

Abstract**Mikheyseva I. N.**

*SI "Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy named after VP Filatov NAMS of Ukraine"
49/51 Frantsuzsky Boulevard
Odessa, 65061, Ukraine*

GLAUCOMA MODELING AND ADRENAL STRESS

Purpose: to study the possibility of the formation of symptoms of primary glaucoma - elevated intraocular pressure and morphological changes of the optical apparatus of the eye - in aged animals with introduction of the stress-hormone adrenaline.

Material and methods.

The study is conducted on 40 rabbits age 2-3 years, and 25 rats age 12-15 months. Glaucoma is modeled by intravenous injections of 0.18% solution of adrenaline hydrochloride in rabbits and intraperitoneal injections in rats, developed by us for the scheme, every 1st, 3rd, 5th day of the week. Unified single dose of the drug was calculated depending on weight from 12.5 to 25 mcg/kg in rabbits and from 10 to 15 mcg/100g in rats.

Control of intraocular pressure (IOP) is carried out before the introduction of adrenaline application with Maklakov' tonometer (the plunger weighing 7.5 g in rabbits and 2 g in rats) under local anesthesia. Histo-morphological studies of tissues of the animal enucleated eyes held on preparations stained with hematoxylin - eosin. For statistical evaluation of the experimental data we use ANOVA for repeated measurements.

Results.

Repeated systemic injections of adrenalin in rabbits and rats cause them to have a significant increase in IOP. In the period of drug administration, this increase is in rabbits 25%, rats - 52%. After termination of model induction with adrenaline IOP continues to grow. In rabbits, this index exceeds the original value by 38% after 6 months, after 12 months it increases by 57%. In rats, 10 weeks after injection of adrenaline, IOP increases by 72% and remains at this level after 20 weeks of observation. ANOVA for repeated measurements using a linear mixed model type shows that in the experiment with the simulation of glaucoma, extended in time, for the formation of high IOP does not matter the time factor, but adrenaline is essential factor for inducing pathologic process.

Histo-morphological studies reveal degenerative changes in the blood vessels of the eyes of experimental animals, it is accompanied by degeneration of the ganglion layer of the retina and tissues of the optic nerve with a deep excavation of the disc.

Chronic adrenal stress, induced by repeated application of adrenaline, is a triggering mechanism of primary glaucoma. On the basis of hyperadrenalinemia by prolonged systemic injections of adrenaline in aged experimental animals - rabbits and rats - we reproduce the main features of glaucoma - resistant ocular hypertension and specific structural changes of the nervous apparatus of the eye - retina and optical nerve structure.

Key words: glaucoma, model, adrenaline, stress, intraocular pressure, retina.

Corresponding author: * mda@soborka.net

Резюме**Михейцева И. Н.**

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» Французский бульвар 49/51, Одесса, 65061, Украина

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЛАУКОМЫ И АДРЕНАЛИНОВЫЙ СТРЕСС

Цель: изучить возможность формирования признаков первичной глаукомы – повышенного офтальмотонуса и морфологических изменений оптического аппарата глаза – устаревших животных при введении стресс-гормона адреналина.

Материалы и методы.

Исследования проведены на 40 кроликах возраста 2-3 года, а также на 25 крысах возраста 12-15 месяцев. Глаукому моделировали путем внутривенного введения по разработанной нами схеме 0,18% раствора адреналина гидротартрата кроликам внутривенно, крысам внутрибрюшинно.

Контроль внутриглазного давления (ВГД) осуществляли до введения адреналина апланационным тонометром Маклакова, плунжер весом 7,5 грамма у кроликов и 2 грамма у крыс под местной анестезией. Гисто-морфологические исследования тканей энуклеированных глаза животных проведены на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином. Для статистической оценки экспериментальных данных применяют дисперсионный анализ для повторных измерений.

Результаты.

Повторяющиеся системные инъекции адреналина старым кроликам и крысам вызывают у них существенное повышение ВГД. В период введения препарата это повышение составляет у кроликов 25%, а у крыс – 52%. После прекращения индукции модели адреналином ВГД продолжает увеличиваться. У кроликов этот показатель превышает исходные значения на 38% через 6 месяцев наблюдения, а через 12 месяцев – повышается на 57%. У крыс через 10 недель после введения адреналина ВГД повышается на 72% и остается на этом уровне через 20 недель наблюдения. Дисперсионный анализ для повторных измерений с использованием линейной модели смешанного типа показывает, что в эксперименте с моделированием глаукомы, растянутом во времени, для формирования высокого ВГД не имеет значения фактор времени, а существенным является именно воздействие индуцирующего патологию фактора адреналина.

Гисто-морфологические исследования выявляют дистрофические изменения в стенках сосудов глаз экспериментальных животных, это сопровождается перерождением ганглиозного слоя сетчатки и ткани зрительного нерва с глубокой экскавацией диска.

Выводы.

