

Глаукома как митохондриальная патология

М.А. Фролов

Российский университет дружбы народов, Москва

Glaucoma as mitochondrial pathology. Literary review

М.А. Frolov

**Russian University of Peoples' Friendship, Medical Faculty,
Department of Eye Diseases, Moscow**

Author discusses mitochondrial role in pathogenesis of ophthalmologic pathologies, questions of their diagnostics and approaches to their treatment.

В настоящее время доказанным считается тот факт, что наиболее ранние повреждения при глаукоме происходят в митохондриях аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Установлена ведущая роль митохондрий в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах, к которым в последнее время относят и глаукому [2]. Предполагается, что целый ряд взаимодействующих факторов может вносить вклад в нейрональные повреждения при нейродегенеративных расстройствах, и одним из них является вторичная дисфункция митохондрий. Исходя из этого, прогрессирование глаукомы и появление глаукоматозной оптической нейропатии (ГОН), а затем и атрофии могут рассматриваться как митохондриальная патология [1,2,8]. Следовательно, для того чтобы разобраться в патогенезе ГОН, необходимо более детально рассмотреть митохондрии и происходящие в них процессы.

Митохондрии представляют собой мембранную органеллу клетки, основной функцией которой является

выработка энергии в процессе дыхания и метаболизма в виде АТФ – универсальной энергетической единицы. Число митохондрий в клетке непостоянно и зависит от ее природы – чем выше энергетические потребности клетки, тем больше митохондрий в ней содержится. Совокупность всех митохондрий в клетке называется хондриом.

Длина этой органеллы колеблется от 1 до 70 мкм, ширина – 0,25–1,0 мкм, диаметр не превышает 1 мкм. По форме митохондрии могут быть спиральными, округлыми, вытянутыми, чашевидными, разветвленными. Митохондрии способны изменять форму, а также перемещаться в особо активные участки клетки, используя структуры цитоскелета. Такое перемещение позволяет клетке сосредоточить большее число митохондрий в зонах наибольшего энергопотребления. В других случаях положение митохондрий более постоянно.

Каждая митохондрия окружена оболочкой, состоящей из двух мембран. Наружную мембрану от внутренней отделяет межмембранное пространство. Внутренняя мембрана образует многочисленные гребневидные складки – так называемые кристы, которые существенно увеличивают поверхность внутренней мембраны, обеспечивая место для размещения компонентов дыхательной цепи. Через внутреннюю мембрану осуществляется активный транспорт АДФ и АТФ. Митохондрии содержат кольцевую ДНК и 70S-рибосомы [7]. В норме ДНК всех мито-

хондрий в клетке имеет одинаковую структуру – это состояние называется гомоплазмия [3].

В митохондриальном геноме могут происходить мутации, что приводит к появлению митохондрий с нарушенной функцией. При этом возникает гетероплазмия – в клетке одновременно присутствуют митохондрии с мутированной и немутированной ДНК [3,6]. Нормальная ДНК может компенсировать патологический эффект мутации, и клетка функционирует за счет неизмененных митохондрий до тех пор, пока получает достаточно энергии. В этот период клинических симптомов нарушения митохондриальных функций не отмечается. Таким образом, митохондриальные заболевания могут иметь длительное бессимптомное течение.

При снижении энергопродукции в клетке начинается компенсаторная пролиферация всех митохондрий, включая дефектные. Это влечет за собой накопление дефектных форм, количество которых впоследствии становится достаточным для проявления патологических признаков – происходит манифестация заболевания. Стоит отметить, что при раннем начале заболевания имеет более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз.

Клинические проявления патологий, в основе которых лежат митохондриальные мутации, достаточно разнообразны. Несмотря на то, что чаще поражаются органы с высокой метаболической активностью, такие как нейроны головного мозга, скелетная мускулатура, миокард, клетки костного мозга и эндокринные железы, хронический недостаток энергии может привести к изменениям в любом органе [1].

Особый интерес представляет предположение о возможном общем механизме развития патологических изменений в структурах головного мозга и органа зрения. Учитывая, что сетчатка глаза, зрительные пути и центральная нервная система (ЦНС) являются единым целым, можно предположить наличие митохондриальной патологии, усугубляющей течение и развитие не только заболеваний ЦНС, но и непосредственно глазного яблока, особенно имеющих хронический неизлечимый характер [1]. В связи с этим становится актуальным изучение состояния митохондрий клеток различных структур глаза, таких как трабекула, Шлеммов канал, сетчатка, зрительный нерв, а также более высоких отделов зрительного пути – вплоть до структур коры головного мозга [2–4].

