

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ГЛАУКОМНОГО ПРОЦЕССА**© *И. Р. Газизова¹, В. Н. Алексеев², Д. Н. Никитин²*¹ИПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа;²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

✧ Моделирование глаукомного процесса является одной из сложных задач в офтальмологии. И связано это в первую очередь с тем фактом, что до сих пор не определены основные причины возникновения и прогрессирования глаукомы. Многочисленные работы по экспериментальным исследованиям в своей основе моделируют офтальмогипертензию. Однако существуют формы глаукомы, которые не зависят от уровня внутриглазного давления. Идеальной моделью глаукомы считается модель с развитием характерного симптомокомплекса, в котором ключевым симптомом являлась бы медленно прогрессирующая экскавация диска зрительного нерва. Но с учетом новых знаний в патогенезе нейродегенеративных изменений при глаукоме к этой модели необходимо добавить и возможность изучить головной мозг, сосудистые факторы прогрессирования, уровень нейромедиаторов, трофические факторы и т.д. В связи с этим мы попытались сделать анализ моделей глауком на различных экспериментальных животных и определить наиболее адекватные модели для изучения вопросов патогенеза глаукомы.

✧ *Ключевые слова:* экстраполяция; модели глаукомы; экспериментальные животные.

Моделирование глаукомного процесса является одной из сложных задач в офтальмологии. И связано это в первую очередь с тем фактом, что до сих пор не определены основные причины возникновения и прогрессирования глаукомы. Многочисленные работы по экспериментальным исследованиям в своей основе моделируют офтальмогипертензию. Однако существуют формы глаукомы, которые не зависят от уровня внутриглазного давления. Идеальной моделью глаукомы считается модель с развитием характерного симптомокомплекса, в котором ключевым симптомом являлась бы медленно прогрессирующая экскавация диска зрительного нерва, но с учетом новых знаний о патогенезе нейродегенеративных изменений при глаукоме к этой модели необходимо добавить и возможность изучить головной мозг, сосудистые факторы прогрессирования, уровень нейромедиаторов, трофические факторы и т.д. В связи с этим мы попытались сделать анализ моделей глауком на различных экспериментальных животных и определить наиболее адекватные модели для изучения вопросов патогенеза глаукомы.

КРИТЕРИИ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ДАННЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Экстраполяция — это перенос данных с животных на человека при экспериментальных медико-биологических исследованиях. Как известно, экспериментальные исследования и моделирование

патологического процесса широко используются в различных областях медицины и биологии (нормальной и патологической физиологии, биохимии, фармакологии, радиобиологии, авиационной, космической и военной медицине). Основанием для применения животных в моделировании болезни является необходимость установления факторов или механизмов патогенеза и определения коэффициентов подобия для переноса результатов того или иного воздействия с биологической модели (лабораторного животного) на человека. А в последующем — и апробация препаратов и способов лечения на животных на основании полученных патогенетических знаний.

Сложность проблемы заключается в особенностях генотипа и фенотипов различных видов животных, уровне развития высшей нервной деятельности, продолжительности жизни животных и человека, обновления клеточных популяций, скорости течения обменных и восстановительных процессов. Для экстраполяции экспериментальных данных с модели на человека необходимо соблюдать основные условия моделирования, а именно сходство (подобие) модели оригиналу. Принцип подобия реализуется через критерии подобия [8, 12, 13, 14]. В биомедицине общепринятыми являются 5 критериев подобия:

- первый критерий отражает сходство или общность морфофункциональных характеристик органов и систем человека и его биологической модели;

- второй критерий отражает единство или сходство метаболических, нейрорегуляторных, двигательных, эндокринных и экзокринных функций в альтернативных моделях;
- третий критерий отражает единство или максимальное сходство эффектов критических систем и органов по их реагированию на исследуемое воздействие;
- четвертый критерий отражает сопоставимость констант или иных параметров, количественно оцениваемых у экспериментальных животных;
- пятый критерий подобия обозначается как временный вид подобия, или подобие условий однозначности при тождественности биологических констант, начальных и граничных условий, функций и эффектов.

ВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЯДУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Орган зрения, как известно, имеет не только периферическую часть в виде глазного яблока и придаточного аппарата, но и центральную часть. Именно изменение проводящих путей зрительного анализатора при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и вызывает интерес у исследователей. В большинстве медицинских исследований используются разные виды лабораторных животных, чаще всего это мыши, крысы, кролики, кошки, собаки, реже приматы. Существенные различия в ряду млекопитающих присущи уровню организации мозга животных и их высшей нервной деятельности. По общему признанию, высшие интегративные функции мозга связаны с развитием коры больших полушарий (преимущественно лобных её отделов), таламуса и формированием ассоциативных структур мозга [11]. Генетическое преобразование неокортекса грызунов обусловлено развитием, в основном, двух афферентных систем: соматической и зрительной. Такая морфологическая структура свидетельствует о достаточно примитивном корковом анализе и синтезе и узком диапазоне межанализаторной интеграции [4, 11].

