

РОЛЬ МЕЛАНОЦИТОВ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАУКОМЫ

Выявлена зависимость между морфофункциональными изменениями в стромальных меланоцитах и патологическими изменениями в сосудистой оболочке глаза и ее производных при глаукоме. Эти результаты дают основание утверждать, что морфофункциональные изменения в стромальных меланоцитах, возможно, являются ключевым звеном в патогенезе глаукомы.

За последние годы появилось много работ, свидетельствующих об иммунном характере глаукомных поражений (Becker B. et al. 1963; С.Е.Стукалов и соавт., 1989; Винецкая М.И., Еричев В.П., 1998; Курышева Н.И. и соавт., 1998; Курышева 2006; Grus F.H. et al., 2004; Joachim S.C. et al., 2005; Добрица Т.А., 1988; Краморенко Ю.С., 1992, Wax M., 1994; Tezel G., 1999). По наблюдениям M.Carwright (1992), аутоиммунные нарушения имеют место у 30% больных глаукомой с нормальным давлением. Известно, что важную роль в развитии аутоиммунных реакций играют макрофаги, так как являются первыми клетками, связывающими и перерабатывающими большинство антигенов (Террито М.К., 1983). Результаты исследований Надольской С.Н. с соавт. (1999), Р.Мс Menamin et al. (1999), Муслимова С.А. с соавт. (2000), Волгаревой Е.А. с соавт. (2006) позволяют считать увеальные меланоциты резидентными макрофагами. Стромальные меланоциты (СМ) в собственно сосудистой оболочке глаза и ее производных (цилиарное тело, радужка) составляют многочисленную популяцию и располагаются не только в пространстве между сосудами хориоидеи, но и сопровождают сосуды и нервы в просвете склеральных каналов (Надольская С.Н. с соавт, 1999; Муслимов С.А., 2000).

Кроме того, установлено, что для всех стадий глаукомы характерна депигментация и атрофия стромы радужки (Федоров С.Н. и соавт., 1984), и, наоборот, гиперпигментация радужной оболочки при лечении глаукомы аналогами простагландина (Chung H. et al., 1999; McKibbin M. et al., 1999; Tsai J.C. et al., 2001).

Перечисленные факты заставляют задуматься о роли стромальных меланоцитов, как резидентных макрофагов, в гомеостазе тканей глаза и в патогенезе глаукомы.

Цель

Выявить взаимосвязь между патологическими изменениями в сосудистой оболочке при глаукоме и морфофункциональными изменениями в стромальных меланоцитах.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 54 кроликах массой тела 2,5-3 кг, с соблюдением общепринятых принципов международных нормативных документов и инструкций МЗРФ и РАМН по работе с лабораторными животными. Моделирование кортикостероидной глаукомы проводилось путем 4-6-кратных еженедельных инъекций в парабулбарную область раствора дексаметазона в разовой дозе 0,5 мл (Bonomi L. et al., 1978).

Кроликов выводили из опыта по достижении стабилизированного на высоких значениях офтальмотонуса (в среднем 28 мм рт. ст.) и выявлению нарушения в продукции и скорости оттока водянистой влаги. Эну克莱ированные глаза после стандартных обработок исследовали с помощью световой и трансмиссионной микроскопии.

Исследовано 50 целлоидиновых срезов глазных яблок, эну克莱ированных от людей умерших по разной причине и при жизни страдавших глаукомой: начальной стадией глаукомы – 20 глаз, развитой стадией – 13, далеко зашедшей стадией – 17. Указанный материал получен из гистологического архива Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца.

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Маллори. Активность кислой фосфатазы определяли методом азосочетания, неспецифические эстеразы – чувствительностью к α -нафтилбутиратэстеразе (Sigma, США) на замороженных срезах с последующей частичной депигментацией. Полуко-

личественная оценка уровня лизосомальных ферментов была выполнена с помощью аппаратно-программного комплекса анализа изображений Axio Imager/Axio Vision (Carl Zeiss, Германия). Ультратонкие срезы изучали под электронным микроскопом «JEM-100 CX II» (JEOL, Япония) при увеличении от 4000 до 25000.

Результаты

При экспериментальной глаукоме у кроликов патологические изменения в строме сосудистой оболочки глаза и ее производных сопровождались гибелью большинства меланоцитов сосудистой оболочки глаза и функциональной несостоятельностью сохранившихся клеток. Кислая фосфатаза и неспецифические эстеразы в цитоплазме меланоцитов цитохимически не выявлялись, либо присутствовали в очень малых количествах. Кровеносные сосуды конъюнктивы, склеры, радужки, цилиарного тела, хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва были сильно расширены и полнокровны. В зрительном нерве наблюдался отек, диффузный распад нервных волокон и утолщение соединительнотканых прослоек.

