

УДК 617.711-002:615.2

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ СТРУКТУРЫ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА В ПРОЦЕССЕ ЕГО ЕСТЕСТВЕННОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИНВОЛЮЦИИ

¹Малышев А.В., ²Трубилин В.Н., ²Маккаева С.М., ³Янченко С.В.,

³Лысенко О.И., ³Аль-Рашид З.Ж.

¹ГБУЗ Краснодарская «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: mangust68@mail.ru;

²ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва;

³ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

Статья освещает современные представления об изменениях структуры стекловидного тела в процессе естественной и патологической инволюции. Состав и структура стекловидного тела претерпевает закономерные изменения как в процессе естественного старения организма, так и при развитии витреоретинальной патологии. Достаточно подробно акцентируется внимание на изучении роли различных микроэлементов, реакций свободнорадикального окисления при патологии стекловидного тела и сетчатки. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последнее время в изучении образования свободных радикалов, биохимических и клеточных изменений при различных видах витреальной патологии, многие вопросы до сих пор остаются предметом дискуссий и углубленного изучения. Анализ данной проблемы предоставит импульс для дальнейшего исследования процессов, сопровождающих течение естественной и патологической инволюции стекловидного тела и разработки эффективных мер для ее замедления.

Ключевые слова: стекловидное тело, витреальная патология, свободнорадикальное окисление

THE MODERN CONCEPTS ON THE VITREOUS BODY STRUCTURE CHANGES IN THE PROCESS OF ITS NATURAL AND PATHOLOGICAL INVOLUTION

¹Malyshev A.V., ²Trubilin V.N., ²Makkaeva S.M., ³Yanchenko S.V.,

³Lysenko O.E., ³Al-Rashid Z.Z.

¹MPHB The Krasnodar «Regional Clinical Hospital № 1» after Prof. S.V. Ochapovsky
of the Ministry of Public Health of the Krasnodar Region, Krasnodar, e-mail: mangust68@mail.ru;

²The Ophthalmology Chair FSEI DPO IPK FMBA Russia, Moscow;

³The Eye Diseases Chair Nizhny Kuban state medical University of the Russian
Ministry of Public Health, Krasnodar

The paper is covered the current understanding on the vitreous body structure changes in the process of the natural and pathological involution. The vitreous body composition and structure are being undergone the regular changes, as in the process of the human organism natural aging, well as at the vitreoretinal pathology development. Enough attention is being focused on the various microelements role study, the free radical oxidation reactions at the vitreous body and the retina pathology. Despite the significant progress, having made for the recent years in the free radicals, the biochemical and the cellular changes formation study in the different types of the vitreous pathology, many challenges are still remained the debates subject and their in-depth study. This challenge analysis will be provided the impetus for the further processes study, having accompanied the course of the vitreous body natural and pathological involution, and the efficient measures development for its moderation.

Keywords: vitreous body, vitreous pathology, free radical oxidation

Впервые предположение об участии свободных радикалов (СР) в процессе старения организма было выдвинуто в 70–80-х годах прошлого века Д. Харманом [22] и Н.М. Эмануэлем [6].

Характерным признаком веществ, относящихся к классу свободных радикалов (СР), является наличие у них свободного неспаренного электрона, который обуславливает выраженную тенденцию вступать в химическую реакцию с целью достижения стабильности. В условиях живого организма большое значение имеет способность СР взаимодействовать с молекулами клеточных мембран и разрушать их путем развития целого каскада реакций свободнорадикального окисления (СРО) [1, 2, 4, 5, 34].

Большинство авторов считают, что главным источником СР в организме служит дыхательная цепь митохондрий. Согласно митохондриальной теории старения, основной причиной возрастных изменений организма является мутация ДНК митохондрий под действием СР, приводящая к нарушению энергетического обмена клетки [27].

СР, действуя на молекулярном уровне, способны нарушать нормальное строение мембран, ферментов и нуклеиновых кислот. Следствиями такого воздействия являются основные свойства СР – цитотоксичность, атерогенез и канцерогенез, имеющие определяющее значение в развитии большинства патологических состояний [18]. С возрастом в организме нарушается

естественный баланс между образованием СР и антиоксидантной защитой, что приводит к активному повреждению макромолекул, в частности, мембран фосфолипидов. Происходит повышение концентрации белков с карбонильной группой, гидрофобных и гликированных белков, окисленного метионина на фоне уменьшения активности ферментов антиокислительной защиты [2, 3, 13, 37].

