



ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

В. В. Романчук

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В статье систематизирован многоуровневый патогенез первичной открытоугольной глаукомы, объединяющий макроструктурные сосудистые нарушения, биохимический оксидативный стресс и системную газотранспортную дисфункцию. Дисбаланс газотрансмиттеров ($\text{NO}/\text{H}_2\text{S}$) и прооксидантно-антиоксидантной системы смещает кривую диссоциации оксигемоглобина влево, вызывая тканевую гипоксию, и способствует глаукомной нейродегенерации. Молекулярно-генетический профиль (полиморфизмы гена eNOS T/T G894T и T/C-C/C T786C) определяет адаптивный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что формирует основу для персонализированной антиишемической защиты.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, скорость кровотока, толщина хориоидеи, газотрансмиттеры, монооксид азота, сероводород, сродство гемоглобина к кислороду, гипоксия, полиморфизм гена eNOS

Для цитирования: Романчук, В. В. Эндотелийзависимые механизмы развития первичной открытоугольной глаукомы / В. В. Романчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 4. С. 348-354. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-4-348-354>

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) прочно удерживает лидирующие позиции среди причин необратимой слепоты и слабо зрения во всем мире [1]. Долгое время доминировавшая механическая концепция патогенеза глаукомы, рассматривавшая повышение внутриглазного давления как единственный деструктивный фактор, на современном этапе признана ограниченной. Клиническая практика показывает, что нормализация офтальмотонуса далеко не всегда останавливает прогрессирование глаукомной оптической нейропатии и снижение зрительных функций [2]. В связи с этим фокус фундаментальных и клинических исследований сместился на сторону мультифакторного генеза заболевания, где в единый патогенетический узел сплетаются гемодинамические, метаболические, биохимические и молекулярно-генетические механизмы [3].

Главной причиной глаукомной оптической нейропатии является апоптоз ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и дегенерация их аксонов, формирующих зрительный нерв. Среди триггеров этого процесса ведущая роль отводится локальной ишемии и хронической тканевой гипоксии заднего сегмента глаза [4, 5]. Ишемическое повреждение, в свою очередь, индуцирует каскад молекулярных нарушений: от декомпенсации прооксидантно-антиоксидантной системы до глубоких расстройств эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, опосредованных газовыми посредниками (газотрансмиттерами) [6]. Более того, выраженность и вектор данных изменений во многом детерминированы индивидуальным генотипом пациента, в частности, полиморфизмом генов, регулирующих эндотелиальную функцию [7].

Настоящий обзор посвящен систематизации данных о взаимосвязи регионарных гемодинамических сдвигов, окислительного стресса (ОС), нарушений газотрансмиттерной и кислород-

транспортной систем, а также их генетической обусловленности при ПОУГ.

Гемодинамические нарушения при ПОУГ

Ишемическая теория глаукомной нейродегенерации рассматривает дефицит регионарной перфузии как критически значимый фактор повреждения зрительного анализатора. Важнейшим инструментом, позволяющим осуществлять прижизненную неинвазивную оценку глазничного кровотока, является ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии.

Современные доплерографические исследования демонстрируют, что у пациентов с ПОУГ выявляются нарушения макро- и микрогемодинамики в сосудах орбиты [8]. В результате проведенного исследования выявлено, что при ПОУГ происходит ухудшение механизма транспорта кислорода, а именно снижение скорости кровотока, повышение индекса резистентности в основных сосудах, питающих зрительный нерв и сетчатку (глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА)) и истончение хориоидеи, что ведет к ухудшению кислородного снабжения тканей сетчатки и зрительного нерва и способствует хронической ишемии и нарушению их функций [9].

Увеличение индекса резистентности в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и ЗКЦА свидетельствует о повышении сосудистого сопротивления. ЗКЦА имеют принципиальное значение, поскольку они формируют сосудистое кольцо Цинна-Галлера, обеспечивающее перфузию преламинарного и ламинарного отделов диска зрительного нерва [10].

Параллельно патологический процесс затрагивает микроциркуляторное русло увеального тракта. Хориоидея обеспечивает кислородом наружные слои сетчатки (включая аваскулярную фовеолярную зону и фоторецепторы), участвует в терморегуляции и поддержании внутриглаз-

ного давления. С внедрением в клиническую практику оптической когерентной томографии стало возможным оценивать морфометрические показатели сосудистой оболочки. Анализ хориоидального слоя показывает, что с повышением стадии развития ПОУГ наблюдается стойкое уменьшение толщины хориоидеи, отражая изменения сосудистой оболочки глаза, что является потенциальным маркером прогрессирования заболевания [11].