Хронический стресс на фоне длительного введения адреналина старым кроликам и крысам вызывает формирование признаков глаукомы – стойкого повышения офтальмотонуса и характерные изменения структуры сетчатки и зрительного нерва.

Ключевые слова: глаукома, модель, адреналин, стресс, внутриглазное давление, сетчатка.

Резюме**Михейцева І. М.**

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» Французький бульвар 49/51, Одеса, 65061, Україна

МОДЕЛЮВАННЯ ГЛАУКОМИ І АДРЕНАЛІНОВИЙ СТРЕС

Мета: вивчити можливість формування ознак первинної глаукоми – підвищеного офтальмотонуса і морфологічних змін оптического апарату ока - у літніх тварин при введенні стрес-гормону адреналіну.

Матеріали і методи.

Дослідження проведені на 40 кроликах віку 2-3 року, а також на 25 щурах віку 12-15 місяців. Глаукому моделювали шляхом внутрішньовенного введення за розробленою нами схемою 0,18% розчину адреналіну гідротартрату кроликам внутрішньовенно, щурам внутрішньочеревинно.

Контроль внутрішньо очного тиску (ВОТ) здійснювали до введення адреналіну апланатичним тонометром Маклакова, плунжер вагою 7,5 грами у кроликів і 2 грами у щурів під місцевою анестезією. Гісто – морфологічні дослідження тканин еноклейованих очей тварин проведені на препаратах, забарвлених гематоксилін - еозинном. Для статистичної оцінки експериментальних даних застосовують дисперсійний аналіз для повторних вимірів.

Результати. Повторювані системні ін'єкції адреналіну літнім кроликам і щурам викликають у них істотне підвищення ВОТ. В період введення препарату це підвищення складає у кроликів 25%, а у щурів - 52%. Після припинення індукції моделі адреналіном ВОТ продовжує збільшуватися. У кроликів цей показник перевищує початкові значення на 38% через 6 місяців спостереження, а через 12 місяців - на 57%. У щурів через 10 тижнів після введення адреналіну ВОТ підвищується на 72% і залишається на цьому рівні через 20 тижнів спостереження. Дисперсійний аналіз для повторних вимірів з використанням лінійної моделі змішаного типу показує, що в експерименті з моделюванням глаукоми, розтягнутому в часі, для формування високого ВОТ не має значення фактор часу, а суттєвим є саме вплив адреналіну – фактору, що індукує патологічний процес. Гісто-морфологічні дослідження виявляють дистрофічні зміни в стінках судин очей експериментальних тварин, які супроводжуються переродженням гангліозного шару сітківки і тканини зорового нерва з глибокою ексавацією диска.

Висновки. Хронічний стрес на тлі тривалого введення адреналіну літнім кроликам і щурам викликає формування ознак глаукоми – стійкого підвищення офтальмотонуса і характерні зміни структури сітківки і зорового нерва.

Ключові слова: глаукома, модель, адреналін, стрес, внутрішньоочний тиск, сітківка.

Автор, ответственный за корреспонденцию : * mda@soborka.net

Вступ

Взгляды о том что, высокий уровень стресса вовлечён в глаукомный процесс, высказывались рядом исследователей. Так на основании изучения ментального стрессорного теста предполагалась причастность стресса к активации повышения внутриглазного давления (ВГД) у больных первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), а также о взаимосвязи психоэмоционального стресса и частоты развития этого заболевания [1,2]. Было показано, что у глаукомных больных нарушено функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой

оси. При сравнении реакции на стресс у нормальных субъектов и пациентов с глаукомой у последних выявлен более высокий уровень кортизола [3]. В клиническом исследовании [4] было установлено также существенное увеличение уровня катехоламинов – адреналина и норадреналина – у больных глаукомой. Катехоламины и, в частности адреналин, являются признанными гормонами стресса. Еще в 1911 году адреналин был назван Уолтером Кенноном «гормоном тревоги».

Хронический стресс ассоциирован с высоким уровнем стресс-гормонов кортизола, адре-

налина, норадреналина. Патологический стресс возникает, если активность факторов, индуцирующих стресс, превосходит физиологические рамки и/или нарушены функции регуляторных систем. Стресс является индуктором многих дизрегуляций в организме. Мы предполагаем, что хронический стресс является иницирующим механизмом, ведущим к формированию первичных глаукоматозных нарушений. В качестве подтверждения этого положения нами было предпринято моделирование первичной глаукомной патологии при формировании хронического стресса у животных различных видов (у кроликов и крыс) путем длительного системного введения адреналина. Главными критериями развития экспериментальной глаукомы следует считать повышение ВГД и структурные изменения сетчатки и диска зрительного нерва, характерные для глаукомы у человека.