Процесс присоединения молекулы глюкозы к различным внутриклеточным и внеклеточным белкам, приводящий к нарушению функций физиологических систем, получил название гликирования или реакции Майяра [38]. В ходе этой реакции между восстанавливающей формой моносахарида крови или клетки (глюкоза, фруктоза и т.д.) и аминокетонами белков (лизина или N-концевой аминокетонами) образуется продукт Амадори, или фруктозамин (фруктозил-лизин), который в процессе дальнейших реакций и преобразований превращается в т.н. конечный продукт гликирования (КПГ). *In vitro* было определено большое количество производных глюкозы, способных реагировать с белками тканей и жидкостей организма. К наиболее распространенным КПГ относятся карбоксиметиллизин, карбоксиэтиллизин и аргпиримидин [21, 38].

Первоначально гликирование считали стандартной реакцией посттрансляционного изменения белков, в первую очередь внеклеточных. Предполагалось, что КПГ медленно накапливаются в организме в течение всей жизни, а концентрации КПГ отражают процесс аккумуляции продуктов присоединения. Однако последующие исследования показали, что это утверждение справедливо лишь в отношении химически стабильных КПГ, образующихся из долгоживущих белков, в то время как в физиологических условиях фруктозил-лизин и некоторые другие КПГ (в частности, гидроимидазолон) имеют относительно короткий период полураспада (2–6 недель) и могут формироваться из внутриклеточных и короткоживущих внеклеточных протеинов. Постоянный пул внутриклеточных и некоторых внеклеточных белков поддерживается за счет протеолиза компонентов с нарушенной структурой и постоянного синтеза нормальных белков [21].

В настоящее время установлено, что КПГ, образующиеся при неферментативной гликации и окислении белков, являются биомаркерами метаболического стресса и фактором, способствующим прогрессированию целого ряда хронических заболеваний: атеросклероза, диабета и болезни Альцгеймера. На фоне сахарного

диабета гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровня глюкозы и ее производных в плазме крови и в поврежденных сосудах. При этом в процессе распада белков с измененным в результате гликирования строением высвобождаются новые продукты гликирования [14]. Установлено, что на фоне сахарного диабета активность процессов внутриклеточного протеолиза в тканях организма может заметно ослабляться [30]. Поэтому при сахарном диабете наиболее выражено возрастает содержание свободных продуктов гликирования [7, 8]. В некоторых тканях, где метаболизм белков лимитирован (например, в хрусталике глаза), степень гликирования протеинов может повышаться в 10 раз [9].

Стекловидное тело (СТ) – это прозрачное вещество, заполняющее полость позади хрусталика глаза и окружающее сетчатку, с которой тесно соединяется в нескольких местах. СТ является максимальной по размеру структурой глаза и составляет до 80% от его объема. СТ играет важную роль в структуре и функциях глазного яблока, поскольку его биореологические свойства во многом определяют механическую прочность и оптическую прозрачность глазных тканей. Состав и структура СТ претерпевают закономерные изменения в процессе старения, которые значительно ускоряются при сопутствующем сахарном диабете. В далеко зашедших случаях такие изменения могут приводить к развитию функциональных и структурных нарушений, например, к отслойке сетчатки [16].

Механические и оптические свойства СТ являются результатом особенностей его макромолекулярной архитектуры, которая включает гель гиалуроновой кислоты, поддерживаемый тончайшими нитями коллагена (преимущественно II и IX типа), а также молекулами протеогликанов и фибронектина [10]. Все перечисленные макромолекулы могут быть подвержены повреждению СР, которые образуются в естественных условиях под воздействием УФ-лучей видимого света, в результате метаболических процессов или реакций конечного гликирования. Механизмы, с помощью которых СР и КПГ играют важную роль в процессах физиологического и ускоренного старения СТ, остаются предметом дискуссий [16].

