



Д.Н. НИКИТИН, ФАРЗАД ЗАХЕДИ, РИНДЖИБАЛ АЛ-МАЙСАМ

УДК 617.7-007.681:611.018.1

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

О роли митохондриальной дисфункции в прогрессировании глаукомной нейрооптикопатии

Никитин Дмитрий Николаевич

аспирант кафедры офтальмологии № 1

195067, г. Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, д. 47, павильон 19, тел. (812) 543-05-53, e-mail: dmitry_nikitin@list.ru

Причиной отрицательной динамики глаукомного процесса, характеризующейся быстрым распадом зрительных функций, могут быть неизученные на сегодняшний день механизмы патогенеза и факторы прогрессирования данного заболевания, к которым относятся нарушения процессов тканевого дыхания, окислительно-восстановительных реакций и процесса перекисного окисления липидов, а также состояние митохондрий клеток сетчатки, зрительного нерва и других структур глаза. В ходе настоящего исследования проведен анализ нарушений процессов тканевого дыхания, которые свидетельствуют о нарушениях функции митохондрий как основной энергетической единицы клетки. На модели адреналин-индуцированной глаукомы продемонстрировано структурное нарушение митохондрий аксонов зрительного нерва у лабораторных животных.

Ключевые слова: первичная глаукома, прогрессирование, причины, митохондриальная патология, нарушения клеточного обмена.

D.N. NIKITIN, FARZAD ZAHEDI, RINDZHIBAL ALMAYSAM

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

About the role mitochondrial dysfunction in the progression of glaucoma neuroopticopathy

There are several major groups of causes that characterize the negative dynamics of the process of glaucoma, accompanied by the rapid decay of visual functions. Firstly, it is doctor's attitude to the patient and his disease, ie, quality of medical supervision and outpatient treatment. Secondly, it is attitude of the patient to the disease: his awareness of glaucoma, desire and possibility to adhere to long-term recommendations of the doctor in terms of supervision and treatment, etc. The third group of reasons — are manifestations of the disease itself, including all undocumented, not studied for today mechanisms of the pathogenesis and progression of glaucomatous process, such as the breakdown of the processes of tissue respiration, redox reactions and lipid peroxidation and the role of cells mitochondria of retina, optic nerve and other structures of the eye.

Keywords: primary glaucoma progression, causes, mitochondrial pathology, disorders of cell metabolism.

Проблема первичной глаукомы по праву считается одним из приоритетных направлений в офтальмологии в силу своей медико-социальной значимости [1]. До сих пор это заболевание является причиной необратимой слепоты и слабовидения, занимая одно из ведущих мест в перечне инвалидизирующих заболеваний органа зрения [2-9]. Однако, несмотря на эти многочисленные исследования, проводящиеся в области изучения этиологии и патогенеза, диагностики и лечения ПОУГ,

в настоящее время у большинства больных (86,0%), длительно страдающих глаукомой, установлено прогрессивное ухудшение зрительных функций с переходом заболевания в более тяжелую стадию, то есть количество слепых и слабовидящих вследствие глаукомы с течением времени неуклонно увеличивается [10, 11].

Причиной отрицательной динамики глаукомного процесса, характеризующейся быстрым распадом зрительных функций,

могут быть неизученные на сегодняшний день механизмы патогенеза и факторы прогрессирования данного заболевания, к которым относятся нарушения процессов тканевого дыхания, окислительно-восстановительных реакций и процесса перекисного окисления липидов, а также состояние митохондрий клеток сетчатки, зрительного нерва и других структур зрительного тракта. Установлено, что за процессы тканевого дыхания и трофическую регуляцию на микроциркуляторном уровне через свободные недоокисленные сульфгидрильные группы отвечают тиоловые соединения.

В ходе данного исследования у 30 больных первичной открытоугольной глаукомой проводилось изучение содержания сульфгидрильных (SH-) групп и дисульфидных (SS-) групп, а также их соотношения (в норме не опускающегося ниже 6,5). Было выявлено снижение в крови больных уровня сульфгидрильных SH-групп и повышение уровня дисульфидных SS-групп, а также изменение их соотношения, которое в среднем составило 5,4. Данные результаты отражают нарушение тканевого окислительно-восстановительного равновесия и смещение его в сторону катаболических процессов [12, 13].