Таким образом, ультразвуковые признаки артериального дефицита и томографические маркеры хориоидальной атрофии замыкаются в единый патогенетический блок, определяющий формирование стойкого дефицита кровоснабжения структур заднего полюса глаза при ПОУГ.

Дисбаланс системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» в патогенезе глаукомной нейродегенерации

Нарушение регионарного кровотока, зафиксированное инструментальными методами, индуцирует цепь деструктивных биохимических реакций на клеточном и субклеточном уровнях. Главным молекулярным следствием гипоксического состояния является развитие ОС. В условиях дефицита кислорода митохондрии ГКС теряют способность к эффективному окислительному фосфорилированию, что приводит к избыточному образованию активных форм кислорода (АФК). АФК обладают высокой цитотоксичностью, их мишенью становятся полиненасыщенные жирные кислоты клеточных нейрональных мембран [12]. Запускается цепная реакция перекисного окисления липидов (ПОЛ). У пациентов с ПОУГ выявлено развитие окислительного стресса, особенностью которого является значительное повышение уровня диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также снижение концентрации α -токоферола, ретинола, восстановленного глутатиона и церулоплазмينا на фоне увеличения активности каталазы [13]. Накопление первичных продуктов липопероксидации (ДК) и промежуточных токсичных альдегидов, таких как МДА, приводит к серьезным последствиям для клеточного гомеостаза. МДА индуцирует межмолекулярные сшивки белков и нуклеиновых кислот, нарушая активность мембраносвязанных ферментов и изменяя проницаемость мембран, что ведет к кальциевой перегрузке цитоплазмы и активирует программы апоптоза ГКС [14].

В норме разрушительному действию АФК противостоит система антиоксидантной защиты (АОЗ). При ПОУГ наблюдается системная декомпенсация антиоксидантного ответа. Наличие прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса может быть ключевым фактором в прогрессировании заболевания. Исследование динамики биомаркеров в зависимости от тяжести патологии позволило установить, что дисбаланс имеет прямую связь с клинической стадией. Выявлено наличие прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса при ПОУГ, степень которого с увели-

чением степени тяжести заболевания усиливалась. По мере прогрессирования глаукомы от I к III–IV стадии было отмечено последовательное истощение неферментативного звена АОЗ (снижение уровней α -токоферола, ретинола, восстановленного глутатиона и церулоплазмينا) в сочетании с нарастающим ОС, о чем свидетельствовало увеличение концентраций продуктов ПОЛ – ДК и МДА [15].

Интегрированные в липидную структуру мембран низкомолекулярные антиоксиданты (α -токоферол и ретинол) осуществляют первичную инактивацию свободных радикалов, обрывая каскад ПОЛ. Восстановленный глутатион является важнейшим гидрофильным антиоксидантом, а церулоплазмин – основным медьсодержащим белком плазмы, препятствующим образованию радикалов [16]. Их прогрессирующий дефицит указывает на истощение метаболических резервов. Определенный патофизиологический интерес представляет реакция энзимного пула. Рост активности каталазы на поздних этапах заболевания, вероятно, отражал вовлечение компенсаторных механизмов, направленных на нейтрализацию избыточной перекиси водорода, однако выявленная несостоятельность общего антиоксидантного ответа указывала на его недостаточность для сдерживания прогрессирующего окислительного повреждения.

Полученные результаты согласуются с теорией о значимой роли ОС в патогенезе глаукомной оптической нейропатии и обосновывают необходимость стадийно-ориентированных подходов к антиоксидантной терапии с целью замедления нейродегенеративных изменений и стабилизации клинического течения заболевания. Полученные результаты позволяют рассматривать исследуемые биомаркеры в качестве мишени для фармакологической коррекции. Эти данные подчеркивают необходимость расширения терапевтических стратегий, направленных на восстановление прооксидантно-антиоксидантного баланса. Антиоксидантная терапия может стать важным шагом в замедлении глаукомной оптической нейропатии и сохранении зрения у пациентов [15].

Нарушение кислородтранспортной функции и системы газотрансммиттеров

Патологические сдвиги, происходящие в сосудистом русле глаза и метаболическом профиле сетчатки, связаны с расстройствами на уровне системных регуляторных механизмов [17]. Важнейшую роль в модуляции сосудистого тонуса, поддержании микроциркуляции и обеспечении адекватного газообмена играют газотрансммиттеры – газообразные сигнальные молекулы. К числу наиболее изученных относятся оксид азота (NO) и сероводород (H_2S) [18].