В процессе естественного старения организма гель СТ подвергается разжижению, на фоне этого остаточные витреальные структуры сжимаются в размере и отделяются от прилегающей сетчатки с образованием т.н. задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) [10]. По данным аутопсии, частота встречаемости ЗОСТ в среднем

составляет 25%, при этом у людей на 7-м десятилетии жизни ее распространенность возрастает до 27%, на 8-м составляет около 65% [19]. Несмотря на то, что изолированно ЗОСТ не оказывает влияния на остроту зрения, доказано, что она может играть роль пускового/осложняющего фактора в развитии различных витреоретинальных заболеваний, в частности, ретма-тогенной отслойки сетчатки [28], пролиферативной диабетической ретинопатии [41] и макулярного отверстия [20].

В ряде исследований было установлено, что свободная дисперсия тонких гетеротипных коллагеновых волокон имеет важное значение для поддержания нормальной структуры геля и что возрастное разжижение СТ тесно связано с процессом агрегации коллагеновых фибрилл. Поскольку коллагеновые волокна имеют естественную тенденцию к агрегации, ключевым вопросом является поиск факторов, поддерживающих фибриллы в свободном состоянии. В СТ млекопитающих гиалуроновая кислота обычно заполняет пространство между нитями коллагена. Поскольку гиалуроновая кислота может быть удалена без разрушения структуры геля, ее присутствие не является необходимым условием поддержания расстояния между коллагеновыми волокнами, хотя, вероятно, увеличивает механическую устойчивость геля [10].

Тонкие гетеротипные коллагеновые волокна покрыты слоем нековалентно связанных макромолекул (гликозаминогликаны – хондроитин сульфат), которые предположительно играют важную роль в поддержании стабильного взвешенного состояния фибрилл геля. В других тканях, прежде всего, в синовиальной жидкости, именно гликозаминогликановые фрагменты, в том числе и хондроитин сульфат, способствуют поддержанию расстояния между фибриллами коллагена [32, 33]. В лабораторных условиях недавно был выделен оптицин – протеин внеклеточного матрикса, содержащий большое количество остатков лейцина, который играет важную роль в поддержании определенной дистанции между коллагеновыми фибриллами [26, 31]. Кроме того, особенности поверхностного расположения различных видов коллагена, такие как протеогликаны коллагена IX типа, могут иметь большое значение в сохранении расстояния между фибриллами. В настоящее время считается, что эти два механизма совместно обеспечивают поддержание фиксированной дистанции между фибриллами коллагена, одновременно способствуя формированию из них единой сети [10].

Коллагеновые волокна СТ представлены фибриллами II, V/XI и IX типа. Из них основным является коллаген II типа, из которого состоит около 75% фибрилл [10, 11]. Проколлаген II типа является предшественником коллагена и синтезируется в клетках в виде водорастворимой молекулы. В молекулу проколлагена II типа входят 2 концевые группы: аминопептидная (N-пропептид) на одном конце и карбоксипептидная (C-пропептид) – на другом. В процессе превращения проколлагена в коллаген оба концевых пептида отщепляются под действием специфических протеаз [29, 40].

Ihamaaki T. с соавт. [24] экспериментально доказали, что синтез коллагена II типа с возрастом заметно уменьшается и продолжается во взрослых глазах на очень низком уровне. В другом исследовании японских ученых установлено, что уровень проколлагена II типа у пациентов с макулярным отверстием (2,5–5,7 нг/мл) соответствует повышенному уровню проколлагена II типа в синовиальной жидкости (2,0–19,0 нг/мл), который чаще всего наблюдается при остеоартрите [35].

Коллаген IX типа – это протеогликан, содержащий один остаток хондроитин сульфата, который ковалентно связан с белковой основой фибриллы [11]. При исследовании образцов СТ человека и крупного рогатого скота установлено, что коллаген IX типа является своеобразным «экраном» для коллагена II типа и предотвращает близкий контакт волокон с их последующим «слипанием» [12]. С возрастом наблюдается уменьшение количества коллагена IX типа, поэтому на поверхности фибрилл начинает преобладать коллаген II типа, что сопровождается развитием необратимой агрегации части волокон и разжижением СТ. К факторам, ускоряющим процесс разжижения СТ, относятся также естественные движения глазного яблока, которые в результате множественных соприкосновений приводят к соединению отдельных фибрилл коллагена [11, 12]. Японскими исследователями установлена взаимосвязь между активацией процессов СРО и разрушением протеогликанов и гликозаминогликанов в СТ человека [36].

