

2. Комиссаренко И. А. Артериальная гипертензия и полиморбидность у пожилых // *Consilium medicum*. — 2007. — Т. 9. — № 12. — С. 49—55.

3. Лазебник Л. Б. Семиотика, диагностика и деонтология в гериатрии // *Клин. мед.* — 1995. — Т. 73. — № 2. — С. 49—52.

4. Ленская К. В., Спасов А. А., Чепляева Н. И. Инновационные направления поиска лекарственных препара-

тов для лечения сахарного диабета типа 2 // *Вестник ВолгГМУ*. — № 4 (40), октябрь-декабрь 2011 г. — С. 10—17.

5. Сбоева С. Г., Ряженев В. В. Характерные черты постарения населения и современные геронто-технологии. // *Здравоохранение*. — 2003. — № 4. — С. 15—18.

**А. А. Нестерова, В. Л. Загребин**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

## СТАРЕНИЕ СЕТЧАТКИ (ДЕГЕНЕРАЦИЯ, РЕГРЕСС, АПОПТОЗ) И СВЯЗЬ С ГЕРОНТООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

УДК 616-018+617.7:57.017.67+613.98

Приведен обзор современной литературы, дающей представление о механизмах возникновения дегенеративных заболеваний сетчатой оболочки глаза. Знание изменений, закономерно развивающихся в стареющей сетчатке, является ключевым условием для понимания процессов, ведущих к возрастной патологии глаза.

*Ключевые слова:* сетчатка, ретиальный пигментный эпителий, мембрана Бруха, дегенерация, регрессия, апоптоз, старение.

**A. A. Nesterova, V. L. Zagrebin**

## THE AGING OF RETINA (DEGENERATION, REGRESSION, APOPTOSIS) AND ASSOCIATION WITH GERONTOOPHTHALMOLOGICAL DISEASES

The survey describes the mechanisms of retinal degenerative diseases. A knowledge of the processes of naturally developing aging in retina is the key to understanding the processes that lead to age-related eye disease.

*Key words:* retina, retinal pigment epithelium, Bruch's membrane, degeneration, regression, apoptosis, aging.

Демографические изменения, которые произошли в последние десятилетия, заставили все экономически развитые страны обратить более пристальное внимание на проблемы геронтологии и гериатрии. Согласно последним расчетам экспертов ООН доля людей старше 60 лет в настоящее время в экономически развитых странах составляет более 20 %. Поэтому решение вопросов, связанных с возможностью продления периода трудоспособного возраста, занимает ведущее место в среде профессионалов различных медицинских специальностей.

С другой стороны, невозможно переоценить значение функциональной состоятельности зрительного анализатора для обеспечения качества жизни каждого человека. Известно, что 75 % информации из внешнего мира человек получает с помощью органа зрения. Утрата или резкое снижение зрительных функций делает нетрудоспособным любого человека вне зависимости от возраста и физического состояния. Причины возникновения слабости зрения у пожилых лиц разнообразны, но одно из первых мест занимают дистрофические поражения сетчатой оболочки гла-

за, что позволяет отнести проблему дегенеративных заболеваний сетчатки к наиболее актуальным как для гериатрии, так и для офтальмологии.

Как известно, оптически активная сетчатая оболочка является высокоупорядоченной сетью нейронов и глиальных клеток. Колоссальные энергетические затраты наружных слоев сетчатки, включающие слой палочек и колбочек, обеспечиваются капиллярами висцерального и синусоидного типа, образующими самый внутренний слой хориоидеи — сосудисто-капиллярную пластинку. Однако, фоторецепторный и хориокапиллярный слои не вступают в прямые пространственные взаимоотношения, так как разделены двумя важными барьерами: мембраной Бруха и ретиальным пигментным эпителием (РПЭ). Мембрана Бруха является пятислойной структурой, состоящей из базальной мембраны эндотелиальных клеток капилляров хориоидеи, наружного коллагенового и среднего эластического слоев, образованных интерцеллюлярными волокнами сосудисто-капиллярной пластинки, внутреннего коллагенового слоя и базальной мембраны РПЭ. Пигментный эпи-

телий сетчатки состоит из призматических полигональных клеток — пигментцитов, содержащих два вида пигмента — меланин и липофусцин. Общее количество пигментных клеток варьирует от 4 до 6 млн. Своими основаниями пигментциты лежат на мембране Бруха. От апикальной поверхности пигментцитов отходят короткие и длинные микроворсинки, которые располагаются между наружными сегментами (НС) фоторецепторных клеток. Таким образом, РПЭ тесно взаимодействует с фоторецепторными нейронами, обеспечивая постоянный фагоцитоз наружных сегментов палочек и колбочек, участвуя в реакциях, тормозящих перекисное окисление липидов, экранировании и оптической защите сетчатой оболочки, транспорте метаболитов, солей, кислорода из сосудов хориокапиллярного сплетения, что необходимо для функциональной состоятельности фоторецепторных нейронов. Логичность суждений приводит к необходимости тщательного изучения изменений, возникающих в комплексе РПЭ — мембрана Бруха — хориокапиллярная пластинка при старении сетчатки и ее патологии.

