

И.Б. Ушаков // Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности : сб. науч. тр.– СПб., 2001.– С. 326.

6. Захарченко М.П. Радиация, экология, здоровье / М.П. Захарченко, В.Х. Хавинсон, С.Б. Онищенко, Г.Н. Новожилов.– СПб, Гуманистика, 2003.– 336 с.

7. Сафоничева О.Г. Теория и практика восстановительной медицины / О.Г. Сафоничева, А.А. Хадарцев, В.М. Еськов, В.Н. Кидалов // под ред. А.А. Хадарцева. Тула-Москва, 2006.– Т.4.– 147 с.

8. Титова Л.А. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности применения комбинированной лазеротерапии у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Титова Л.А.– Воронеж, 2006.– 24 с.

9. Хирургия надпочечников / Под ред. А.П.Калинина, Н.А. Майстренко.– М.: Медицина, 2000.– 216 с.

10. Шестакова Е.Н. Гормональный щитовидной железы при воздействии малых доз ионизирующего излучения / Е.Н. Шестакова, З.А. Воронцова, Р.В. Афанасьев // Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине: сб. тр. междунар. конгресса.– СПб, 2006.– С. 217–218.

PERIPHERAL ENDOCRINE GLANDS HORMONE SYNTHESIS DYNAMICS AFTER FRACTIONAL γ -IRRADIATION IN THE RANGE OF SMALL DOSES

Z.A.VORONTSOVA, YU.B.CHERKASOVA, L.A. TITOVA

Voronezh State Medical Academy after N.N.Burdenko, Chair of Histology

The article highlights the experiment with 54 male rats after γ -irradiations 12 months. Morphofunctional condition of a thyroid gland and zona fasciculata of adrenal cortex were studied. The effects of γ -irradiations were revealed in synchronous intensification of thyroid gland and zona fasciculata of adrenal cortex hormone synthesis of peripheral glands, with more pronounced reaction in thyroid gland.

Key words: γ -irradiation, thyroid gland, zona fasciculata of adrenal cortex, hormone synthesis.

УДК 617.7-003.821-053.9-06

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ГИБЕЛИ КЛЕТОК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ В АМИЛОИДОГЕНЕЗЕ БОЛЬНЫХ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

В.В.ЕРМИЛОВ, О.В.МАХОНИНА*

Статья посвящена локальному старческому неэндокринному амилоидозу, который встречается повсеместно среди лиц старше 80 лет. Амилоидогенез относится к многофакторным процессам, однако результаты молекулярно-биологических исследований последних десятилетий показали ведущую роль белков предшественников амилоида в патогенезе болезни, что позволило предложить новые, более эффективные методы лечения.

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

Изучение процесса амилоидообразования на сегодняшний день является одной из актуальных проблем в мировой науке. Нами в 1990-2000 гг. были опубликованы работы [2-4], обосновывающие инициирующую 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 переднего отдела глаза, частота которого возрастает после 70 лет, амилоид представлен псевдоэксфолиативным материалом. Клинически он проявляется псевдоэксфолиативным синдромом, катарактой и глаукомой.

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 приводящей к слепоте.

То, как быстро прогрессирует заболевание, зависит от формы ВМД – сухая (не экссудативная) или влажная (экссудативная). «Сухая» форма ВМД характеризуется атрофическими изменениями тканей дна глаза (атрофия клеток ПЭС, уменьшение их количества, формирование друз, миграция пигмента, атрофия и склероз хориоидеи, утолщение мембраны Бруха). «Влажная» форма ВМД характеризуется экссудативной отслойкой ПЭС, неоваскуляризацией, кровоизлияниями, формированием фиброзной ткани.

Хорошо известно, что старение всегда сопровождается увеличением риска определённой 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 (рис. 1). При нарушении процессов превращения этих пигментов возникают отложения их в слоях сетчатки.