Установлен характер изменения уровня газотрансммиттеров (увеличение концентрации NO и снижение уровня H_2S) в плазме крови у пациентов с ПОУГ в сравнении с лицами, не страдающими данным заболеванием, что оказывает влияние на регуляцию сосудистого тонуса

и кровотока, усугубляя нарушение микроциркуляции [9]. Оксид азота, синтезируемый эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), в физиологических концентрациях является вазодилататором. Однако в условиях ишемии происходит активация индуцибельной изоформы фермента (iNOS), что приводит к выбросу NO. Избыток NO образует пероксинитрит – прооксидант, вызывающий нитрозирующий стресс [19]. Выявлено, что увеличение концентрации NO и уменьшение H_2S проявляется более выражено при утяжелении стадии ПОУГ, что свидетельствует о развитии сосудистой дисфункции, способствующей ухудшению патологического процесса [11]. Этот дисбаланс лишает микроциркуляторное русло пластичности и провоцирует стойкий ангиоспазм.

Нарушения в системе газовых посредников индуцируют сдвиги в системных механизмах транспорта газов кровью, меняя конформацию гемоглобина [20]. При ПОУГ выявлено снижение основных показателей кислородсвязывающих свойств крови, таких как pO_2 , SO_2 и снижение p_{50} . Повышение сродства гемоглобина к кислороду, обусловленное изменением содержания газотрансмиттеров NO и H_2S , способствует ишемическому повреждению зрительного нерва и прогрессированию глаукомы [9].

Показатель p_{50} является основным критерием аффинитета гемоглобина к O_2 . В физиологических условиях в ответ на тканевую ишемию индуцируется эффект Бора, выражающийся в снижении сродства гемоглобина к O_2 и его активной десатурации (смещение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) вправо). Однако при ПОУГ данный приспособительный механизм блокируется, в результате чего гемоглобин сохраняет высокую связывающую способность в капиллярном русле, лишая клетки адекватного кислородного обеспечения. Этот феномен усугубляется по мере прогрессирования заболевания. При прогрессировании ПОУГ наблюдается более значимое уменьшение pO_2 и SO_2 крови, а также смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево со второй стадии заболевания, что способствует развитию гипоксии и ухудшению функции зрительного нерва [11].

Взаимосвязь с полиморфизмом генов eNOS

Выраженная вариабельность клинического течения ПОУГ указывает на то, что описанные гемодинамические, прооксидантные и газотрансмиттерные сдвиги имеют под собой генетическую детерминированность [7]. Важное место занимает ген эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), локализованный на хромосоме 7 (7q36) [21]. Молекулярно-генетический анализ позволяет определить механизмы, с помощью которых наследственные факторы координируют антигипоксическую защиту.

Одним из наиболее значимых является полиморфизм G894T (rs1799983), локализованный в 7-м экзоне гена eNOS и приводящий к замене Glu298Asp. Эта замена меняет пространственную конфигурацию фермента. Полиморфизм

G894T (rs1799983) гена eNOS определяет газотрансмиттерный профиль пациентов с ПОУГ. Носительство рецессивного генотипа (T/T) ассоциировано с более высокими уровнями как газотрансмиттера NO, так и H_2S по сравнению с носителями доминантных аллелей [22].

Данный феномен имеет значение для понимания эндогенных механизмов компенсации ишемии. Повышение показателя $p_{50\text{реал}}$ и $p_{50\text{станд}}$ (сдвиг КДО вправо) при глаукоме с рецессивным генотипом является следствием более высокого уровня H_2S , который выступает в роли модулятора сродства гемоглобина к кислороду. В результате этого уменьшение сродства гемоглобина к кислороду (увеличение $p_{50\text{реал}}$ и $p_{50\text{станд}}$) у носителей генотипа T/T способствует более эффективной отдаче кислорода из эритроцитов в ткани, что позволяет обеспечивать частичную компенсацию ишемических процессов при глаукоме. Таким образом, у пациентов с генотипом T/T формируется адаптивный механизм: возрастает десатурация кислорода в капиллярах, позволяя минимизировать последствия ишемии в диске зрительного нерва и сетчатке в условиях сниженного объемного кровотока. Важно отметить, что патогенетическое влияние полиморфного варианта G894T гена eNOS при ПОУГ опосредовано механизмами гипоксии, а не прямой активацией ОС, что подтверждается отсутствием связи полиморфизма с уровнями ДК, МДА и показателями АОЗ [22]. Этот полиморфизм работает как селективный регулятор кислородного баланса.