Хорошо известно, что клетки РПЭ не являются самообновляющейся клеточной генерацией. Стареющие клетки РПЭ аккумулируют обломки, оставшиеся вследствие неполной деградации фагоцитированных мембран наружных сегментов (НС) палочек и колбочек. Метаболические остатки включают липофусцин, концентрация которого со временем возрастает в цитоплазме клеток РПЭ [6]. Исследователи отмечают, что липофусцин РПЭ уникален. Поскольку главный источник его происхождения фагоцитированные НС фоторецепторов, то в его состав входят как липиды, так и флуоресцентные соединения. Флуорофоры сами по себе в значительных количествах обладают фототоксическими и детергентными свойствами, способными вызывать дезинтеграцию мембраносвязанных органелл в клетках РПЭ [3]. Единичные гранулы липофусцина впервые обнаружены в пигментных клетках сетчатки в 1-й декаде жизни, в то время как в старых глазах они собираются в гроздь и заполняют всю цитоплазму пигментцита [8]. Накопление липофусцина может приводить к дисфункции стареющего РПЭ либо путём перегрузки клеточной цитоплазмы, либо через возрастание окислительного стресса. Обнаружено, что липофусцин является фотовозбудимым генератором супероксиданиона, синглетного кислорода и перекиси водорода. Для препятствования образования реактивных форм кислорода клетки РПЭ содержат антиоксиданты, концентрация которых снижается с возрастом, что вызывает окислительное повреждение митохондрий и может запустить активацию программы апоптоза, приводящую к уменьшению количества клеток РПЭ. Установлено, что апоптоз следует рассматривать как общий конечный путь гибели клеток при многих заболеваниях сетчатки, включая различные формы дегенерации и дистрофии [10]. Таким образом, не вызывает сомнений, что поломки в системе регуляции апоптоза могут

играть существенную роль в развитии возрастной патологии. Нельзя не обойти вниманием тот факт, что не только накопление липофусцина является фактором, определяющим старение сетчатой оболочки глаза. В работах, посвященных изучению микроморфологии РПЭ, описано укорочение микроворсинок РПЭ, что нарушает фагоцитоз НС фоторецепторов, апикальный транспорт и зрительный цикл. Эти изменения влекут нарушение метаболического равновесия и ускоряют процесс дегенерации в стареющей сетчатке [8]. В данном контексте нельзя не отметить тот факт, что старение сетчатки предполагает её приспособление к новым пространственным взаимоотношениям между нейронами и пигментцитами, и это позволяет говорить о пластичности стареющей сетчатки.

Клетки РПЭ способны выполнять свои функции благодаря наличию внутрицитоплазматического пигмента меланина. Меланин — связанный с белками, нерастворимый полимер энзиматического окисления тирозина и дигидрооксифенилаланина, содержится в отграниченных мембраной гранулах — меланосомах. В противоположность липофусцину концентрация пигмента меланина с возрастом снижается в результате аутофагоцитоза и образования меланолизосом и меланолипофусцина. Как следствие, это ведет к потере меланиновых гранул и накоплению остаточных телец, что отражает лизосомальное старение и является универсальным индексом степени старости клетки.

Описывая процессы старения сетчатки, исследователи отмечают многочисленные изменения, возникающие в мембране Бруха. Одним из условий функционирования мембраны Бруха является постоянное воздействие на неё циклического стресса вследствие циркадного ритма осцилляций хориоидального кровотока. Отложения в мембране Бруха начинают появляться в раннем детстве. С возрастом мембрана Бруха утолщается, а её эластичность снижается, что ведет к образованию в ней дефектов, инициирует кальцификацию и фрагментацию. У больших возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) эти изменения выражены, но в большей степени, чем у здоровых лиц.

