

УДК 616.635+617.735.002.156

**ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ,
ПРИВОДЯЩИХ К ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ СЕТЧАТКИ**

Ч.Т. Сайдахметова

Исследуется патологический круг взаимозависимых причин, начиная с разрушения элементов гематоофтальмического барьера глаз, приводящих к нарушению метаболических процессов, совокупное действие которых приводит к развитию возрастной макулодистрофии сетчатки.

Ключевые слова: метаболический процесс; патологический процесс; палочки; колбочки; цикл Кребса.

**REASONS OF PATHOLOGICAL PROCESSES DEVELOPMENT LEADING
TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)**

Ch. T. Sajdahmetova

The article deals with the pathological circle of the interdependent reasons, since elements destruction of blood-aqueous barrier (GAB), leading to disturbance of metabolic processes, the cumulative action of which develop age-related macular degeneration.

Key words: metabolic process; pathological process; rods; cones; cycle of Krebs.

Причины развития ВМД сложны и до сегодняшнего дня остаются до конца непонятными [1, 2]. Главной причиной развития ВМД принято считать генетические дефекты, которые реализуются в виде дегенерации гематоофтальмического барьера глаза (ГОб) [3, 4]. Имеются в основном 4 теории, объясняющие причины развития дистрофических процессов, происходящих в макулярной области при ВМД: трансформационная (образование друз в результате трансформации клеток ПЭС), депозитная (секреторная, или первичное старение), которая предполагает образование друз в результате секреции и отложения аномальных клеток ПЭС, третья хориоваскулярная – предполагает, что друзы образуются вследствие гиалиновой дегенерации хориокапилляров или морфологических изменений в тканях в результате хориокапиллярных кровоизлияний. Четвертая причина – повреждение ГОб продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5–7].

Известно, что нейронная, или липидная часть палочек и колбочек представляет собой смесь различного рода полярных и амфипатических липидов (ацилглицеролы и сфинголипиды). В мембранах присутствуют в основном фосфоглицериды, сфинголипиды в меньших количествах. В то же время, одним из основных офтальмологических

признаков наличия ВМД являются друзы, представляющие собой желтовато-белые отложения, локализующиеся в мембране Бруха и пигментном эпителии сетчатки. Они состоят из отдельных депозитов, вещество которых находится между базальной мембраной ПЭС и внутренним коллагеновым слоем мембраны Бруха. Гистологические исследования друз показали, что депозиты состоят из мукополисахаридного сиаломуцина и липидного цереброзида (Y. Donall, M. Gass. 1997). С точки зрения строения, полисахариды (сиаломуцины), т. е. друзы относятся к гетерополисахаридам, для которых характерно наличие двух или более типов многомерных звеньев и цереброзида. Цереброзиды, ганглиозиды и сфингомиелины образуют подгруппу сфинголипидов. Все сфинголипиды не содержат глицерин. Цереброзиды не содержат фосфорной кислоты и холина [8]. Цереброзиды не относятся к полярным липидам. Строение ганглиозидов характеризуется наличием одинаковых с цереброзидами составных частей.

Цель исследования – определить причины, приводящие к образованию совокупности патологических процессов, разрушающих морфологию макулы и ведущие к ВМД.

Известно, что при ВМД может произойти изменение как внутреннего, так и внешнего кровотока,

вследствие изменения кровонаполнения сонной артерии. Анализ показал, что при гипоксии опасным для макулярной зоны является следующее:

- кутикулярный слой стекловидной пластинки (мембрана Бруха) является стенкой капилляров хориоидеи [9], тогда патологические процессы в хориоидее могут влиять на состояние мембраны Бруха, и наоборот, состояние мембраны Бруха – на хориокапиллярный слой;
- липиды, около 70 % из которых составляют фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин, составляют более 80 % фоторецепторной мембраны. Содержание холестерина в мембране очень низкое, что обуславливает низкую вязкость мембраны [9]. Если содержание фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина (т. е. триглицеридов (TG)) уменьшится относительно ХЛ и ЛПНП, то вязкость мембран увеличится;
- отсутствие реперфузии после спазмов капиллярной сетихориоидеи может привести к появлению ишемических зон, которые наиболее опасны в макулярной зоне, лишенной артериол и венул ЦАС. Спазмы возникают на фоне острых и хронических стрессов, к которым можно отнести сильный ветер, холод или сильное воздействие УФ, а также наличие психоэмоциональных факторов;
- совместное действие таких факторов как образование фагосом или пофуциновых гранул, может привести к разогреву клеток, что изменит температурный режим метаболических процессов, так как считается, что колбочки и палочки реагируют на интенсивность и фазу световой волны [10];
- разрушение клеток макулярной зоны и соответственно ДНК под воздействием УФ приводит к нарушению основных микроконтейнеров клетки – липосом, которые способны доставлять разнообразные лекарственные препараты в различные органы и ткани. В липосомы могут быть заключены ферменты, гормоны, витамины, антибиотики и т. д. [8];
- необходимо наличие каратиноидов в пище, так как их недостаток при нарушении дренажной функции ПЭС может привести к формированию липофусцина;
- при нарушении кровоснабжения может снизиться роль γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), находящейся на хориоидее, являющейся мощным вазодилатором, т. е. рецептором, который воспринимая напряжение сдвига крови, вырабатывает дополнительно NO, который является газообразным медиатором межклеточных

взаимодействий клетки макулы, кроме этого он выводит продукты азотистого обмена [11]. При разрушении сосудов хориокапилляров он может начать функционировать как эссенциальный фактор роста опухолевых клеток и активизировать рост гладких мышц [8], а также рецептор начинает вырабатывать вазоконстрикторы (факторы свертывания);

- под действием ультрафиолетового излучения между соседними пиримидиновыми остатками клеток ДНК, разрушаясь, образует ковалентные связи [12], в результате образуется димер (повреждение ДНК). Если не устранить повреждение, он начнет работать по-другому – возможно формирование друз из остатков ганглиозидов и остальных липидов;
- известно, что хориокапиллярные слои связаны с ПЭС в виде отдельных островков, расположенных по отдельности и далеко друг от друга [13]. Это означает, что патологические изменения в хориокапиллярах могут произойти не одновременно, а локально, с последующим распространением на всю клетку. Поэтому на 1-й стадии друзы образуются в виде отдельных островков;
- клеточное понимание структуры макулы говорит о возможности ускоренного охвата патологическим процессом макулы;
- анализ литературных источников показал, что метаболизм мембранных сфинголипидов, к которым относятся сфингомиелин, цереброзиды и ганглиозиды, особенно подвержен нарушениям вследствие нарушения генов, в которых находится разрушаемая под действием УФ ДНК. Эти заболевания относятся к лизосомным и могут привести к слепоте или росту дополнительных тканей [12];
- нейронная часть палочек и колбочек содержит ганглиозиды. Их строение характеризуется наличием одинаковых с цереброзидами составных частей. В структурном отношении ганглиозиды в значительной мере схожи с цереброзидами. Отличие – вместо одного остатка галактозы они содержат сложный олигосахарид.

Образование новых кровеносных сосудов из существующих микрососудов (неогенез) является кризисной точкой в развитии ВМД (Л.Н. Марченко, 2001) [14]. Одним из факторов риска развития влажной формы ВМД является усиленное образование белка – фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor), (VEGF-A) [2, 15]. Его локализация связана преимущественно с сосудистым эндотелием сетчатки и хориоидеи [16].

Известно, что VEGF служит первоначальным матриксом для врастания новых кровеносных сосудов, кроме этого он способствует созреванию стромы [17]. Этот фактор в условиях гипоксии запускает процесс образования новых патологических сосудов под макулой. Из-за неполноценных стенок таких сосудов происходит выход плазмы и форменных элементов крови в прилежащие ткани сетчатки и неизбежной гибели ее фоторецепторов – палочек и колбочек. Белковый экссудат и кровоизлияния усугубляют ситуацию, приводя к формированию грубого рубца в макулярной области сетчатки и необратимому ухудшению зрения. Исходом заболевания является грубое расстройство функций центрального отдела сетчатки (макулы) и резкое снижение центрального зрения [1]. Рост новых сосудов может уменьшить выход крови к сетчатке из хориоидеи путем уменьшения финеэтров, а также увеличить толщину хориоидеи, что может привести к увеличению давления на макулу сетчатки, так как капилляры хориоидеи связаны с ПЭС.