Вторым важным локусом является промоторный полиморфизм T786C (rs2070744) гена eNOS. При ПОУГ данный локус демонстрирует регуляторные эффекты. Молекулярно-генетический статус пациентов по локусу T786C (rs2070744) гена eNOS является значимым фактором формирования NO-ергических процессов при ПОУГ. Присутствие аллели С (генотипы T/C и C/C) ассоциировано с гиперпродукцией NO, в то время как уровень H_2S остается неизменным и не зависит от характера распределения генотипов [23]. Развивающаяся при этом гиперпродукция NO имеет иную патофизиологическую траекторию, чем в случае локуса G894T.

Сдвиг КДО вправо с сопутствующим увеличением параметра $p_{50\text{станд}}$ у носителей аллели С обусловлен регуляторным действием избыточного образования NO, который выполняет функцию аллостерического модулятора кислородсвязывающих свойств крови. Обусловленное генотипом уменьшение аффинности гемоглобина к O_2 (рост значений $p_{50\text{станд}}$) у пациентов с вариантами T/C и C/C оптимизирует десатурацию кислорода в капиллярном русле, что является важным адаптивным звеном, направленным на частичную компенсацию ишемических расстройств при глаукоме [23].

Нивелирование повреждающего потенциала данной генетически индуцированной гиперпродукции NO заключается в сопряженном ответе антиоксидантных ферментов. Индуцированная аллелью С гиперпродукция NO при ПОУГ сопровождается компенсаторным повышением уров-

ня каталазы. Подъем активности этого фермента снижает прооксидантные риски и обеспечивает доступность пула NO, который расходуется на антигипоксическую перестройку сродства гемоглобина без усиления процессов липопероксидации [23].

Модификация сродства гемоглобина к кислороду (СГК) может быть связана с изменениями в содержании газотрансмиттеров, а именно монооксида азота и сероводорода. В соответствии с полученными результатами при ПОУГ наблюдается повышение СГК, сопровождающееся увеличением содержания метаболитов монооксида азота (нитрат/нитритов) в плазме, что отражает участие L-аргинин-NO системы в регуляции данных процессов. Данный газотрансмиттер является свободнорадикальной молекулой, которая может инициировать образование активных форм азота, обладающих выраженной окислительной активностью, как пример, пероксинитрит (продукт его взаимодействия с супероксид-анионом). В отличие от свободных радикалов NO может образовываться в организме за счет увеличения активности различных изоформ NO-синтаз (индуцибельной, нейрональной и эндотелиальной), но наиболее значимой по вкладу является последняя, за счет активности которой обеспечивается синтез более 90% NO от общего количества, образующегося в организме [24]. В нашем исследовании повышение содержания NO обусловлено активацией индуцибельной изоформы NO-синтазы, что является отражением адаптационного ответа системы организма.

Кроме монооксида азота, сероводород является важной сигнальной молекулой, участвующей в различных физиологических и патологических процессах [25]. Он участвует в регуляции продукции 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и, следовательно, способен изменять СГК [26]: уменьшает процессы транслокации гемоглобина в мембране эритроцитов, за счет чего дифосфоглицератмутаза остается закрепленной на мембране и поддерживается нормальная концентрация 2,3-ДФГ в условиях нормоксии, а в условиях гипоксии сниженное содержание H_2S способствует закреплению гемоглобина в мембране эритроцитов и высвобождению дифосфоглицератмутазы в цитозоль, что приводит к увеличению содержания 2,3-ДФГ.

Газотрансмиттеры NO и H_2S , несмотря на малые концентрации, имеют важное значение в реализации разнообразных физиологических процессов [25]. На основании наших исследований можно предположить, что в условиях ПОУГ взаимодействие NO и H_2S осуществляется не по принципу синергизма, а через формирование разнонаправленной динамики их концентраций, отражающей перестройку газомедиаторных систем.

Газотрансмиттеры вносят вклад в модификацию СГК, которое достигается через различные механизмы: образование дериватов гемоглобина (нитрозо-, нитрозил-, мет-, сульфгемоглобин), модуляторов внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, а также опосредовано через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина [27]. Концентрация NO и H_2S -производных гемоглобина в крови относительно невелика, на каждый из этих дериватов приходится несколько сотен молекул обычного гемоглобина, но при более высоких концентрациях их эффект на модификацию кислородсвязывающих свойств крови может проявляться более существенно, что может иметь важное значение для процессов газообмена на уровне капилляров [28]. При ПОУГ меняется СГК не только через изменение метаболизма эритроцитов и модификацию функциональных свойств гемоглобина, но и через вклад в функционирование систем цистеин/цистин и L-аргинин-NO.