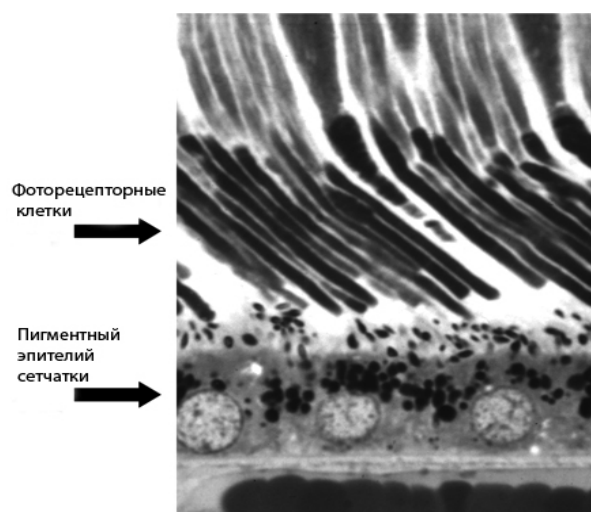


Рис.1. Тесная взаимосвязь между фоторецепторными клетками и клетками ПЭС, способствующая метаболическому обмену между двумя клеточными системами

Само по себе старение является важнейшим фактором риска возникновения этой патологии глаза приводящей к необратимому снижению центрального зрения и к слепоте. 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 (рис. 2), 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 эпокисидную форму [5-7]. Также недавно стало известно, что ключевую роль в активном удалении трансретиналя из фоторецепторной мембраны диска после фотоллиза родопсина играет специальный белок – т.н. АТФ – связывающий кассетный переносчик ретины (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 цитоплазму наружного сегмента, где с помощью фермента ретинолдегидрогеназы трансретиналь пре-

* Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

вращается в трансретинол, который переносится из фоторецепторной клетки в субретиальное межклеточное пространство [8]. Здесь происходит его взаимодействие с белком зрительного цикла – т.н. 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 [5].

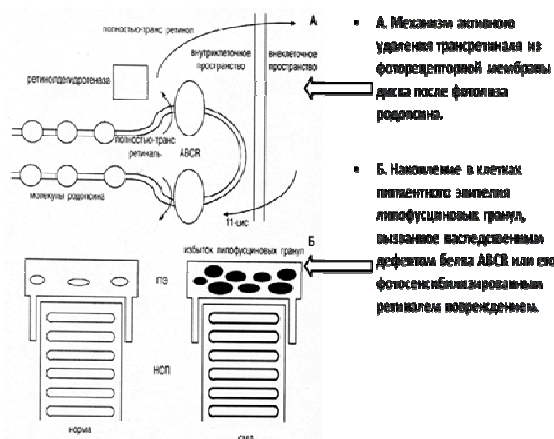


Рис. 2. схема Островского М.А.

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 между ними и концепцией амилоидогенеза при ВМД предложенной 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 тирофлавина-Т впервые удалось установить амилоидную природу содержимого друз и отложений в самой мембране Бруха (рис. 3, 4).

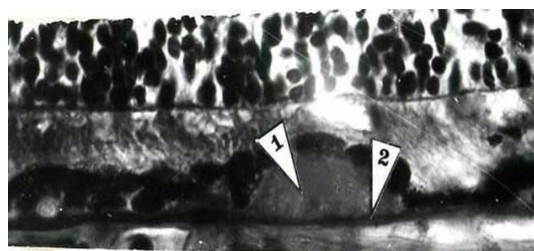


Рис. 3. Конгофилия содержимого твердой друзы (1)



Рис. 4. Свечение амилоида в содержимом твердой друзы и мембраны Бруха (2). Реакция с тирофлавином Т, ×400
Окраска красным конго с докраской ГЭ, ×400

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.