Из этого следует, что патологические процессы при ВМД связаны с изменением метаболических процессов в сторону формирования несвойственных для глаза тел – друз. Сбой их может произойти, как показал анализ литературы, не только при изменении липидного спектра крови, но и при изменении концентрации микроэлементов в ферментах и клетках, что может привести к недостатку или избытку некоторых элементов цикла Кребса.

1. Основные регуляторные механизмы метаболических процессов – это содержание Ацетил-СоА, цитрата, АТР [12] и α -кетоглутарата. α -кетоглутарат, является акцептором в реакциях формирования аминокрупп в виде L-глутаминовой кислоты.
2. Цитрат элемент цикла Кребса формируется в реакциях окисления жирных кислот (ЖК). Первая ее стадия завершается формированием ацетил-СоА, из которого затем формируется цитрат. Расщепление глюкозы ведет к образованию пирувата и только потом цитрата. Недостаток цитрата означает недостаток пирувата и соответственно недостаток витамина В₆.
3. Известно, что концентрация оксалоацетата в митохондриях очень низкая. Недостаток пиридоксальфосфата означает уменьшение оксалоацетата и, соответственно, уменьшение формирования цитрата. Недостаток цитрата также означает недостаток никотиноамидов, входящих в состав дегидрогеназ клетки [18].

Недостаток цитрата, замедляет окисление пирувата до Ацетил-СоА. [19].

4. Анализ показал, что для прохождения механизмов трансмирования необходимо наличие α -кетоглутарата, являющегося элементом цикла Кребса.
 5. Все метаболические процессы в основном происходят с металлами и никотиноамидами в составе дегидрогеназ. По-другому никотиноамиды называются изоцитратдегидрогеназой. Изоцитратдегидрогеназа – это источник NAD^+ ($NADP^+$) \rightarrow $NADH$ ($NADPH$) в присутствии Mg^{2+} . Никотиноамиды подобны АТР: их отличие в том, что они восстанавливаются или окисляются.
 6. Аминосакхара – производные моносахаридов, гидроксильная группа которых (O^{H-}) замещена аминокруппой ($-NH_2$). Аминосакхара входят в состав мукополисахаров и являются углеводными компонентами гликопротеинов и гликолипидов. Это, например, D-глюкозамин и D-галактозамин [8].
- Проведенный статистический анализ показал, что при ВМД происходит следующее:
- В клетке Р (фосфор) обычно находится в составе триацилглицеролов, полярных липидов (фосфолипиды и сфинголипиды) и как Р_i (свободный фосфор). Они (триацилглицеролы) постоянно синтезируются, но не запасаются [12]. При ВМД концентрация фосфора (Р) на 1 стадии – 50 %, на 2 стадии – 55 %, на 3 стадии – 68 % [20], TG от 60÷72 %. Все данные относительно контрольной группы [21].
 - В ходе синтеза триаглицеролов образуется необходимый для реакций синтеза диацилглицерол-3-фосфат (фосфатидная кислота). Затем фосфатидат гидролизуетс с образованием 1,2-диацилглицерола и Р_i. Биосинтез фосфоглицеролов (фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин) для мембранных липидов катализируется Mg^{2+} и синтезируются из образованных 1,2-диацилглицеролов [12], т. е. для синтеза необходимо наличие 1,2-диацилглицеролов. Концентрация Mg 138 % на 1 стадии, 154 % – на 2 стадии и 77 % – на 3 стадии [20].
 - Изменение концентрации Fe при ВМД составляет от 52 % на 1 стадии до 53 % на 3 стадии, Са – от 63 до 26 % на 3 стадии [20]. Содержание ХЛ у больных ВМД находится от 96÷110 %, TG – от 60÷72 %, ЛПВП – от 50÷64 %, ЛПНП – от 82÷99 % относительно нормы [21].