Таким образом, согласно полученным данным полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы ассоциируется с параметрами кислородтранспортной функции крови и степенью ОС, определяя ресурс аэробных возможностей организма и патогенез ПОУГ (рис. 1). Формирование кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса определяется эндотелийзависимыми механизмами, так как синтезируемый в адекватном количестве NO поддерживает нормальный кровоток и процессы транспорта кислорода к тканям зрительного анализатора. Различная активность эндотелиальной NO-синтазы под влиянием генетических вариаций и/или факторов окружающей среды играет значительную роль в патогенезе глаукомы. Организм с различными полиморфными вариантами генотипов и аллелей гена эндотелиальной NO-синтазы характеризуется различными



Рисунок 1 – Вклад эндотелийзависимых механизмов и кислородтранспортной функции крови в патогенез первичной открытоугольной глаукомы

Figure 1. – Contribution of endothelium-dependent mechanisms and blood oxygen transport function to the pathogenesis of primary open-angle glaucoma

ми адаптивными возможностями механизмов транспорта кислорода. Патогенез ПОУГ следует рассматривать с учетом молекулярно-генетических особенностей функционирования L-аргинин-NO системы и особенностей изменения кислородсвязывающих свойств крови, формирующих аэробный метаболизм глаза.

Заключение

Патогенез ПОУГ представляет собой сложную систему, где каждый уровень нарушений предопределяет последующий. На макроструктурном уровне базовым элементом выступает ухудшение перфузии орбитальных сосудов и инволюция хориоидеи, коррелирующая со степенью тяжести патологии. Этот гемодинамический дефицит трансформируется на биохимическом уровне в прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс с накоплением продуктов ПОЛ (ДК, МДА) и истощением неферментативного звена АОЗ. На системном патофизиологическом уровне процесс усугубляется дисфункцией газотрансмиттеров (рост NO и снижение H₂S) и патологическим смещением КДО влево, нарушающим механизмы высвобождения кислорода тканям глаза.

Центральное модулирующее значение в описанном каскаде имеет индивидуальный молекулярно-генетический профиль. Полиморфные варианты гена eNOS (локусы G894T и T786C) работают как важнейшие эндогенные медиаторы, определяющие характер клинического течения глаукоматозной нейродегенерации. Определенные аллельные варианты (носительство генотипа T/T по локусу G894T и аллели C по локусу

T786C) включают компенсаторные программы: они вызывают адаптивный сдвиг КДО вправо за счет модулирующего действия H₂S и NO, оптимизируя экстракцию кислорода в капиллярах без инициации свободнорадикальной деструкции мембран.

Понимание данных многоуровневых взаимосвязей открывает горизонты для персонализированной медицины. Терапия ПОУГ требует комплексного подхода, объединяющего своевременный достаточный контроль внутриглазного давления, стадийно-ориентированную антиоксидантную и газотрансмиттерную коррекцию, назначенную с учетом индивидуального молекулярно-генетического профиля пациента. Реализация данного подхода позволит обеспечить эффективную патогенетическую защиту ГКС и нервных волокон, что будет способствовать стабилизации зрительных функций у пациентов с глаукомой.

Результаты исследования позволяют усовершенствовать методы диагностики пациентов с ПОУГ и повысить эффективность лечения данной категории пациентов, что сохранит высокий уровень зрительных функций и улучшит их качество жизни.

Выполненное изучение молекулярно-генетических основ патогенеза ПОУГ позволяет оптимизировать фармакотерапию для повышения ее эффективности и безопасности, а также полученные данные содействуют определению риска развития глаукомы у людей с отягощенным наследственным анамнезом по данной патологии и будут рекомендованы в панель скрининговой генодиагностики.