Многочисленные работы в области исследования физиологически стареющей сетчатки показали, что продукты жизнедеятельности нейронов сетчатки частично депонируются в эластиновом слое мембраны в виде друз [1]. В тоже время отложения мягких друз в макуле определяются на ранних стадиях ВМД и вместе с пигментными изменениями РПЭ считаются предвестниками географической атрофии и хориоидальной неоваскуляризации. Размер, количество и степень слияния друз являются значительными факторами риска развития ВМД. Учитывая современные знания о молекулярных механизмах апоптоза и повреждающего действия света на клетки пигментного эпителия, проф. В. В. Ермиловым было высказано предположение об амилоидной природе друз. С помощью конго-красного и тиофлавина-Т было установлено, что в 47 % друзы имели амило-

идную природу и способствовали развитию или углубляли течение ВМД. Тесная связь амилоидных отложений с клетками пигментного эпителия и знание молекулярных механизмов деградации РПЭ позволяют высказаться в пользу участия пигментцитов в амилоидогенезе [2, 3, 4].

В последнее время изучение на молекулярном уровне процессов старения мембраны Бруха выявило роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в увеличенной продукции экстрацеллюлярного матрикса эластинового и коллагенового слоёв мембраны Бруха, а также их активное вовлечение в прогрессирующий рост неоваскулярной мембраны при ВМД [9]. Другие авторы отмечают, что при старении в мембране Бруха происходит аккумуляция эфиров холестерина подобно наблюдаемой в интима артерий при атеросклерозе. В результате, изменение толщины, молекулярного состава, электрического заряда замедляют движение необходимых трофических факторов к слою РПЭ и субретинальному пространству, нарушая, таким образом, поступление необходимых питательных веществ в наружную сетчатку. Нарастание этих изменений является одной из причин развития ВМД и гибели фоторецепторных клеток. [7]

Рассматривая хориоидею как обязательный компонент системы РПЭ — мембрана Бруха — хориокапиллярная пластинка, нельзя не отметить, что её старение приводит к морфологически и физиологическим изменениям, делающим свой вклад в развитие дегенеративных заболеваний сетчатки. Согласно сосудистой теории развития ВМД, с повышением сопротивления в сосудах хориоидеи возрастает осмотический компонент, против которого вынуждены работать клетки РПЭ. Это приводит к их дисфункции и аккумуляции метаболитических отходов и формированию друз, являющихся морфологической характеристикой дегенеративных заболеваний сетчатки. Кроме того, снижение хориоидального кровотока вызывает ишемическое гипоксическое повреждение и возрастующий окислительный стресс, который может запускать процесс хориоидальной неоваскуляризации [8]. Авторы многочисленных исследований отмечают тот факт, что при старении глаза происходят два процесса разной направленности: утолщение мембраны Бруха и истончение хориоидеи, причем различий в степени утолщения мембраны и истончения хориоидеи у здоровых пожилых людей и пациентов с выраженной ВМД не выявлено.

Таким образом, процессы старения биосистемы РПЭ-мембрана Бруха-хориоидея, функционально и материально обеспечивающие состоятельность нейральной сетчатки, лежат в основе тех патологических процессов, которые ведут к постепенной гибели нейронов. В своих работах исследователи отмечают большую чувствительность палочек к возрастным изменениям. Половина всех палочек исчезает между 2-й и 4-й декадой жизни, причем плотность палочек в центральной сетчатке продолжает

снижаться в течение всей жизни [7]. Это доказывается клиническими исследованиями: скотопическое зрение поражается в большей степени, чем фотопическое. Количество колбочек в макуле относительно стабильно, но в фовеальной зоне также уменьшается с возрастом [5]. Во внутренних сегментах колбочек аккумулируется липофусцин и это снижает функции колбочковых фотонейронов [7]. Плотность ганглиозных клеток начинает уменьшаться со 2-й декады жизни и к 60 годам фовеа теряет пятую часть ганглиозных нейронов, что сопровождается расширением фовеальной зоны и исчезновением фовеального рефлекса при офтальмоскопии [1]. В данной связи нельзя не упомянуть «амилоидную концепцию» гибели ганглиозных клеток при болезни Альцгеймера, согласно которой базовой причиной заболевания являются отложения бета-амилоида (1991). Очевидно в основе старения сетчатки, ВМД и болезни Альцгеймера лежат одни и те же механизмы. С возрастом толщина слоя нервных волокон уменьшается, особенно в височном сегменте сетчатки, клетки Мюллера и внутренняя пограничная мембрана утолщаются. Авторами отмечается уменьшение соотношения клетка РПЭ / фоторецептор в макуле стареющей сетчатки за счет гибели фоторецепторных клеток [8]. Предполагают, что увеличивающаяся с возрастом фагоцитарная и метаболическая нагрузка на клетки РПЭ в макулярной области вызывает большую аккумуляцию липофусцина в РПЭ, что неизбежно приводит к апоптической гибели фоторецепторов [10]. Этот же механизм, по мнению некоторых исследований, может лежать в основе ВМД [6]. В других исследованиях, связанных с изучением апоптоза, в препаратах сетчатки вокруг фовеа по 4-м концентрическим зонам была обнаружена значительная положительная корреляция между возрастом обследованных и количеством апоптических клеток [11].