Установлено также участие сульфгидрильных групп в процессах перекисного окисления липидных компонентов мембран, приводящих к развитию дегенеративных изменений тканей. Активация свободнорадикального перекисного окисления липидов клеточных мембран считается одной из причин ускоренного старения [12, 13]. Изменение мембраны при старении приводит к тому, что клетка иначе реагирует на процессы возбуждения и торможения, межклеточные взаимоотношения и транспорт веществ в условиях гиперфункции, обусловленной изменившимся с возрастом метаболизмом [14]. При биологическом старении происходит снижение тканевого потребления кислорода и интенсивности всех основных процессов обмена веществ.

Этими факторами может быть объяснено повышение распространенности первичной открытоугольной глаукомы среди населения в зависимости от возраста, что подтверждается результатами проведенного нами исследования. Так, в возрастной группе до 60 лет распространенность ПОУГ составила 0,88 на 1000 населения. В возрастной группе от 61 до 70 лет отмечается ее значительное увеличение до 6,44, а в возрастной группе 71 год и старше распространенность первичной открытоугольной глаукомы достигает 17,4 на 1000 населения [10, 11].

О нарушении окислительно-восстановительных процессов и тканевого дыхания может свидетельствовать также повышение уровня лактата в крови пациентов [15]. Нами было проведено исследование содержания молочной кислоты в крови больных ПОУГ, а также пациентов контрольной группы. По полу и возрасту не было зарегистрировано статистически значимых различий между больными основной и контрольной групп. Нормальные показатели уровня лактата в крови составляют 1,33–1,80 ммоль/л. У пациентов контрольной группы уровень лактата в крови в среднем составил $2,78 \pm 0,15$ ммоль/л, а у пациентов основной группы (больных ПОУГ) показатели лактата крови значительно превышают нормальные значения и в среднем составляют $4,33 \pm 0,3$ ммоль/л.

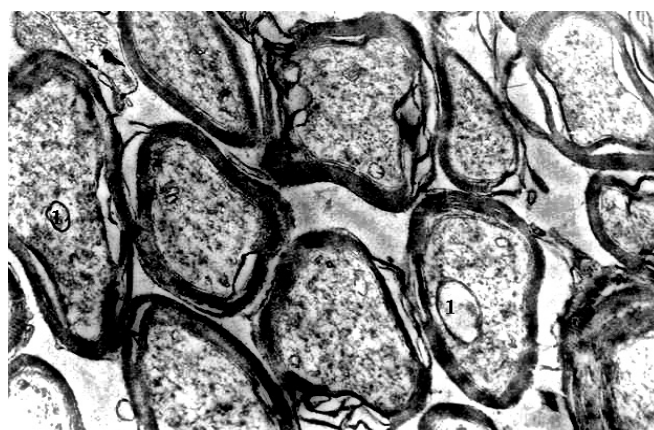
Все вышеперечисленные нарушения процессов тканевого дыхания свидетельствуют о нарушениях функции митохондрий, как основной энергетической единицы клетки [16–18]. В настоящее время считается, что митохондрии — это внутриклеточная органелла, продуцирующая АТФ и содержащая уникальный геном. Основной функцией митохондрий считается продукция энергии для клеток в виде АТФ в результате окислительного фосфорилирования различных субстратов, участие в окислении жирных кислот и цикле трикарбоновых кислот. Митохондрии также выполняют важную роль во внутриклеточной

сигналикации, апоптозе, промежуточном метаболизме, а также в метаболизме аминокислот, липидов, холестерина, стероидов и нуклеотидов [15, 19–27].