Литература

1. Understanding Glaucoma: Why it Remains a Leading Cause of Blindness Worldwide / T. Qi, H. Liu, L. Fröhn [et al.] // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. – 2025. – Vol. 242, № 7. – P. 712-717. – doi: 10.1055/a-2617-1575.
2. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial / M. C. Leske, A. Heijl, M. Hussein [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 121, № 1. – P. 48-56. – doi: 10.1001/archophth.121.1.48.
3. Еричев, В. П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы / В. П. Еричев, Е. А. Егоров // *Вестник офтальмологии*. – 2014. – Т. 130, № 6. – С. 98-105. – edn: THPQVB.
4. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: a narrative review / X. Fan, Y. Ying, R. Zhai [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 10, № 9. – P. 527. – doi: 10.21037/atm-21-5695.
5. Time-Course Changes in Optic Nerve Head Blood Flow and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes with Open-angle Glaucoma / N. Kiyota, Y. Shiga, K. Omodaka [et al.] // *Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 128, № 5. – P. 663-671. – doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.010.
6. Inman, D. M. Metabolic Vulnerability in the Neurodegenerative Disease Glaucoma / D. M. Inman, M. Harun-Or-Rashid // *Front Neurosci*. – 2017. – Vol. 11. – P. 146. – doi: 10.3389/fnins.2017.00146.
7. Xiang, M. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Primary Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis / M. Xiang, J. Ma, J. Zhou // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 233-241.
8. Weinreb, R. Ocular blood flow in glaucoma: the 6th consensus report of the world glaucoma association / R. Weinreb, A. Harris. – Amsterdam : Kugler Publications, 2009. – 159 p.
9. Романчук, В. В. Механизмы транспорта кислорода крови и система газотрансмиттеров при первичной открытоугольной глаукоме / В. В. Романчук, В. В. Зинчук, В. Л. Красильникова // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 40-47. – doi: 10.24884/1682-6655-2025-24-4-40-47. – edn: SRELJH.
10. Hayreh, S. S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it / S. S. Hayreh // *Prog Retin Eye Res*. – 2001. – Vol. 20, № 5. – P. 595-624. – doi: 10.1016/s1350-9462(01)00005-2.
11. Романчук, В. В. Особенности механизмов транспорта кислорода крови в зависимости от стадий первичной открытоугольной глаукомы / В. В. Романчук, В. В. Зинчук, В. Л. Красильникова // *Весті Національної Академії наук України. Серія медичних наук*. – 2026. – Т. 23, № 3. (В печати).
12. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases Associated with Retinal Ganglion Cells Degeneration / E. Y. Kang, P. K. Liu, Y. T. Wen [et al.] // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 1948. – doi: 10.3390/antiox10121948.
13. Особенности развития окислительного стресса при первичной открытоугольной глаукоме / В. В. Романчук,

- В. Л. Красильникова, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Офтальмология. Восточная Европа. – 2025. – Т. 15, № 4. – С. 393-401. – doi: 10.34883/Pl.2025.15.4.017. – edn: RLJHUL.
14. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act / D. Y. Shu, S. Chaudhary, K. S. Cho [et al.] // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 187. – doi: 10.3390/metabo13020187.
 15. Характеристика прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у пациентов на различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы / В. В. Романчук, В. В. Зинчук, В. Л. Красильникова, И. Э. Гуляй // *Здравоохранение (Минск)*. – 2025. – № 11. – С. 32-38. – doi: 10.65249/1027-7218-2025-11-32-38. – edn: BPKQCF.
 16. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging / K. Jomova, R. Raptova, S. Y. Alomar [et al.] // *Arch Toxicol*. – 2023. – Vol. 97, № 10. – P. 2499-2574. – doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
 17. Retinal Oximetry: Metabolic Imaging for Diseases of the Retina and Brain / E. Stefánsson, O. B. Olafsdottir, T. S. Eliasdottir [et al.] // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2019. – Vol. 70. – P. 1-22. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.04.001.
 18. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород / В. В. Зинчук // *Успехи физиологических наук*. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41-55. – doi: 10.31857/S0301179821030085. – edn: VRSSQF.
 19. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets / A. Janaszak-Jasiecka, A. Płoska, J. M. Wierońska [et al.] // *Cell Mol Biol Lett*. – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 21. – doi: 10.1186/s11658-023-00423-2.
 20. Oxygen tension, H₂S, and NO bioavailability: is there an interaction? / G. K. Kolluru, P. K. Prasai, A. M. Kaskas [et al.] // *J Appl Physiol*. – 2016. – Vol. 120, № 2. – P. 263-270. – doi: 10.1152/japplphysiol.00365.2015.
 21. Oliveira-Paula, G. H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms / G. H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, J. E. Tanus-Santos // *Gene*. – 2016. – Vol. 575, № 2. – P. 584-590. – doi: 10.1016/j.gene.2015.09.061.
 22. Романчук, В. В. Роль полиморфизма G894T гена eNOS в механизмах адаптации к гипоксии при первичной открытоугольной глаукоме / В. В. Романчук, В. В. Зинчук, В. Л. Красильникова // *Новости медико-биологических наук*. – 2026. – Т. 26, № 2. – С. 90-97. – edn: FWSZQA.
 23. Романчук, В. В. Значение полиморфизма T786C гена ENOS в регуляции кислородзависимых процессов при первичной открытоугольной глаукоме / В. В. Романчук, В. В. Зинчук, В. Л. Красильникова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2026. – Т. 24, № 3. – С. 277-282. – doi: 10.25298/2221-8785-2026-24-3-277-282.
 24. Kelm, V. Endothelial dysfunction in human coronary circulation: relevance of the L-arginine-NO pathway / V. Kelm, J. Rath // *Basic Res Cardiol*. – 2001. – Vol. 96, № 2. – P. 107-127. – doi: 10.1007/s003950170061.
 25. Молекулярные механизмы действия газотрансмиттеров NO, CO и H₂S в гладкомышечных клетках и влияние NO-генерирующих соединений (нитратов и нитритов) на среднюю продолжительность жизни / С. В. Гусакова, Л. В. Смаглий, Ю. Г. Бирулина [и др.] // *Успехи физиологических наук*. – 2017. – Т. 48, № 1. – С. 24-52. – edn: YKVEDH.
 26. Hydrogen Sulfide Is a Regulator of Hemoglobin Oxygen-Carrying Capacity via Controlling 2,3-BPG Production in Erythrocytes / G. Wang, Y. Huang, N. Zhang [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8877691. – doi: 10.1155/2021/8877691.
 27. Gases in sepsis: novel mediators and therapeutic targets / Z. Zhu, S. Chambers, Y. Zeng, M. Bhatia // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3669. – doi: 10.3390/ijms23073669.
 28. Зинчук, В. В. Сродство гемоглобина к кислороду при коронавирусной инфекции: новые грани известной проблемы / В. В. Зинчук, Н. В. Глуткина // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2023. – Т. 109, № 12. – С. 1780-1798. – doi: 10.31857/S0869813923120178. – edn: CIOAUA.

