

2. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. — М., 2003. — 752 с.

3. Котлукова Н. П., Хузина О. М., Немировский В. Б. и др. // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 5—12.

4. Кравцова Л. А. Критерии риска и профилактики синдрома внезапной смерти у детей первого года жизни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 57 с.

5. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. — М., 2003. — 304 с.

6. Нароган М. В., Баженова Л. К., Капранова Е. И. и др. // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6 — № 3. — С. 42—46.

7. Осолкова М. К., Куприянова О. О. Электрокардиография у детей. — М., 2001. — 352 с.

8. Радзинский В. Е., Ордянец И. М. // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 65—67.

9. Симонова Л. В., Котлукова Н. П., Гайдукова Н. В. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 2. — С. 8—12.

10. Школьникова М. А. // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 15—20.

Контактная информация

Деревцов Виталий Викторович — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, e-mail: vitalyderevtsov@gmail.ru.

УДК 617.7-003.821-06:617

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СТРУКТУРАХ ГЛАЗА СО СТАРЕНИЕМ, АПОПТОЗОМ И ЗАВИСИМЫМИ ОТ ВОЗРАСТА ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В. В. Ермилов, О. В. Махонина

Кафедра судебной медицины, кафедра патологической анатомии ВолГМУ

Авторы высказывают гипотезу об участии деградирующих клеток пигментного эпителия сетчатки в амилоидогенезе и патогенезе возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: глаз, старение, апоптоз, возрастная макулярная дегенерация.

THE CORRELATION OF METABOLIC DAMAGES TO EYE STRUCTURES WITH AGING, APOPTOSIS AND AGE-RELATED DISEASES

V. V. Ermilov, O. V. Makhonina

The authors put forward a hypothesis of the pathogenesis of some stages of age-related macular degeneration, in which the principal role in the formation and deposition of abnormal protein amyloid is played by degenerative RPE cells.

Key words: eye, aging, apoptosis, age-related macular degeneration.

Как известно, преждевременное старение сопровождается наступлением более ранних возрастных изменений с большей их выраженностью. Это связано с рядом заболеваний, возникающих в старческом возрасте от воздействия различных эндогенных и экзогенных факторов. 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 пиг-

ментного эпителия сетчатки (ПЭС)], где вызываемые подобными реакциями повреждения не нивелируются, а постепенно накапливаются, обеспечивая движение к старению.

К типичным примерам, демонстрирующим патологическое старение глаза, относятся старческая катаракта, открытоугольная глаукома, диабетическая ретинопатия и возрастная макулярная дегенерация (ВМД). Некоторые авторы считают, что значительную роль в прогрессировании патологических изменений в радужной оболочке и на путях оттока внутриглазной жидкости играет деградация двух необходимых для нормального функционирования тканей глаза веществ: меланина и одного из возможных предшественников β -амилоида, образующегося в результате протеолиза — APP [7]. Нарушение метаболизма меланина сопровождается продукцией токсичных бензотиазолов, блокирующих систему транспорта электронов.

Хорошо известно, что старение всегда сопровождается увеличением риска определенной группы заболеваний, характерных для пожилого возраста и прежде всего ВМД, приводящей к необратимому снижению центрального зрения и к слепоте. Старение сетчатки связывают со значительной потерей палочек и колбочек, ганглиозных клеток, с альтерациями ПЭС, дисфункция которого ослабляет метаболическую поддержку фоторецепторов и приводит к аккумуляции метаболических отходов и друз. Метаболические нарушения в клетках ПЭС, нарастающие с возрастом, в сочетании с индивидуальной генетической предрасположенностью и средовыми факторами риска предрасполагают к развитию ВМД. Установлено, например, что если одни гены, вовлеченные главным образом в клеточный рост, экспрессируются преимущественно в сетчатках молодых людей, то другие гены, регулирующие ответы на стресс, экспрессируются преимущественно в стареющих сетчатках [6]. В то же время в недавних исследованиях представлены убедительные свидетельства того, что нормальное физиологическое старение сетчатки — не однозначно процесс упрощения ее структуры, он характеризуется широким спектром адаптивных изменений, а сама стареющая сетчатка проявляет высокую степень пластичности [6]. ПЭС, взаимодействуя с наружными сегментами фоторецепторов, играет ключевую роль в регенерации важнейших химических веществ, участвующих в акте зрительного восприятия (рис. 1).

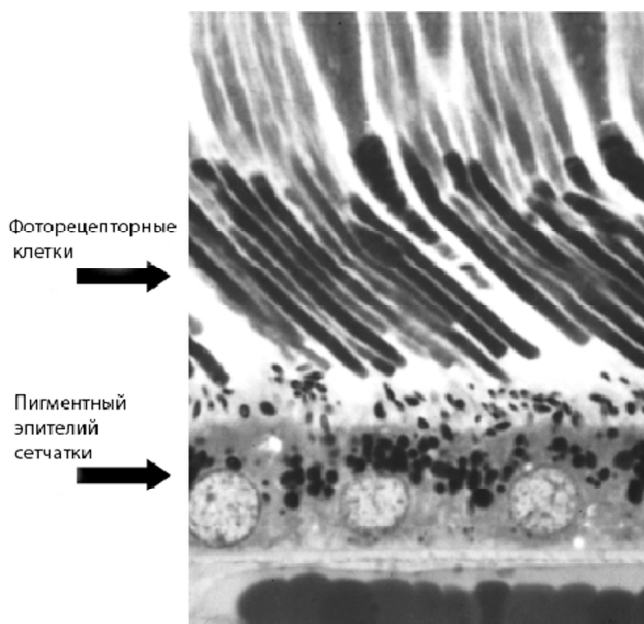


Рис. 1. Тесная взаимосвязь между фоторецепторными клетками и клетками ПЭС, способствующая метаболическому обмену между двумя клеточными системами

Апоптоз занимает ведущее место в эмбриогенезе и инволюции тканей, в поддержании клеточного ба-

ланса в физиологических условиях и при удалении клеток с генетическими повреждениями, при лучевых повреждениях, росте и терминальной дифференцировке, он запрограммирован в развитии: включая рождение и старение, здоровье и болезнь [5]. В структурах глаза апоптоз встречается в пигментном эпителии сетчатки в результате чрезмерного воздействия света, в роговице, хрусталике, конъюнктиве и капсуле Тенона.

Сигнал апоптоза сообщается клетке через каспазно-каскадную систему, при условии что этот процесс должным образом поддерживается другими сигналами в белковом рецепторе запрограммированной смерти. Было сделано интересное открытие, показавшее, что инсулин может защищать ретинальные нейроны от апоптоза, снижая активность каспазы-3. Некоторые дегенеративные изменения в роговице заканчиваются потерей эндотелиальных клеток и клеток стромы путем апоптоза [9]. При катаракте в хрусталике глаза человека были найдены эпителиоциты, экспрессирующие Fas и Bcl [10]. При хирургическом вмешательстве по поводу глаукомы, фибробласты в капсуле Тенона часто трансформируются в рубцовую ткань [8]. В этих клетках можно вызвать апоптоз, воздействуя гетероциклическим антибиотиком — митомицином-С, который действует как сигнал смерти для фибробластов Теноновой капсулы и поэтому предотвращает развитие рубцовой ткани.

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.

Сравнительно недавно исследователями, изучающими молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза, было показано, как высокотоксичный синглетный кислород, образующийся при облучении основного флуорофора липофусциновой гранулы — бис-ретинолиден-этанолamina (в англоязычной литературе сокращенно A2E) синим светом, повреждает не только биохимические компоненты клетки пигментного эпителия, но атакует и сами молекулы A2E, превращая их в еще более токсичную эпоксидную форму [7—9]. Также недавно стало известно, что ключевую роль в активном удалении трансретиналя из фоторецепторной мембраны диска после фотолиза родопсина играет специальный белок — так называемый АТФ-связывающий кассетный переносчик ретиналя (ATP-binding cassette transporter of retinal или сокращенно ABCR). Этот мембранный белок, располагающийся в краевой «петле» фоторецепторного диска, активно переносит свободный трансретиналь через фоторецепторную мембрану в цитоп-

лазму наружного сегмента, где с помощью фермента ретинолдегидрогеназы трансретиналь превращается в трансретинол, который переносится из фоторецепторной клетки в субретинальное межклеточное пространство [8]. Здесь происходит его взаимодействие с белком зрительного цикла — так называемым межфоторецепторным ретинол-связывающим белком (interphotoreceptor retinoid binding protein, IRBP), с помощью которого переносится в клетку пигментного эпителия сетчатки. 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 [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

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].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Амилоидные отложения 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.

Ультраструктурно эти отложения имели характерное для амилоидных фибрилл строение (рис. 2).

Все типы морфологических изменений при ВМД, а именно друзы, гистологически представляющие собой скопление эозинофильного, PAS-положительного гомогенного вещества между основной мембраной ПЭС и коллагеновой частью мембраны Бруха, пигментные изменения 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 удалось установить амилоидную природу содержимого друз и отложений в самой мембране Бруха (рис. 3).

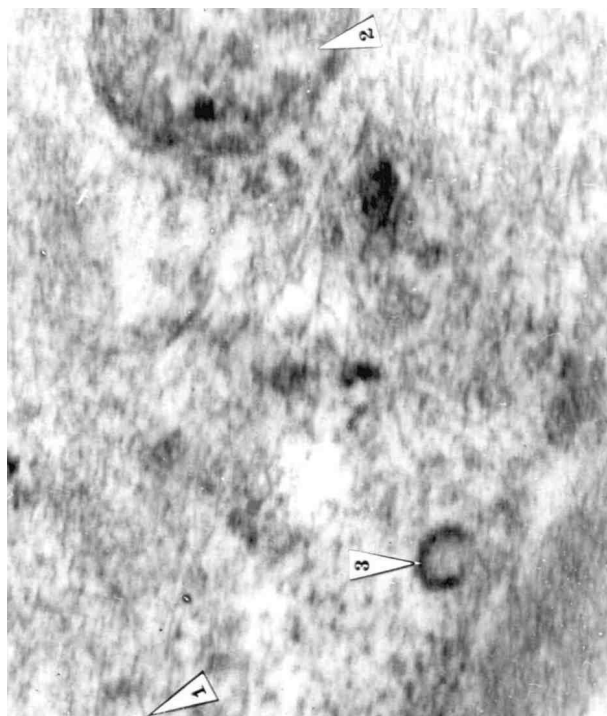


Рис. 2. Фибриллы амилоида во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха (1) с наличием апоптозных телец (2, 3) при локальном старческом амилоидозе с развитием ВМД, ув. $\times 24000$

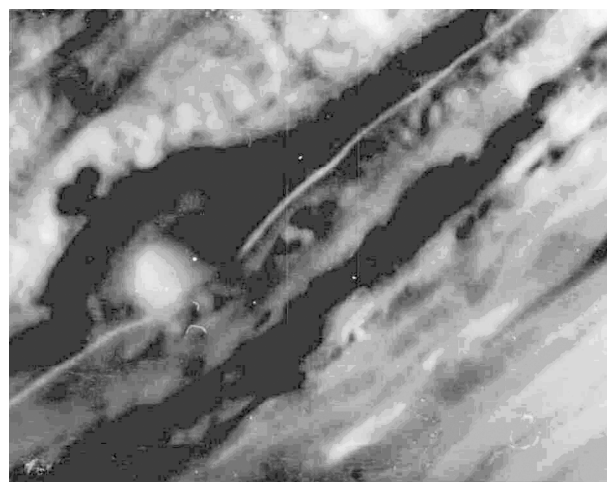


Рис. 3. Свечение амилоида в центре мягкой друзы и в мембране Бруха при ВМД. Реакция с тиофлавином Т, ув. $\times 400$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование показало, что метаболические нарушения, связанные с отложением патологического белка амилоида 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 высказать в пользу участия этих клеток в амилоидогенезе. Запрограммированная смерть

индивидуальных клеток структур глаза оказывается основной программы старения организма. Поломки в системе регуляции апоптоза могут играть существенную роль в развитии возрастной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев А. Г. Биология продолжительности жизни и старения. — СПб., 2009.
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., Трофименко О. В. // Успехи геронтол. — 1998, № 3, С. 117—119
5. Ермилов В. В., Капитонова М. Ю. // Клиническая геронтология. — 1997. — № 3. — С. 43—50

6. Зуева М. В. // Российский офтальмологический журнал. — 2010. — № 2. — С. 53—61
7. Зиангирова Г. Г., Антонова О. В. // Вестник РАМН. — 2003. — № 2. — С. 40—43
8. Crowston J. G., Chang L. H., et al. // Invest Ophthalmol Vis Science. — 2002. — Vol. 43. — P. 692—699.
9. Li Q. J., Ashraf M. F., et al. // Arch Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119. — P. 1597—1604.
10. Nishi O., Nishi K., et al. // Cur Eye Res. — 2001. — Vol. 23. — P. 192—198.

Контактная информация

Ермилов Виктор Владимирович — д. м. н., профессор кафедры судебной медицины ВолгГМУ, тел.: +7 (8442) 37-56-27

УДК 616.2-002.616.233-091.8

СРАВНИТЕЛЬНАЯ УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Е. А. Геренг, И. В. Суходоло, Р. И. Плешко, Л. М. Огородова, Е. Б. Букреева, П. А. Селиванова, А. Н. Дзюман, И. В. Кремис, Т. А. Еремина

Сибирский государственный медицинский университет

Проведено комплексное гистологическое и электронно-микроскопическое исследование бронхобиоптатов при различных типах воспаления в дыхательных путях. Аллергическое воспаление слизистой оболочки бронхов сопровождается развитием периваскулярного отека с нарушением функциональной активности эндотелиоцитов. Деструкции и десквамации эпителиального пласта являются значимым патогенетическим фактором формирования бронхиальной гиперреактивности. Неаллергический воспалительный процесс сопровождается выраженным субэпителиальным и периваскулярным фиброзом, что приводит к необратимой бронхиальной обструкции. Участки атрофии эпителиального пласта чередуются с плоскоклеточной метаплазией, что отражает дисрегуляторные процессы, развивающиеся в дыхательных путях.

Ключевые слова: хроническое воспаление, бронхобиопсия, ультраструктура бронхов.

COMPARATIVE ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF BRONCHIAL MUCOSA IN VARIOUS TYPES OF AIRWAY INFLAMMATION

E. A. Gereng, I. V. Suhodolo, R. I. Pleshko, L. M. Ogorodova, E. B. Bukreyeva, P. A. Selivanova, A. N. Dziuman, I. V. Kremis, T. A. Eremina

A complex histologic and electronic-microscopic analysis of bronchial biopsy specimens was performed in various types of respiratory tract inflammation. Allergic inflammation of bronchial mucosa is accompanied by development of perivascular edema with malfunction of endothelial cellular activity, epithelial destructions and desquamations that are significant pathogenetic factors of bronchial hyperreactivity. Nonallergic inflammatory process is accompanied by subepithelial and perivascular fibrosis, which leads to irreversible bronchial obstruction. Atrophy sites of epithelial layer alternate with squamous cell metaplasia, which reflects dysregeneration processes developing in the respiratory tract.

Key words: chronic inflammation, bronchial biopsy, ultrastructure of bronchus.

Хроническое воспаление, наблюдаемое в дыхательных путях при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), имеет различные патогенетические механизмы и патоморфологическую картину [1,2], реализуемую полиморфно-

клеточным инфильтратом в собственной пластинке слизистой оболочки.

Выявление структурных особенностей слизистой оболочки бронхиального дерева возможно с помощью анализа бронхиальных биопсий [4, 5, 8]. Согласно со-