В нормальных условиях все митохондрии в клетке имеют одинаковую копию ДНК. Однако в митохондриальном геноме могут происходить мутации, вследствие чего появляются митохондрии с нарушенной функцией. При этом нормальная ДНК может компенсировать патологический эффект мутации. За счет неизменных митохондрий клетка может функционировать какое-то время. Если же продукция энергии в ней падает ниже определенного порога, происходит компенсаторная пролиферация всех митохондрий, включая дефектные [15, 19, 23–25].

Рисунок 1.

Поперечные срезы аксонов зрительного нерва в норме у лабораторных животных: 1 — неизменные митохондрии



Минимальное, критическое количество измененной ДНК, необходимое для возникновения серьезных нарушений энергетического обмена и дисфункции конкретного органа или ткани носит название «пороговый эффект». При превышении порога поведение клетки изменяется, что сопровождается нарушением энергетики и соответственно определенными клиническими расстройствами. На пороговый эффект влияют личные факторы, но наиболее значимыми являются энергетические потребности конкретных тканей и органов, а так же их чувствительность к нарушениям окислительных процессов и возраст [15–17, 19].

В качестве примера можно привести различие в метаболической чувствительности печени и мозга. При 80% мутантной митохондриальной ДНК в клетках печени, клинические симптомы ограничения её функций могут отсутствовать, в то время как наличие всего лишь 20% такой ДНК в нейронах головного мозга может привести к выраженным функциональным изменениям. Таким образом, в худшем положении оказываются клетки, которые потребляют много энергии, например, мышечные волокна, кардиомиоциты, и особенно нейроны.

Группу системных расстройств, обусловленных мутациями митохондриального или ядерного генома, относят к митохондриальным болезням (или цитопатиям) [15, 19, 21–24]. Митохондриальные цитопатии поражают многие органы и системы, но, прежде всего органы с высокой метаболической активностью — мозг и скелетные мышцы. При болезнях Паркинсона и Альцгеймера первичное патогенетическое поражение митохондрий уже доказано [15]. Установлена ведущая роль митохондрий



в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах, к которым в последнее время относят и глаукому.

В связи с этим становится актуальным изучение состояния митохондрий клеток различных структур переднего (трабекула, шлемов канал), заднего (сетчатка, зрительный нерв) отрезков глазного яблока, а также более высоких отделов зрительного пути, вплоть до структур коры головного мозга [8, 21, 24].

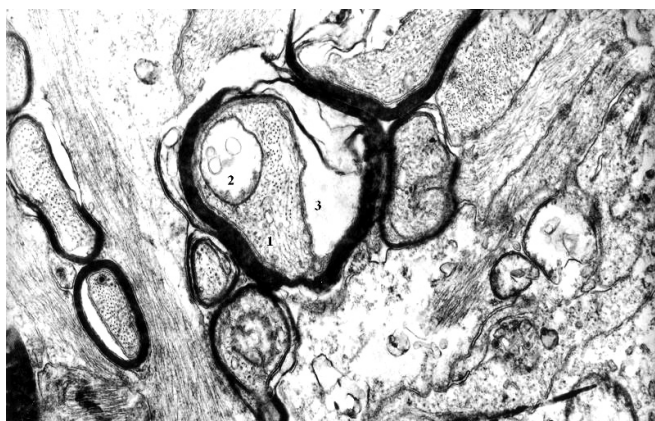
Нами было проведено предварительное изучение состояния митохондрий аксонов зрительного нерва в норме и в эксперименте при воспроизведении модели адреналин-индуцированной глаукомы у кроликов.

При электронной микроскопии срезов в контрольной группе животных, митохондрии волокон зрительного нерва в норме имеют удлинённую форму, электронно-плотный матрикс и относительно редкие пластинчатые кристы (рис. 1).

В волокнах зрительного нерва у экспериментальных животных с адреналин-индуцированной глаукомой были обнаружены резко увеличенные в размерах митохондрии с просветленным матриксом и вакуолями. Кристы митохондрий были укорочены, дезинтегрированы, редуцированы и расположены вблизи мембраны. Единичные митохондрии были с явлениями дегенерации и деструкции. В миелиновой оболочке аксонов наблюдалось отслоение разной степени выраженности, местами расслоения. В результате исследования были обнаружены изменения митохондрий различной степени выраженности у 97% оргanelл (рис. 2).