Как свидетельствуют данные литературы, среди основных факторов риска первичной глаукомы, таких как повышенное ВГД, пожилой возраст, позитивная семейная история заболевания, черная раса, которые были определены на основании статистического анализа популяционных исследований, наиболее строгую корреляционную связь с глаукомой имеет ВГД. Как экспериментальные, так и клинические исследования доказали, что повышенное ВГД является главным фактором риска развития ПОУГ. Чем выше ВГД, тем больше выраженность развития патологии [5]. Кроме того, повышенное ВГД является не только фактором риска, но и прогностическим фактором для глаукомы. Более высокий уровень ВГД ассоциируется с большей скоростью прогрессирования ПОУГ [6, 7]. Поэтому целью исследования является изучение возможности формирования признаков первичной глаукомы – повышенного офтальмотонуса и морфологических изменений оптического аппарата глаза - у животных разных видов при введении адреналина.

Применение адреналина как триггера глаукоматозных изменений в эксперименте мы обосновываем положениями теории стресса Г.Н. Кассиля (1975), согласно которой химической основой стрессорного ответа в организме является повышение содержания катехоламинов, главным образом, адреналина [8].

Учитывая исключительную важность офтальмотонуса для глаукомного процесса, в оценке моделирования глаукомы в данной работе мы акцентируем внимание на изучении

динамики ВГД у экспериментальных животных. Кроме того, у них исследуется структура ганглиозного слоя сетчатки, изменения в котором являются характерными для патологического процесса.

Материалы и методы.

Эксперименты проводились в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных», которые были одобрены 3-м Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2007) и согласованы с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Исследования проведены на 40 кроликах пород Белый великан и шиншилла, возраста 2-3 года, а также на 25 крысах линии Вистар возраста 12-15 месяцев. Глаукому кроликам моделировали путем внутривенного введения по разработанной нами схеме 0,18% раствора адреналина гидротартрата каждый 1-й, 3-й та 5-й день недели. Унифицированная однократная доза препарата рассчитывалась в зависимости от веса животного и составляла: с первой по третью инъекции 12,5 мкг/кг массы животного, с четвертой по шестую инъекции - 20 мкг/кг и в дальнейшем - по 25 мкг/кг массы животного. Разработанный курс моделирования составлял 40 инъекций. Адреналин вводили медленно в краевую вену уха. Контроль ВГД осуществляли до введения адреналина аппланационным тонометром Маклакова, плунжер весом 7,5 грамма под местной анестезией. Все манипуляции по моделированию проводили в утренние часы. Измерение отпечатков проводили с помощью измерительной линейки Б.Л.Поляка, переводящей линейные единицы в ммрт.ст.

Модель глаукомы у крыс также вызывали хроническим системным введением адреналина гидротартрата. Раствор адреналина вводили внутривенно в дозе, начиная с 10 мкг, доводя до 15 мкг на 100 г массы. Было проведено 20 инъекций за 6 недель, в среднем по 3 инъекции в неделю. Через каждые 5 инъекций доза вводимого адреналина увеличивалась. ВГД в период индукции адреналином измеряли обязательно до инъекций. Аппланационным тонометром Маклакова плунжером весом 2г измеряли ВГД попеременно в обоих глазах. Измерение отпечатков в линейных единицах проводили с помощью окуляр-линзы с встроенной линейкой (МПБ-2). Перерасчет на единицы ртутного столба проводили по формуле Головина [9].

Местную анестезию осуществляли закапыванием в глаз по 1 капле 0,4% раствора иннокaina или 0,5% алкаина. Все измерения осуществляли в утренние часы.

Для гисто-морфологических исследований тканей энуклеированные глаза животных фиксировались в 10% растворе формалина. С парафиновых блоков готовились срезы и окрашивались гематоксилин-эозином. Изучение гистологических препаратов сетчатки и зрительного нерва проводилось с применением светооптического микроскопа HS 300.

Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 9.0. Для оценки изменений показателя в динамике эксперимента был проведен дисперсионный анализ для повторных измерений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Результаты исследования представлены как среднее значение выборки и стандартное отклонение M(SD) согласно рекомендациям представления данных, опубликованным в 2011 году [10].

Результаты и их обсуждение.

Путем длительного введения адреналина животным создаем экспериментальную ситуацию хронической гипердреналинемии и таким образом, согласно Г.Н. Кассилю [8], имеем химическую основу стресса, который и вызывает нарушение гомеостаза, и конкретно функциональные и структурные изменения в глазу. Отмечаем развивающееся в динамике поднятие внутриглазного давления и характерные изменения в структуре сетчатки.

Для оценки изменений ВГД у кроликов под воздействием длительного системного введения адреналина в динамике эксперимента проводим дисперсионный анализ для повторных измерений. В дисперсионном комплексе изучаем фактор времени в пяти исследовательских временных точках и фактор воздействия (адреналин). Для того, чтобы оценить влияние времени на ВГД при формировании глаукомной модели, также как и эффект воздействия (адреналина) на ВГД в каждый период измерения, используем линейную модель смешанного эффекта.

При моделировании глаукомы у кроликов по разработанной нами схеме с помощью системного введения адреналина формируется один из основных критериев глаукомного процесса - повышенное ВГД. Это повышение носит динамический характер и усиливается по мере развития модели. Данные об изменении ВГД в контрольной и экспериментальной группах представлены в таблицах 1 - 3. Величины средних значений представлены в таблице 1, из которой видно, что повторяющиеся системные инъекции адреналина кроликам вызывают у них существенное повышение ВГД. В период введения препарата это повышение составляет 25%. После прекращения индукции модели адреналином показатель офтальмотонуса продолжает увеличиваться и через 6 месяцев наблюдения превышает исходные значения на 38%, через 9 месяцев – на 49%, а через 12 месяцев эксперимента ВГД повышается на 57%. Все эти изменения высоко достоверны (p<0,001).

Таблица 1.

ВГД (мм рт.ст.) у кроликов с моделью глаукомы и контрольных животных в динамике эксперимента, M (SD)

Группы	До воздействия	Период введ. адреналина	Период после воздействия адреналина		
			3мес. эксперимента	6мес. эксперимента	9мес. эксперимента
Модель глаукомы n=30	15,7 (0,8)	19,6 (2,0)*	21,7 (1,9)*	23,4 (3,0)*	24,6 (3,6)*
Контроль n=10	16,2 (1,2)	15,9 (1,4)	15,6 (1,6)	14,9 (1,3)	16,0 (1,4)

Примечание. n – количество животных; * - p<0,05



Таблица 2.

Средняя разница между ВГД (мм рт.ст.) у кроликов во время и после воздействия адреналина по отношению к исходным значениям, М (SD)

Группы	Период введения адреналина 3 мес. exper.	6 мес. эксперимента	9 мес. эксперимента	12 мес. Эксперимента
Модель глаукомы	3,84 (2,1) (p<0,001)	5,94 (2,1) (p<0,001)	7,65 (3,1) (p<0,001)	8,9 (3,8) (p<0,001)
Контроль	-0,35 (0,35) (p=0,76)	-0,59 (0,8) (p=0,79)	-1,31 (0,3) (p=0,09)	-0,23 (0,62) (p=0,73)

Таблица 3.

Средняя разница ВГД (мм рт.ст.) между контрольными кроликами и кроликами с адреналиновым воздействием в разные периоды эксперимента, М (SD)

Периоды эксперимента	Группа модель глаукомы к контролю	Уровень значимости
До воздействия	-0,5 (0,34)	p=0,18
Период введения адреналина 3 мес.эксперимента	3,7 (0,7)	p<0,001
6 мес.эксперимента	6,03 (0,66)	p<0,001
9 мес.эксперимента	8,46 (0,97)	p<0,001
12 мес.Эксперимента	8,64 (1,18)	p<0,001

В таблице 2 представлена разница между величинами ВГД в разные периоды наблюдения к исходным значениям в обеих группах (опытной и контрольной). В контрольной группе интактных животных не отмечено достоверных значе-

ний этой разницы. Тогда как эта разница, представленная в таблице 3 между контрольными кроликами и кроликами с адреналиновым воздействием в одинаковые периоды эксперимента, носит статистически достоверный характер.

Таблица 4.

ВГД (мм рт.ст) у крыс с моделью глаукомы и здоровых крыс, М (SD).

Группы	Исходное	Период введения адренал.	Через 2 нед. по- сле введ. адр.	Через 10 нед. после введ. адр	Через 20 нед. после введ. адр.
Модель глаукомы n=15	16,99 (1,01)	25,89 * (4,58)	25,95* (4,20)	29,33* (5,24)	29,30* (4,14)
Контроль n=10	16,79 (1,19)	16,97 (0,96)	17,06 (1,33)	16,43 (0,92)	17,15 (1,50)

Примечание. n – количество животных * - p< 0,05 в сравнении с исходным

Таблица 5.

Средняя разница между ВГД (мм рт.ст.) у крыс во время и после воздействия адреналина по отношению к исходным значениям, М (SD).

Группы	Период введения адреналина	2 недели после введ. адрена- лина	10 недель после введ. адреналина	20 недель после введ. адреналин
Модель глаукомы	8,9 (4,42) (p<0,001)	8,90 (3,82) (p<0,001)	12,28 (5,48) (p<0,001)	12,26 (4,52) (p<0,001)
Контроль	0,18 (1,04) (p=1,00)	0,27 (1,34) (p=1,00)	-0,35 (1,03) (p=0,29)	0,37 (1,48) (p=1,00)



Таблица 6.

Средняя разница ВГД (мм рт.ст.) между контрольными крысами и крысами с адреналиновым воздействием в разные периоды эксперимента, М (SD)

Периоды эксперимента	Группа АИГ к контролю	Уровень значимости
До воздействия адреналина	0,31 (1,52)	P=0,46
Введение адреналина 6 недель	8,94 (4,59)	p<0,001
2 недели после введения адреналина	7,05 (7,94)	p<0,001
10 недель после введения адреналина	10,85 (9,37)	p<0,001
20 недель после введения адреналина	10,14 (8,74)	p<0,001

Таким образом, в эксперименте с моделированием глаукомы, растянутом во времени, для формирования высокого ВГД не имеет значения фактор времени, а существенным является именно воздействие индуцирующего патологию фактора адреналина.

На рисунке 1 представлен пример динамики изменения ВГД у кролика при адреналиновом воздействии и у контрольного животного при наблюдении в течение 12 месяцев. С точки зрения адекватности модели патологическому процессу у человека важно отметить, что повышение офтальмотонуса, особенно в начальных стадиях экспериментальной глаукомы, носит флуктуационный характер. Именно такой характер изменения ВГД характерен для начальной стадии открытоугольной глаукомы у человека.

Моделирование высокого ВГД как основного функционального признака глаукомы с помощью хронического адреналинового стресса получено и у крыс. Для оценки изменения ВГД в динамике моделирования адреналин-индуцируемой глаукомы (АИГ) у крыс также применяем метод дисперсионного анализа для повторных измерений. В дисперсионном ком-

плексе, также как и в случае моделирования у кроликов, изучаем фактор времени в пяти исследовательских временных точках и фактор воздействия (адреналин). Для того, чтобы оценить влияние времени на ВГД при формировании глаукомной модели, также как и эффект воздействия (адреналина) на ВГД в каждый период измерения, используем линейную модель смешанного эффекта. Данные представлены в таблицах 4 - 6.

В таблице 4 представлены средние значения (и стандартные отклонения) ВГД у крыс при моделировании адреналин-индуцируемой глаукомы. Данные говорят о значительном увеличении этого патогенетического для глаукомы фактора при системном введении адреналина экспериментальным животным.

Так уже в период введения препарата уровень ВГД повышается на 52% в сравнении с исходными значениями. Через 10 недель после введения индуцирующего фактора адреналина офтальмотонус у крыс этой группы повышается на 72% и остается на этом уровне через 20 недель наблюдения.

Рис.1.

Пример динамики ВГД глаз одного кролика, получавшего адреналин, и контрольных глаз здорового животного, где OD – правый глаз, OS- левый глаз.

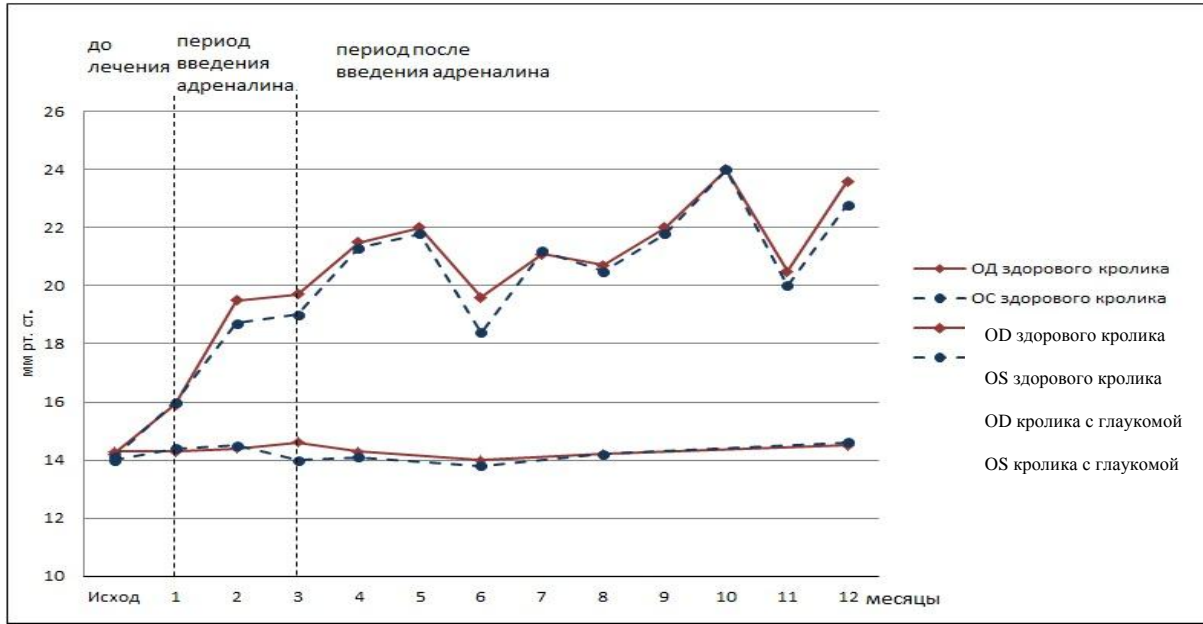
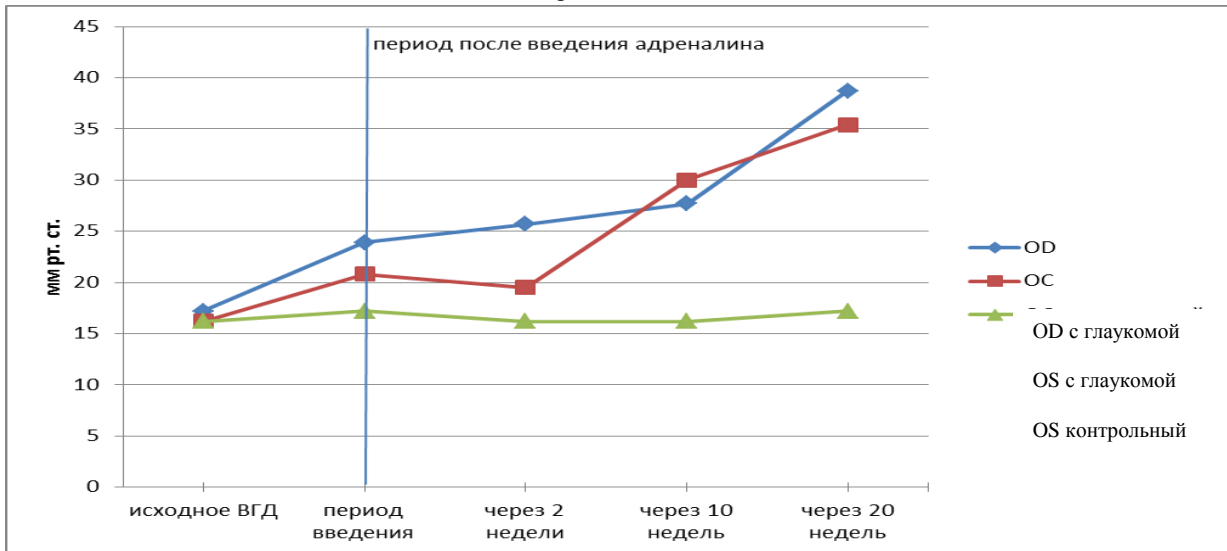


Рис. 2.

Пример динамики ВГД глаз одной крысы, получавшей адреналин, и контрольного глаза здорового животного, где OD – правый глаз, OS- левый глаз.



В таблице 5 представлена разница между величинами ВГД в разные периоды наблюдения к исходным значениям в обеих группах крыс (опытной и контрольной). В контрольной группе интактных животных не отмечено достоверных значений этой разницы. Разница, представленная в таблице 6 между группой контрольных (интактных) крыс и экспериментальной группой крыс с

адреналиновым воздействием в одинаковые периоды эксперимента, носит статистически достоверный характер.

На рисунке 2 представлен пример изменения ВГД в двух глазах отдельной крысы при адреналиновом воздействии и у контрольного животного во времени наблюдения в течение свыше 20 недель.



Рис.3. Сетчатка в заднем отделе глаза здорового кролика (ув.400х, гематоксилин-эозин).

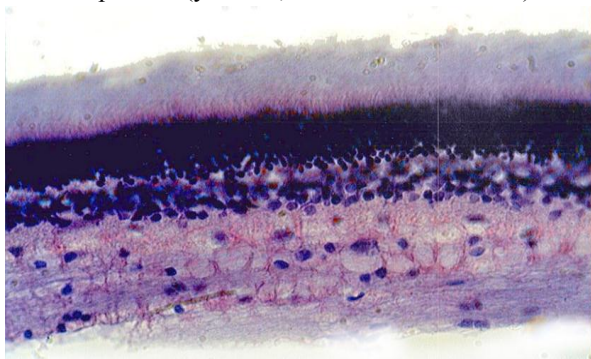
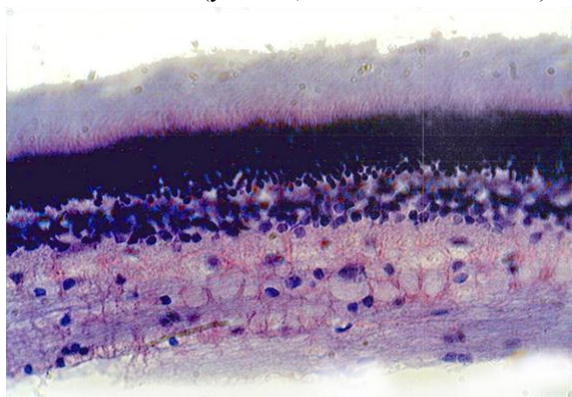


Рис. 4. Сетчатка в заднем отделе глаза кролика с моделью глаукомы, выпадение ганглиозных клеток сетчатки (ув.400х, гематоксилин-эозин).



