

И.Н. Михейцева<sup>1</sup>, В.Н. Ельский<sup>2</sup>

## Стресс-индуцированная дисрегуляция при глаукомном процессе и купирующее влияние мелатонина

<sup>1</sup>Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины, г. Одесса,<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького**Ключевые слова:** глаукома, стресс, мелатонин, метаболическая дисрегуляция.

На модели глаукомы у кроликов, вызванной хроническим адреналиновым стрессом, выявили протекторное влияние мелатонина на метаболические процессы, характеризующие состояние эндотелиальной дисфункции.

### Стрес-індукована дисрегуляція при глаукомному процесі та протекторний вплив мелатоніну

І.М. Міхейцева, В.М. Єльський

На моделі глаукоми у кролів, викликаній хронічним адреналіновим стресом, виявлено протекторний вплив мелатоніну на метаболічні процеси, що характеризують стан ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** глаукома, стрес, мелатонін, метаболічна дисрегуляція.*Патологія.* – 2011. – Т.8., №2. – С. 66–68

### Stress-induced dysregulation in glaucoma process and protective influence of melatonin

I.N. Mikheytseva, V.N. Yelskiy

In the glaucoma model that was induced with chronic adrenalin stress in rabbits, there were revealed protective influence of melatonin for metabolic processes characterized a state of endothelial dysfunction.

**Key words:** glaucoma, stress, melatonin, metabolic dysregulation.*Pathologia.* 2011; 8(2): 66–68

Первичная глаукома – это хронический нейродегенеративный процесс, который определяется многими исследователями как оптическая нейропатия. Нейроэндокринная регуляция при глаукоме чрезвычайно важна. В разные периоды изучалось участие в патогенезе первичной глаукомы таких гормонов, как половые [1], антидиуретический [2], гормоны щитовидной железы [3]. Особое место в нейрогуморальной регуляции глаукомы занимает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Полагаем, что адреналиновый стресс (АС) является индуктором последующих регуляторно-метаболических изменений, которые ведут к формированию глаукомного патологического процесса. Иллюстрацией этого положения является создание моделей первичной глаукомы у животных разных видов с помощью хронического системного введения стресс-фактора адреналина. На этих моделях выявлены и изучены функциональные, морфологические, метаболические и регуляторно-мессенджерные нарушения, которые характерны или могут быть связаны с глаукомным процессом.

Среди прочего, показано, что при адреналин-индуцированных моделях глаукомы (АИМГ) наблюдаются нарушения регуляции вазомоторной функции эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), а также выявлены признаки оксидативного стресса с повышением уровня прооксидантных веществ и снижением антиоксидантных резервов у животных с глаукомой [4,5]. Выявленные нарушения зависели от степени выраженности экспериментального глаукомного процесса. Таким образом, АС способствует формированию и

прогрессированию ЭД и оксидативному повреждению, которые имеют патогенетическое значение при глаукоме. Следовательно, АС может рассматриваться как иницирующий фактор патогенеза первичной глаукомы.

Практически не изученными при глаукоме остаются стресс-протекторные механизмы. Мы предположили, что в этом отношении значительный интерес может представлять мелатонин. По концепции Э.Б. Арушаняна (2004), гормон эпифиза мелатонин является универсальным модулятором различных процессов в организме, участвующих в ответе на стресс [6]. Полагаем, одним из повреждающих патогенетических механизмов при глаукоме является ЭД [5]. Мелатонин способен оказывать влияние на этот механизм, усиливая активность эндотелиальной NO-синтазы и увеличивая продукцию вазорелаксирующего медиатора оксида азота [7]. Кроме того, состояние эндотелия может быть улучшено благодаря антиоксидантным свойствам мелатонина [8,9].

#### Цель работы

Изучить влияние мелатонина на дисрегуляцию метаболических процессов в условиях адреналиновой стрессорной индукции модели глаукомы у кроликов.

#### Материалы и методы исследования

Исследования проводили на 64 кроликах: 20 – здоровые животные (группа контроля), у 44 выявляли глаукому системным введением адреналина – адреналин-индуцированная модель глаукомы АИМГ (метод Е.М. Липовецкой в модификации И.Н. Михейцевой) [10]. Животных, которым вводили адреналин, делили на 2 группы: группа с воспроизведенной

**Метаболические показатели крови кроликов при моделировании АИМГ с применением и без применения мелатонина**

Группы	Статистические показатели	Метаболические показатели		
		МДА (нМ/мл)	NO <sub>2</sub> (мкМ/л)	ОХ (мм/л)
I гр. Контр. (n = 20)	M ± m	0,59 ± 0,02	3,10 ± 0,08	1,39 ± 0,03
II гр. АИМГ (n = 23)	M ± m p <sub>1</sub> <	0,87 ± 0,03 0,001	1,85 ± 0,06 0,001	2,89 ± 0,07 0,001
III гр. АИМГ с мел. (n = 21)	M ± m p <sub>1</sub> < p <sub>2</sub> <	0,66 ± 0,01 0,05 0,001	2,57 ± 0,06 0,001 0,001	1,99 ± 0,05 0,001 0,001

Примечания: p<sub>1</sub> – в сравнении с контролем; p<sub>2</sub> – сравнение III группы со II.