Процесс разжижения СТ у человека считается частью нормального процесса старения глаза, а также связывается с развитием витреоретинальной патологии. Установлено, что гиалуроновая кислота, являющаяся одним из основных компонентов структуры витреального геля, разлагается под действием CP. N. Ueno [39] был изучен механизм такого разложения в различных экспериментальных условиях. При

использовании рибофлавина в качестве фотосенсибилизатора СТ облучали видимым светом, что приводило к активации процессов СРО и значительному разжижению витреальных структур. Поскольку в естественных условиях рибофлавин присутствует в СТ в минимальных количествах, рибофлавин-сенсibilизированные фотохимические реакции могут лежать в основе возрастных изменений СТ. Также в качестве фотосенсибилизатора был использован гематопорфирин, который по химическому строению сходен с геном крови. Под воздействием СР наблюдалось выраженное разжижение структур СТ, которое, как предполагают, происходит при развитии внутриглазных кровоизлияний. Поскольку ионы металлов, в том числе Fe^{2+} и Cu^{2+} , могут катализировать процесс генерации СР, при их добавлении к СТ теленка также наблюдалась интенсификация инволютивных витреальных изменений. При введении в систему аскорбиновой кислоты отмечалось увеличение скорости разжижения СТ. Таким образом, ионы металла способствуют развитию дегенеративных изменений СТ, в том числе и при повреждении глаза сидерозом.

Для исследования взаимосвязи между воспалением, активацией СРО и разжижением СТ на модели глаза кролика была создан эндотоксин-индуцированный увеит. При развитии воспаления наблюдалось сокращение и организация коллагеновых волокон и отделение их от жидкой части СТ. Поскольку добавление супероксиддисмутазы (СОД) приводило к остановке процесса разжижения, основой нарушения структуры считали СР, продуцируемые в результате развития воспалительной реакции [39].

В 80-х гг. прошлого века Н. Hofmann и О. Schmut [23] изучили возможность деполимеризации гиалуроновой кислоты СТ крупного рогатого скота под действием супероксид-радикалов. Методом вискозиметрии было установлено, что под воздействием супероксидных радикалов, генерируемых в системе ксантин/гипоксантин, наблюдается распад гиалуроновой кислоты, который подавлялся при добавлении СОД, каталазы и пероксидазы. В то же время на модели деполимеризации гиалуроновой кислоты в окислительно-восстановительной системе с участием аскорбиновой кислоты или ионов железа была установлена положительная роль каталазы и пероксидазы, в то время как СОД не показала достоверного эффекта.

Разрушение гиалуроновой кислоты при старении и сахарном диабете и возможную роль в этом процессе продуктов реакции Майяра (лизин-глюкозы) изучали при помо-

щи методов вискозиметрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. При инкубировании СТ с КПП степень разжижения витреальных структур оказалась выше, чем при ингибировании с гиалуронидазой, предположительно, вследствие потенциально большего количества случайных химических реакций. Добавление в систему антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы), хелаторов ионов железа (десферриоксамин, трансферрин) и СР (мочевая кислота, карнозин) приводило к ингибированию образования КПП, что подтверждает их свободно-радикальный характер, а также участие в их образовании ионов металлов. Поскольку КПП определяются в СТ больных сахарным диабетом в повышенных концентрациях, предполагают, что они играют роль в ускоренном разжижении витреальных структур у больных сахарным диабетом по сравнению с течением естественного процесса инволюции [17].