Коллагеновые волокна в отечной строме сосудистой оболочки набухали и гомогенизировались, выявлялись глыбки свободно лежащего пигмента (рис.1). Погибшие структуры постепенно замещались грубоволокнистой соединительной тканью.

Электронно-микроскопически в сосудистой оболочке глаз были выявлены признаки гидропической дистрофии клеточных элементов и нарушения проницаемости сосудов. В эндотелии капилляров отмечалось резкое уменьшение количества пиноцитозных пузырьков, редуцировались органоиды, цитоплазма становилась оптически плотной. Базальная мембрана сосудов лизировалась, местами исчезала совсем. У отдельных сосудов наоборот, базальная мембрана набухла и сильно утолщалась, к периферии от мембраны выявлялись грубоволокнистые элементы, что свидетельствовало о периваскулярном склерозе. Клеточная поверхность эндотелиоцитов была с многочисленными выростами и инвагинациями, свидетельствующими об усилении компенсаторных реакций.

Анализ гистологических срезов глазных яблок людей, больных глаукомой показал, что по мере прогрессирования заболевания в сосудистой оболочке глаза происходит редукция капиллярной сети. Уже на начальных стадиях глаукомы, как и при экспериментальной глаукоме, строма была склерозирована, в ней определялось большое количество свободных гранул меланина, вышедших из разрушенных меланоцитов (рис.2, 3). В артериях выявлялось резкое утолщение интимы с появлением клеток типа гладкомышечных. Встречались артерии замыкающего типа. Вены были полнокровны.

При развитой глаукоме толщина хориоидеи была неравномерной, строма коллагенизирована, местами была уплотнена, наблюдались умеренные явления эластоза. Определялись признаки венозного застоя. Некоторые артерии были резко склерозированы, мышечная оболочка в них не определялась. Отмечалось утолщение интимы и склерозирование вновь образованного слоя.

Наблюдалось утолщение и грубое склерозирование оболочки зрительного нерва, отдельные артерии ее были склерозированы, местами отмечался их гиалиноз. Выявлялось утолщение внутренних соединительнотканых прослоек между волокнами зрительного нерва (рис.4).

При далеко зашедшей глаукоме выявлялся склероз, гиалиноз стромы хориоидеи и ее уплотнение. Мышечная оболочка артерий была гипертрофирована, а стенки вен склерозированы. В строме сосудистой оболочки обнаруживались эластические волокна. В артериях среднего калибра интимы была утолщена. Мелкие сосуды имели узкий просвет, мышечные клетки были гипертрофированы. В мелких артериолах просвет был резко сужен за счет утолщения стенки. Диаметр части капилляров был неравномерным, порой, резко сужался, вплоть до полной облитерации просвета. Другие капилляры напротив, были сильно расширены, полнокровны.

Обсуждение

Многие исследователи отмечают, что редукция микроциркуляторного русла в структурах переднего отрезка глаза и ише-

мические изменения тканей меняют состав жидкости передней камеры, в которой появляются сывороточные белки и продукты деградации тканей (Rohen J.W., 1964, Marhaug G., 1981, Намазова И.К., 1984, Акберова С.И., 1994). Нами выявлена прямая зависимость между морфофункциональными изменениями стромальных меланоцитов и патологическими изменениями собственно сосудистой оболочки глаз и ее производных при глаукоме. По нашему мнению, ключевым звеном в патогенезе глаукомы является разрушение меланоцитов, которое влечет за собой развитие дистрофических процессов, вследствие нарушения регулирующих функ-

ций СМ (резидентных макрофагов) в поддержании гомеостаза в тканях глаза. Образование грубоволокнистой соединительной ткани на месте погибших структур сосудистой оболочки глаза и ее производных при глаукоме вероятно связано именно с гибелью меланоцитов и нарушением контроля над синтезом коллагена. Известно, что макрофаги влияют на функции фибробластов (Маянский Д.Н., 1980; 1982), и развитие склеротических изменений в значительной степени коррелирует со снижением функциональной активности органотипических макрофагов (Безпрозванный Б.К., 1980; Кутина С.Н., Маянский Д.Н., 1981, Hamazaki K. et al., 1994).

Список использованной литературы:

1. Безпрозванный Б. К. Купферовские клетки печени и некоторые морфологические варианты их системных реакций // Успехи гепатологии / Под ред. Е. М. Тареева, А. Ф. Блюгера. — Рига, 1980. — вып. 8. — С. 21-31.
2. Волгарева Е.А., Муслимов С.А., Корнилова Г.Г., Князева Г.Н. Влияние аллогенного биоматериала на меланоциты радужки при глаукоме // Морфология. — 2006. — Т. 129. — №4. — С. 34.
3. Добраца Т.В., Егоров Е.А., Крамаренко Ю.С., Мустафина Ж.Г. // Вестн. офтальмол. — 1988. — №4. — С. 26-29.
4. Крамаренко Ю. С. // Автореф. дисс. доктора мед. наук. — Алма-Ата. — 1992. — 28 с.
5. Курьшева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 136 с.
6. Курьшева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.П. О проницаемости барьера кровь — водянистая влага при первичной открытоугольной глаукоме // Вестн. офтальмологии. — 1998. — №2. — С. 8.
7. Кутина С. Н., Маянский Д. И. Особенности развития цирроза печени крыс при стимуляции печеночных макрофагов // Бюлл. exper. биол. — 1981. — Т. 95., N 9. — С. 366-370.
8. Маянский Д. Н. Роль клеток соединительной ткани в процессах регенерации. — Йошкар-Ола, 1980. — С. 114-123.
9. Маянский Д. Н. Роль макрофагов в репаративных процессах // Механизмы патологических реакций. — Томск, 1981. — С. 56-62.
10. Маянский Д. Н. Секретция макрофагов // Успехи совр. биол. — 1982. — Т. 93. — Вып. 1. — С. 73-88.
11. Маянский Д. Н. Уровни регуляции фибропластических процессов // Пат. физ. — 1982. — N 4. — С. 27-34.
12. Муслимов С.А., Мулдашев Э.Р., Мусина Л.А., Надольская С.Н., Шумкин А.М. Стромальные меланоциты сосудистой оболочки глаза — резидентные макрофаги. Морфология. — 2000. — №3. — С. 86.
13. Муслимов, С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. — Уфа: Башкортостан, 2000. — 168 с.
14. Надольская С.Н., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Стромальные меланоциты — резидентные макрофаги хориоидеи и ее производных. Материалы VII научно-практической конференции Екатеринбургского Центра МНТК «Микрохирургия глаза». — Екатеринбург. — 1999. — С. 119-120.
15. Стукалов С. Е., Захарова И. А., Махмутов В. Ю. Концепция патогенеза первичной глаукомы // Ученые — медики — практическому здравоохранению: Тез. докл. итоговой науч. сессии, март 1989г. — Воронеж, 1989. — С. 72-74.
16. Террито М.К. Исследование функции макрофагов в клинике. // В кн.: Последние достижения в клинической иммунологии. Пер. с англ. / Под ред. Р.А.Томпсона. — М.: Медицина, 1983. — С. 375-399.
17. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. — М.: Мир, 1975. — 324с.
18. Федоров С.Н., Миронова Э.М., Ярцева Н.С. и др. // Офтальмол. журн. — 1984. — №2. — С. 66 — 69.
19. Becker B, Unger Hh, Coleman Sl, Keateseu Plasma cells and gamma-globulin in trabecular meshwork of eyes with primary open-angle glaucoma // Arch Ophthalmol. 1963 Jul;70:38-41.
20. Bonomi L., Perfetti S., Noya E., Belucci R., Tomazzoli L. Experimental corticosteroid ocular hypertension in the rabbit // Albrecht. V. Graefes Arch. Ophthalmol. — 1978. — Vol.2. — P. 73-82.
21. Carwright M., Grajewski A. Immune-related disease and normal-tension glaucoma // Arch. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 110. — P. 500 — 502.
22. Chung H., Harris A., Kagemann L., Martin B. Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 83. — No. 4. — P. 466-469.
23. Dreyer E. et al., 1996;
24. Grus F.H., Joachim S.C., Hoffmann E.M., Pfeiffer N. Complex autoantibody repertoires in patients with glaucoma. Molecular Vision, 2004; 10:132-137
25. Joachim S.C., Pfeiffer N, Grus F.H. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005 Aug;243(8):817-23.
26. McKibbin M., Menage M.J. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma // Eye. — 1999. — Vol. 13. — No. 1. — P. 31-34.
27. McMenamin P.G. Dendritic cells and macrophages in the uveal tract of the normal mouse eye. — British J Ophthalmol. — 1999. — P. 598-604.
28. Rohen G. W. Das Auge und seine Hilfsorgane. — In: Handb. der Microscopischen Anatomie des Menschen — Berg. W. Mollendorf. Springer-Verlag, Berlin e.a. — 1964. — P. 464-480.
29. Tezel G., Edward D., Wax M. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma // Arch. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 117. — P. 917 — 924.
30. Tsai JC, Sivak-Callcott JA, Haik BG, Zhang J, McLean IW. Latanoprost-induced iris heterochromia and open-angle glaucoma: a clinicopathologic report. J Glaucoma. 2001 Oct;10(5):411-3.
31. Wax M., Wax M., Barrett D., Pestronk A. Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — Vol. 117. — P. 561 — 568.

Иллюстрации на стр. 191