АИМГ через 6 месяцев от начала индукции модели; группа, в которой параллельно с индукцией АИМГ вводили мелатонин. Мелатонин кролики получали в виде водной суспензии в дозе 0,3 мг в течение 4 месяцев: весь период воспроизведения модели, а также 2 недели до и после индукции модели. Применяли препарат вита-мелатонин – синтетический аналог нейропептида, вырабатываемого эпифизом.

Биохимические исследования проводили в плазме крови животных колориметрическими методами. Малоновый диальдегид (МДА) определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, стабильный метаболит оксида азота – нитрит-ион – определяли по реакции Грисса, общий холестерин – по реакции Либермана-Бурхарда.

#### Результаты и их обсуждение

В трех группах животных изучили биохимические показатели крови, характеризующие метаболическую выраженность ЭД: уровень стабильного метаболита оксида азота, малонового диальдегида и общего холестерина.

Результаты показали (табл. 1), что в группе АИМГ все показатели значительно отличались от группы здоровых кроликов. У животных группы АИМГ уровень вторичного продукта перекисидации липидов МДА был выше контрольных значений на 47,5%. В этой группе отмечено снижение концентрации в крови нитрит-иона на 40,3% по сравнению с контролем. Кроме того, у кроликов с АИМГ развилась значительная гиперхолестеринемия. Общий холестерин был повышен на 108%. Все значения в этой опытной группе с высокой достоверностью отличались от значений контрольной группы здоровых животных (p < 0,001).

В группе животных, которые на фоне моделирования глаукомы получали на протяжении 4 месяцев мелатонин, изучаемые метаболические показатели значительно меньше отличались от контрольной группы. Разница между опытными группами с применением и без применения мелатонина была существенна и статистически высокодостоверна. Так, уровень МДА был ниже в группе с мелатонином, чем в группе с АИМГ на 31,5% (p < 0,001), превышая контрольные значения на 12% (p < 0,01). Уровень нитрит-иона в группе с мелатонином был на 28%

выше, чем у животных группы АИМГ, хотя оставался ниже, чем у здоровых на 17% (p < 0,001). Мелатонин, примененный длительно, оказал стабилизирующее воздействие на уровень холестерина. У животных этой группы концентрация ОХ в крови была ниже, чем у АИМГ на 45% (p < 0,001).

Полученные данные свидетельствуют, что применение мелатонина при моделировании стресс-индуцируемой глаукомы в режиме профилактики-лечения оказало заметное стабилизирующее влияние на процессы метаболической дисрегуляции. Мелатонин проявил протекторные свойства, снизив выраженность ЭД, через NO-систему оказав действие на вазомоторную функцию эндотелия. По данным [7], сосудодвигательная функция эндотелия, особенно микрососудов, зависит от мелатонин-образующей способности организма. Снижение функции эпифиза синтезировать мелатонин, например, в пожилом возрасте, способствует развитию ЭД. Полагают, что оксидативный стресс играет ключевую роль в развитии ЭД. Снижение повреждающего действия стресса на эндотелий достигается также антиоксидантными свойствами гормона мелатонина путем снижения уровня продуктов перекисления липидов. При лечении спонтанно гипертензивных крыс мелатонином отмечали протекторное действие препарата на стенки сосудов, улучшивших эндотелиальную функцию, как результат нормализации синтеза оксида азота и антиоксидантного эффекта [11]. Мелатонин способен снизить содержание супероксид-ионов в стенке микрососудов с ЭД, вызванной реперфузионным повреждением [12].

В проведенном исследовании мелатонин продемонстрировал также антилипидемические свойства. Снижение уровня холестерина, которое наблюдали в группе, получавшей мелатонин, также способствовало купированию дисрегуляции функции эндотелия при моделировании глаукомы. Исследования, проведенные у женщин предклимактерического возраста, показали наличие обратной корреляционной зависимости в ночной концентрации мелатонина и уровнем общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [13]. Показано, что лечение мелатонином способствовало снижению холестерина к крови при ряде патологических состояний [14–16].

Стабилизация метаболических показателей гомеостаза в исследовании сопровождалась уменьшением функциональных нарушений в глазах животных при попытке купирования воспроизведения модели глаукомы мелатонином. Как показано ранее [17], мелатонин в значительной степени предотвращал нарушение гидродинамических показателей в глазу. Так, сниженный отток внутриглазной жидкости и повышенный офтальмотонус, которые наблюдали в группе АИМГ, были значительно менее выражены при применении мелатонина. Этот антистрессорный гормон стабилизировал также глазной кровоток, который снижался у животных при адреналиновой инициации глаукомных изменений. У животных с АИМГ показатель кровенаполнения сосудов глаза был значительно ниже, чем в группе с мелатонином [17].