Рисунок 2.

Поперечные срезы аксонов зрительного нерва при адреналин-индуцированной глаукоме у лабораторных животных: 1 — аксон зрительного нерва; 2 — измененная митохондрия с просветленным матриксом, вакуолями и редуцированными кристами, расположенными вблизи мембраны; 3 — отслоившаяся миелиновая оболочка



Выявленные морфологические изменения аксонов зрительного нерва свидетельствуют о нарушении функции митохондрий как структуры, отвечающей за энергетические процессы клетки. Умеренные нарушения клеточной энергетики могут не проявляться в виде самостоятельного заболевания, однако сказываются на характере течения других болезней, в том числе и первичной открытоугольной глаукомы.

На сегодняшний день данная проблема мало изучена, но полученные результаты и имеющиеся публикации заставляют задуматься о роли митохондриальной патологии в развитии и прогрессировании глаукомного процесса, а также о возможности коррекции проводимого медикаментозного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Мошетьева Л.К., Корецкая Ю.М. О тактике подхода к лечению больных глаукомой // Клиническая офтальмология. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 78-80.
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. — М., 2001. — 118 с.
- Золотарев А.В., Малов В.М., Шевченко М.В. и др. Областной глаукомный центр как координирующая структура противоглаукомной работы в регионе // Материалы III Всерос. школы офтальмологов. — М., 2004. — С. 89-91.
- Либман Е.С. Современные задачи социальной офтальмологии // VII Всесоюз. съезд офтальмологов: тез. докл. — М., 2000. — Т. 2: Глаукома. — С. 219.
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность по зрению в населении России // VIII Всесоюз. съезд офтальмологов: тез. докл. — М., 2005. — С. 78-79.
- Нестеров А.П. Глаукома. — М.: Медицина, 1995. — 255 с.
- Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения // Клиническая офтальмология. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 4-5.
- Шевченко М.В., Карлова Е.В. О важности использования показателей качества жизни при планировании и оценке эффективности противоглаукомной работы // Материалы III Всерос. школы офтальмологов. — М., 2004. — С. 136-138.
- Quigley H.A. Number of people with glaucoma worldwide // Brit. J. Ophthalmol. — 1996. — N 5. — P. 389-393.
- Алексеев В.Н., Малеванная О.А. О качестве диспансерного наблюдения при первичной открытоугольной глаукоме // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 119-122.
- Малеванная О.А. Оценка эффективности диспансерного наблюдения и качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2005. — 21 с.
- Журавлев А.И. Развитие идеи Б.Н. Тарусова о роли цепных процессов в биологии // Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии: сб. ст. — М., 1982. — С. 3-37.
- Соколовский В.В. Тиоловые соединения в биохимических механизмах патологических процессов // Сб. научн. трудов ЛСГМИ. — Л., 1979. — 260 с.
- Чеботарев Д.Ф., Маньковский Н.В. Руководство по гериатрии. — М., 1982. — 554 с.
- Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы. — М.: Медицина, 1998. — 520 с.
- Izzotti A., Sacca S.C., Longobardi M. et al. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma // Arch. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 128. — N. 6. — P. 724-730.
- Jarret S.G., Lin H., Godley B.F. et al. Mitochondrial DNA damage and its potential role in retinal degeneration // Prog. Retin. Eye Res. — 2008. — Vol. 27. — N. 6. — P. 596-607.
- Tanwar M., Dada T., Sihota R. et al. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma // Mol. Vis. — 2010. — Vol. 24. — N 16. — P. 518-533.
- Клембовский А.И., Сухоруков В.С. Митохондриальная недостаточность у детей // Архив патологии. — 1997. — Т. 59, № 5. — С. 3-7.
- Нарциссов Р.Я. Прогностические возможности клинической цитохимии // Советская педиатрия. Выпуск 2. — М., 1984. — С. 267-275.
- Grarbar M.B., Muller U. Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders // J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 153. — P. 251-263.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru