

9. Faulde M. K., Ahmed A. A. Haematophageous vector monitoring in Djibouti city from 2008 to 2009: first records of *Culex pipiens* ssp. *torridus* (IGLISCH), and *Anopheles sergentii* (theobald) // J. Egypt. Soc. Parasitol. — 2010. — Vol. 40 (2). — P. 281—294.

10. Johnson G., Panella N., Hale K., Komar N. Detection of West Nile virus in stable flies (Diptera: Muscidae) parasitizing juvenile American white pelicans // J. Med. Entomol. — 2010. — 47(6). — P. 1205—1211.

11. May F.J., Davis C.T., Tesh R.B., Barrett A.D. Phylogeography of west nile virus: from the cradle of evolution in Africa to eurasia, australia, and the Americas // J. Virol. — 2011. — Vol. 85 (6). — P. 2964—2974.

12. Murray K. O., Mertens E., Despres P. West Nile virus and its emergence in the United States of America // Vet. Res. — 2010. — Vol. 41 (6). — P. 67.

13. Petersen L. R., Hayes E. B. West Nile virus in the Americas // Med.Clin.North.Am. — 2008. — Vol. 92 (6). — P. 1307—1322.

14. Sotelo E., Gutierrez-Guzman A. V., Del Amo J., Llorente F., El-Harrak M., Perez-Ramirez E., Blanco J.M., Hofle U., Jimenez-Clavero M.A. Pathogenicity of two recent Western Mediterranean West Nile virus isolates in a wild bird species indigenous to Southern Europe: the red-legged partridge. // Vet. Res. — 2011. — Vol. 42 (1). — P. 11.

В. В. Ермилов, О. В. Махонина

Волгоградский государственный медицинский университет

РОЛЬ АПОПТОЗА КЛЕТОК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ В АМИЛОИДОГЕНЕЗЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

УДК 617.7-003.821-053.9-06

Статья посвящена локальному старческому неэндокринному амилоидозу, который встречается повсеместно среди лиц старше 80 лет. Амилоидогенез относят к многофакторным процессам, однако результаты молекулярно-биологических исследований последних десятилетий показали ведущую роль белков предшественников амилоида в патогенезе болезни, что позволило предложить новые, более эффективные методы лечения.

Ключевые слова: амилоидогенез, возрастная макулярная дегенерация, пигментный эпителий сетчатки.

V. V. Ermilov, O. V. Makhonina

THE ROLE OF MOLECULAR MECHANISMS OF RETINA PIGMENT EPITHELIUM DAMAGE IN AMYLOIDOGENESIS IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

The article highlights the problem of senile non-endocrine amyloidosis, which is common in the persons older than 80 years of age. Amyloidosis is understood as a multiple-factor process, but still the results of molecular and biological study of recent decades have demonstrated the leading role of the protein precursors of amyloid in disease, which has yielded new, more effective methods of treatment.

Key words: amyloidogenesis, age-related macular degeneration, pigmental epithelium of retina.

Изучение процесса амилоидообразования на сегодняшний день является одной из актуальных проблем в мировой науке. Нами в 1990—2000 гг. были опубликованы работы [2—4], обосновывающие иницирующую роль локального старческого амилоидоза в патогенезе возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Среди старческого локального амилоидоза глаза был выделен амилоидоз с преимущественным поражением переднего либо заднего отдела глаза, морфогенез и клинические проявления которых различны.

При локальном амилоидозе с преимущественным поражением заднего отдела глаза клиническим проявлением становится ВМД.

Хорошо известно, что старение всегда сопровождается увеличением риска определённой груп-

пы заболеваний, характерных для пожилого возраста. Старение сетчатки связывают со значительной потерей палочек и колбочек, ганглиозных клеток, с альтерациями пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), дисфункция которого ослабляет метаболическую поддержку фоторецепторов. Пигментный эпителий, взаимодействуя с наружными сегментами фоторецепторов, играет ключевую роль в регенерации важнейших химических веществ участвующих в акте зрительного восприятия. При нарушении процессов превращения этих пигментов возникают отложения их в слоях сетчатки.

Само по себе старение является важнейшим фактором риска возникновения этой патологии глаза. Установлено, что апоптоз следует рассматривать

как общий конечный путь гибели клеток при многих заболеваниях сетчатки, включая различные формы дегенерации и дистрофии. Таким образом, не вызывает сомнений, что поломки в системе регуляции апоптоза могут играть существенную роль в развитии возрастной патологии. Установление данного факта имеет принципиальное значение как для понимания природы заболеваний, так и для поиска эффективных средств их патогенетической терапии, посредством целенаправленного воздействия на механизмы, контролирующие апоптоз.

