

УДК 616.635+617.735.002.156

**ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛОДИСТРОФИЯ СЕТЧАТКИ
КАК РЕЗУЛЬТАТ РАЗРУШЕНИЯ ГЕМАТООФТАЛЬМИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ГЛАЗА**

Ч.Т. Сайдахметова

На основании анализа литературных источников установлены причины, в результате которых происходит разрушение гематоофтальмологического барьера глаза.

Ключевые слова: гематоофтальмологический барьер (ГОБ); палочки; колбочки.

**AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AS A RESULT
OF BLOOD-AQUEOUS BARRIER DESTRUCTION**

Ch. T. Sajdahmetova

Based on the analysis of references the reasons by which the results of blood-aqueous barrier destruction have been found.

Key words: blood-aqueous barrier (GAB); rods; cones.

Возрастная макулодистрофия (ВМД) – хронический дистрофический процесс, захватывающий сосуды хориоидеи, мембрану Бруха, пигментный эпителий (ПЭ), колбочки центральной зоны сетчатки. Как известно, сосудистая стенка хориокапилляров, стекловидная пластинка или мембрана Бруха, пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) в совокупности образуют гематоофтальмический барьер (ГОБ) органа зрения. ГОБ контролирует поступление энергетических веществ из крови для фотохимической реакции, проходящей на концах колбочек и палочек (атомная феерия). В то же время гематоофтальмический барьер глаза препятствует проникновению токсических веществ в сетчатку, так как питание макулы осуществляется через финестры в сосудах хориоидеи [1, 2]. Наличие друз означает нарушение ГОБ вследствие вовлечения в патологический процесс ПЭС, мембраны Бруха и хориокапилляров. Друзы представляют собой желтовато-белые отложения, локализующиеся в мембране Бруха и пигментном эпителии сетчатки. Они состоят из отдельных депозитов, вещество которых находится между базальной мембраной ПЭ и внутренним коллагеновым слоем мембраны Бруха, т. е. нарушения при ВМД начинаются с ГОБ. Утолщение внутренних слоев мембраны Бруха сопряжено с чрезмерным образованием клетками ПЭС основного мембраноподобного материала, из которого синтезируются друзы. Необходимо выяснить, в результате каких процессов

может произойти накопление депозитов между ПЭС и мембраной Бруха?

Цель – на основании анализа литературных источников установить, как постепенное разрушение ГОБ ведет к возникновению патологических процессов, приводящих к ВМД.

Для этого мы проанализировали основные элементы глаза, наиболее подверженные ВМД. Анализ производился с учетом теорий, объясняющих влияние светового потока на метаболические процессы в макулярной зоне. Так, теория Т.Б. Фельдмана и М.А. Островского (2009) включает в себя “клеточную, или ретиномоторную теорию”. Теория по А. Ленинджеру (1985) теория биофизики цветного зрения Дж. Хата (2012) объясняют работу колбочек. “Клеточная теория” была разработана Маттиасом Шлейденом и Теодором Шванном в 1839 г. [3]. Впоследствии, в 1859 г., эта теория была уточнена Рудольфом Биржевым [4, 5].

Известно, что фоторецепторные клетки (как колбочки, так и палочки) состоят из двух основных частей: наружного сегмента – места непосредственной локализации фоторецепторных мембран, и внутреннего сегмента, где осуществляется биосинтез белков и локализован аппарат энергообеспечения клетки. Существует много направлений, объясняющих процессы, происходящие в глазу, их объединяет ретиномоторная теория [6, 7]. Согласно этой теории, фотопроцессы в глазу связаны

определенным образом с формой “голов” палочек и колбочек: у колбочек – коническая форма, у палочек – цилиндрическая. Колбочки – это своего рода линзы, которые воспринимают 3 цвета RGB – красный, зеленый, синий. Палочки воспринимают более насыщенные синий и ультрафиолетовый цвета, причем палочки и колбочки имеют наноразмеры. Ретиномоторная реакция объясняет возможность движения в пределах сетчатки. Палочки обладают более высокой светочувствительностью, поэтому в дневное время от светового потока их защищают пигментные гранулы. С наступлением темноты палочки начинают двигаться в зону попадания света, а колбочки в это время опускаются в зону ниже палочек, куда не проходят более сильные синие и ультрафиолетовые лучи, и защищаются (экранируются) от них пигментными гранулами.

Т.Б. Фельдман, М.А. Островский [8] предполагают, что каждая палочка и колбочка фоторецепторного слоя поглощают только 1 квант света. Чтобы распознать еле заметную вспышку света, одного кванта недостаточно. Требуется около 10–20 квантов, тогда сигналы от 10–20 палочек и колбочек суммируются и передаются в мозг в зрительные центры. Работу зрительного аппарата можно объяснить с помощью квантово-волновой теории света. Она предполагает поступление света определенными порциями, квантами, но непрерывно. Для понимания клеточных процессов, происходящих в макуле, воспользуемся гистологической картиной аппарата оптической когерентной томографии (ОКТ), где гистологическая картина сетчатки показана *in vivo* (рисунок 1).

Клеточная теория предполагает, что у элементов макулярной зоны имеются своего рода единая наружная пограничная мембрана – ELM (наружная лимитирующая мембрана) (см. рисунок 1) и наружный плексиформный (сетчатый) слой OPL. Две трети плексиформного слоя состоят из волокон фоторецепторов, так как там имеется огромное количество палочек и колбочек и только 1/3 часть – из дендритов биполярных клеток. Также имеется наружный ядерный слой, содержащий ядра фоторецепторов и их внутренние сегменты [4]. ELM отгораживает наружный ядерный слой от субретинального пространства. Две трети плексиформного слоя (OPL, IPL) состоят из волокон фоторецепторов и только 1/3 принадлежит дендритам биполярных клеток. Тогда элементы макулярной зоны можно представить как единую клетку, так как в местах плотных соединений ПЭ проходят пучки внутриклеточных фибрилл, связанных со скелетом клеток ПЭС, образуя единый пласт внутриклеточных фибриллярных структур [4].

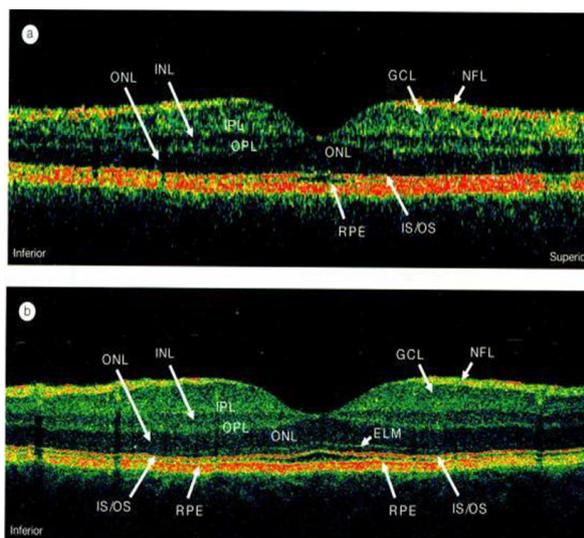


Рисунок 1 – Гистологическая картина слоев сетчатки *in vivo*

Существуют также биофизика цветного зрения и теория Дж. Хата [9], называющая палочки и колбочки наноантеннами, т. е. это взаимодействующие со светом плазматические мембраны. Через наноантенны проходят три основных диапазона света: так воспринимает свет компьютер в диапазоне RGB (красный, зеленый, синий). Вводится определение, что зрение, в том числе цветное, – это вид зрительного ощущения (теплого восприятия), которое возникает в результате целого каскада процессов взаимодействия света с внешними долями мембран фоторецепторов глаза.

Плотная упаковка колбочек предполагает, что они окружены общей плазматической мембраной, в которой равномерно распределены ионные каналы (для H^+). Йодопсин и родопсин, расположенные в мембранах-дисках клеток, под действием света изменяют свою проницаемость для H^+ и формируют заряд [10]. При поглощении квантов света, суммируясь, эти заряды приводят к появлению потенциала между наружным и внутренним фоторецепторным слоями. Передача световой энергии в кору головного мозга осуществляется за счет формирования во внутреннем фоторецепторном слое трансмембранного градиента между наружным II и внутренним сегментом I (по Ленинджеру, 1985). Потенциал (градиент) обеспечивает движение электронов (появляется ток) в кору головного мозга [10]. Наноразмеры палочек и колбочек свидетельствуют о взаимодействии света в дневное время не с отдельной палочкой и колбочкой, а с почти всеми колбочками, расположенными

в протяженном фоторецепторном слое [9]. Их “головы” обращены к мембране Бруха, а липидная часть соединена со слоем OPL (наружный сетчатый слой) и через ELM (наружная лимитирующая мембрана) соединена с S / OS – наружным и внутренним фоторецепторным слоем (см. рисунок 1).

Анализ показал, что нельзя разрывать понятие ПЭС и фоторецепторный слой. ПЭС в качестве внешней оболочки связан с “головами” палочек и колбочек, Хат назвал их наноантеннами. Фотореакция сначала возникает в “головах” и ПЭС, затем через синаптические окончания передается дальше в нервные окончания, которые также находятся в палочках и колбочках. Вследствие этого для макулярной зоны травматичным являются:

- свет в ультрафиолетовой и фиолетово-синей областях спектра. Для этого необходимы и достаточны три фактора: окрашенные вещества, поглощающие свет (фотосенсибилизаторы); субстраты окисления и кислорода;
- скорость фотоизомеризации уменьшится, возникнет опасность для мембраны Бруха, так как ПЭС сетчатки очень плотно прилежит к мембране Бруха или базальной пластинке собственно сосудистой оболочки. ПЭС реагирует на 1 квант световой энергии, а остальная ферментная система палочек и колбочек может усилить 1 квант света в 1 млн раз;
- происходит образование и накопление в клетках “пигмента старости” – липофусциновых гранул фагосом – обломков верхушек наружных сегментов палочек и колбочек (при действии видимого света фагосомы способны образовывать высокотоксичные свободные радикалы – активные формы кислорода);
- в синаптическом терминале палочек и колбочек происходит выброс глутамата на клетки второго порядка (биполяры), которые чувствительны к глутаматному сигналу. Они необходимы для ускорения движения электронов до коры головного мозга;
- происходит зашлакованность субретинального пространства слущенными липидными дисками фоторецепторов. 99,9 % фоторецепторов сбрасывают диски в субретинальное пространство вдали от макулы, а уходят через центральную зону, зашлаковывая наиболее интенсивно пигментный эпителий, стекловидную мембрану и хориокапилляры (ГОб) [4]. Это может привести к токсическому апоптозу не восстанавливающихся клеток ПЭС, его метаплазии в фибробластоподобные клетки. К ним также относятся продукты перекисного окисления липидов и распада меланиновых гранул;

- опасным для хориокапиллярного слоя является то, что внутренней стенкой хориокапилляра является кутикулярный слой стекловидной пластинки (мембрана Бруха) и соприкасается с плазмой крови [4]. Ткани хориоидеи имеют высокое коллоидно-осмотическое давление (онкотическое). Это давление в основном поддерживают белки плазмы крови. При вытекании из финестр хориоидеи крови это давление падает и в венозной части начинается обратный ток крови (поворотный механизм) [11]. При недостаточном кровонаполнении хориоидеи, очевидно, уменьшается онкотическое давление в хориокапиллярах, что может вызвать кровотечение и дополнительное сплющивание капилляров не только за счет уменьшения онкотического давления, но и за счет утолщения мембраны Бруха;
- более 80 % липидов фоторецепторной мембраны составляют липиды с полиненасыщенными жирнокислотными остатками (около 70 % из них составляют фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин). Содержание холестерина в мембране очень низкое (около 2 %). Этим обусловлена низкая вязкость (1–2 пуаза) мембраны. Опасным для макулярной зоны является увеличение содержания холестерина (ХЛ) и уменьшение содержания фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, так как фоторецепторная мембрана дисков должна обладать низкой вязкостью [4];
- отличительной чертой всей капиллярной сети является отсутствие реперфузии после спазмов, которые возникают на фоне острых и хронических стрессов. Кровоток восстанавливается только в артериолярных анастомозирующих сосудах, в хориокапиллярах их нет, они представлены в виде островков. Существуют способы защиты элементов ГОб, имеющиеся в макулярной зоне глаза:
- постоянное обновление фоторецепторных мембран и всего наружного сегмента зрительной клетки (палочки, колбочки). Отработанные фагосомы обычно выводятся жидкостью через субретинальное пространство;
- антиоксидантная защита. Она включает витамины Е (-токоферол) и С (аскорбиновую кислоту), таурин, набор антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, пероксидаза, каталаза). Эффект усиливают экранирующие пигменты глаза – меланосомы;
- защита зрительного пигмента осуществляется и опсинами [8].

- оптическая система защиты состоит из последовательности светофильтров – роговицы, хрусталика, экранирующих пигментов (меланосом и желтого макулярного пигмента). Все вместе они отсекают от сетчатки и пигментного эпителия опасное для них коротковолновое излучение – ультрафиолетовое и частично синее;
- наличие большого количества азотистых соединений в макулярной зоне определило наличие на хориоидальном сплетении ГГТ (ГГТ, γ -глутамилтранспептидазы). ГГТ относится к γ -глутамилтрансферазе. Наличие ГГТ на хориоидальном сплетении дает основание предположить, что ГГТ как фермент принимает участие в транспорте аминокислот [12]. Аминогруппы обычно катализируются трансамиразами. Реакции трансамирования подразумевают перенос аминокислот (NH_2) без промежуточного образования аммиака. Это обеспечивается коферментом – пиридоксальфосфатом (производное пиридоксина или витамина B_6) [11]. Он является простетической группой трансамираз, которые обладают способностью формировать четырехуглеродный оксалоацетат (элемент цикла Кребса). Кроме этого, ГГТ – это фермент синтеза оксида азота (NO_2S) – предшественник NO – мощного вазодилатора [12]. Оксид азота NO , освобождаяемый эндотелием, важный вазодилатор. Вазодилаторы регулируют просвет сосуда и тонус хориоидеи. Недостаток ГГТ может быть эссенциальным фактором роста опухолевых и патологических клеток, в данном случае друз [11, 12] и, возможно, неангиогенеза при ВМД.

В мембранах ПЭС присутствуют каротиноиды – лютеин и зеаксантин, играющие главенствующую роль в защите сетчатки от активизации процессов СРО и развития ВМД [10]. Каротиноиды поступают только с пищей, следовательно, их содержание напрямую зависит от питания [5].

Известно, что нарушения хориоидального кровообращения при патологических состояниях, отражаются на состоянии макулы [1]. Наихудшие из них – это патологические процессы, приводящие к тромбозу и облитерации в вортикозных венах (*vv.vorticosae*), т. е. в наружных, прилегающих к склере, отделах среднего слоя сосудов, которые выводят из строя большое количество капиллярных долек и сопровождаются некротическими и апоптотическими изменениями ПЭС. Со временем вся мембрана Бруха замещается балластным веществом, что приводит к увеличению ее про-

ницаемости для плазмы, происходит образование сливных друз в макуле из-за нарушения дренажной функции ПЭС и преобразованию его в пигментные макрофаги [1].

Вначале гиалинизация происходит в стенке хориокапилляра, являющегося одним из элементов ГОБ. Изменение в хориокапиллярах макулярной зоны приводит к нарушению метаболизма в мембране Бруха и в ПЭС, что способствует развитию друз и разрежению пигмента. Анализ кровоснабжения глаза показал наличие взаимосвязи между гипоксией и патологическими процессами в ПЭС:

- накопление липофусцина ведет к нарушению трансмембранного тока ионов, препятствует синтезу ферментов, микрофибрилл и разрушает ДНК клетки. Развивается апоптоз, или клеточная смерть ПЭС, происходит разрушение ПЭС, отложение аморфного материала на мембране Бруха, которое ведет к утолщению мембраны (продукты разложения “головок” палочек и колбочек). Происходит формирование друз в стекловидной пластинке хориоидеи, которое усиливается на фоне нарушения микроциркуляции в хориокапиллярном слое [1].
- так как “диски” колбочек не отделяются от плазматической мембраны (мембраны Бруха) и представляют собой многочисленные складки цитоплазматической мембраны по всей длине наружного сегмента, наличие гипоксии означает недостаток питания для ПЭС;
- разрушение ПЭС приводит к опасности дополнительного поглощения света колбочками в ультрафиолетовой и фиолетово-синей областях спектра. Свет этих длин волн способен запустить деструктивные фотохимические реакции свободно-радикального окисления (ПОЛ);
- недостаточное питание внешней части сетчатки макулярной зоны, приводит к нарушению оттока жидкости из субретинального пространства. Нарушение работы по оттоку жидкости от данных клеток может привести к утолщению ПЭС, где начинается патологический процесс по разрыхлению структуры клетки (усиление ПОЛ);
- так как внутренней стенкой капилляра является кутикулярный слой стекловидной пластинки (мембрана Бруха), возникновение гипоксии и нарушение оттока может привести к увеличению в дисках ХЛ и уменьшению фосфолипидов, что приводит к невозможности восстановления ПЭС, а поскольку метаболические процессы продолжаются, формируются друзы;

- известно, что хориокапиллярные слои связаны с ПЭС в виде отдельных островков, расположенных по отдельности и далеко друг от друга. В этих хориокапиллярных островках межкапиллярные промежутки очень узкие [2]. Это означает, что патологические изменения в хориокапиллярах могут произойти не одновременно, а локально, что приводит к локальному разрушению ПЭС;
- процесс дыхания и гликолиза в клетках макулярной зоны, если рассматривать его на клеточном уровне, обеспечивается циклом Кребса. Метаболические процессы цикла Кребса обеспечивают ферменты, катионы и анионы, которые сами являются металлами или металлы находятся в ферментах, т. е. метаболические процессы в макуле зависят от концентрации микроэлементов и состояния липидного спектра.

Выводы

1. Макулярная область составляет единый многофункциональный комплекс тесно связанных клеток и патологические процессы, начавшиеся в глазу и в организме, постепенно приводят к разрушению ГОБ макулярной зоны, но патологические процессы при ВМД начинаются локально.
2. При ВМД развивается патологический круг взаимозависимых причин, которые в процессе лечения должны быть до некоторой степени снижены и предотвращены.
3. Нарушение ГОБ макулярной зоны развивается из множества причин, основными из которых являются развитие гипоксии, нарушение оттока жидкости из макулярной зоны, наличие взаимосвязанных в структурном отношении элементов макулы (ПЭС и сосуды хориоидеи), нарушение ретиномоторной функции и накоп-

ление фагосом усиливает поглощение ультрафиолетового облучения.

Литература

1. *Зиангирова Г.Г.* Нарушения хориоидального кровообращения при патологических изменениях бессосудистых слоев сетчатки / Г.Г. Зиангирова, О.В. Антонов // Вестник офтальм. 2008. № 5. С. 40–44.
2. *Морозов В.И.* Фармакотерапия глазных болезней / В.И. Морозов, А.А. Яковлев. М.: Медицина, 2004. С. 283.
3. *Шлейден Маттиас, Шванн Теодор.* Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений. 1839.
4. *Зиангирова Г.Г., Антонова О.В.* НИИ ГБ РАМН, г. Москва, Россия. 1. Пигментный эпителий сетчатки с мембраной Бруха. 2. Слой фоторецепторов палочек и колбочек. URL: <http://www.doktor-glaz.com/.../retina/218-retina.html>
5. *Миронова Э.М.* Роль пигментного эпителия и взаимодействующих с ним структур в патогенезе глазных заболеваний: дис. ... д-ра биол. наук / Э.М. Миронова. М., 1990.
6. Журнал “ПостНаука”. Статьи, интервью, видеоматериалы и обзоры книг о современной науке. URL: <http://www.postnauka.ru>.
7. *Даниличев В.Ф.* Современная офтальмология / В.Ф. Даниличев. СПб., 2000.
8. *Фельдман Т.Б.* Фотобиология и фотохимия первичных процессов зрения / Т.Б. Фельдман, М.А. Островский. Дубна, 2009.
9. *Хат Дж.* Цветное зрение / Дж. Хат. 2012. Автор: i*@mail.ru
10. *Ленинджер А.* Основы биохимии / А. Ленинджер. М.: Мир. Т. 1, 2. 1985.
11. *Березов Т.Т.* Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. М., 1990.
12. *Ткачук В.А.* Клиническая биохимия / В.А. Ткачук. М., 2006.