Кролик по степени цитоархитектонической зрелости коры мозга превосходит крысу [6]. У него в коре мозга уже выделены проекционные поля и зоны

перекрытия анализаторов. Во фронтальной и парietальной областях мозга намечаются зоны полисенсорной конвергенции, а ассоциативная кора занимает уже 11 % неокортекса. Однако лобная область коры мозга кролика как самостоятельная категория не развита.

Уровень элементарной рассудочной деятельности увеличивается по мере роста показателя отношения массы головного мозга животного к массе его тела. Этот показатель в сравнительном ряду млекопитающих составил: мышь — 0,088, крыса — 0,123, кролик — 0,195, собака — 0,464 [15]. В таблице 1 приведены данные процентного соотношения массы тела к массе головного мозга [12].

Наиболее высокого уровня развития головной мозг достигает у приматов. У низших обезьян (макака-резус) лобная кора уже занимает 12 % неокортекса [4]. Лобная кора у обезьян имеет мощные связи с таламусом и другими подкорковыми образованиями. Условно лобная область у приматов разделяется на две части: лобная проекционная кора (связанная с ядрами таламуса) и собственно ассоциативная кора, которая впервые формируется у приматов. В ассоциативной коре мозга можно получить ответы на стимулы разной модальности: на звук, свет, электрокожное раздражение [5].

Несмотря на выраженность видовых различий, накопленный обширный экспериментальный материал свидетельствует о морфофункциональном сходстве многих тканей, органов и систем у человека и животных, что говорит о принципиальной возможности переноса экспериментальных данных с животных на человека, с учетом, безусловно, соответствующих ограничений.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЛАУКОМ

Издавна для моделирования глаукомного процесса использовали животных разных видов [26, 35, 62]. В их числе крупные животные, такие как обезьяны [53], собаки, кошки [27, 32] и свиньи [54]. Среди мелких животных это в основном грызуны: крысы и мыши [48]. Глаукома у них была либо спонтанной, либо индуцированной. Экспериментальные исследования, несомненно, несут ценную информацию о па-

Таблица 1

Соотношение веса мозга с весом экспериментального животного

Животные и человек	Вес взрослого организма, г	Вес взрослого мозга, г	Вес мозга, % от веса тела
Мышь	23	0,334	1,45
Крыса	250	1,88	0,751
Морская свинка	270	3,42	1,27
Кролик	2550	9,97	0,391
Собака	14200	75,4	0,531
Макака-резус	4700	62	1,32
Человек	70000	1530	2,19

тогенезе глаукомы и методах лечения, но все модели имеют свои недостатки и проводить полную экстраполяцию данных на человека не возможно.

Все виды глауком объединяет то, что в конечном итоге происходит поражение ганглионарных клеток сетчатки, формируется экскавация зрительного нерва, в результате чего появляются дефекты поля зрения, прогрессирует глаукомная оптическая нейропатия до полной слепоты и общий фактор риска развития и прогрессирования глаукомы — интолерантное внутриглазное давление. Описанные в литературе модели глауком на различных экспериментальных животных имеют свои положительные и негативные аспекты, облегчающие или затрудняющие исследование глаукомного процесса. В связи с этим необходимо провести анализ основных моделей, определив, в первую очередь, условия адекватного биологического моделирования глауком.

Модели глаукомы у обезьян. Как известно, приматы наиболее схожи с человеком по многим фенотипическим признакам. Одним из них, является то, что обезьяны подвержены практически тем же заболеваниям, что и человек. Так, в 1993 году были выявлены обезьяны, больные глаукомой. При исследовании популяции обезьян макак-резусов на предмет возрастных заболеваний заднего отрезка глазного яблока было обнаружено, что в этой популяции есть животные, больные глаукомой. Среди них были животные как с повышенным внутриглазным давлением (ВГД), так и с псевдонормальным ($\text{ВГД} \geq 22$ мм рт. ст.). При этом было выявлено, что в 40 % случаев глаукома была унаследована от матери. На глазном дне определялась глаукомная экскавация диска зрительного нерва (ДЗН). Регистрировалось снижение электрофизиологических показателей сетчатки и зрительного нерва [31].