References

1. Qi T, Liu H, Fröhn L, Löw K, Cursiefen C, Prokosh V. Understanding Glaucoma: Why it Remains a Leading Cause of Blindness Worldwide. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2025;242(7):712-717. doi: 10.1055/a-2617-1575.
2. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(1):48-56. doi: 10.1001/archophth.121.1.48.
3. Elichev VP, Egorov EA. On pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Russian annals of ophthalmology*. 2014;130(6):98-105. edn: THPQVB. (Russian).
4. Fan X, Ying Y, Zhai R, Sheng Q, Sun Y, Xu H, Kong X. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(9):527. doi: 10.21037/atm-21-5695.
5. Kiyota N, Shiga Y, Omodaka K, Pak K, Nakazawa T. Time-Course Changes in Optic Nerve Head Blood Flow and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes with Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2021;128(5):663-671. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.010.
6. Inman DM, Harun-Or-Rashid M. Metabolic Vulnerability in the Neurodegenerative Disease Glaucoma. *Front Neurosci*. 2017;11:146. doi: 10.3389/fnins.2017.00146.
7. Xiang M, Ma J, Zhou J. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Primary Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2016;20(5):233-241.
8. Weinreb R, Harris A. Ocular blood flow in glaucoma: the 6th consensus report of the world glaucoma association. Amsterdam: Kugler Publications; 2009. 159 p.
9. Romanchuk VV, Zinchuk VV, Krasilnikova VL. Mechanisms of blood oxygen transport and gasotransmitters system in primary open-angle glaucoma. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2025;24(4):40-47. doi: 10.24884/1682-6655-2025-24-4-40-47. edn: SRELJH. (Russian).
10. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(5):595-624. doi: 10.1016/s1350-9462(01)00005-2.
11. Romanchuk VV, Zinchuk VV, Krasilnikova VL. Osobennosti mekhanizmov transporta kisloroda krovi v zavisimosti ot stadij pervichnoj otkrytougolnoj glaukomy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medicine Series*. 2026;23(3). In press. (Russian).
12. Kang EY, Liu PK, Wen YT, Quinnet PMJ, Levi SR, Wang N-K, Tsai R-K. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases Associated with Retinal Ganglion Cells Degeneration. *Antioxidants*. 2021;10(12):1948. doi: 10.3390/antiox10121948.

