

4. Маленченко, А. Ф. Обмен йода в течение патологических процессов в щитовидной железе у людей в регионах зобной эндемии при поражении радиоiodом / А. Ф. Маленченко, И. Я. Василенко, О. И. Василенко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т. 47, № 4. – С. 435–443.
5. Маленченко, А. Ф. Морфологические изменения тиреоидной ткани крыс при действии радиоактивного урана / А. Ф. Маленченко, Н. И. Русак // Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2004. – № 2. – С. 94–98.
6. Маленченко, А. Ф. Биологические аспекты радиоактивных микроэлементов : уран / А. Ф. Маленченко, С. Н. Сушко, О. В. Ермакова // Радиация и экосистемы : мат-лы Международной научной конференции (г. Гомель, 16–17 октября 2008 г.). – Гомель : ГНУ «Институт радиобиологии НАНБ», РНИУП «Институт радиологии», 2008. – С. 187–190.
7. Новиков, Ю. В. Гигиенические вопросы изучения содержания урана во внешней среде и его влияния на организм / Ю. В. Новиков. – М. : Медицина, 1974. – 232 с.
8. Раскоша, О. В. Особенности хронического раздельного и сочетанного действия низкоинтенсивного γ -излучения и нитрата ^{232}Th на щитовидную железу / О. В. Раскоша, О. В. Ермакова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 1–7.
9. Стрельцова, В. Н. Отдаленные последствия радиационного поражения. Бластомогенное действие / В. Н. Стрельцова, Ю. И. Москалев // Итоги науки и техники. Серия «Радиационная биология». – 1985. – Т. 5. – 181 с.
10. Ekpechi, O. L. Physical behaviour of radioactive contaminants in the atmosphere / O. L. Ekpechi, L. Van Middlesworth, G. Cole. – Vienna : IAEA, 1977. – P. 401–407.
11. United Nations. Ionizing radiation : sources and biological effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1982. Report of the General Assembly, with annexes – New York : United Nation, 1982. – 773 с.

Маленченко Александр Федорович, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией комбинированных воздействий, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Беларусь, 246007, г. Гомель, ул. Федюнинского, д. 4, тел.: (375) 232-57-07-06, e-mail: irb@mail.gomel.by.

Ермакова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела радиэкологии ФГБУН «Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН», Россия, 167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28, тел.: (8212) 43-04-78, e-mail: ermakova@ib.komisc.ru.

Раскоша Оксана Вениаминовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела радиэкологии ФГБУН «Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН», Россия, 167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28, тел.: (8212) 43-04-78, e-mail: raskosha@ib.komisc.ru.

УДК 617.7-003.821–053.9-06

© О.В. Махонина, В.В. Ермилов, 2012

О.В. Махонина, В.В. Ермилов

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АМИЛОИДОГЕНЕЗ В СТРУКТУРАХ ДНА ГЛАЗА БОЛЬНЫХ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Межклеточные взаимодействия в программированной гибели клеток пигментного эпителия сетчатки влияют на амилоидогенез в структурах дна глаза больных возрастной макулярной дегенерацией. Исследование показало, что амилоидные отложения в структурных элементах заднего отдела глаза способствуют развитию и усугубляют течение возрастной макулярной дегенерации. Тесная связь амилоидных отложений с молекулярными механизмами, обеспечивающими программированную гибель клеток пигментного эпителия сетчатки, позволяет высказаться в пользу участия этих клеток в амилоидогенезе.

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

THE INTERCELLULAR RELATIONSHIP IN PROGRAMMED DEATH OF RETINAL PIGMENT EPITHELIUM CELLS AND FACTORS INFLUENCING THE AMYLOIDOGENESIS IN STRUCTURES OF THE OCULAR FUNDIC TISSUES IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

The close contact of amyloid fibrillae with damaged retinal pigment epithelial (RPE) cells and their presence in the invagination of the cytolemma of these cells made it possible to suggest their participation in the amyloidogenesis. The authors worked out the hypothesis of the pathogenesis of age-related macular degeneration in which the principal role in the formation and deposition of abnormal protein amyloid was played by degenerative RPE cells.

Key words: apoptosis, retinal pigment epithelial cells, age-related macular degeneration, amyloidogenesis.

Установлено, что апоптоз следует рассматривать как общий конечный путь гибели клеток при многих заболеваниях сетчатки, включая различные формы дегенерации и дистрофии. 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.

Многие исследователи считают, что для осуществления апоптоза клетки нуждаются в пусковых сигналах от других клеток или, по крайней мере, нуждаются в том, чтобы от других клеток не поступало тормозных сигналов [8, 9, 10, 11]. Не всегда попытки проследить это взаимодействие клеток выглядят убедительными. Так, на основании лишь топографической близости энтероцитов и внутриэпителиальных лимфоцитов с цитоплазматическими гранулами, обладающих, вероятно, большей цитотоксичностью, делается вывод о том, что апоптоз эпителиоцитов тонкой кишки медиирован лимфоцитами [8].

Изучение процесса амилоидобразования на сегодняшний день является одной из актуальных проблем в мировой науке. Нами в 1990–2011 годах были опубликованы работы [2, 3, 4, 5], 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. Возрастная макулярная дегенерация представляет собой дистрофический процесс в хориокапиллярном слое, мембране Бруха и пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) с последующим вовлечением фоторецепторов. ВМД встречается в 40 % случаев среди лиц старше 40 лет и в 58–100 % случаев у людей старше 60 лет. ВМД является ведущей причиной необратимого снижения центрального зрения, приводящего к слепоте.

Хорошо известно, что старение всегда сопровождается увеличением риска определенной группы заболеваний, характерных для пожилого возраста. Старение сетчатки связывают со значительной потерей палочек и колбочек, ганглиозных клеток, с альтерациями 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.

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-ретинилиден-этанолamina (в англоязычной литературе сокращенно А2Е) – синим светом, повреждает не только биохимические компоненты клетки пигментного эпителия, но и атакует и сами молекулы А2Е, превращая их в еще более токсичную эпоксидную форму [6, 7]. Недавно стало известно, что ключевую роль в активном удалении трансретиналя из фоторецепторной мембраны диска после фотолиза родопсина играет специальный белок – АТФ-связывающий кассетный переносчик ретиналя (ATP-binding cassette transporter of retinal или сокращенно ABCR). 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 [12].

Учитывая современные знания о молекулярных механизмах апоптоза окулярных структур и повреждающего действия света на клетки пигментного эпителия сетчатки, в исследовании мы сочли возможным предположить наличие связи между ними и концепцией амилоидогенеза при ВМД, пред-

ложенной 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 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 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 пигментного эпителия сетчатки. При подсчете количества ядер пигментного эпителия сетчатки в макулярной и парамаккулярной 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 [1], 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. 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.

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.

Список литературы

1. Голубев, А. Г. Биология продолжительности жизни и старения / А. Г. Голубев. – СПб. : ООО «Издательство Н-Л», 2009. – 288 с.
2. Ермилов, В. В. Сочетание амилоидоза глаза с его другой старческой патологией / В. В. Ермилов // Архив патологии. – 1993. – Вып. 6. – С. 43–45.
3. Ермилов, В. В. Место амилоидоза глаза среди различных форм амилоидоза / В. В. Ермилов, В. В. Серов // Архив патологии. – 1994. – Вып. 4. – С. 9–14.
4. Ермилов, В. В. Старческий локальный изолированный амилоидоз глаз как проявление возрастной патологии / В. В. Ермилов, О. В. Трофименко // Успехи геронтологии. – 1998. – № 3. – С. 117–119.
5. Ермилов, В. В. Корреляция метаболических нарушений в структурах глаза со старением, апоптозом зависимыми от возраста заболеваниями / В. В. Ермилов, О. В. Махонина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 67–70.
6. Островский, М. А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза и системы защиты от такого повреждения / М. А. Островский // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 173–204.

7. Allikmets, R. N. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration / R. N. Allikmets, N. F. Shroyer, N. Singh et al. // Science. – 1997. – Vol. 277. – P. 1805–1807.
8. Iwanaga, T. The involvement of macrophages and lymphocytes in the apoptosis of enterocytes / T. Iwanaga // Arch. Histol. Cytol. – 1995. – Vol. 58. – P. 151–159.
9. Medeiros, N. E. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration / N. E. Medeiros, C. A. Curcio // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42. – P. 795–803.
10. Morfini, G. Regulation of kinesin / G. Morfini, G. Szebenyi, B. Richards, S. T. Brady // Neurosci. – 2001. – Vol. 23. – P. 364–376.
11. Sparrow, J. R. Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE / J. R. Sparrow, J. Zhou, S. Ben-Shabat et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2002. – Vol. 43. – P. 1222–1227.
12. Sun, H. ABCR, the ATP-binding cassette transporter for Stargardt macular dystrophy, is an efficient target of all-trans retinal-mediated photooxidative damage in vitro / H. Sun, J. Nathans // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 11766–11774.

Махонина Оксана Владиславовна, аспирантка кафедры патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 38-50-05, e-mail: post@volgmed.ru.

Ермилов Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 37-56-27, e-mail: vladimirovich2001@hotmail.com.

УДК 616.65-007.61-02-053

© А.А. Минаков, С.А. Зурнаджан, А.Д. Минаков, 2012

А.А. Минаков, С.А. Зурнаджан, А.Д. Минаков

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОЧАГОВ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ОРГАНА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Рассмотрены современные вопросы этиологии и патогенетические основы, а также топографо-анатомическое обоснование возникновения первичных очагов доброкачественной гиперплазии предстательной железы в возрастном аспекте.

Ключевые слова: простата, аденома, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

A.A. Minakov, S.A. Zurnadjan, A.D. Minakov

**THE ETIOPATHOGENIC ASPECTS OF THE APPEARANCE OF FOCI OF BENIGN
PROSTATIC HYPERPLASIA IN DIFFERENT PARTS OF THE ORGAN
IN THE AGING ASPECT**

The modern aspects of etiology and pathogenic processes and anatomic justification of appearance of the primary foci of benign prostatic hyperplasia in the aging process was studied.

Key words: prostate, adenoma, benign prostatic hyperplasia.

Введение. Отношение предстательной железы к другим органам малого таза с практической точки зрения представляет большой интерес. Литературные сведения по вопросу топографии простаты в эмбриогенезе немногочисленны. Значительно большее внимание уделено хирургической анатомии и ее топографии в постнатальном периоде развития [1, 2, 5, 6].

Отдельные описания развития и дифференцировки ткани предстательной железы и прилегающих к ней органов малого таза в утробном развитии даны и исследованиях [3, 4, 7, 8, 9, 10].