В настоящее время активно изучается роль различных микроэлементов при патологии СТ и сетчатки. Так, полагают, что ионы Fe и Cu легко вступают в реакции окисления-восстановления и являются индукторами окислительного стресса, а также принимают участие в процессах избыточного гликирования. Цинк, входящий в состав одного из основных ферментов антиоксидантной защиты – СОД, противостоит развитию СРО. Установлено, болезнь Илза характеризуется повышением уровня железа и снижением уровня цинка в СТ, что подтверждает важную роль СР в патогенезе данного заболевания. При пролиферативной диабетической ретинопатии и внутриглазном инородном теле в витреальной ткани отмечается увеличение концентрации железа. Концентрация меди при различных витреоретинальных заболеваниях (пролиферативная диабетическая ретинопатия, макулярное отверстие, болезнь Илза, внутриглазное инородное тело и др.) не изменяется [25].

In vivo был исследован эффект добавления Fe^{2+} и Cu^{2+} на интактное СТ теленка в присутствии или в отсутствие экзогенной аскорбиновой кислоты. Разжижение стекловидного тела наблюдалось при добавлении любого из ионов. Нарушение нормальной структуры геля в большей степени отмечалось в присутствии экзогенной аскорбиновой кислоты, чем при ее отсутствии. Как показали результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии, разжижение СТ сопровождается деполимеризацией гиалуроновой кислоты, которая разлагается под влиянием гидроксильных радикалов. Гидроксильные радикалы

генерируются в окислительно-восстановительной системе, катализируемой ионами металлов, и оказывают максимальное цитотоксическое действие при активации СРО. Роль гидроксильных радикалов в процессе возрастной инволюции СТ также наглядно подтверждает значительное снижение концентрации специфического хелатора ОН-ионов – маннита, наблюдаемое при разжижении стекловидного тела [15].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в изучении образования СР, биохимических и клеточных изменений при различных видах витреальной патологии, многие вопросы до сих пор остаются предметом дискуссий и темой для последующего углубленного изучения. Сложность экспериментального моделирования заболеваний СТ связана прежде всего с многофакторностью происходящих нарушений и вовлечением в патологический процесс других структур глаза, в первую очередь, хрусталика и сетчатки. В то же время усиление деструктивных процессов в СТ может значительно усугублять течение различной офтальмологической патологии и являться пусковым механизмом в возникновении инвалидирующих глазных заболеваний. Все это обуславливает необходимость дальнейшего исследования процессов, сопровождающих течение естественной и патологической инволюции СТ и разработки эффективных мер для ее замедления.

Список литературы

1. Агаджанов В.Г. Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний: Сб. научных трудов. – Ереван, 1988. – 142 с.
2. Архипенко Ю.В., Каган В.Е., Козлов Ю.П., Ритов В.Б. Эндогенные перекиси липидов – модификаторы проницаемости биологических мембран // Патология мембранной проницаемости: тез. докладов Всесоюзного симпозиума. – М., 1975. – С. 13.
3. Антиоксидантная система, онтогенез и старение / О.Н. Воскресенский, И.А. Жутаев, В.Н. Бобырев, Ю.В. Безуглый // Вопр. мед. химии. – 1982. – № 1. – С. 14–27.
4. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. – М., 1995. – С. 1–156.
5. Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов и системы, регулирующие его интенсивность // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ: Сб. статей. – М., 1981. – С. 147–155.
6. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. – М., 1965. – 375 с.
7. Ahmed N., Babaei-Jadidi R., Howell S.K., Beisswenger P.J., Thornalley P.J. Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2005. – № 48. – P. 1590–1603.
8. Ahmed N., Mirshekar-Syahkal B., Kennish L., Karachalias N., Babaei-Jadidi R., Thornalley P.J. Assay of advanced glycation endproducts in selected beverages and food by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection // *Mol Nutr Food Res*. – 2005. – № 49. – P. 691–699.
9. Ahmed N., Thornalley P.J., Dawczynski J. et al. Methylglyoxal-derived hydroimidazolone advanced glycation end-products of human lens proteins // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2003. – № 44. – P. 5287–5292.
10. Bishop P.N. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel // *Prog Retin Eye Res* – 2000, May. – № 19(3). – P. 323–44.
11. Bishop P.N., Crossman M.V., McLeod D., Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous // *Biochem J*. – 1994. – № 299. – P. 497–505.
12. Bishop P.N., Holmes D.F., Kadler K.E., McLeod D., Bos K.J. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2004, Apr. – № 45(4). – P. 1041–6.
13. Blake D.R., Allen R.E., Lunec J. Free radicals in biological systems – a review orientated to inflammatory processes // *Brit. Med. Bull.* – 1987. – Vol. 43. – P. 371–385.
14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. – 2001. – № 414. – P. 813–820.
15. Chattopadhyay D., Akiba J., Ueno N., Chakrabarti B. Metal ion catalyzed liquefaction of vitreous by ascorbic acid: role of radicals and radical ions // *Ophthalmic Res*. – 1992. – № 24(1). – P. 1–7.
16. Deguine V., Labat-Robert J., Ferrari P., Pouliquen Y., Menasche M., Robert L. Aging of the vitreous body. Role of glycation and free radicals // *Pathol Biol (Paris)*. – 1997, Apr. – 45(4). – P. 321–30.
17. Deguine V., Menasche M., Ferrari P., Fraisse L., Pouliquen Y., Robert L. Free radical depolymerization of hyaluronan by Maillard reaction products: role in liquefaction of aging vitreous // *Int J Biol Macromol*. – 1998 Feb. – № 22(1). – P. 17–22.
18. Dobreanu M., Mody E. Influence of natural antioxidants on in vitro lipoprotein oxidation // *Rom. J. Intern. Med.* – 1997. – Jan-Dec. – 35(1–4). – P. 55–62.
19. Foos R.Y., Wheeler N.C. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment // *Ophthalmology*. – 1982. – № 89. – P. 1502–1512.
20. Gaudric A., Haouchine B., Massin P., Paques M., Blain P., Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography // *Arch Ophthalmol*. – 1999. – № 117. – P. 744–751.
21. Goldberg A.L. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins // *Nature*. – 2003. – № 426. – P. 895–899.
22. Harman D. Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease // Ed. D. Armstrong. – New York. – 1984. – P. 1–34.
23. Hofmann H., Schmut O. The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate // *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. – 1980. – № 214(3). – P. 181–5.
24. Ihanamaki T., Salminen H., Saamanen A.M., Pelliniemi L.J., Hartmann D.J., Sandberg-Lall M., Vuorio E. Age-dependent changes in the expression of matrix components in the mouse eye // *Exp Eye Res*. – 2001. – № 72. – P. 423–431.
25. Konerirajapuram N.S., Coral K., Punitham R., Sharma T., Kasinathan N., Sivaramakrishnan R. Trace elements iron, copper and zinc in vitreous of patients with various vitreoretinal diseases // *Indian J Ophthalmol*. – 2004, Jun. – № 52(2). – P. 145–8.
26. Le Goff M.M., Hindson V.J., Jowitt T.A., Scott P.G., Bishop P.N. Characterisation of opticin and evidence of stable dimerisation in solution // *J. Biol Chem*. – 2003. – № 278. – P. 45280–45287.
27. Lenaz G., Bovina C., D'Aurelio M. et al. Role of Mitochondria in Oxidative Stress and Aging // *Ann. N.Y. Acad. Scien.* – 2002. – № 959. – P. 119–213.

28. McLeod D., Leaver P.K. Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous // *Trans Ophthalmol Soc UK.* – 1977. – № 97. – P. 225–231.
29. Peltonen L., Halila R., Ryhänen L. Enzymes converting procollagens to collagens // *J. Cell Biochem.* – 1985. – № 28. – P. 15–21.
30. Portero-Otin M., Pamplona R., Ruiz M., Cabisco E., Prat J., Bellmunt M.J. Diabetes induces an impairment in the proteolytic activity against oxidized proteins and a heterogeneous effect in nonenzymatic protein modifications in the cytosol of rat liver and kidney // *Diabetes.* – 1999. – № 48. – P. 2215–2220.
31. Reardon A.J., Le Goff M., Briggs M.D., et al. Identification in vitreous and molecular cloning of opticin, a novel member of the family of leucine-rich repeat proteins of the extracellular matrix // *J. Biol Chem.* – 2000. – № 275. – P. 2123–2129.
32. Scott J.E. Proteoglycan-collagen interactions and sub-fibrillar structure in collagen fibrils: implications in the development and remodeling of connective tissues // *Biochem. Soc. Trans.* – 1990. – № 18. – P. 489–490.
33. Scott J.E., Parry D.A. Control of collagen fibril diameters in tissues // *Int. J. Biol. Macromol.* – 1992. – № 14. – P. 292–293.
34. Sevanian A., Hochtein P. Mechanisms and consequences of lipid peroxidation in biological systems // *Annu. Rev. Nutr.* – 1985. – Vol.5. – P. 365.
35. Shinmei M., Ito K., Matsuyama S., Yoshihara Y., Matsuzawa K. Joint fluid carboxy-terminal type II procollagen peptide as a marker of cartilage collagen biosynthesis // *Osteoarthritis Cartil.* – 1993. – № 1. – P. 121–128.
36. Takahashi K., Arai K., Hayashi S., Tanaka Y. [Degree of degraded proteoglycan in human vitreous and the influence of peroxidation]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* – 2006, Mar. – № 110(3). – P. 171–9.
37. Torel J., Gillard J., Gillard P. // *Phytochemistry.* – 1986. – Vol. 25, № 4. – P. 383–385.
38. Thornalley P.J. Clinical significance of glycation // *Clin. Lab.* – 1999. – № 45. – P. 263–273.
39. Ueno N. [Changes in vitreous structure caused by oxygen free radicals]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* – 1995, Dec. – № 99(12). – P. 1342–60.
40. Uitto J., Allan R.E., Polak K.L. Conversion of type II procollagen to collagen. *Eur. J. Biochem.* – 1979. – № 99. – P. 97–103.
41. Wong H.C., Sehmi K.S., McLeod D. Abortive neovascular outgrowths discovered during vitrectomy for diabetic vitreous haemorrhage // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 1989. – № 27. – P. 237–240.
- aged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes // *Diabetologia.* 2005; 48: 1590–1603.
8. Ahmed N., Mirshekar-Syahkal B., Kennish L., Karachalias N., Babaei-Jadidi R., Thornalley P.J. Assay of advanced glycation endproducts in selected beverages and food by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection // *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49: 691–699.
9. Ahmed N., Thornalley P.J., Dawczynski J. et al. Methylglyoxal-derived hydroimidazolone advanced glycation endproducts of human lens proteins // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 5287–5292.
10. Bishop P.N. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel // *Prog Retin Eye Res.* 2000, May; 19(3): 323–44.
11. Bishop P.N., Crossman M.V., McLeod D., Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous // *Biochem J.* 1994; 299: 497–505.
12. Bishop P.N., Holmes D.F., Kadler K.E., McLeod D., Bos K.J. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, Apr; 45(4): 1041–6.
13. Blake D.R., Allen R.E., Lunec J. Free radicals in biological systems a review orientated to inflammatory processes // *Brit. Med. Bull.* 1987. Vol. 43. pp. 371–385.
14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. 414: 813–820.
15. Chattopadhyay D., Akiba J., Ueno N., Chakrabarti B. Metal ion catalyzed liquefaction of vitreous by ascorbic acid: role of radicals and radical ions // *Ophthalmic Res.* 1992; 24(1): 1–7.
16. Deguine V., Labat-Robert J., Ferrari P., Pouliquen Y., Menasche M., Robert L. Aging of the vitreous body. Role of glycation and free radicals // *Pathol Biol (Paris).* 1997, Apr; 45(4): 321–30.
17. Deguine V., Menasche M., Ferrari P., Fraisse L., Pouliquen Y., Robert L. Free radical depolymerization of hyaluronan by Maillard reaction products: role in liquefaction of aging vitreous // *Int J Biol Macromol.* 1998 Feb; 22(1): 17–22.
18. Dobreanu M., Mody E. Influence of natural antioxidants on in vitro lipoprotein oxidation // *Rom. J. Intern. Med.* 1997. Jan-Dec. 35 (1–4). p. 55–62.
19. Foos R.Y., Wheeler N.C. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment // *Ophthalmology.* 1982; 89: 1502–1512.
20. Gaudric A., Haouchine B., Massin P., Paques M., Blain P., Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography // *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 744–751.
21. Goldberg A.L. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins // *Nature.* 2003; 426: 895–899.
22. Harman D. Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease // Ed. D. Armstrong. New York. 1984. p. 1–34.
23. Hofmann H., Schmut O. The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate // *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1980; 214(3): 181–5.
24. Ihanamaki T., Salminen H., Saamanen A.M., Pellinemi L.J., Hartmann D.J., Sandberg-Lall M., Vuorio E. Age-dependent changes in the expression of matrix components in the mouse eye // *Exp Eye Res.* –2001. -72:423–431.
25. Konerirajapuram N.S., Coral K., Punitham R., Sharma T., Kasinathan N., Sivaramakrishnan R. Trace elements iron, copper and zinc in vitreous of patients with various vitreoretinal diseases // *Indian J Ophthalmol.* 2004, Jun; 52(2): 145–8.
26. Le Goff M.M., Hindson V.J., Jowitt T.A., Scott P.G., Bishop P.N. Characterisation of opticin and evidence of stable dimerisation in solution // *J. Biol Chem.* 2003; 278: 45280–45287.
27. Lenaz G., Bovina C., D'Aurelio M. et al. Role of Mitochondria in Oxidative Stress and Aging // *Ann. N.Y. Acad. Scien.* 2002. no. 959. pp. 119–213.

28. McLeod D., Leaver P.K. Trampolines and triangles. The surgical pathology of the vitreous // *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1977; 97: 225–231.
29. Peltonen L., Halila R., Ryhänen L. Enzymes converting procollagens to collagens // *J. Cell Biochem*. 1985. 28: 15–21.
30. Portero-Otin M., Pamplona R., Ruiz M., Cabisco E., Prat J., Bellmunt M.J. Diabetes induces an impairment in the proteolytic activity against oxidized proteins and a heterogeneous effect in nonenzymatic protein modifications in the cytosol of rat liver and kidney // *Diabetes*. 1999; 48: 2215–2220.
31. Reardon A.J., Le Goff M., Briggs M.D., et al. Identification in vitreous and molecular cloning of opticin, a novel member of the family of leucine-rich repeat proteins of the extracellular matrix // *J. Biol Chem*. 2000; 275: 2123–2129.
32. Scott J.E. Proteoglycan-collagen interactions and subfibrillar structure in collagen fibrils: implications in the development and remodeling of connective tissues // *Biochem. Soc. Trans*. 1990; 18: 489–490.
33. Scott J.E., Parry D.A. Control of collagen fibril diameters in tissues // *Int. J. Biol. Macromol*. 1992; 14: 292–293.
34. Sevanian A., Hochtein P. Mechanisms and consequences of lipid peroxidation in biological systems // *Annu. Rev. Nutr*. 1985. Vol. 5. pp. 365.
35. Shinmei M., Ito K., Matsuyama S., Yoshihara Y., Matsuzawa K. Joint fluid carboxy-terminal type II procollagen peptide as a marker of cartilage collagen biosynthesis // *Osteoarthr Cartil*. 1993. 1: 121–128.
36. Takahashi K., Arai K., Hayashi S., Tanaka Y. [Degree of degraded proteoglycan in human vitreous and the influence of peroxidation]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2006, Mar; 110(3): 171–9.
37. Torel J., Gillard J., Gillard P. // *Phytochemistry*. 1986. Vol. 25, no. 4. pp. 383–385.
38. Thornalley P.J. Clinical significance of glycation // *Clin. Lab*. 1999; 45: 263–273.
39. Ueno N. [Changes in vitreous structure caused by oxygen free radicals]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1995, Dec; 99(12): 1342–60.
40. Uitto J., Allan R.E., Polak K.L. Conversion of type II procollagen to collagen. *Eur. J. Biochem*. 1979. 99: 97–103.
41. Wong H.C., Sehmi K.S., McLeod D. Abortive neovascular outgrowths discovered during vitrectomy for diabetic vitreous haemorrhage // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989; 227: 237–240.

Рецензенты:

Туманова А.Л., д.м.н., профессор кафедры «Физиология», Сочинский институт (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Сочи;

Быков И.М., д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 07.08.2013.