

СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИЕЙ СЕТЧАТКИ (ВМД)

Ч.Т. Сайдахметова – канд. мед. наук, доцент,

Ж.А. Махмудова – канд. мед. наук, доцент

КГМА им. И.К. Ахунбаева

Произведено исследование крови больных с диагнозом ВМД и контрольной группы пациентов на содержание микроэлементов с последующим анализом результатов исследования и влияния их на метаболические процессы в клетках гематофтальмического барьера органа зрения.

Ключевые слова: микроэлементы; возрастная макулодистрофия; мембраны; ферменты.

Возрастную макулодистрофию сетчатки (ВМД) рассматривают как мультифакториальное заболевание [1], характеризующееся хроническим дистрофическим процессом, первично поражающим хориокапилляры, мембрану Бруха, пигментный эпителий сетчатки (показательным является первичное поражение пигментного эпителия) при ВМД и фоторецепторов (колбочки) в заднем отделе глазного яблока [1], что представляет собой в сущности поражение так называемого гематофтальмического барьера (ГОБ). Последний, как известно [2], состоит из клеток эндотелия капилляров, мембраны Бруха, пигментного эпителия и фоторецепторных клеток. Поскольку клетка – это жидкая субстанция, в которой во взвешенном состоянии находятся

продукты гидролиза, то элементы, необходимые для синтеза и катализа – различные субстраты, мицеллы [3]. Элементы клетки, вырабатывающие энергию для прохождения реакций синтеза, то есть восстановление мембран клеток и самих митохондрий также находятся в клетке. Перемещение взвешенных элементов происходит только при возникновении определенной разности потенциалов. Следовательно, энергия, формируемая клеткой, используется и для реакций синтеза, и для транспортировки. На всем своем протяжении гематофтальмический барьер не является единой структурой, в одинаковой степени пропускающей из крови в ткани глаза питательные вещества, а также лекарственные средства. Межклеточная жидкость гематофталь-

мического барьера ограничена в интерстициальных (межклеточных пространствах) между базальными мембранами капилляров и клеточными мембранами [2]. Кровь, протекающая по капиллярам, отделена от окружающих тканей эндотелием. Метаболические процессы связаны с биологическим окислением и синтезом, то есть с процессом внутриклеточного дыхания, находящегося на ультраструктурном уровне и характеризует механизмы капиллярной, клеточной и мембранной проницаемости [4]. 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. В колбочках йодопсин расположен в специализированных замкнутых мембранах, называемых дисками [5]. В предложенной нами функциональной модели глаза (рац. предложение №18/07) видно, что макулярная зона является наиболее затратным участком сетчатки (т.е. метаболизм здесь более усилен), так как на нее воздействуют сфокусированные лучи света, идущие от главных оптических меридианов гла-

за, а периферия сетчатки получает рассеянные, дифракционные лучи [6].

Фоторецепторные клетки имеют такой же состав, как и клетки других тканей организма (рис. 1), но фоторецепторные клетки используют также энергию световой волны, кроме энергии, доставляемой капиллярами хориоидеи. Основу фоторецепторных мембран светочувствительных клеток составляют фосфолипиды: фосфатидилхолин (40%), фосфатидилэтаноламин (38%) и фосфатидилсерин (13%), очень низкое содержание холестерина и значительные количества (80% от общего содержания липидов) ненасыщенных жирных кислот (НЖК), что делает фоторецепторную мембрану чрезвычайно жидкой [5].

В процессе синтеза фосфоглицеролов к их молекулам присоединяются “голова”. Процессы происходят в эндоплазматической сети. В ходе синтеза фосфатидилэтанолamina фосфоэтанолaminная голова присоединяется к хвосту молекулы. Реакция происходит с ферментами, прочно связанными с эндоплазматическим ретикуломом: CDP-этанолamin, CoA – эфир жирной кислоты и CDP-холин в присутствии Mg^{2+} . Холиновая голова молекулы фосфатидихолина образуется из этаноламина. Ферментом является активированная форма метионина, содержащая