Однако задолго до этого предпринимались попытки создать экспериментальную модель глаукомы у обезьян. Так, индуцированная глаукома у обезьян была описана D. Gaasterland и C. Kupfer (1974) [34]. Повышение ВГД добивались путем коагуляции трабекулярной зоны угла передней камеры аргоновым лазером при помощи гониолинзы. При этом повышение ВГД наблюдалось у 70 % животных. Диапазон ВГД был от 24 до 50 мм рт. ст. и сохранялся в течение 25 дней после процедуры. После окончания эксперимента проводили гистологическое изучение структуры сетчатки и зрительного нерва. Было показано, что у этих животных имелось истончение слоя нервных волокон сетчатки и атрофия зрительного нерва. Данный метод экспериментальной глаукомы на обезьянах впоследствии использовался неоднократно. На протяжении многих лет исследователи патогенеза глаукомного процесса воспроизводили

данную модель для дальнейшего описания всех анатомических и функциональных изменений, которые происходят в глазу при глаукоме, и изучения всех возможных причин, приводящих к повышению ВГД [38, 39, 50–52, 60].

Принципиально другие модели глаукомы и создания офтальмогипертензии у обезьян были разработаны Н. А. Quigley и Е. М. Addicks (1980) [50]. Для изменения дренажной функции глаза в переднюю камеру вводили аутологичную эритроцитарную массу, которая блокировала отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) и провоцировала повышение ВГД. Далее проводили исследование гистологических препаратов угла передней камеры, они были имbibированы эритроцитами и гемосидерином. С этой же целью А. J. Weber и D. Zelenak (2001) в переднюю камеру обезьян вводили латексные микросферы [63]. В этих моделях экспериментальной глаукомы также был получен весь симптомокомплекс, характерный для глаукомы.

Высокое морфологическое и функциональное сродство обезьяны и человека, бесспорно, делает моделирование глаукомы на обезьянах самой адекватной моделью для изучения патогенеза глаукомы. К сожалению, проведение опытов на обезьянах ограничено по этическим соображениям и из-за их высокой стоимости. Эксперименты с обезьянами требуют специально оборудованных вольеров, большое количество обученного персонала для ухода за животными и работы с ними.

Моделирование глаукомы у собак. Как и в случае с приматами, у собак также была выявлена спонтанная глаукома — в 1981 г. описана наследственная форма глаукомы у гончей собаки [36]. Это оказался аутосомно-рецессивный тип наследования. На потомках была получена модель наследственной глаукомы путем разведения собак этой породы. Выявленный вид глаукомы характеризовался тем, что повышение ВГД было двусторонним, колебания ВГД было от 30 до 40 мм рт. ст. и тонографически определялось снижение оттока ВГЖ. Угол передней камеры в начале заболевания (2–4 года) был открыт, потом он закрывался корнем радужки вследствие подвывиха хрусталика и смещения стекловидного тела. На глазном дне формировалась специфическая атрофия зрительного нерва. Недавно у гончих собак были изучены мутации гена металлопротеиназы с целью определения его роли в патогенезе глаукомы [42].

Использование собак в качестве экспериментальных животных для моделирования глауком имеет ряд положительных моментов. Во-первых, у них большие глаза и легче производить офтальмологическое обследование. Кроме того, в изучение механизмов наследования глауком собаки являются хорошей мо-

делью, т. к. легко разводятся в лабораторных условиях. Но есть и отрицательные стороны: собаки могут быть агрессивны и, самое главное, у них нет склерального синуса, а это может исказить некоторые результаты исследований.

Моделирование глаукомы у мышей. На сегодняшний день мыши широко применяются для моделирования глаукомного процесса. С этой целью исследователи специальными селективными и генетическими методами выводят породу мышей с наличием мутаций генов, которые определяют возникновение и развитие глаукомы. Так были выведены мыши с наличием мутации гена в аллели Tug423His, который кодирует синтез миоцилина. Ген миоцилина был аналогичен соответствующей человеческой мутации MYOC Tug437His, и экспрессия его у мышей приводила к развитию глаукомы [56, 65]. Как известно, ген, кодирующий синтез миоцилина, является одним из генов, который приводит к развитию ПОУГ у человека [33]. У таких трансгенных мышей в возрасте 18 мес. было выявлено, что под воздействием миоцилина происходит потеря около 20 % ганглионарных клеток сетчатки, атрофия аксонов зрительного нерва, дистрофия эндотелиальных клеток трабекулярной зоны, а также умеренное и стойкое повышение ВГД [56].

Другой вид трансгенных мышей был выведен с целью изучения влияния коллагена типа I в патогенезе глаукомы. Для этого был доставлен ген $\alpha 1$ с наличием мутации, который кодирует синтез субъединицы коллагена типа I. На этой модели было показано, что у таких мышей ВГД повышалось постепенно и корригировало с атрофией зрительного нерва. Авторы предположили, что существует определённая связь между ВГД и состоянием соединительной ткани глазного яблока [23, 46].