#### Выводы

В условиях моделирования хронического адреналин-индуцируемого глаукомного процесса мелатонин проявил протекторные свойства, снизив выраженность дисфункции эндотелия, оказав действие на состояние его вазомоторной функции, снизив напряженность оксидативного стресса, нормализовав липидный профиль крови. Применение гормона эпифиза мелатонина в качестве возможной профилактики вызываемых симпатoadреналовым стрессом дизрегуляторных изменений у экспериментальных животных способствовало существенной стабилизации их гомеостаза.

#### Литература

1. Луценко Н.С. Глаукома и половые стероиды: миф или реальность / Луценко Н.С. // Офтальмол. журн. – 2004. – №2. – С. 36–41.
2. Ельский В.Н. Об участии ренин-альдостероновой системы и антидиуретического гормона в регуляции ВГД / Ельский В.Н., Евтушенко В.А. // Офтальмол. журн. – 1996. – №4. – С. 244–247.
3. Маркевич Т.В. Состояние функциональных параметров – офтальмотонуса и показателей гидродинамики глаза при гипофункции щитовидной железы в условиях эутиреоидной компенсации: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13. / Маркевич Татьяна Валентиновна. – Тюмень, 2005. – 116 с.
4. Михайцева И.Н. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция как патогенетические факторы в глаукомном процессе / Михайцева И.Н. // Патология. – 2008. – Т. 5, №3. – С. 125–126.
5. Михайцева И.Н. Патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции при первичной глаукоме / Михайцева И.Н. // Досягн. біолог. та медицини. – 2009. – №2. – С. 17–20.
6. Арушанян Э.Б. Антистрессорные возможности мелатонина // Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Комаров Ф.И. и др. – М.: Медпрактика, 2004. – С.198–222.
7. Антонюк-Щеглова И.А. Сосудодвигательная функция эндотелия у пожилых людей с различным функциональным состоянием эпифиза и возможность ее коррекции малыми дозами мелатонина / Антонюк-Щеглова И.А. // Буков. медичн. вісник. – 2009. – Т. 13, №4. – С. 5–9.
8. Барабой В.А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина / Барабой В.А. // Український біохімічний журнал. – 2000. – Т. 72, №3. – С. 5–11.
9. Bonnefont-Rousselot D. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging / Bonnefont-Rousselot D., Collin F. // Toxicology. – 2010. – V. 278. – P. 55–67.
10. Пат. України №61478 Спосіб моделювання адреналін-індукованої глаукоми у кролів / Михайцева І.М. – Опубл. 25.07.11, Бюл. №14.
11. Rezzani R. Effects of melatonin and pycnogenol on small artery structure and function in spontaneously hypertensive rats / Rezzani R., Porter E., Cinceis C. et al. // Hypertension. – 2010. – V. 55. – P. 1373–1380.
12. Wang W.Z. Melatonin reduced ischemia/reperfusion-induced superoxide generation in arteria wall and cell death in skeletal muscle / Wang W.Z., Fang X.H., Stephenson L.L. et al. // J. Pineal Res. – 2006. – V. 41, №3. – P. 255–260.
13. Tamura H. Melatonin treatment in peri- and postmenopause women elevates serum high-density lipoprotein levels / Tamura H., Nakamura Y., Narimatsu A. et al. // J. Pineal Res. – 2008. – V. 45, №1. – P. 101–105.
14. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland / Arendt J. – London: Chapman &Hall, 1995. – 331 p.
15. Каладзе Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. // Здоровье ребенка. – 2010. – Т. 23, №2. – Режим доступа: <http://www.pediatric-mif-ua.com/archive/issue-12604/article-12766/>.
16. Мендель В.Э. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата мелаксен в Российской медицинской практике / Мендель В.Э., Мендель О.И. // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, №6. – С. 336–341.
17. Михайцева И.Н. Мелатонин как регулятор глазной гидродинамики при моделировании стресс-вызванной глаукомы / Михайцева И.Н. // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти – 2009. – Т. 5, №1–2. – С. 96–98.

#### Сведения об авторах:

Михайцева И.Н., к. биол. н., ст. научный сотрудник Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова. Ельский В.Н., чл.-корр. НАМНУ, д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической физиологии ДонНМУ им. М. Горького.

#### Адрес для переписки:

Михайцева Ирина Николаевна. 65061, г. Одесса, Французский бульвар, 49/51.

Тел.: (067) 774 72 74.

E-mail: mda@soborka.net