Среди заболеваний органа зрения с доказанной митохондриальной патологией особо выделяется атрофия зрительного нерва Лебера. Данное заболевание начинается, как правило, в возрасте от 18 до 30 лет, и проявляется быстро или постепенно развивающимся двусторонним снижением центрального зрения [3,6]. Атрофия зрительного нерва также появляется и при других заболеваниях зрительного нерва мультифокальной природы, таких как оптический неврит, передняя ишемическая оптическая нейропатия, ГОН.

На сегодняшний день описаны десятки вариантов мутаций митохондриального генома, приводящие к развитию атрофии зрительного нерва. Так, было проведено предварительное изучение состояния митохондрий аксонов зрительного нерва при экспериментальной адреналин-индуцированной глаукоме у кроликов. В результате исследования волокон зрительного нерва у экспериментальных животных были обнаружены изменения митохондрий различной степени выраженности у 97% органелл. Митохондрии были резко увеличены в размерах, имелись просветления матрикса и вакуоли, кристы были укорочены, редуцированы и расположены вблизи мембран. В единичных митохондриях также отмечались явления дегенерации и деструкции [2].

Вследствие нарушения структуры митохондрий происходит также и нарушение ее функционирования: изменяется проницаемость мембран и повышается приток ионов кальция, что отражается на мембранном потенциале; становятся более интенсивными процессы окисления, образуется большое количество АФК (активных форм кислорода, токсичных для клетки) и оксида азота. Данные нарушения приводят к запуску механизма апоптоза – добровольной самоликвидации клетки с целью остановки неправильной разрушительной работы митохондрии и предотвращения риска мутации ДНК. Именно апоптоз на данный момент считается ключевым моментом в патогенезе глаукоматозной атрофии при первичной открытоугольной глаукоме [4,5].

Новое понимание процессов развития глаукоматозного процесса дает возможность искать новые средства диагностики данной патологии и прогноза ее развития. Так, важной становится оценка функций митохондрий. Для этого в настоящее время используют клинические, морфологические (гистохимическое изучение активности ферментов митохондрии и распределение в ней различных субстратов – липидов, гликогена, солей кальция – в биоптатах тканей), биохимические (оценка уровня лактата и пирувата, антиоксидантной активности, продуктов перекисного окисления липидов крови) и молекулярно-генетические методы (выявление мутаций митохондриальной ДНК и ядерных мутаций, приводящих к нарушению синтеза митохондриальных белков). Кроме того, молекулярно-генетические методы позволяют дифференцировать оптические нейропатии различного генеза [3,6,8].

Кроме диагностики встает вопрос о коррекции медикаментозного лечения патологий с митохондриальным компонентом в патогенезе. На данный момент применяется только симптоматическая терапия, основными направлениями которой являются повышение эффективности энергообмена в тканях и предупреждение повреждения митохондриальных мембран. Для этого применяются витамины (тиамин, рибофлавин, никотинамид, коэнзим Q10, витамин С, цитохром С), антиоксиданты (витамин Е, альфа-липоевая кислота) и мембранопротекторы (метионин, цитколин, убихинон, эссенциальные фосфолипиды и др.). Лечение включает также альтернативные источники энергии (креатин моногидрат), стратегию снижения уровня лактата (дихлорацетат) и физические упражнения [1–3].

Литература

1. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Значение митохондриальной патологии в медицине и в офтальмологии (обзор) // *Российская глаукомная школа. Глаукома: теория и практика: Сб. научн. труд.* – СПб., 2011. – С. 5–11.
2. Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н. Роль нарушений энергетического обмена в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы // *РООФ: Сб. научн. труд.* – М., 2011. – С. 210–213.
3. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы // *Медицина.* – 1998. – № 4. – С. 346–409.
4. Курешева Н.И. Глаукоматозная оптическая нейропатия. – М.: Медпресс-информ, 2006. – С. 13–29.
5. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis // *Science.* – 1998. – Vol. 281. – P. 1309–1316.
6. Schon T.A., Bonilla T., DiMauro S. Mitochondrial DNA mutations and pathogenesis // *J. Bioenergy. Biomembr.* – 1997. – Vol. 29. – P. 131–149.
7. Taylor D.J., Green N.P.O., Stout G.W. Biological science // *Cambridge University Press.* – 2002. – P. 355–359.
8. Wallace D.C., Brown M.D., Lott M.L. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // *Gene.* – 1999. – Vol. 238. – P. 211–230.