- Концентрация для Mg 138 % и фосфора 50 % делает Mg ингибитором процесса формирования аденозин-дифосфорной кислоты (ADP) в местах увеличения его концентрации, это означает недостаток аденозин-трифосфорной кислоты (АТФ) [12]. Недостаток АТФ означает, что имеется недостаток энергии для прохождения процесса фосфорилирования ЖК, т. е. они не усваиваются клетками в местах их деструкции. Это может привести к недостатку ацетил-СоА в местах деструкции ПЭС.
- Увеличение магния до 154, меди до 96, Fe до 97 % на 2 стадии означает, что увеличилось количество реакций расщепления [12, 20]. Происходит активация ПОЛ.
- Активизация ПОЛ ведет к образованию кислородных радикалов, затем к формированию липид-липидных и липид-белковых “сшивок”, которые могут формироваться из остатков ганглиозидов и сфинголипидов. Это приводит к увеличению свободных нитратов, так как недостаток АТФ при расщеплении аминокислот означает, что α -кетоглутарат может не появиться, тогда L-глутамат может направить аминокислоты на другие пути синтеза, например, на путь синтеза галактозаминов и глюкозаминов. Кроме этого, недостаток таких промежуточных элементов цикла Кребса, как аксалоацетат и цитрат приводит к накоплению пероксидных радикалов и ОН, это означает, что формируются условия для появления друз.
- Увеличение нитратов может усилить роль ГГТ не как вазодилатора, а как эссенциального фактора роста некоторых нормальных и опухолевых клеток в ткани [12].
- У больных ВМД при активации ПОЛ появляются не только гидроперекиси и диенкетоны, но и их дериваты, а именно, лейкотриены и тромбоксаны. При этом разрушение верхней структуры комплекса клеток приводит к разрушению всей задетой патологическим процессом структуры клеток макулы. Эти процессы определяются через значения окислительного индекса – ОУ ($p < 0,01$): он равен отношению ГПЛ к НЛ. У пациентов с ВМД гидроперекись липидов (ГПЛ) была повышена в 5 раз ($p < 0,001$), также повысилось содержание нейтральных липидов (НЛ) с повышением окислительного индекса (ОИ). Параллельно изменению интенсивности ПОЛ произошло изменение содержания антиоксидантной защиты (АОЗ), которые у больных достоверно снизились ($p < 0,001$) [22].

В условиях уменьшения концентрации основных металлов концентрация ЛПНП и ХЛ близка к норме. Так как ЛПНП содержат большую часть циркулирующего холестерина и транспортируют его к периферическим тканям клеток для формирования мембран, это приводит к усилению процесса стероидогенеза, уменьшению диаметра кровеносных сосудов, нарушению кровообращения в сосудах хориоидеи и разрушению капилляров макулярной зоны [23].

Уменьшение кальция приводит к образованию в макуле кальцинированной ткани, похожей на соединительную ткань [4], которая приводит к образованию бугристой структуры. Транссудат через дефекты в мембране Бруха проникает под ПЭС, приводя к его транссудативной отслойке, отслойке нейроэпителия, приводящей к гипоксии ретикулярной ткани. Именно гипоксия в сочетании с дисбалансом пептид-сигнализирующих молекул, локальной воспалительной реакцией рассматривается как пусковой механизм развития неоваскуляризации [4].

Выводы

1. При разрушении ПЭС увеличивается опасность дополнительного поглощения света в ультрафиолетовой и фиолетово-синей областях спектра. При этом может измениться температурный режим метаболических процессов, так как сегодня отмечают, что колбочки и палочки реагируют на интенсивность и фазу световой волны [10], а это означает возможность разогрева клеток.
2. При наличии разогрева клеток может произойти одновременное изменение липидного и микроэлементного спектра. При разрушении клеток митохондрий, ферменты (содержащие металлы) не прекращают своей работы [8]. Разрушение митохондрий означает, что кислород – конечный результат цикла Кребса – начинает накапливаться в цитоплазме клеток и соответственно увеличивается число водородных радикалов, которые не могут вернуться обратно в митохондрии, происходит активизация ПОЛ.
3. Активизация ПОЛ, которая образовалась от недостатка таких промежуточных элементов цикла Кребса, как аксалоацетат и цитрат, приводит к накоплению пероксидных радикалов и ОН, формированию липид-липидных и липид-белковых “сшивок”. Причем “сшивки” формируются из остатков ганглиозидов и сфинголипидов. Даже незначительная активизация ПОЛ приводит к увеличению свободных нитратов, к образованию галактозаминов

и глюкозаминов и означает, что сформировались условия для формирования друз при ВМД.