Таблица 1

Количество ядер клеток ПЭС

Возрастные группы (в годах)	С ВМД				Без ВМД			
	Без амилоидоза	С амилоидозом	Без амилоидоза	С амилоидозом	Без амилоидоза	С амилоидозом	Без амилоидоза	С амилоидозом
50-69	19.1±1.8	10-25	16.4±2.8	8-23	27.6±2.8	19-30	24.2±3.1	15-28
80-100	12.4±2.2	3-20	7.6±0.5	0-16	18.4±1.2	7-24	11.3±0.7	4-19

Среднее число ядер ПЭС в возрастной группе от 80 до 100 лет было заметно меньше, чем в группе среднего возраста. Отмечалась более выраженная разреженность ядерных пространств и плотности клеток ПЭС у пожилых, чем у людей среднего возраста.

Среднее число ядер клеток ПЭС в срезах глаз с ВМД было заметно ниже, чем в срезах глаза без нее в обеих возрастных группах. Причем, в глазах с ВМД и без нее среднее количество ядер в срезах глаз с амилоидозом было ниже, чем в срезах глаз без амилоидных отложений.

У 69-летней больной с болезнью Альцгеймера количество ядер в клетках ПЭС оказалось самым немногочисленным по сравнению с другими. В клетках ПЭС у больных ВМД и болезнью Альцгеймера в возрастной группе от 80 до 100 лет отмечалось наименьшее среднее количество ядер клеток ПЭС. При электронной микроскопии мембраны Бруха определялся фибриллярный материал двух типов. Один представлен фибриллами амилоида, располагающимися компактно на внутренней поверхности МБ, или в виде островков во внутренней коллагеновой зоне. Другой тип представлен коллагеновыми фибриллами в виде коротких фрагментов. Среди фибрилл амилоида встречались единичные дегенерирующие гранулы меланина и липофусцина.

При электронной микроскопии клеток ПЭС глаз больных на девятом десятилетии жизни с «влажной» формой ВМД с наличием друз, экссудативных изменений, пигментных изменений и амилоидоза была обнаружена утрата клетками ПЭС своих апикальных гранул меланина, которые подвергаются лизосомальному перевариванию (рис. 5-7).

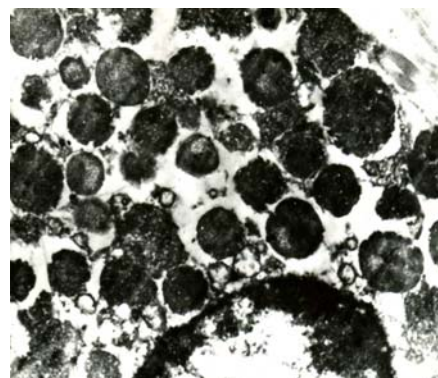


Рис. 5. Атрофия клетки ПЭС с исчезновением гранул меланина в апикальной части у больной с ВМД и амилоидозом. ×32 000

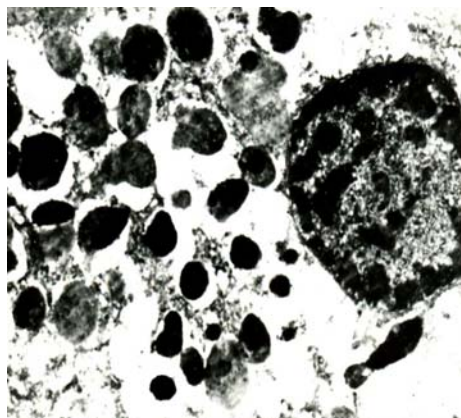


Рис. 6. Почти полное исчезновение гранул меланина и накопление гранул липофусцина в клетке ПЭС у больной с ВМД и амилоидозом. $\times 32\,000$

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, сопровождающие нормальные процессы обмена, могут быть обозначены как параметаболические.

