

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 617.7-003.821-053.9-06

СТАРЧЕСКИЙ ЛОКАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ермилов В.В., Нестерова А.А., Махонина О.В.

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия,
e-mail: vladimirovich2001@hotmail.com; e-mail: alla.nesterova2013@yandex.ru;
e-mail: alla.nesterova2013@yandex.ru

Целью настоящего исследования стало выявление частоты сочетания ВМД с болезнью Альцгеймера. Эмбриологическая, анатомическая и физиологическая общность головного мозга и глаза, особенности их микроциркуляции создают предпосылки для возникновения в них содружественных процессов, в том числе и патологических, морфологическим субстратом которых является скопление протенинов и нейродегенерация. Гистохимическое селективное исследование заднего отдела глаза и головного мозга при возрастной макулярной дегенерации у больных болезнью Альцгеймера позволило выявить в значительном проценте случаев сочетаемость этих двух заболеваний. Результаты изучения сосудов головного мозга и структурных элементов сетчатки и хориоидеи у больных возрастной макулярной дегенерацией при болезни Альцгеймера позволяют рассматривать эти два заболевания как содружественные нейродегенеративные процессы, в основе которых лежит патологическая агрегация белка β -амилоида. По мнению авторов, тщательное изучение структурных элементов глазного дна у больных возрастной макулярной дегенерацией при болезни Альцгеймера является перспективным для понимания механизмов, лежащих в основе развития нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, форум.

LOCAL SENILE AMYLOIDOSIS IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND ALZHEIMER'S DISEASE

Ermilov V.V., Nesterova A.A., Makhonina O.V.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail:
vladimirovich2001@hotmail.com;
e-mail: alla.nesterova2013@yandex.ru; e-mail: alla.nesterova2013@yandex.ru

The purpose of this research was to identify the frequency combination of AMD with Alzheimer's. Embryological, anatomical and physiological unity of the brain and eyes, their microcirculation create the preconditions for the rise in their friendly processes, including pathological, morphological substrate of which is the accumulation of proteins and neurodegeneration. Histochemical study of the eye and the brain in Alzheimer's patients with age-related macular degeneration revealed a significant percentage of cases of compatibility of these two diseases. The results of the study of the brain vessels and structural elements of the retina and choroid in patients with age-related macular degeneration in Alzheimer's disease can treat these two diseases as friendly neurodegenerative processes, which are based on the pathological aggregation of β -amyloid protein. According to the authors, a careful study of the structural elements of the eye fundus in patients with age-related macular degeneration in Alzheimer's disease is a perspective for understanding the mechanisms underlying the development of neurodegenerative diseases.

Key words: age-related macular degeneration, Alzheimer's disease, amyloidosis, forum.

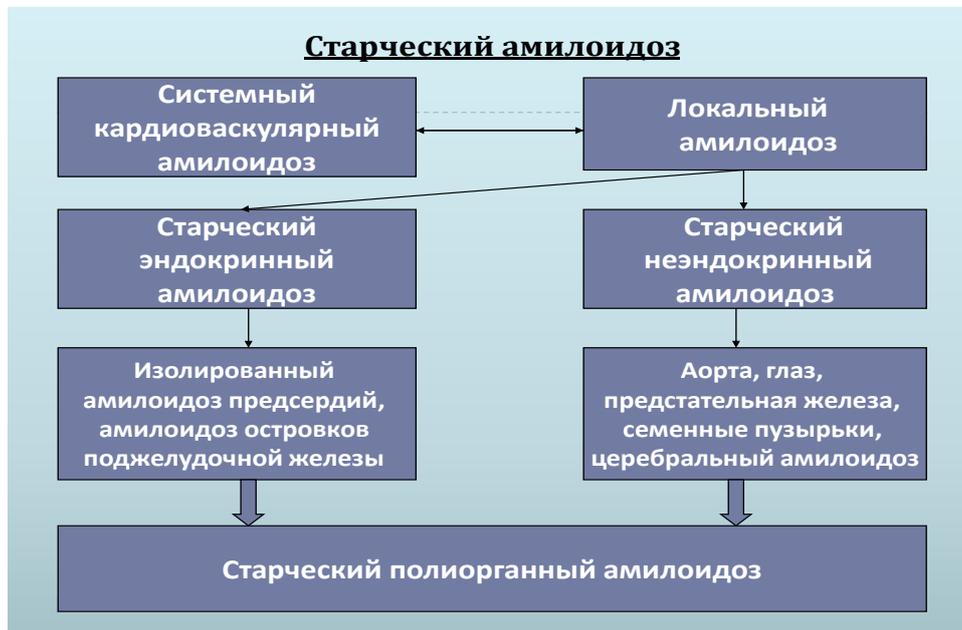
Введение.

