %, во второй срок – 8,1 %.

Содержание тиоловых групп в сетчатке и зрительном нерве животных с гипертензией было понижено в первый срок до  $1,28 \pm 0,08$  ммоль/г, что соответствует 91,4 %, во второй срок – до  $1,13 \pm 0,07$  ммоль/г, составляя 80,7 % относительно нормы ( $1,40 \pm 0,09$  ммоль/г).

Следует указать, что уровень тиоловых групп у животных с диабетом и гипертензией понижался в большей степени по сравнению с данными, когда гипертензию вызывали у животных без диабета. Так, в первый срок уменьшение составило 18,7 % ( $p < 0,05$ ), во второй срок – 19,5 % ( $p < 0,05$ ).

Уровень дисульфидных групп в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных с диабетом и гипертензией повысился в первый срок до 126,58 %, что соответствует  $0,86 \pm 0,06$  ммоль/г ( $p < 0,05$ ), во второй срок исследуемый показатель увеличился до  $0,95 \pm 0,06$  ммоль/г, что составило 139,7 % по отношению к норме –  $0,68 \pm 0,05$  ммоль/г ( $p < 0,01$ ).

У животных с диабетом содержание дисульфидных групп в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных было повышено до 121,2 %, что соответствует  $0,80 \pm 0,05$  ммоль/г в первый срок ( $p < 0,05$ ), до 127,3 %, что составило  $0,84 \pm 0,06$  ммоль/г – во второй срок сравнительно с нормой –  $0,66 \pm 0,04$  ммоль/г ( $p < 0,05$ ).

В изучаемые сроки у животных с диабетом в условиях развития гипертензии отмечается увеличение содержания дисульфидных групп по сравнению с группой животных с диабетом без гипертензии. Так, в первый срок возрастание составляет 7,5 %, во второй срок – 13,1 %.

Как видно из данных таблицы 3, уровень дисульфидных групп в сетчатке и зрительном нерве животных с гипертензией был повышен до  $0,73 \pm 0,06$  ммоль/г в первый срок, то есть 112,3 %, во второй срок – до  $0,79 \pm 0,04$  ммоль/г, составляя 121,5 % относительно нормы ( $0,65 \pm 0,04$  ммоль/г).

Содержание дисульфидных групп у животных с диабетом и гипертензией повышалось в большей степени по сравнению с данными, когда гипертензию вызывали у

животных без диабета. Так, в первый срок это возрастание составило 17,6 % ( $p < 0,05$ ), во второй срок – 20,3 % ( $p < 0,05$ ).

При развитии гипертензии у животных со стрептозотоциновым диабетом в сетчатке и зрительном нерве отмечается резкое снижение содержания глутатиона, в основном за счет падения концентрации его восстановленной формы.

Общий анализ результатов по изучению состояния тиол-дисульфидной системы белков при моделировании глаукоматозного процесса и развития диабета свидетельствует о выраженном оксидативном повреждении функциональных групп белков во втором периоде наблюдения.

Полученные нами результаты относительно параметров нарушений тиол-дисульфидной системы при моделировании открытоугольной глаукомы и развитии стрептозотоцинового диабета в значительной мере согласуются с данными исследований Олейник Т. В. и Сердюка В. Н., выявившими отклонения в обмене тиол-дисульфидов в сетчатке в соответствующих условиях. Однако наши исследования проведены в более поздние сроки развития диабета по сравнению с их работами. А степень патохимических нарушений обмена тиол-дисульфидов в нейральных тканях при развитии гипертензии у животных с диабетом в существенной мере превосходит таковые, отмечаемые как нами, так и вышеуказанными авторами в условиях раздельного воспроизведения изучаемых патологических состояний [9, 10, 11].

В целом полученные нами результаты определяют направленность терапевтического воздействия и особо подчеркивают значимость поиска путей коррекции тиолового статуса у больных сахарным диабетом при развитии у них глаукоматозного процесса.

## ВЫВОДЫ

1. В условиях моделирования экспериментальной глаукомы (гипертензии) у животных со стрептозотоциновым диабетом выявлено резкое падение восстановительного потенциала глутатионовой системы в нейральных элементах органа зрения. При этом отношение уровня восстановленной формы глутатиона к его окисленной форме снижается в 2,5 раза. Это нарушение обусловлено, в первую очередь, значительным снижением концентрации восстановленного глутатиона – в среднем на 69,3 %.

2. Развитие экспериментальной гипертензии у животных с диабетом сопровождается выраженной оксидативной модификацией функциональных групп белков сетчатки и зрительного нерва, о чем свидетельствует снижение уровня тиоловых групп на 34,5 % и повышение содержания дисульфидных связей на 29,7 %.

3. Выявленные нарушения тиолового статуса нейральных тканей при моделировании открытоугольной глаукомы у животных с диабетом отражают высокую степень оксидативного стресса и снижение потенциала восстановительной и детоксикационной системы глутатиона в тканях зрительного нерва и сетчатки.



---

# Стан тіолової системи в сітківці та зоровому нерві під час моделювання відкритокутової глаукоми (гіпертензія) у тварин зі стрептозотоциновим діабетом

Юревич В. Р.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Резюме.** У різних умовах експерименту на кролях було проведено дослідження з вивчення змісту окисленого, відновленого глутатіону, а також рівня тіолових і дисульфідних груп білків у сітківці та зоровому нерві. Виявлені порушення тіолового статусу нейральних тканин під час моделювання відкритокутової глаукоми у тварин із діабетом відображають високий ступінь оксидативного стресу та зниження потенціалу відновної та детоксикаційної системи глутатіону в тканинах зорового нерва та сітківки.

**Ключові слова:** гіпертензія, діабет, глутатіон, тіолові, дисульфідні групи білків.

## State of thiol system in retina and optic nerve in modeling open-angle glaucoma (hypertension) in animals with streptozotocin diabetes

Yurevych V. R.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### SUMMARY

**Introduction.** Relevant is the search of drugs aimed at the normalization of metabolic processes in the tissues of the eye in diabetes and hypertension.

**Purpose.** Examine the condition of the thiol in the retina and optic nerve for modeling open-angle glaucoma (hypertension) in animals with streptozotocin diabetes.

**Methods.** Studies were conducted on 34 rabbits. Experimental animals were divided into four groups: the first – the control group (10 rabbits), the second – experimental group, animals with diabetes in conditions of hypertension (8 rabbits), the third – the experimental group, animals with diabetes (8 rabbits), the fourth – the experimental group animals with hypertension (8 rabbits). In isolated tissues of the retina and the optic nerve was performed determination of the oxidized, reduced glutathione, as well as the level of thiol and disulfide groups of proteins.

**Results.** These disorders thiol status of neural tissue in the simulation open angle glaucoma diabetic animals reflect a high degree of oxidative stress and the reduction potential of the reducing and detoxification system of glutathione in the tissue of the optic nerve and retina.

**Conclusion.** In terms of modeling the experimental glaucoma (hypertension) in animals with streptozotocin diabetes showed a sharp drop in glutathione redox potential of the system in the neural cells of the body. The development of experimental hypertension in diabetic animals accompanied by a reduction of the thiol groups of 34.5 %, and increasing

disulfide bond content of 29.7 %. These disorders thiol status of neural tissue in the simulation open angle glaucoma diabetic animals reflect a high degree of oxidative stress and the reduction potential of the reducing and detoxification system of glutathione in the tissue of the optic nerve and retina.

**Keywords:** hypertension, diabetes, glutathione, thiol, disulfide groups, proteins.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анина Е. А. Глаукома у взрослого населения Украины / Е. А. Анина, К. В. Мартопляс // Філатовські читання: наук.-практ. конф. офтальмол. з міжнар. участю: тези доп. – Одеса, 2009. – С. 80–81.
2. Газирова И. Р. Состояние окислительно-восстановительной системы у больных первичной открытоугольной глаукомой / И. Р. Газирова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 93. – С. 53–57.
3. Еричев В. П. Глаукома и нейродегенеративные заболевания / В. П. Еричев, В. П. Туманов, Л. А. Панюшкина // Глаукома. – 2012. – № 1. – С. 62–68.
4. Ефимов А. Диабетическая невритопатия / А. Ефимов, Н. Скоробонская, Н. Зуева // Ліки України. – 2005. – № 3. – С. 21–25.
5. Кашинцева Л. Т. Роль обменных нарушений в патогенезе глаукомы при расстройстве инсулярного аппарата / Л. Т. Кашинцева // Офтальмологический журнал. – 1970. – № 7. – С. 531–536.
6. Кравчук Е. А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз / Е. А. Кравчук // Вестник офтальмологии. – 2004. – № 5. – С. 48–51.
7. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.
8. Олейник Т. В. Возможность коррекции уровня глутатиона в сетчатке при развитии стрептозотоцинового диабета / Т. В. Олейник // Офтальмологический журнал. – 2007. – № 3 – С. 68–70.
9. Сердюк В. Н. Состояние тиол-дисульфидной системы белков сетчатки и зрительного нерва при развитии экспериментальной глаукомы / В. Н. Сердюк // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2011. – № 108. – С. 239–245.
10. Сердюк В. Н. Изучение восстановительного потенциала глутатиона в сетчатке и зрительном нерве при моделировании открытоугольной глаукомы у кроликов / В. Н. Сердюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – № 53. – С. 142–145.
11. Barber A. J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003; (27): 283–290.
12. Izzotti A., Bagnis A., Sacca S. C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutation Research*. 2006; (612): 105–114.
13. Kedar P., Chakrabarti C. H. Effect of Jambolan seed treatment on blood sugar lipids and urea in streptozotocine induced diabetes in rabbits. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1983; (27): 135–140.
14. Lambiase A., Centofanti M., Micera A. Nerve growth factor (NGF) reduces and NGF antibody exacerbates retinal damage induced in rabbit by experimental ocular hypertension. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1997; (235): 780–785.
15. McBean G. J., Aslan M. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biology*. 2015; (1): 26–29.
16. Moreno M. C., Campanelli J., Sande P. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004; (37): 803–812.
17. Park M. H. Circulating total glutathione in normal tension glaucoma patients: comparison with normal control subjects. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2012; (26): 84–91.
18. Wang J., Wan R., Mo Y. Creating a long-term diabetic rabbit model. *Experimental Diabetes Research*. 2010; (6): 1–10.

---

19. Zhu M. D., Cai F. Y. Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*. 1992; (20): 225–234.

## REFERENCES

1. Anyina E. A., Martoplyas K. V. Glaucoma in the adult population of Ukraine. Proceedings of the *Filatovski chytannia: naukovopraktychna konferentsiia oftalmolohiv z mizhnarodnoiu uchastiu*. Odessa, 2009, 80–81 (in Russian).
2. Gazirova I. R. Status redox system in patients with primary open-angle glaucoma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Journal of Medicine]. 2012; (93): 53–57 (in Russian).
3. Urich V. P., Tumanov V. P., Panushkina L. A. Glaucoma and neurodegenerative disease. *Glaukoma* [Glaucoma]. 2012; (1): 62–68 (in Russian).
4. Efimov A., Skorobonskaya N., Zuev N. Diabetic neuropathy. *Liky Ukraine* [Drugs of Ukraine]. 2005; (3): 21–25 (in Russian).
5. Kashintseva L. T. Role of metabolic disorders in the pathogenesis of glaucoma in the disorder insular apparatus. *Oftalmologicheskii zhurnal* [Journal of Ophthalmology]. 1970; (7): 531–536 (in Russian).
6. Kravchuk E. A. Role of free radical oxidation in the pathogenesis of eye diseases. *Vestnik oftalmologii* [Herald of Ophthalmology]. 2004; (5): 48–51 (in Russian).
7. Nasledov A. *SPSS computer data analysis in psychology and social sciences*. Saint Petersburg: Piter, 2005, 416 p. (in Russian).
8. Olejnik T. Possibility of correction of glutathione levels in the retina during the development of streptozotocin diabetes. *Oftalmologicheskii zhurnal* [Journal of Ophthalmology]. 2007; (3): 68–70 (in Russian).
9. Serdyuk V. N. Thiol-disulfide status of proteins of the retina and optic nerve in the development of experimental glaucoma. *Problemy ekologichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunologii* [Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology]. 2011; (108): 239–245 (in Russian).
10. Serdyuk V. N. Study of glutathione redox potential in the retina and optic nerve for modeling open-angle glaucoma in rabbits. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik* [Tauride Medical and Biological Bulletin]. 2011; (53): 142–145 (in Russian).
11. Barber A. J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003; (27): 283–290.
12. Izzotti A., Bagnis A., Sacca S. C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutation Research*. 2006; (612): 105–114.
13. Kedar P., Chakrabarti C. H. Effect of Jambolan seed treatment on blood sugar lipids and urea in streptozotocin induced diabetes in rabbits. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1983; (27): 135–140.
14. Lambiase A., Centofanti M., Micera A. Nerve growth factor (NGF) reduces and NGF antibody exacerbates retinal damage induced in rabbit by experimental ocular hypertension. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1997; (235): 780–785.
15. McBean G. J., Aslan M. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biology*. 2015; (1): 26–29.
16. Moreno M. C., Campanelli J., Sande P. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004; (37): 803–812.
17. Park M. H. Circulating total glutathione in normal tension glaucoma patients: comparison with normal control subjects. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2012; (26): 84–91.
18. Wang J., Wan R., Mo Y. Creating a long-term diabetic rabbit model. *Experimental Diabetes Research*. 2010; (6): 1–10.
19. Zhu M. D., Cai F. Y. Development of experimental chronic intraocular hypertension in the rabbit. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*. 1992; (20): 225–234.

Рецензент: Гичка С. Г., д-р мед. наук, професор  
Стаття надійшла в редакцію 03.06.2015 р.