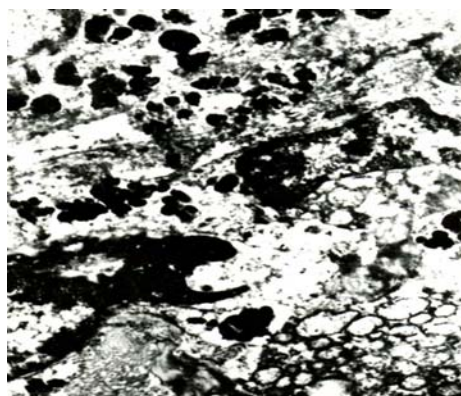


Рис. 7. Клетка ПЭС в состоянии дегенерации (ламеллярная фагосома) у больной «влажной» формой ВМД и с амилоидозом. $\times 32\,000$

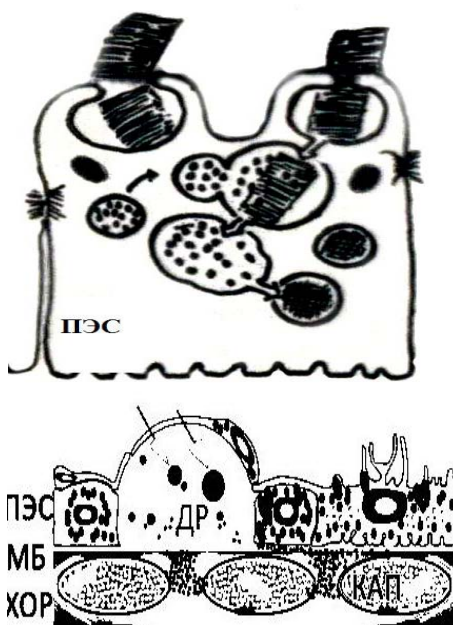


Рис. 8. Анатомические взаимосвязи между пигментным эпителием сетчатки (ПЭС), мембраной Бруха (МБ), хориоидеей (ХОР) и друзой (Др).

«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 (рис. 8) 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.

Таким образом, наше 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.

Литература

1. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения / А.Г. Голубев. – СПб.: Н-Л., 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 геронтолог., 1998. – №3. – С. 117–119
5. Островский М.А. // Успехи биол. Химии. – Т. 45, 2005. – С. 173–204.
6. Allikmets, R.N., Singh, N., Sun, H., et al. Nat. Genetic, 1997. – 15. – 236–245.
7. Sun, H., Nathans, J. (2001) J. Biol. Chem., 276, 11766–11774.
8. Sparrow, J.R., Zhou, J., et al. (2002) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 43, 1222–1227.

THE ROLE OF MOLECULAR MECHANISMS OF RETINA PIGMENT EPITHELIUM DAMAGE AT AMYLOIDOGENESIS IN PATIENTS WITH AGE-SPECIFIC MACULAR DEGENERATION.

V.V.YERMILOV, O.V.MAKHONINA

Volgograd State Medical University

The article highlights the problem of senile non-endocrine amyloidosis, which takes place everywhere among the persons older than 80 years if age. Amyloidosis is referred to multiple-factor processes, but still the results of molecular and biological rederarches of recent decades have demonstrated the leading role of the proteins of amyloid predecessor in disease, which has allowed to offer new, more effective methods of treatment.

Key words: amyloidogenesis, age-specific macular degeneration, pigmental epithelium of retina.

УДК 616.24.36.61:546.3

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК, СЕМЕНИКОВ, ЛЕГКИХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛОВ

О.В. ЗДОРНОВА, С.В. МИРОШНИЧЕНКО, Е.И. ПИСКАРЕВА, Г.Л. РАДЦЕВА*

Половозрелые беспородные крысы-самцы, подвергались хроническому ингаляционному воздействию люминофора, содержащего фталат свинца и меди. Оценивались патоморфологические изменения в печени, почках и семенниках и легких. Показано, что воспалительные, дистрофические и фиброгенные изменения прогрессируют соответственно увеличению дозировки вещества.

Ключевые слова: воспаление, дистрофии, свинец, медь.

В настоящее время среди важнейших загрязнителей атмосферы большой интерес представляют различные металлы и их соединения [2,4,5,6,11,12,14]. Повсеместное их распространение

* Ставропольская государственная медицинская академия