Есть несколько преимуществ использования мышей для моделирования и исследования глаукомы. К ним относятся высокая степень сродства геномов человека и мышей, что позволяет легко проводить генетические манипуляции по изменению генома мыши. Также мышей легко разводятся в лабораторных условиях, они не требуют большого и затратного ухода. К недостаткам подобной модели глаукомы на мышах можно отнести отсутствие решетчатой пластинки в диске зрительного нерва и очень маленькие размеры глазного яблока, что затрудняет клинические исследования офтальмоистатуса. Эти недостатки являются ограничением для создания адекватной модели экспериментальной глаукомы для изучения механизмов глаукомного процесса.

Моделирование глаукомы у крыс. Известно большое количество работ, в которых используют модель глаукомы у крыс. Так, многие моделируют

офтальмогипертензию, индуцированную местным введением раствора дексаметазона. Повышение ВГД возникает после двухнедельного введения глюкокортикоидов под конъюнктиву и характеризуется развитием симптомокомплекса, характерного для глаукомы. Однако данная модель приводит к развитию воспалительного процесса в глазу и необратимым пролиферативным процессам. Именно эта модель была использована для изучения влияния гена миоцилина на развитие глаукомы. Авторы описывают, что на фоне офтальмогипертензии у крыс уровень миоцилина и мРНК в трабекулярной зоне угла передней камеры и в склеральном синусе был соизмерим с таковыми показателями у интактных животных. Исследователями был сделан вывод, что уровень миоцилина не может быть непосредственно связан с развитием офтальмогипертензии [55]. Терапевтическое действие многих препаратов для лечения глаукомы также было апробировано на данной модели глаукомы [22].

В литературе также встречается описание других моделей глаукомы на крысах, например, при помощи коагуляции эписклеральных вен. Авторы описывают симптомокомплекс, характерный для глаукомного процесса: повышение ВГД в среднем в 1,6 раза, атрофия и протрузия ДЗН. Была установлена определённая корреляция между гибелью ганглионарных клеток сетчатки и временем офтальмогипертензии [7, 44, 57, 64]. Существует также модель глаукомы у крыс когда в переднюю камеру вводят гиалуроновую кислоту для создания блока оттоку ВГЖ [47].

Как и модель глаукомы на мышах, модель на крысах имеет много преимуществ: крыс легко содержать и разводить в лабораторных условиях, возможно генетическое моделирование заболевания у этих грызунов и т.д. Кроме того, у крыс угол передней камеры имеет схожее анатомическое строение, как у человека [30, 61]. При моделировании глаукомы у крыс развиваются характерные симптомы данного заболевания, которые очень схожи с таковыми у человека. Весьма ценным в этой связи является изучение не только механизмов развития глаукомы, но и апробация различных методов лечения и диагностики ПОУГ. Однако прямую экстраполяцию данных, полученных во время экспериментов на крысах, нельзя применять к человеку. Так, например, было описано, что некоторые препараты снижают ВГД в эксперименте на крысах, но не оказывают аналогичного лечебного эффекта, как при терапии ПОУГ у человека [48].

Моделирование глаукомы у кроликов. В иностранной литературе часто встречаются работы, в которых моделирование глаукомы проводят у кроликов, в основном, путем длительного введения глюкокортикостероидов. Развитие офтальмогипер-

тензии в данном случае связывают с уменьшением оттока внутриглазной жидкости. Впоследствии формируются характерные признаки глаукомного процесса [40, 41]. Морфологические и функциональные характеристики глаукомного процесса при введении стероидов хорошо и детально описаны в литературе [25, 28, 37, 58, 59]. Авторы отмечают, что в ответ на длительное введение преднизолона происходит значительное повышение ВГД, которое формируются у 100 % животных. Также особо отмечается, что после прекращения моделирования глаукомы, ВГД приходит в норму. В другом исследовании показано, что инъекции бетаметазона субконъюнктивально или α -химотрипсина в заднюю камеру у кроликов, также приводили к повышению ВГД, которое длится 7 недель [24, 29, 43]. Бесспорно, положительным моментом данной модели следует считать тот факт, что ВГД повышается у всех кроликов, а уровень его достаточно высокий, чтобы проследить изменение параметров ВГД в процессе терапии. Кролики неприхотливы в содержании и более доступны, чем другие крупные животные. Тем не менее, для получения высоких цифр ВГД стероиды необходимо вводить длительно, и это приводит к возникновению побочных эффектов, таких как развитие гнойной язвы роговицы или формирование стероидной катаракты.

Также как и на приматах, исследователи моделировали у кроликов офтальмогипертензию, создавая блок оттоку ВГЖ. В переднюю камеру глаза вводили препараты, которые вызывали склерозирование трабекулярной зоны угла передней камеры и таким образом моделировали повышение ВГД [1]. В другом случае с этой же целью вводили в переднюю камеру кроликов вискоэластик [10]. В этих моделях глаукомы описаны повышение ВГД и характерные морфологические изменения заднего отрезка глазного яблока (потеря ганглионарных волокон сетчатки, атрофия аксонов зрительного нерва). При помощи воссоздания офтальмогипертензии авторы апробировали новые вещества и технологические манипуляции для лечения глаукомы. Однако для введения веществ в переднюю камеру глаза всегда требуется наркоз для кроликов и специальные офтальмологические микрохирургические условия. Данные модели на кроликах сопровождаются воспалительными явлениями переднего отрезка глазного яблока, что осложняет визуализацию клинических признаков сформированного симптомокомплекса, характерного для глаукомного процесса.

В нашей стране и в ближайшем зарубежье применяется экспериментальная модель адреналин-индуцируемой глаукомы (АИГ) у кроликов по схеме Е. М. Липовецкой (1966). Эта модель является экспериментальным аналогом ПОУГ и характеризуется

формированием симптомокомплекса, включающего в себя трабекуло- и нейрооптикопатию в глазу [9, 16, 17, 19–21, 45].

На большом экспериментальном материале показано, что введение адреналина сопровождается стойким повышением ВГД у кролика, что приводит к морфофункциональным поражениям сосудов микроциркуляторного русла угла передней камеры, гребенчатой связки, ганглиозных клеток сетчатой оболочки и их аксонов, зрительного нерва, его эккавации. При этом обнаруженные патоморфологические признаки развития адреналин-индуцируемой глаукомы развиваются одновременно в переднем (структуры угла передней камеры) и заднем (сетчатая оболочка и зрительных нерв) отрезках глаза. На модели адреналин-индуцированной глаукомы установлена выраженная редукция сосудов микроциркуляторного русла зоны радужно-роговичного угла глаза преимущественно за счет артериол, прекапилляров и венул (в 2,5 раза), фиброз и атрофия корнеоувеальной и корнеомышечной частей трабекул, укорочение гребенчатой связки и отложение большого количества меланина в этих структурах [2, 3, 18]. В настоящее время на новом уровне морфологических технологий экспериментальное исследование глаукомного процесса с использованием модели АИГ имеет особое значение, так как может дать новые сведения о пато- и морфогенезе ПОУГ, а так же способствовать поиску новых средств для нейропротекторного лечения.

Таким образом, выбор модели адреналин-индуцированной глаукомы у кроликов обусловлен:

1. общим подходом к биологическим исследованиям в эксперименте, так как формируется характерный симптомокомплекс глаукомного процесса (повышение ВГД, за счет дистрофических изменений трабекулярной зоны угла передней камеры, они формируются из-за сосудистого фактора, симптомы эти медленно нарастающие и приводят к дегенерации ганглионарных клеток сетчатки, специфической атрофии зрительного нерва);
2. выбором адекватной модели именно на кроликах, так как эволюционное строение головного мозга максимально приближенно к таковым у приматов;
3. доступностью метода: легко воспроизводить модель, возможность проводить полный спектр офтальмологического обследования, архитектура головного мозга позволяет изучить его структурные морфологические изменения, не требуются специальных дорогостоящих составляющих эксперимента.

Заключение. Конечно, экстраполяция медико-биологических данных, полученных во время эксперимента, не может быть осуществлена в 100 % объеме,

с коэффициентом экстраполяции, равным 1,0. Однако существует уникальная возможность уточнить роль и значение различных факторов в патогенезе ПОУГ. Эти данные помогут понять или приблизиться к пониманию механизмов прогрессирования глаукомы и воздействовать на звенья патогенеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азнабаев Б. М., Азнабаев М. Т., Кригер Г. С., Соломатникова С. Р. Способ создания модели экспериментальной глаукомы // Патент России № 2164396.1998. Бюл. № 14.
2. Алексеев В. Н., Чурилина Н. Ю. Клинико-морфологические изменения переднего отрезка глаза при экспериментальной адреналин-индуцируемой глаукоме // Клинико-офтальмол., 2007. — № 3. — Т. 8. — С. 112–114.
3. Алексеев В. Н., Самусенко И. А. Клинико-морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме // Глаукома, 2004. — № 1. — С. 3–7.
4. Батуев А. С. Эволюция лобных долей и интегративная деятельность мозга. Л., 1973.
5. Батуев А. С. Высшие интегративные системы мозга. АН СССР. — Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1981. — 255 с.
6. Василевский, Н. Н. Экологическая физиология мозга. — Л.: Медицина, 1979. — 200 с.
7. Волков В. В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 352 с.
8. Даренская Н. Г., Ушаков И. Б., Иванов И. В., Насонова Т. А., Есауленко И. Э., Попов В. И. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. — М. Воронеж: ИСТОКИ, 2004. — 232 с.
9. Думброва Н. Е., Липовецкая Е. М., Копп О. П. Сравнительная ультраструктурная характеристика изменений в путях оттока угла передней камеры глаза при экспериментальной глаукоме и транзиторных гипертензиях // Офтальмол. журн. — 1975. — № 7. — С. 536–539.
10. Иомдина Е. Н., Сенин И. И., Хорошилова-Маслова И. П. и др. Доклиническое исследование безопасности и эффективности использования митохондриально-направленного антиоксиданта для профилактики и лечения глаукомы // Сб. статей IX междунар. конф. «Глаукома: теория, тенденции, технологии». М., 2011. — С. 111–119.
11. Карамян А. И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. — Л., 1970. — 304 с.
12. Каркищенко Н. Н. Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармако моделирования — М.: Изд-во ВПК, 2007. — 320 с.
13. Каркищенко Н. Н. Экстраполяция экспериментальных данных на методику испытания лекарственных средств в клинике // Фарм. и токсик. — 1982. — № 3. — С. 22.
14. Красовский Г. Н., Егорова Н. А., Антонова М. Г. Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека // Токсик. Вест. — 2000. — № 6. — С. 13–19.
15. Крушинский Л. В. Проблемы поведения животных. Избр. Труды. Т. 1. — М.: Наука, 1993. — 319 с.
16. Крыжановский Г. Н., Кашинцева Л. Т., Липовецкая Е. М., Копп О. П. Адренергические механизмы глаукомы // Офтальмол. журн. — 1983. — № 8. — С. 494–497.
17. Липовецкая Е. М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адреналина // Офтальмол. журн. — 1966. — № 3. — С. 221–223.
18. Мартынова Е. Б. Экспериментально-клиническое обоснование применения нового антиоксиданта «Эрисод» в терапии открытоугольной глаукомы // Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 21 с.
19. Михайцева И. Н. Модели глаукомы, преимущества и недостатки. Адреналин-индуцированная глаукома как адекватная модель глаукомного процесса человека // Офтальмол. журнал. — 2011. — № 3. — С. 89–92.
20. Михайцева И. Н. Эффективность корвитина в нормализации глазного кровоснабжения и динамики внутриглазной жидкости на модели глаукомы // Одесский медицинский журнал. — 2010. — № 3. — С. 9–12.
21. Михайцева И. Н., Мирненко В. В., Шаларь Т. И. Фактор Виллебранда при экспериментальной глаукоме и влияние мелатонина на его уровень // Проблемы старения и долголетия. — 2012. — Т. 21, № 3. — С. 392–395.
22. Мулдашев Э. Р., Корнилова Г. Г., Галимова В. У. Осложненная глаукома. — СПб.: Издательский дом «Нева», 2005. — 192 с.
23. Aihara M., Lindsey J. D., Weinreb R. N. Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation // Inv. Ophthalmol. and Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44, N 4. — P. 1581–1585.
24. Best M., Rabinovitz A. Z., Masket S. Experimental alphachymotrypsin glaucoma // Ann. of Ophthalmol. — 1975. — Vol. 7, N 6. — P. 803–810.
25. Bonomi L., Perfetti S., Noya E. Experimental corticosteroid ocular hypertension in the rabbit // Albrecht von Graefes Archiv fur Klinische und Experimentelle Ophthalmologie. — 1978. — Vol. 209, N 2. — P. 73–82.
26. Bouhenni R. A., Dunmire J., Sewell A., Edward D. P. Animal Models of Glaucoma // J. of Biomed. and Biotech. — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 692609, 11 pages.
27. Brooks D. E. Glaucoma in the dog and cat // Veterinary Clinics of North America — Small Animal Practice. — 1990. — Vol. 20, N 3. — P. 775–797.
28. Candia O. A., Gerometta R., Millar J. C., Podos S. M. Suppression of corticosteroid-induced ocular hypertension in sheep by anecortave // Arch. of Ophtha. — 2010. — Vol. 128, N 3. — P. 338–343.
29. Chee P., Hamasaki D. I. The basis for chymotrypsin-induced glaucoma // Arch. of Ophthal. — 1971. — Vol. 85, N 1. — P. 103–106.
30. Daimon T., Kazama M., Miyajima Y., Nakano M. Immunocytochemical localization of thrombomodulin in the aqueous humor passage of the rat eye // Histochem. and Cell Biol. — 1997. — Vol. 108, N 2. — P. 121–131.
31. Dawson W. W., Brooks D. E., Hope G. M. et al. Primary open angle glaucomas in the rhesus monkey // British J. of Ophthal. — 1993. — Vol. 77, N 5. — P. 302–310.
32. Dietrich U. Feline glaucomas // Clinical Techniques in Small Animal Practice. — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 108–116.

33. *Fingert J. H., Stone E. M., Sheffield V. C., Alward W. L. M.* Myocilin glaucoma // *Survey of Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 47, N 6. — P. 547–561.
34. *Gaasterland D., Kupfer C.* Experimental glaucoma in the rhesus monkey // *Inv. Ophthalmol.* — 1974. — Vol. 13, N 6. — P. 455–457.
35. *Gelatt K. N.* Animal models for glaucoma // *Inv. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 1977. — Vol. 16, N 7. — P. 592–596.
36. *Gelatt K. N., Gum G. G., Gwin R. M.* Animal model of human disease. Primary open angle glaucoma. Inherited primary open angle glaucoma in the beagle // *Am. J. of Pathol.* — 1981. — Vol. 102, N 2. — P. 292–295.
37. *Gerometta R., Spiga M. G., Borrás T., Candia O. A.* Treatment of sheep steroid-induced ocular hypertension with a glucocorticoid-inducible MMP1 gene therapy virus // *Inv. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 2010. — Vol. 51, N 6. — P. 3042–3048.
38. *Glovinsky Y., Quigley H. A., Dunkelberger G. R.* Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 1991. — Vol. 32, N 3. — P. 484–491.
39. *Glovinsky Y., Quigley H. A., Pease M. E.* Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 1993. — Vol. 34, N 2. — P. 395–400.
40. *Jones R., Rhee D. J.* Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature // *Curr. Opinion in Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 163–167.
41. *Kersey J. P., Broadway D. C.* Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature // *Eye.* — 2006. — Vol. 20, N 4. — P. 407–416.
42. *Kuchtey J., Olson L. M., Rinkoski T.* et al. Mapping of the disease locus and identification of ADAMTS10 as a candidate gene in a canine model of primary open angle Glaucoma // *PLoS Genetics.* — 2011. — Vol. 7, N 2. — Article ID e1001306.
43. *Lessell S., Kuwabara T.* Experimental alpha-chymotrypsin glaucoma // *Arch. of Ophthalmol.* — 1969. — Vol. 81, N 6. — P. 853–864.
44. *Levkovitch-Verbin H., Quigley H. A., Martin K. R. G., Valenta D., Baumrind L. A., Pease M. E.* Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 2002. — Vol. 43, N 2. — P. 402–410.
45. *Liao T. J., Bai C. X., Zhang L. Z.* The effect of acute and persistent ocular hypertension on ultrastructure in rabbit tissues of anterior chamber angle // *Chung Hua Yen Ko Tsa Chin.* — 1994. — N 5. — P. 382–385.
46. *Mabuchi F.* et al. Optic nerve damage in mice with a targeted type I collagen mutation // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 2004. — Vol. 45, N 6. — P. 1841–1845.
47. *Moreno M. C., Aldana Marcos H. J., Croxatto J. O.* et al. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyaluronic acid // *Experim. Eye Res.* — 2005. — Vol. 81, N 1. — P. 71–80.
48. *Pang I. H., Wang W. H., Clark A. F.* Acute effects of glaucoma medications on rat intraocular pressure // *Experim. Eye Res.* — 2005. — Vol. 80, N 2. — P. 207–214.
49. *Quigley H. A., Addicks E. M.* Chronic experimental glaucoma in primates. I. Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 1980. — Vol. 19, N 2. — P. 126–136.
50. *Quigley H. A., Addicks E. M.* Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 1980. — Vol. 19, N 2. — P. 137–152.
51. *Quigley H. A., Hohman R. M.* Laser energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 1983. — Vol. 24, N 9. — P. 1305–1307.
52. *Quigley H. A., Sanchez R. M., Dunkelberger G. R.* Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 1987. — Vol. 28, N 6. — P. 913–920.
53. *Rasmussen C. A., Kaufman P. L.* Primate glaucoma models // *J. of Glaucoma.* — 2005. — Vol. 14, N 4. — P. 311–314.
54. *Ruiz-Ederra J., Garcia M., Hernández M.* et al. The pig eye as a novel model of glaucoma // *Experim. Eye Res.* — 2005. — Vol. 81, N 5. — P. 561–569.
55. *Sawaguchi K., Nakamura Y., Nakamura Y., Sakai H., Sawaguchi S.* Myocilin gene expression in the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model // *Ophthalmol. Res.* — 2005. — Vol. 37, N 5. — P. 235–242.
56. *Senatorov V., Malyukova I., Fariss R.* et al. Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice // *Journal of Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, N 46. — P. 11903–11914.
57. *Shareef S. R., Garcia-Valenzuela E., Salierno A., Walsh J., Sharma S. C.* Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats // *Exper. Eye Res.* — 1995. — Vol. 61, N 3. — P. 379–382.
58. *Tektas O. Y., Hammer C. M., Danias J.* et al. Morphologic changes in the outflow pathways of bovine eyes treated with corticosteroids // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 2010. — Vol. 51, N 8. — P. 4060–4066.
59. *Ticho U., Lahav M., Berkowitz S., Yoffe P.* Ocular changes in rabbits with corticosteroid-induced ocular hypertension // *British J. of Ophthalmol.* — 1979. — Vol. 63, N 9. — P. 646–650.
60. *Toris C. B., Zhan G. L., Wang Y. L.* et al. Aqueous humor dynamics in monkeys with laser-induced glaucoma // *Journal of Ocular Pharmacology and Therap.* — 2000. — Vol. 16, N 1. — P. 19–27.
61. *Van Der Zypen E.* Experimental morphological study on structure and function of the filtration angle of the rat eye // *Ophthalmologica.* — 1977. — Vol. 174, N 5. — P. 285–298.
62. *Vecino E.* Animal models in the study of the glaucoma: past, present and future // *Arch. de la Soc. Esp. de Oftal.* — 2008. Vol. 83, N 9. — P. 517–519.
63. *Weber A. J., Zelenak D.* Experimental glaucoma in the primate induced by latex microspheres // *J. of Neurosci. Meth.* — 2001. — Vol. 111, N 1. — P. 39–48.
64. *Yu S., Tanabe T., Yoshimura N.* A rat model of glaucoma induced by episcleral vein ligation // *Exper. Eye Res.* — 2006. — Vol. 83, N 4. — P. 758–770.
65. *Zhou Y., Grinchuk O., Tomarev S. I.* Transgenic mice expressing the Tyr437His mutant of human myocilin protein develop glaucoma // *Inves. Ophthalmol. and Vis. Sci.* — 2008. — Vol. 49, N 5. — P. 1932–1939.

EXPERIMENTAL REPRODUCTION OF THE GLAUCOMATOUS PROCESS

Gazizova I. R., Alekseyev V. N., Nikitin D. N.

Summary. The glaucomatous process is one of the important challenges in ophthalmology. And this is due primarily to the fact that, so far, the main causes for the onset and progression of glaucoma are not been fully determined. Numerous experimental studies concentrate on the role of ocular hypertension. However, there are forms of glaucoma, which are independent of the intraocular pressure level. A better experimental model for the study of glaucoma would also take into consideration

the development of the characteristic complex of signs, in which a key sign would be a slowly progressing optic disc excavation. Therefore, taking into account the new knowledge in the pathogenesis of neurodegenerative changes in glaucoma, the ability to investigate the brain, vascular factors of progression, the level of neurotransmitters, trophic factors, etc. should be added to this model. Therefore we tried to make an analysis of glaucoma models in various experimental animals to find most appropriate models to study the aspects of glaucoma pathogenesis.

Key words: extrapolation; glaucoma models; experimental animals.

Сведения об авторах:

Газизова Ильмира Рифовна — к. м. н., ассистент кафедры глазных болезней. Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Аврора, д. 14. E-mail: ilmira_ufa@rambler.ru.

Алексеев Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии № 1. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, павильон 19. E-mail: Alexeev.spgma@mail.ru.

Никитин Дмитрий Николаевич — очный аспирант кафедры офтальмологии № 1. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, павильон 19. E-mail: dmitry_nikitin@list.ru.

Gazizova Ilmira Rifovna — M. D., assistant professor ophthalmology. Bashkir State Medical University. 450000, Ufa, Avrorra St., 2. E-mail: ilmira_ufa@rambler.ru.

Alekseyev Vladimir Nikolayevich — M.D., Ph.D., professor, managing chair of ophthalmology. I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevskiy prospect, 47, pavilion 19. E-mail: Alexeev.spgma@mail.ru.

Nikitin Dmitriy Nikolayevich — the post-graduate student of chair of ophthalmology. I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevskiy prospect, 47, pavilion 19. E-mail: dmitry_nikitin@list.ru.