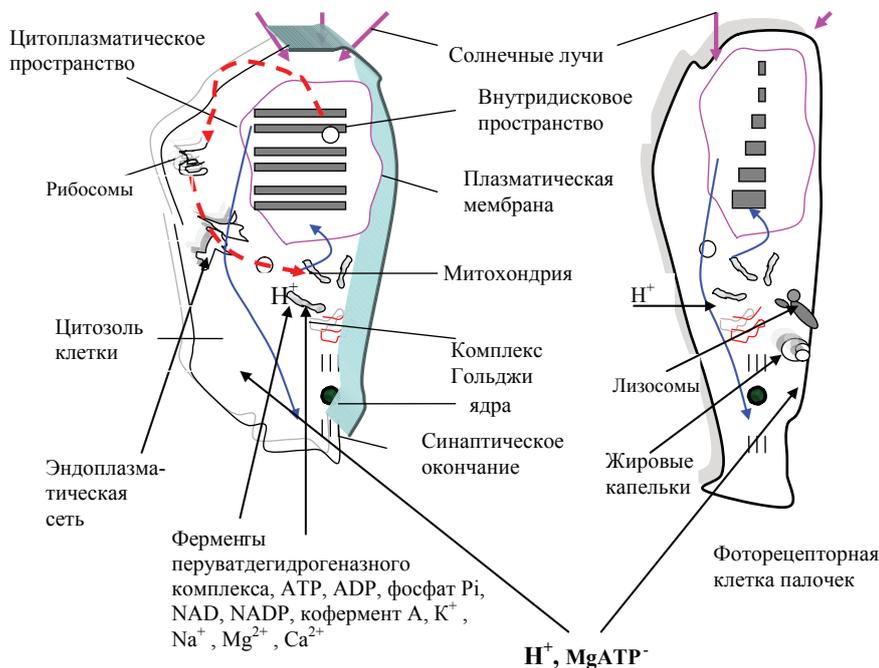


Рис. 1. Фоторецепторные клетки. Сплошные черные стрелки – движение полярных липидов.

метильную группу CH_3 , обладающую повышенной реакционной способностью и названную S-аденозилметионин (содержит S). Полярные липиды встраиваются в клеточные мембраны в строго определенных соотношениях [5].

В норме перекисное окисление липидов (ПОЛ) поддерживается на физиологическом уровне благодаря системе антиоксидантной защиты (АОЗ). Основное значение АОЗ заключается в торможении повышенного образования активных форм кислорода, а основной фермент супероксидсмутаза осуществляет превращение продукта свободно-радикального окисления (СРО)-супероксиданиона в перекись водорода. Действие других антиоксидантов направлено на нейтрализацию свободных липидных радикалов в клетке. Почти все гликолитические ферменты нуждаются для проявления активности в ионах Mg^{2+} [5].

В механизме возникновения патологии в глазу значительную роль отводят процессам ПОЛ (перекисного окисления липидов), которые в основном связаны с процессом окисления, то есть с процессом дыхания и гликолиза через комплексы MgATP^{2-} и MgADP^- , так как происходит окисление ненасыщенных жирных кислот, вхо-

дящих в состав фосфолипидов биологических мембран [2]. Сетчатка характеризуется самой высокой активностью дыхания по сравнению с другими тканями организма [6].

В ядре содержатся ферменты, участвующие в процессе репликации ДНК и другие, оно также является жировым депо. Ионы Zn^{2+} входят в состав ДНК и РНК –полимераз, а также находятся в молекулах карбоангидразы. Флавопротеины входят в состав оксидоредуктаз [5]. Некоторые из них содержат ионы металлов (табл. 1). Металлы являются коферментами в реакциях. К коферментам относятся металлы (кобальт, медь, железо, Mg^{2+} , Mn^{2+} или Zn^{2+}) [3].

Mg^{2+} , Mn^{2+} необходимы для уменьшения большого отрицательного заряда молекулы АТФ при реакции фосфорилирования, катализируемого киназой. Примером такой реакции может служить фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата. Коферменты связываются с каталитическим центром фермента и способствуют связыванию субстрата или процессу катализа [9].

Коферменты (флавинадениндинуклеотид- FAD и др.) могут быть акцепторами протонов или электронов. В процессе реакции дегидриро-

Таблица 1

Металлозависимые ферменты крови (металлопротеины) и ферменты, используемые в процессе дыхания в рецепторных клетках глаза

Фермент	Металл	Фермент	Металл
Алькогольдегидрогеназа Карбоангидраза Карбоксипептидаза Лактатдегидрогеназа	Zn^{2+}	Аргиназа Фосфотрансферазы Холинэстераза Фосфоглюкомуназа	Mn^{2+}
Фосфогидралазы Фосфотрансферазы Перуваткарбоксилаза Фосфатазы Фосфоглюкокиназа	Mg	Тирозиназа Цитохромоксидаза Аскорбатоксидаза Фенолоксидаза	Cu^+ , Cu^{2+}
Цитохромы Пероксидаза Каталаза Ферредоксин-НАДФ- оксидоредуктаза Триптофаноксидаза Гомогентизиказа	Fe^{2+} , Fe^{3+}	Фосфопируваткиназа АТ-фазы	K^+ , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}
Некоторые пептидазы	Co	Ксантинооксидаза Нитрогеназа Нитратредуктаза Альдегидоксидаза	Mo
		Амилаза Липаза-	Ca

вания FAD восстанавливается до FADH₂. В другой реакции он вновь окисляется до FAD и может опять служить коферментом. Поэтому FAD является не только коферментом, но и субстратом. Кофермент изменяется в процессе реакции и его называют вторичным субстратом данного фермента. Металлы (например Zn²⁺) могут выполнять роль кофакторов, связывая субстрат или облегчают катализ. Белки, содержащие ковалентно-связанные ионы металлов, являются металлопротеидами и участвуют активно в метаболических процессах тканей [9].