Появившиеся в последние годы сведения указывают на то, что мутация гена, кодирующего синтез одного из ключевых участников зрительного цикла, а именно синтез белка ABCR, ответственна за избыточное накопление в пигментном эпителии липофусциновых гранул и за возникновение ВМД [5].

Учитывая современные знания о молекулярных механизмах апоптоза окулярных структур и повреждающего действия света на клетки пигментного эпителия сетчатки, мы в своем исследовании, сочли возможным предположить наличие связи между ними и концепцией амилоидогенеза при ВМД предложенной и опубликованной нами в журнале «Архив патологии» [2]. Мы изучили на секционном материале частоту различных форм амилоидоза и связь амилоидных отложений в тканях глаза с ВМД. Для этого с помощью селективных методов выявления амилоида и его типов, а также электронной микроскопии было исследовано 111 глаз людей старше 50 лет с прижизненным офтальмологическим исследованием, у которых после смерти в доме престарелых были обнаружены морфологические признаки ВМД. Амилоидные отложения у этих больных были обнаружены в тканях заднего отдела 47 глаз, что составило 42,3 %. Как и при других формах старческого локального амилоидоза, обнаруженный при ВМД амилоид был устойчив к действию перманганата калия и к 2-часовой обработке щелочным гуанидином. Все типы морфологических изменений при ВМД, а именно друзы, гистологически представляющие собой скопление эозинофильного, PAS-положительного гомогенного вещества между основной мембраной пигментного эпителия сетчатки и коллагеновой частью мембраны Бруха, пигментные и экссудативные изменения в глазах без амилоидоза и с амилоидозом имели четкую тенденцию повышаться с возрастом, с пиком встречаемости на десятом десятилетии жизни. С помощью конго красного и тиофлавина-Т впервые удалось установить амилоидную природу содержимого друз и отложений в самой мембране Бруха.

При электронно-микроскопическом исследовании массивные скопления фибрилл амилоида были обнаружены в содержимом друз, во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха с примыкающими к ним вплотную фрагментами деградирующих клеток ПЭС. При подсчете количества

ядер пигментного эпителия сетчатки в макулярной и парамакулярной области у больных ВМД обнаружено четкое уменьшение их количества с возрастом, причем наименьшее количество ядер пигментного эпителия сетчатки оказалось в глазах с ВМД и амилоидозом.

Согласно параметаболической теории старения А. Г. Голубева, многие необходимые организму соединения способны к взаимодействиям или типовым химическим реакциям, приводящим, с нередким вовлечением свободнорадикальных процессов, к регулярному образованию «внеплановых» веществ, которые не только не нужны, но и вредны [1]. Такие реакции, сопровождая нормальные процессы обмена, могут быть обозначены как параметаболические.

«Театром военных действий» для этих реакций являются, в первую очередь, не подлежащие обновлению ткани и клетки (в частности, постмитотические переставшие делиться, в том числе, клетки пигментного эпителия), где вызываемые подобными реакциями повреждения не нивелируются, а постепенно накапливаются, обеспечивая движение к старению.

Благодаря фаголизосомальной системе клеток ПЭС цитоплазматический материал (переваренные диски наружных концевых сегментов фоторецепторов) диффундирует через мембрану Бруха и уносятся хориокапиллярами. Та часть поврежденного материала фоторецепторных дисков, которая становится резистентной к действию ферментов, ответственных за деградацию, приводит к неполной фаголизосомальной деградации, к накоплению в цитоплазме клеток ПЭС патологического материала, из которого образуются амилоидные фибриллы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование показало, что амилоидные отложения в структурных элементах заднего отдела глаза способствуют развитию и усугубляют течение ВМД. Тесная связь амилоидных отложений с молекулярными механизмами обеспечивающими деградацию клеток пигментного эпителия сетчатки позволяет высказаться в пользу участия этих клеток в амилоидогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев А. Г. Биология продолжительности жизни и старения. СПб.: Н-Л., — 2009 г.
2. Ермилов В. В. // Арх. патол. — 1993. — Вып. 6. — С. 43—45.
3. Ермилов В. В., Серов В. В. // Арх. патол. — 1994. Вып. 4. — С. 9—14.
4. Ермилов В. В., Махонина О. В. Корреляция метаболических нарушений в структурах глаза со старением, апоптозом и зависимыми от возраста заболеваниями // Вестник ВолгГМУ № 1 (37), январь-март 2011. — С. 67—70.
5. Ермилов В. В., Трофименко О. В. // Успехи геронтоп. — 1998, № 3. — С. 117—119
6. Островский М. А. // Успехи биол. химии, 2005. — Т. 45. — С. 173—204.