4. Проведенное исследование показало, что трансформационная, хориоваскулярная, депозитная (секреторная) теории и теория образования ПОЛ полностью объясняют возникновение последовательности всех 3 стадий ВМД. Они имеют общие проявления, заключающиеся в длительном воздействии на ГОБ.

Литература

1. *Алпатов С.А.* Возрастная макулярная дегенерация / С.А. Алпатов, А.Г. Щуко, Е.М. Урнева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. *Brawn D., Michels M., Kaiser P.* Ranimizumab versus Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration two-year results of the ANCHOR study // *Ophthalmology*. 2009. 116.57-65.3.
3. *Хадикова Э.В.* Применение метода двухкомпонентного анализа реофтальмограммы для оценки функционального состояния сосудов глаза / Э.В. Хадикова // *Вестник офтальмологии*. 2002. № 6.
4. *Офтальмология: Национальное руководство* / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 141–147.
5. *Кравчук Е.А.* Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз / Е.А. Кравчук // *Вестник офтальмологии*. 2004. Т. 120. № 5. С. 48–51.
6. *Утельбаева З.Т.* Клинико-метаболические нарушения при возрастной макулярной дегенерации и методы их коррекции: дис. ... д-ра мед. наук / З.Т. Утельбаева. Алматы, 2010.
7. *Fovard C., Ortega N.* *Diabeters Metab.* 1996. Vol. 22. № 4. P. 268–273.
8. *Березов Т.Т.* Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. М., 1990.
9. *Зиангирова Г.Г., Антонова О.В.* 1. Пигментный эпителий сетчатки с мембраной Бруха. 2. Слой фоторецепторов палочек и колбочек. НИИ ГБ РАМН. URL. <http://www.doktor-glaz.com/.../retina/218-retina.html>
10. *Хат Дж.* Цветное зрение / Дж. Хат. 2012. Автор: i*@mail.ru
11. *Ткачук В.А.* Клиническая биохимия / В.А. Ткачук. М., 2006.
12. *Ленинджер А.* Основы биохимии / А. Ленинджер. Т. 1, 2. М.: Мир, 1985.
13. *Морозов В.И.* Фармакотерапия глазных болезней / В.И. Морозов, А.А. Яковлев. М.: Медицина, 2004. С. 283.
14. *Егоров Е.А.* Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и клинической картине возрастной макулярной дегенерации / Е.А. Егоров, А.В. Стрижкова, М.Г. Рабаданова и др. // *Клинич. офтальм.* 2004. Т. 5. № 4.
15. *Rozenfeld P., Brawn D, Heier J.* Ranimizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N ENGI J Med.* 2006.
16. *Куприянов В.В.* Ангиогенез. Образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В.В. Куприянов, В.А. Миронов, Ю.О. Горина. М., 1993.
17. *Folkman J.* *Science.* 1987. Vol. 235 / № 4787. P. 442–447.
18. *Егоров А.Е.* Применение мексидола у больных с оптическими нейропатиями / А.Е. Егоров, Б.В. Обруч, Э.М. Касимов // *Клин. офтальмология*. 2002. Т. 3. № 2. РМЖ.
19. *Лысенко В.С.* Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва: руководство для врачей / В.С. Лысенко; под ред. проф. А.М. Шамшиновой. М.: Медицина, 2001. С. 235.
20. *Сайдахметова Ч.Т.* Влияние концентрации выбранных микроэлементов крови на макулярную зону при возрастной макулодистрофии / Ч.Т. Сайдахметова // *III Рос. общенац. офтальм. форум: сб. науч. тр. ин-та глазных болезней им. Гельмгольца*. Т. 2. М., 2010.
21. *Сайдахметова Ч.Т.* Особенности липидного спектра при возрастной макулодистрофии / Ч.Т. Сайдахметова // *ЦАМЖ*. 2010. Т. 16. № 3.
22. *Сайдахметова Ч.Т.* Антиоксидантная активность мексидола и его влияние на динамику перекисного окисления липидов у больных с возрастной макулодистрофией сетчатки (ВМД) / Ч.Т. Сайдахметова // *Медицинские кадры XXI века*. 2009. №1. С. 55.
23. *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.