Проблемы гериатрии в офтальмологии, также как и в других разделах клинической медицины продолжают оставаться актуальными. В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные сведения об изменениях в тканях глаза при старении. Однако дискуссия по поводу старческих заболеваний глаза, в том числе и возрастной макулярной дегенерации (ВМД), не прекращается. Информация о роли амилоидоза в патогенезе старческих заболеваний глаза остается по-прежнему скудной, несмотря на то, что преимущественность поражения амилоидозом определенных органов и систем дает возможность клиницисту составить представление об амилоидозе как о групповом («синдромном») понятии [5]. В последнее время некоторые формы нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), в основе патогенеза которых лежат изменения структуры и/или нарушение метаболизма специфических белков, приводящие к их агрегации с последующим образованием характерных гистопатологических белковых или пептидных отложений, в том числе и амилоидных, классифицируют как группу заболеваний с общим названием «протеинопатии» [7, 15]. Некоторые исследователи, проведя анализ современных данных о молекулярных основах развития протеинопатий, считают амилоид лейтмотивом в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [4, 7].

В последнее время повысился интерес к изучению локального старческого амилоидоза глаза и его связи с НДЗ. В соответствии с классификацией старческого локального амилоидоза (В.В. Серов, В.В. Ермилов, 1993), выделяют эндокринную и неэндокринную формы. К старческому локальному неэндокринному амилоидозу относится церебральный амилоидоз - болезнь Альцгеймера (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация старческого амилоидоза (Серов В.В., Ермилов В.В., 1993)



Болезнь Альцгеймера (БА) - нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением интеллекта независимо от национальности или социально-экономического статуса. Сегодня БА признана одной из самых распространенных причин старческого слабоумия. От нее страдает в среднем 5% пожилых людей в возрасте 65-80 лет и около 25% в возрасте после 80 лет. С увеличением продолжительности жизни это количество постоянно растет. За последние годы оно увеличилось с 24 миллионов в 2001 году до 36 миллионов в 2010, а к 2050 году диагноз «болезнь Альцгеймера» будет поставлен более чем 100 миллионам больных во всем мире [2].

Морфологическим субстратом БА являются сенильные бляшки и гибель нейронов, центральное место в которых занимают депозиты β -амилоида, и образование внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений в результате гиперфосфорилирования τ -белка [1, 2]. Первостепенное значение в механизме развития этой патологии большинство авторов придают увеличивающемуся окислительному стрессу, в том числе и опосредованному ионами металлов; взаимодействию амилоидных пептидов с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA), что ведет к гибели нейронов; локальной агрегации Н фактора системы комплемента (CFH) и, как

следствие, устойчивой воспалительной реакции, сопровождающейся отложением агрегатов β -амилоида [1, 2, 7, 14, 15].

Исследование глаза, как объекта заинтересованного в моделировании патологических процессов, происходящих в головном мозге при старении, нам представляется перспективным. Как известно, сетчатка имеет много общего с мозгом: эмбриональное происхождение, анатомические особенности, физиологические характеристики. Во время эмбриогенеза стенка глазного бокала, являясь анатомическим продолжением развивающегося головного мозга, дифференцируется на все слои сетчатой оболочки, включая пигментный эпителий сетчатки (ПЭС), что дает право проводить корреляцию между процессами, протекающими в головном мозге и сетчатке. В работах последних лет, посвященных изучению БА, высказано предположение, что сетчатка может служить легко доступным и неинвазивным объектом изучения патологии, имеющей место в головном мозге [8, 11]. К настоящему времени увеличилось количество данных, свидетельствующих о том, что отложения β -амилоида, характерные для БА, обнаруживаются как в головном мозге, так и в сетчатке больных БА [4, 13], а также у животных при создании экспериментальных моделей БА и ВМД [9, 12].