Сравнивая направленность изменений офтальмотонуса у кроликов и крыс при одинаковом этиологическом факторе моделирования – системном введении адреналина – отмечена в обоих случаях аналогичная картина характера формирования повышенного офтальмотонуса. Уже в период введения адреналина наблюдается повышение этого основного патогенетического фактора глаукомы, которое сохраняется длительное время после прекращения введения индуцирующего фактора. Период наблюдения составляет от года и более при моделировании глаукомы у кроликов и около полугода – у крыс и зависит от видовой продолжительности жизни животного. Количественное значение повышения ВГД при моделировании адреналин-индуцированной глаукомы у животных разных видов также сопоставимо, и в отдаленные сроки наблюдения на стадии развившегося экспериментального процесса оно превышает 50% от исходного уровня.

Помимо изучения динамики изменения ВГД у экспериментальных животных при моделиро-

Рис. 5. Задний отдел глаза здоровой крысы. Отрезок сетчатки возле диска зрительного нерва. (Увел. 100х, окраска гематоксилин-эозин)

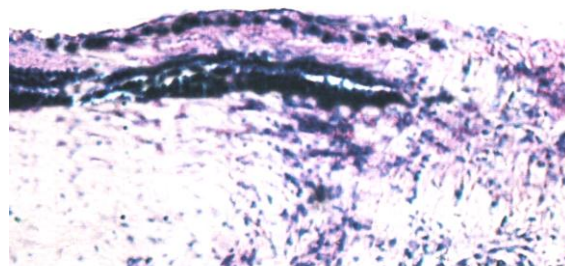
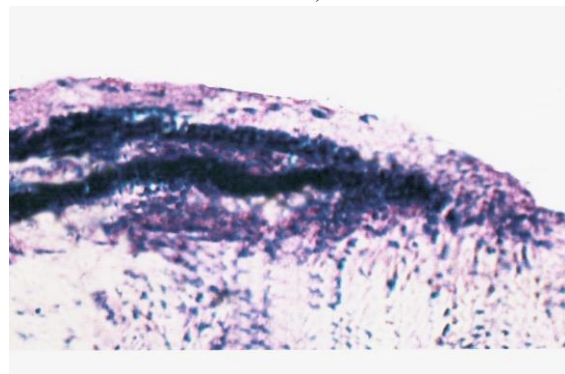


Рис.6. Задний отдел глаза крысы с моделью глаукомы. Отрезок сетчатки возле диска зрительного нерва. (Увел.100х, окраска гематоксилин-эозин)



вании адреналин-индуцируемых моделей глаукомы, изучены структурные изменения сетчатки и диска зрительного нерва глаз кроликов и крыс с моделью глаукомы. Гистоморфологическое исследование нейрооптического аппарата глаз кроликов с моделью глаукомы проведены у 23 животных. Эти результаты перекликается с данными предыдущих исследований [11, 12]. В настоящем исследовании показано, что помимо изменений в таких структурах глаза как дренажная система, изменения происходят также в сосудах, сетчатке, зрительном нерве. Дистрофические изменения в стенках сосудов глаз сопровождаются перерождением ганглиозного слоя сетчатки и ткани зрительного нерва с глубокой экскавацией диска. Известно, что при первичной глаукоме у человека особенно страдают ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) именно в заднем отделе у диска зрительного нерва. Подобные изменения получены нами в эксперименте на моделях глаукомы. Фото гистологических препаратов заднего отдела сетчатки здорового кролика и кроликов с моделью глауко-

мы представлены на рисунках 3-4. Изучены также гистологические препараты заднего участка сетчатки крыс с моделью АИГ, фотографии которых представлены на рисунках 5-6.

Отмечено значительное снижение плотности ГКС в препаратах глаз крыс с адреналиновой инициацией патологического процесса. При плотности ганглиозных клеток в заднем отделе глаза у здоровых животных (рис. 3) в 50-55 клеток (в поле зрения), у крыс с АИГ (рис. 4) эта плотность снижена вдвое и составляет 20-25 клеток (в поле зрения).

Эти данные на модели АИГ у крыс согласуются с данными на модели глаукомы у кроликов, которые показали, что в ганглиозном слое сетчатки этих животных снижено количество нейронов, а также уменьшена толщина слоя аксонов [12]. В глазах больных первичной глаукомой характерными являются апоптотические и некротические изменения ганглиозных клеток сетчатки, а также их аксонов. В результате прогрессирующего повреждения ГКС и нервных волокон, образованных аксонами ГКС, происходит структурная трансформация диска зрительного нерва, которая определяется клиницистами как расширение экскавации [13, 14]. Таким образом, выявленные у кроликов и крыс с моделями АИГ гисто-морфологические изменения сетчатки и зрительного нерва были близки тем, которые характерны для первичной глаукомы человека.