13. Ramanchuk V, Krasilnikova V, Zinchuk V, Guliy I. Features of the oxidative stress development in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2025;15(4):393-401. doi: 10.34883/PI.2025.15.4.017. edn: RLJHUL. (Russian).
14. Shu DY, Chaudhary S, Cho KS, Lennikov A, Miller WP, Thorn DC, Yang M, McKay TB. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act. *Metabolites*. 2023;13(2):187. doi: 10.3390/metabo13020187.
15. Ramanchuk V, Zinchuk V, Krasilnikova V, Gulyai I. Prooxidant-antioxidant imbalance in patients at various stages of primary open-angle glaucoma. *Healthcare*. 2025;1(11):32-38. doi: 10.65249/1027-7218-2025-11-32-38. edn: BPKQCF. (Russian).
16. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
17. Stefánsson E, Olafsdóttir OB, Eliasdóttir TS, Vehmeijer W, Einarsdóttir AB, Bek T, Torp TL, Grauslund J, Eysteinnsson T, Karlsson RA, Van Keer K, Stalmans I, Vandewalle E, Todorova MG, Hammer M, Garhöfer G, Schmetterer L, Šin M, Hardarson SH. Retinal Oximetry: Metabolic Imaging for Diseases of the Retina and Brain. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019;70:1-22. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.04.001.
18. Zinchuk VV. Oxygen transport functions of blood and hydrogen sulfide gasotransmitter. *Progress in physiological science*. 2021;52(3):41-55. doi: 10.31857/S0301179821030085. edn: VRSSQF. (Russian).
19. Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, Dobrucki LW, Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):21. doi: 10.1186/s11658-023-00423-2.
20. Kolluru GK, Prasai PK, Kaskas AM, Letchuman V, Pattillo CB. Oxygen tension, H₂S, and NO bioavailability: is there an interaction? *J Appl Physiol*. 2016;120(2):263-270. doi: 10.1152/japplphysiol.00365.2015.
21. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene*. 2016;575(2):584-590. doi: 10.1016/j.gene.2015.09.061.
22. Ramanchuk VV, Zinchuk VV, Krasilnikova VL. The role of the eNOS G894T polymorphism in the mechanisms of adaptation to hypoxia in primary open-angle glaucoma. *News of Biomedical Sciences*. 2026;2:90-97. edn: FWSZQA. (Russian).
23. Ramanchuk VV, Zinchuk VV, Krasilnikova VL. Role of the enos gene T786C polymorphism in the regulation of oxygen-dependent processes in primary open-angle glaucoma. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2026;24(3):277-282. doi:10.25298/2221-8785-2026-24-3-277-282.
24. Kelm V, Rath J. Endothelial dysfunction in human coronary circulation: relevance of the L-arginine-NO pathway. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(2):107-127. doi: 10.1007/s003950170061.
25. Gusakova SV, Smagliy LV, Birulina YG, Kovalev IV, Nosarev V, Petrova IV, Reutov VP. Molecular mechanisms of action of gas transmitters NO, CO AND H₂S IN smooth muscle cells and effect of NO-generating compounds (nitrates and nitrites) on average life expectancy. *Progress in physiological science*. 2017;48(1):24-52. edn: YKVEDH. (Russian).
26. Wang G, Huang Y, Zhang N, Liu W, Wang C, Zhu X, Ni X. Hydrogen Sulfide Is a Regulator of Hemoglobin Oxygen-Carrying Capacity via Controlling 2,3-BPG Production in Erythrocytes. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:887769. doi: 10.1155/2021/8877691.
27. Zhu Z, Chambers S, Zeng Y, Bhatia M. Gases in sepsis: novel mediators and therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3669. doi: 10.3390/ijms23073669.
28. Zinchuk VV, Hlutkina NV. Hemoglobin affinity to oxygen during coronavirus infection: new faces of a known problem. *Russian Journal of Physiology*. 2023;109(12):1780-1798. doi: 10.31857/S0869813923120178. edn: CIOUAU. (Russian).

ENDOTHELIUM-DEPENDENT MECHANISMS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA DEVELOPMENT

V. V. Ramanchuk

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article systematizes the multilevel pathogenesis of primary open-angle glaucoma, integrating macrostructural vascular disorders, biochemical oxidative stress, and systemic gasotransmitter dysfunction. The imbalance of gasotransmitters (NO/H₂S) and the prooxidant-antioxidant system shifts the oxyhemoglobin dissociation curve to the left, inducing tissue hypoxia and glaucomatous neurodegeneration. The molecular genetic profile (eNOS gene polymorphisms: T/T at G894T and T/C–C/C at T786C) determines an adaptive rightward shift of the oxyhemoglobin dissociation curve, forming the basis for personalized anti-ischemic protection.

Keywords: primary open-angle glaucoma, blood flow velocity, choroidal thickness, gasotransmitters, nitric oxide, hydrogen sulfide, hemoglobin-oxygen affinity, hypoxia, eNOS gene polymorphism.

For citation: Ramanchuk VV. Endothelium-dependent mechanisms of primary open-angle glaucoma development. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2026;24(4):348-354. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-4-348-354>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено с использованием средств гранта БРФФИ № M24-083.

Financing. The research was performed using funds from the BRFFR grant № M24-083.

Об авторе / About the author

Романчук Вита Вальдемаровна / Ramanchuk Vita, e-mail: vita8w8@mail.ru, ORCID: 0009-0008-3066-9916

Поступила / Received: 15.05.2026

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.06.2026