Таким образом, возрастные нарушения зрительных функций могут быть связаны с широким комплексом дегенеративных и регрессивных изменений, закономерно развивающихся в стареющей сетчатке. Знание изменений, характеризующих старение сетчатки, понимание модификаций, происходящих при старении, и их механизмов является ключевым условием развития терапевтических стратегий, способных противодействовать переходу нормального старения в патологический процесс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ермилов В. В., Водовозов А. М. // Вестник Офтальмологии — 1995. — Т. 11, № 4 — С. 24—27.
2. Ермилов В. В., Махонина О. В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011, № 1 — С. 67—70.
3. Ермилов В. В., Трофименко О. В. // Успехи геронтологии. — 1998. — Вып. 2. — С. 117—119.
4. Зянзгирова Г. Г., Антонова О. В. // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2003, № 2. — С. 40—43.
5. Зуева М. В. // Российский офтальмологический журнал. — 2010. — № 2. — С. 53—61.

6. Bonilha V. L. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium // *Clin. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 2, № 2. — P. 413—424.

7. Curcio C. A., Millican C. L., Allen K. A., et al. Spare the rods save the cones in aging and age-related maculopathy. *New Developments // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2000. — Vol. 41. — P. 2015—2018.

8. Eliasieh K., Liets L. C., Chalupa L. M. Cellular Reorganisation in the Human Retina during Normal Aging // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48. — № 6. — P. 2824—2830.

9. Ramrattan R. S., van der Schaft T. L., Moony C. M., et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris

and choroids in aging // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994. — Vol. 35. — № 6. — P. 2857—2864.

10. Trachimowicz R. A., Fisher L. J., Hinds J. W. Preservation of retinal structure in aged pigmented mice // *Neurobiol. Aging.* — 1981. — Vol. 2. — P. 133—141.

11. Weisse I. Changes in the aging rat retina // *Ophthalmic Res.* — 1995. — Vol. 27, Suppl. 1. — P.214—229

12. Буланов Д. В., Смирнов А. В., Загребин В. Л. Иммуногистохимические и молекулярно-биологические характеристики опухолей семейства саркомы Юинга // *Вестник ВолгГМУ.* — 2011. — № 1 (37) — С. 76—80.

## Н. Г. Паншин, А. А. Спасов, М. В. Харитонов

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической анатомии, кафедра фармакологии,  
Волгоградский медицинский научный центр

### СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ АЛИМЕНТАРНОГО ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

УДК 616.61:546.46

При изучении морфологических изменений почек крыс в условиях экспериментального дефицита магния обнаружено образование кальцификатов в мозговом и корковом веществе почек с развитием вторичного интерстициального воспаления.

*Ключевые слова:* почка, магний, дефицит, воспаление, крыса.

## N. G. Panshin, A. A. Spasov, M. V. Kharitonov

### STRUCTURAL FEATURES OF KIDNEY OF RATS ON MAGNESIUM DEFICIENCY EXPERIMENTAL MODEL

Morphological alterations in kidneys of rats were studied on an experimental model of alimentary magnesium deficiency. Deposition of calcium salts in the medulla and cortex of kidney and secondary interstitial inflammation were found.

*Key words:* kidney, magnesium, deficiency, inflammation, rat.

Магний внутриклеточный катион для большинства внутриклеточных функций организма [1]. Магний активно участвует в клеточном метаболизме, активизирует более 300 ферментативных реакций, важных для фосфорилирования белков, гликолиза, транскрипции ДНК и белкового синтеза [1, 2]. Концентрации магния в плазме крови и клетках могут быть изменены при снижением его содержания в пище, при болезнях эндокринной и пищеварительной систем, а также вследствие генетических нарушений [3]. Одним из проявлений дефицита магния является развитие мочекаменной болезни, которая является одним из наиболее часто встречающихся урологических заболеваний [4, 5]. У больных идиопатической возвратной гиперкальциурией, сопровождающейся нефролитиазом, часто наблюдается снижение уровня магния в эритроцитах [6, 7]. В услови-

ях длительного дефицита магния происходит модификация воспалительных и иммунных реакций, что способствует вторичному нарушению магниевых метаболизма, развитию патологических изменений в органах мочеполовой системы человека и экспериментальных животных [11, 12].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью данного исследования было определение влияния алиментарной недостаточности магния на структурные изменения почек крыс.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования были выполнены на 30 половозрелых нелинейных белых крысах-самцах массой 170—260 г. Интактная группа животных ( $n = 10$ ) составляла контроль. У 20 крыс моделировали алимен-