Амилоидоз, являясь патологическим процессом всего организма, может проявляться в тканях глаза в различных формах с разнообразными клинко-морфологическими проявлениями: псевдоэкзофалиативный синдром, первичная глаукома, ВМД [4, 6]. ВМД является ведущей причиной необратимой потери зрения стареющего населения в развитых странах и занимает третье место в структуре глазных болезней у лиц пожилого возраста после глаукомы и диабетической ретинопатии. Определено, что это инволюционный процесс, о чем свидетельствует прямая зависимость частоты возникновения заболевания от возраста. ВМД встречается в 40% случаев среди лиц старше 40 лет и в 58–100% случаев у людей старше 60 лет [3]. Одной из причин снижения центрального зрения при ВМД является накопление патологического белкового материала в мембране Бруха и в клетках ПЭС, что приводит к формированию друз [3, 10, 11, 12]. Большинство исследователей в последнее время обращает внимание на доказанный факт присутствия патологического белка β -амилоида в друзах – морфологических спутниках ВМД [4, 11, 12]. Предполагается, что увеличивающаяся с возрастом фагоцитарная и метаболическая нагрузка на клетки ПЭС в макулярной области, вызывает в них значительную

аккумуляцию липофусцина, а также различных патологических белков, в том числе и β -амилоида [10].

В этой связи особый интерес представляет изучение сочетания церебрального амилоидоза при БА и старческого локального амилоидоза глаза с преимущественным поражением заднего сегмента глазного яблока.

Целью исследования стало выявление частоты сочетания ВМД с болезнью Альцгеймера.

Материалы и методы исследования. С помощью селективных методов выявления амилоида и его типов было исследовано 336 глаз и головной мозг, взятый у 171 трупа. В работе использован количественный метод оценки свечения амилоид-положительных структур глаза и головного мозга, для чего применяли фотометрическую насадку ФМЭЛ-1А с блоком УБЦВ-1 и усилитель У-57. Оценка свечения окрашенных тиофлавином-Т препаратов проводили в условных единицах по методу Г.Г.Автандилова.

Результаты исследования. Наши исследования показали, что старческий амилоидоз глаза в сочетании со старческим церебральным амилоидозом возникает на восьмом десятилетии жизни и их частота возрастает по мере старения. Сочетание старческого локального амилоидоза глаза и БА встретилось в 50,6% наблюдений среди всех сочетанных форм. При сочетании ВМД и церебрального амилоидоза у женщин амилоид обнаружился в возрасте на 10 лет раньше и в 2 раза чаще, чем у мужчин. При ВМД чаще всего амилоидные отложения выявлялись в мембране Бруха (64,5%). Второе место по частоте встречаемости занимали сосуды хориоидеи (61,2%). Сочетание локальных форм амилоидоза характеризовалось содружественным отложением β -амилоида в сосудах головного мозга и сосудах хориоидеи (амилоидная ангиопатия), а также в структурных элементах заднего отдела глаза и головного мозга с типичными для локальных форм старческого амилоидоза гистохимическими характеристиками (рис.1, 2).

β -амилоид был обнаружен в стенках крупных, средних, мелких сосудов головного мозга и хориоидеи, включая хориокапилляры. Амилоидная ангиопатия была более выражена в сосудах головного мозга, чем в сосудах хориоидеи. В стенках крупных сосудов головного мозга и хориоидеи, а также хориокапилляров, амилоидные отложения встречались чаще и были более интенсивными.

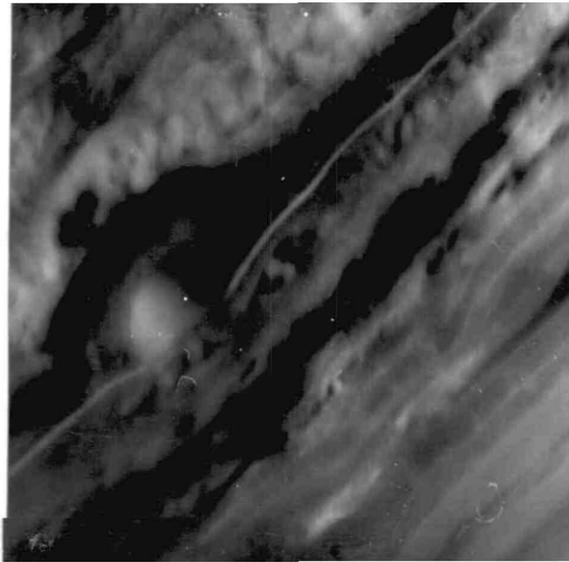


Рисунок.1. Свечение амилоида в центре мягкой друзы и в мембране Бруха при ВМД. Реакция с тиофлавином Т, $\times 400$.

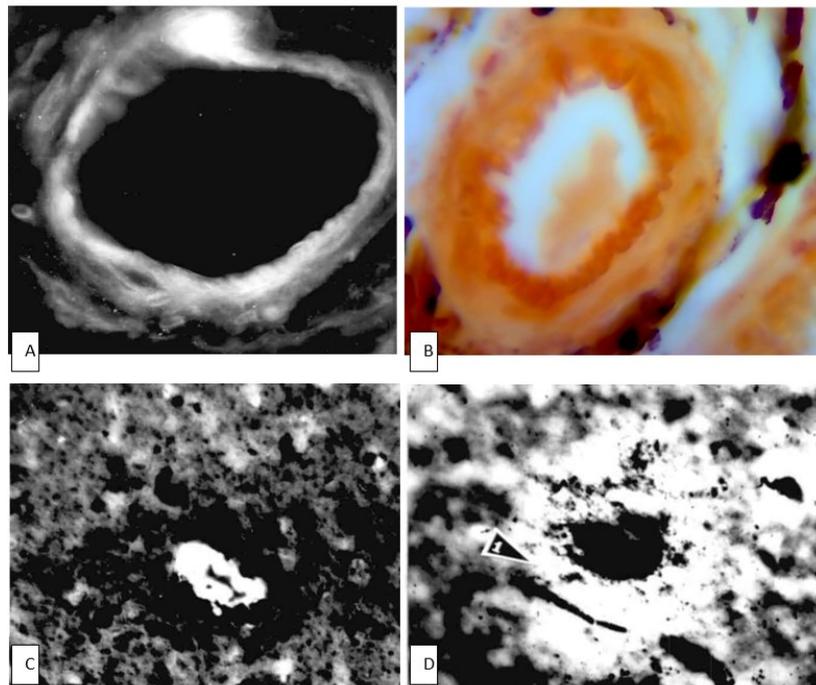


Рисунок. 2. А - интенсивное свечение амилоида в сосуде хориоидеи. Люминисцентная микроскопия. Окраска тиофлавином Т, $\times 400$. В - отложения амилоидных масс в стенке сосуда хориоидеи. Окраска конго-красным, $\times 400$. С - свечение амилоида в стенке церебрального сосуда. Окраска тиофлавином Т, $\times 400$. D – связь сенильной бляшки с капиллярами коры головного мозга (1) при болезни Альцгеймера. Импрегнация по Гордону и Свиту, $\times 400$.

Выводы. Результаты проведенного исследования являются доказательством того, что развитие глаза и головного мозга из одного эмбрионального зачатка, анатомо-физиологическая общность и особенности микроциркуляции создают предпосылки для возникновения в глазу при ВМД и головном мозге при БА содружественных патологических процессов. Несомненным на наш взгляд является наличие общих этиопатогенетических и морфологических проявлений БА и ВМД. По очевидным причинам изучение структурных элементов заднего отдела глаза и, прежде всего сетчатки, у больных ВМД при БА является перспективной попыткой изучить механизмы возникновения и развития, а также маркеры нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, анализ новых обобщенных данных, полученных за последние годы в области изучения механизмов развития БА и ВМД, а также результаты наших собственных исследований позволяют выделить общее звено патогенеза в развитии этих заболеваний. Обнаружение сходных молекулярных механизмов патогенеза ВМД и БА, а также других НДЗ, включающих процессы патологической агрегации белков, формирования нерастворимых фибриллярных структур и депонирования их в виде гистопатологических включений в тканях мозга и заднего отдела глаза диктует целесообразность выделения группы заболеваний, характеризующихся наличием белковой патологии – протеинопатии [10, 7]. И при ВМД, и при БА лейтмотивом является агрегация нерастворимого протеина – β -амилоида, что позволяет, на наш взгляд, трактовать ВМД как протеинопатию, хотя работ, освещающих данное геронтоофтальмологическое заболевание в подобном контексте практически нет. Очевидно, что такой взгляд на проблему создает предпосылки для новых стратегий по созданию нейропротекторных и офтальмогерiatricких препаратов нового поколения.

Список литературы.

1. Воробьева А.А. Болезнь Альцгеймера / А.А. Воробьева, А.В. Васильев // Русский медицинский журнал. – 2009. - Т. 17, № 11. - С. 801 - 804.
2. Гусев Е.И. Неврология: национальное руководство / Е.И., Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1040 с.

3. Егоров Е.А. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения возрастной макулярной дегенерации / Е.А. Егоров, И.А. Романенко // Офтальмология. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 97 - 103.
4. Ермилов В.В. Старческий амилоидоз глаза как проявление старческого церебрального амилоидоза / В.В. Ермилов // Архив патологии. -1993. - Т. 55, № 6. - С. 39 - 42.
5. Ермилов В.В. Место амилоидоза глаза среди различных форм амилоидоза / В.В. Ермилов, В.В. Серов // Архив Патологии. – 1994. – Т. 56, № 4. – С. 9 - 14.
6. Зиангирова Г.Г. Локальный старческий амилоидоз глаза в патогенезе открытоугольной глаукомы и псевдоэкзофалиативного синдрома / Г.Г. Зиангирова, О.В. Антонова // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2003. - № 2. – С. 40 – 43.
7. Шелковникова Т.А. Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков / Т.А. Шелковникова, А.А. Куликова, Ф.О. Цветков, О. Peters, С.О. Бачурин, В.Л. Бухман, Н.Н. Никитина // Молекулярная биология. – 2012.– Т. 46, № 3. – С. 402 – 415.
8. Armstrong R.A. Alzheimer's Disease and the Eye / R.A. Armstrong // J. Ophthalmology. – 2009. - № 2. - P. 103 - 111.
9. Chiu K. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? / K. Chiu, T. Chan, A. Wu, I. Leung, K. So, R. Chang // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012. - Vol. 34, № 3. - P. 633 - 649.
10. Ermilov V., Makhonina O. The role of retinal pigment epithelium cells in amyloidogenesis of senile local eye amyloidosis with age-related macular degeneration // 23rd European Congress of Pathology. (Helsinki, 27 Aug. – 1 Sept. 2011). – Helsinki, 2011. - P. 190.
11. Iseri P. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease / P. Iseri, O. Altinas, T. Tokay, N. Yuksel // J. Neuroophthalmol. – 2006. - Vol. 26, № 1. - P. 18 - 24.
12. Kaarniranta K. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? / K. Kaarniranta, A. Salminen, A. Haapasalo, H. Soininen, M. Hiltunen // J Alzheimers Dis. – 2011. - Vol. 24, № 4. - P. 615 - 631.
13. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease / K. Ohno-Matsui // Prog Retin Eye Res. – 2011. - Vol. 30, № 4. - P. 217 - 238.

14. Parnell M. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models / M. Parnell, L. Guo, M. Abdi, M. Cordeiro // *Int J Alzheimers Dis.* - 2012. - Vol. 39 - P. 187 - 204.
15. Skovronsky D. Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications / D. Skovronsky, V. Lee, J. Trojanowski // *Annu Rev Pathol.* – 2006. - № 1. - P. 151 - 170.

References.

1. Vorob'jova A.A., Vasil'ev A.V. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2009, Vol. 17, no. 11, pp. 801 - 804.
2. Gusev E.I., Konovalov A.N., V.I. Skvorcova, A.B. Geht *Nevrologija: nacional'noe rukovodstvo* [Neurology: national leadership]. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 1040 p.
3. Egorov E.A, Romanenko I.A. *Oftal'mologija.* 2009, Vol. 6, no. 1, pp. 97 - 103.
4. Ermilov V.V. *Arkhiv patologii.* 1993, Vol. 55, no. 6, pp. 39 - 42.
5. Ermilov V.V., Serov V.V. *Arhiv Patologii.* 1994, Vol. 56, no. 4, pp. 9 - 14.
6. Ziangirova G.G., Antonova O.V. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk.* 2003, no. 2, pp. 40 – 43.
7. Shelkovnikova T.A., Kulikova A.A., Cvetkov F.O., Peters O., Bachurin S.O., Buhman V.L., Ninkina N.N. *Molekuljarnaja biologija.* 2012, Vol. 46, no. 3, pp. 402 – 415.
8. Armstrong R.A. *J. Ophthalmology.* 2009, no. 2, pp. 103 - 111.
9. Chiu K., Chan T., Wu A., Leung I., So K., Chang R. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012, Vol. 34, no. 3, pp. 633 - 649.
10. Ermilov V., Makhonina O. *23rd European Congress of Pathology.* Helsinki, 2011, pp. 190.
11. Iseri P., Altinas O., Tokay T., Yuksel N. *J. Neuroophthalmol.* 2006, Vol. 26, no. 1, pp. 18 - 24.
12. Kaarniranta K., Salminen A., Haapasalo A., Soininen H., Hiltunen M. *J Alzheimers Dis.* 2011, Vol. 24, no. 4, pp. 615 - 631.
13. Ohno-Matsui K. *Prog Retin Eye Res.* 2011, Vol. 30, no. 4, pp. 217 - 238.
14. Parnell M., Guo L., Abdi M., Cordeiro M. *Int J Alzheimers Dis.* - 2012, Vol. 39, pp. 187 - 204.
15. Skovronsky D., Lee V., Trojanowski J. *Annu Rev Pathol.* 2006, no. 1, pp. 151 - 170.