Выводы

1. Хронический адреналиновый стресс является иницирующим механизмом первичной глаукомной патологии. На основе гипер-адреналинемии путем длительного системного введения адреналина у экспериментальных животных – кроликов и крыс – воспроизведены основные признаки глаукомы - стойкая глазная гипертензия и характерные структурные изменения нервного аппарата глаза.
2. Длительное введение адреналина по разработанной нами схеме вызывает стойкое, усиливающееся в динамике эксперимента повышение уровня внутриглазного давления у кроликов на 57% ($p < 0,001$), у крыс – на 72% ($p < 0,001$) в сравнении со здоровыми животными.
3. Хронический адреналиновый стресс вызывает структурные изменения нейро-оптического аппарата глаз кроликов и крыс. Гисто-морфологически выявлены дистрофи-

ческие и дегенеративные изменения ганглиозного слоя сетчатки и зрительного нерва.

4. Выявленные при адреналин-индуцированных моделях глаукомы у кроликов и крыс функциональные и структурные изменения схожи с теми, которые характерны для первичной глаукомы, что позволяет считать данные модели адекватными моделями глаукомного процесса у человека.

References (список литературы)

1. Афендулова И.С., Захарова И.А. Влияние психо-эмоционального стресса на развитие первичной глаукомы. Глаукома 2008; 4:35-36. [Afendulova I.S., Zaharova I.A. Vliyaniye psiho-emotsionalnogo stressa na razvitiye pervichnoy glaukomy. Glaucoma 2008;4:35-36. (In Russ)].
2. Kaluza G. Maurer H. Stress and intraocular pressure in open angle glaucoma. Psychology and Health. 1997; 5:667-675.
3. Schwarts B. Differences of adrenal stress control mechanisms in subjects with glaucoma and normal subjects. Arch. Ophthalmol. 1981; 10:1770 – 1777.
4. Луценко Н. С. Гормонально-метаболичні порушення при первинній відрито кутовій глаукомі та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні: автореф... докт. мед. наук. Одеса: 2008; 32. [Lutsenko N.S. Gormonalno-metabolichni porushennya pri pervinniyy vidritokutoviy glaukomi ta patogenetychne obgruntuvannya yih korektsiyi v kompleksnomu likuvanni: avtoref... dokt.med.nauk. Odesa: 2008; 32 (In Ukr)].
5. Kwon Y.H., Caprioli J. Primary open angle glaucoma. Duane's clinical ophthalmology. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 1999:1-30.
6. Jay J.L. Murdoch J.R. The rate of visual field loss in untreated primary open angle glaucoma. Br.J.Ophthalmol. 1993; 77(3):176-178.
7. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. [et al.] Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology 2007; 114 (11):1965–1972.
8. Кассиль Г.Н. Наука о боли. – М.: Наука: 1975. 400. [Kassil G.N. Nauka o boli. – Moscow: 1975. 400 (In Rus.)].
9. Шевалев В.Е. Гиперболическая линейка для измерения тонограмм. Офтальмологический журнал 1947; 3:140-144. [Shevalev V.E.

- Giperbolicheska yaline-
kadlyazmereniyatonogramm.Oftalmologicheski
zhurnal 1947; 3:140-144.(InRus)].
10. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Москва: 2011. 478[Lang T.A., Sesik M. Kak opisyyvat statistiku v meditsine.Moscow: 2011. 478 (InRus)].
 11. Липовецкая Е.М., Степанок Е.Г. Гистоморфологические исследования при экспериментальной глаукоме. Офтальмологический журнал 1967;1:52-56.[Lipovetskaya E.M., Stepanok E.G.Gistomorfologicheskie issledovaniya pri eksperimentalnoy glaukome. Oftalmologicheskiy zhurnal 1967;1:52-56.(InRus)].
 12. Самусенко И.А., Алексеев В.Н., Абузайед В.Н. Морфологические проявления лечебного патологического процесса глаукомной оптической нейропатии при экспериментальной глаукоме. Глаукома 2003;4:3-9.[Samusenko I.A.Alekseev V.N., Abuzayed V.N. Morfologicheskie proyavleniya lechebnogo patoforfoza glaukomnoy opticheskoy neyropatii pri eksperimentalnoy glaukome. Glaukoma 2003;4:3-9. (In Rus)].
 13. Quigley H. Histological and clinical features of the optic nerve head in early glaucomatous diagnosis. Ocular blood flow in glaucoma. Kugler Pub.:1988. 83.
 14. Егоров Е.А., Курмангалиева М.М., Федотовских Г.В. Морфологическое исследование сетчатки глаз больных глаукомой. Русский медицинский журнал 2004; 2: 54-56.[Egorov E.A., Kurmangalieva M.M., Fedotovskih G.V. Morfologicheskoe issledovanie setchatki glaz bolnyih glaukomoy. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2004; 2: 54-56.(InRus)].

(received 10.10.2014, published online 23.12.2014)

(получено 10.10.2014, опубликовано 23.12.2014)