Цель: определение соотношения содержания металлов в крови больных диагнозом ВМД по сравнению с контрольной группой.

Материал и методы исследования. Под наблюдением было 2 группы пациентов: 1 группа больных с диагнозом ВМД – 24 пациента, в возрасте от 50 до 84 лет, из них от 50 до 60 – 10, от 61 до 70 – 4, от 71 до 80 – 8, от 81 до 90 – 2; 2 группа – 18 пациентов, относительно здоровых лиц, без выраженных соматических изменений. В возрастной группе от 50 до 60 лет – 5, от 61 до 70 – 3, от 71 до 80 – 7, от 81 до 90 – 3.

Определение микроэлементов в золе крови проводили по методике “Определение атомного состава проб атомно-эмиссионным приближенно-количественным методом испарения пробы из канала угольного электрода” ОМГ6-01, утвержденной НИСМ (Научно-исследовательским институтом стандартизации и метрологии). Пробы зола крови (5мл) исследуемых пациентов набивали в угольный электрод в количестве 40 г, сжигали в дуге постоянного тока. На дифракционном спектрографе ДФС-8 с дифракционной решеткой 600 штр./мм фотографировали спектры проб. Концентрации проб определяли по аналитическим линиям указанных элементов методом сравнения со спектрами образцов сравнения, появления и усиления аналитических линий в спектре пробы. Результаты спектрального анализа, полученные из проб крови в

весовых процентах, приведены в спектрограмме № 2703 (табл. 2).

В исследованиях крови больных с диагнозом ВМД на микроэлементы выявлено как отсутствие необходимых микроэлементов, так и увеличение некоторых из них. Было проведено исследование на 27 металлах. Для анализа взяты следующие микроэлементы, участвующие почти во всех химических реакциях в организме (табл. 2).

По данным табл. 2 построена диаграмма (рис. 2). Из табл. 2 следует, что при ВМД различие в количестве меди, магния незначительно – на 0,01%, лития (Li) до 0,0001%, содержание натрия и никеля (Ni) увеличено почти в два раза, фосфора (P) уменьшилось почти в два раза, железа с 4,5 до 3,127%, цинка (Zn) увеличилось на 0,0002%, меди (Cu) – с 0,0025 до 0,0118%, содержание остальных металлов недостаточно, концентрация молибдена (Mo) уменьшилась на 0,0001%, кальция – с 0,55 до 0,2981%.

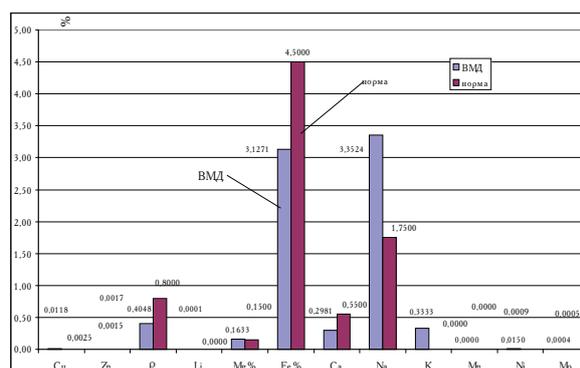


Рис. 2. Спектрограмма проб крови

Обсуждение

Как видно из процентного соотношения металлов, ощутимые различия отмечаются в основном по трем микроэлементам: фосфору, железу и натрию. Соотношение в содержании

Таблица 2

Результаты спектрального анализа, %

	Cu	Zn	P	Li	Mg	Fe	Ca	Na	K
ВМД	0,0118	0,0017	0,4048	0,0001	0,1633	3,1271	0,2981	3,3524	0,3333
норма	0,0025	0,0015	0,8000	0,0000	0,1500	4,5000	0,5500	1,7500	0,0000
	Ni	Mo	Mn						
ВМД	0,0150	0,0004	0,0000						
норма	0,0009	0,0005	0,0000						

магния и меди в сравниваемых группах было одинаковым. Магний и медь, являясь катализаторами процесса окисления и синтеза жирных кислот, играют большое значение в метаболизме клетки, если их становится больше – это означает, что начинается неуправляемый процесс нарушения ПОЛ, так как изолированный белковый компонент, лишенный небелковой части (кофермента), оказывается лишенным ферментативной активности, пока извне не будет добавлен недостающий кофактор. Известно, что в клетках имеется механизм сохранения энергии, выделенной в реакциях гидролиза. Она сохраняется благодаря синтезу АТФ (аденозинтрифосфат) из АДФ (аденозиндифосфат) и P_i (неорганический фосфат). Металлы присутствуют во всех клетках и представляют систему, служащую для переноса энергии. Концевая фосфатная группа АТФ отщепляется в виде P_i и ADP, то есть ADP – это “разряженная” форма системы переноса энергии, ADP затем вновь заряжается и переходит в АТФ. Причем эта реакция не проходит без определенного катализатора, определяемого соотношением [5]. Во внутренней митохондриальной мембране имеются специальные транспортные системы, которые переносят из цитозоля в митохондрии пируват и другое клеточное топливо, а также обеспечивают поступление ADP и фосфата в митохондрии для формирования АТФ и выхода АТФ в цитозоль. Кроме того, осуществляют перенос K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . Матрикс митохондрий (внешняя часть митохондрий) содержит, кроме пируватдегидрогеназной системы, АТФ, ADP, фосфат P_i , NAD, NADP, кофермент А, K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} и т.п. Все ферменты могут перемещаться по цитозолю клетки. Перемещение по сформированному каналу означает перемещение энергии в виде комплекса $MgATP^2$. Ионы Mg^{2+} соединяются с субстратом, образуя соли магния – комплекс $MgATP^2$, на который действует фермент (рис. 1). В реакциях гидролиза и фосфорилирования образуются активные формы кислорода, они являются промежуточными элементами реакций, при нарушении процесса ПОЛ они могут активироваться. Как видно из табл. 2, соотношение марганца в обеих группах было одинаковым в процентном отношении. Калия (К) значительно выше у больных с ВМД, что, вероятно, в организме влияет на соотношение, а это затрудняет обменные процессы в макулярной зоне, требующей значительной энергии для своего нормального функционирования [4].

Цепи гидролиза и окислительного фосфорилирования (тканевого дыхания) – это цитохромы, содержащие железопорфириновую кольцевую систему (металлопротеин). Они находятся в митохондриях и активизируются ферментами перуватдегидрогеназного комплекса, процесс окисления жирных кислот также связан с митохондриями. Вся цитохромная система клеток, каталаза и пероксидаза, находящихся в митохондриях, входит в группу гемопротеинов, то есть флавопротеинов, к ним также относятся и гемопротеиды, содержащие в качестве простетической группы железо. Уменьшение железа означает недостаток железа в дегидрогеназном комплексе [5]. У больных с диагнозом ВМД отмечается снижение процентного содержания ионов железа, что также способствует затруднению метаболических процессов в макулярной зоне. Увеличение процентного содержания натрия в крови больных означает снижение возможностей мембранных процессов клеток, что отражается значительно на макулярной зоне сетчатки организма, последняя является наиболее уязвимым местом сетчатки вследствие особенностей ее кровоснабжения. Снижение процентного содержания фосфора также свидетельствует о снижении метаболических процессов в тканях, так как фосфор является основным коферментом в реакциях фосфорилирования. В отличие от литературных данных [1], разница в содержании цинка в крови больных с диагнозом ВМД и контрольной группы была незначительной.

На основании отмеченного выше дистрофические изменения у больных с диагнозом ВМД связаны с нарушением обменных процессов в макулярной зоне вследствие изменения процентного содержания микроэлементов в сторону увеличения или уменьшения, т.е. развития дисбаланса микроэлементов в клетках гематофтальмического барьера.

Литература

1. Журавлев Л.В., Бойко Э.В. Опыт применения “лютеин форте” в лечении “сухой формы возрастной макулярной дегенерации” // Клиническая офтальмология. – 2007. – Т. 8. – №2. – С. 72.
2. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. – М.: Медицина, 2004. – С. 49.
3. Березов Т.Т., Коровкин В.В. Биологическая химия. – М.: Наука, 1995. – С. 495.
4. Ткачук В.А. Клиническая биохимия. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. – С. 68, 73, 91.

Т.А. Кенжебаева. Эпидемиология и возрастно-половая...

5. *Ленинджер А.* Основы биохимии. – М., 1985. – Т. 2. – С. 444.
6. *Сергиенко Н.М.* Клиническая рефракция. – Киев: Здоровья. – 1975. – С. 18.
7. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – С. 252.
8. *Миронова Э.М.* Роль пигментного эпителия и взаимодействующих с ним структур в патогенезе глазных заболеваний: Автореф. дис... докт. биол. наук. – М., 1990. – С. 68.
9. *Гринстейн Б., Гринстейн А.* Наглядная биохимия. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 73.