

**МЕХАНИЗМЫ ЦИНК-ЗАВИСИМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕТЧАТКИ
ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ^{*}**

**MECHANISMS OF ZINC-DEPENDENT RETINAL DAMAGE
IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

Т. А. Асаевич¹, Н. Г. Шебардина^{2,5}, Н. Н. Новикова³, М. П. Шевелёва⁴, О. Е. Ильюхин⁵, Е. А. Корчуганова⁵,
Е. Н. Иомдина⁶, О. Г. Оганесян⁶, М. Л. Шишкун^{1,2}, С. С. Тулуш^{1,2}, С. А. Белолипская¹, Е. Ю. Зерний²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

²НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского,

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

³Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

⁴Институт биологического приборостроения с опытным производством РАН, Пущино

⁵НМИЦ эндокринологии им. акад. И. И. Дедова Минздрава России, Москва

⁶Национальный медицинский исследовательский центр болезней глаза

им. Гельмгольца Минздрава России, Москва

Т. А. Асаевич¹, Н. Г. Шебардина^{2,5}, Н. Н. Новикова³, М. П. Шевелёва⁴, О. Е. Ильюхин⁵, Е. А. Корчуганова⁵,
Е. Н. Иомдина⁶, О. Г. Оганесян⁶, М. Л. Шишкун^{1,2}, С. С. Тулуш^{1,2}, С. А. Белолипская¹, Е. Ю. Зерний²

¹Sechenov First Moscow State Medical University

²Belozerky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University

³National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow

⁴Institute for Biological Instrumentation RAS, Pushchino

⁵Dedov National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

⁶Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow

✉ timurasaevich@mail.ru

Аннотация

Ключевым триггером повреждения сетчатки при возрастной макулярной дегенерации является окислительный стресс. С использованием образцов пациентов, а также клеточных моделей показано, что нейротоксические эффекты могут опосредоваться за счет действия внеклеточного мобильного цинка, который высвобождается в условиях стресса и связывается с рядом сигнальных факторов, блокируя их активность. Предложены механизмы цинк-зависимой дегенерации сетчатки.

Abstract

Oxidative stress is a key trigger of retinal damage associated with age-related macular degeneration (AMD). Using samples collected from AMD patients as well as cellular models, we show that neurotoxic effects may be mediated by extracellular mobile zinc, which is released under stress conditions and binds to a set of signaling factors, blocking their activity. Mechanisms of zinc-dependent retinal degeneration are proposed.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из наиболее распространенных офтальмопатологий, связанных с хронической прогрессирующей дегенерацией сетчатки. ВМД подвержены более 6 % всего населения старше 40 лет, причем в 0,8 % случаев регистрируются поздние стадии заболевания, приводящие к частичной или полной слепоте [1]. В ближайшее время прогнозируется значительный рост частоты встречаемости ВМД по всему миру, в том числе в странах Европы [2]. Необходимым условием для поиска путей профилактики и лечения ВМД является изучение молекулярных основ развития нейродегенерации сетчатки при этом заболевании. Растущее число данных указывает на взаимосвязь между нейродегенерацией сетчатки и окислительным стрессом, связанным с фотоокислением липофусцина в клетках пигментного эпителия сетчатки. Недавно было показано, что непосредственным медиатором нейродегенеративных процессов при патологиях сетчатки могут быть мобильные формы цинка, секретируемые во внеклеточную среду в условиях окислительного стресса [3, 4], однако белковые мишени патологического действия цинка остаются неизвестными. Целью настоящей работы

^{*} Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-15-00171).

© Т. А. Асаевич, Н. Г. Шебардина, Н. Н. Новикова, М. П. Шевелёва, О. Е. Ильюхин, Е. А. Корчуганова, Е. Н. Иомдина, О. Г. Оганесян, М. Л. Шишкун, С. С. Тулуш, С. А. Белолипская, Е. Ю. Зерний, 2025

являлось изучение изменений гомеостаза цинка при ВМД, а также поиск механизмов цинк-зависимой нейродегенерации сетчатки при этом заболевании.

Методами рентгенофлуоресцентного анализа с полным внешним отражением и атомно-абсорбционной спектрометрии установлено, что для пациентов с ВМД характерно более чем двукратное увеличение содержания внеклеточного цинка, и аналогичный тренд зафиксирован в клетках пигментного эпителия (линия ARPE-19) в условиях окислительного стресса. Высказано предположение, что мишениями мобильного цинка могут быть сигнальные факторы сетчатки, выполняющие нейротропную и ангиогенную/ангиостатическую функции [5]. С использованием структурных классификаторов, основанных на алгоритмах машинного обучения, среди белков этого типа отобраны кандидаты, которые могут обладать цинк-связывающими свойствами. Методами дифференциальной сканирующей флуориметрии и динамического рассеяния света проанализирована способность отобранных факторов координировать цинк и охарактеризовано влияние цинка на их четвертичную структуру. В результате определен набор цинк-чувствительных факторов, которые склонны к олигомеризации в присутствии этого металла, что предположительно подавляет их нейропротекторную активность и, как следствие, обуславливает цитотоксические эффекты в условиях окислительного стресса. В подтверждение этого предположения с использованием методов оценки метаболической активности клеток и цитометрического анализа показано, что цинк блокирует способность отобранных факторов ингибировать апоптоз клеток ARPE-19 в условиях стресса. Таким образом, аберрантная активность внеклеточных сигнальных факторов в комплексе с цинком может лежать в основе нейродегенерации сетчатки при ВМД, а таргетирование этих комплексов — рассматриваться в качестве потенциальной терапии заболевания.

Литература

1. Friedman D. S. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // Arch Ophthalmol. 2004. Vol. 122, No. 4. P. 564–572.
2. Wong W. L. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // Lancet Global Health. 2014. Vol. 2, No. 2. P. e106–e116.
3. Chistyakov D. V. et al. A role of pigment epithelium-derived factor in zinc-mediated mechanism of neurodegeneration in glaucoma // Commun. Biol. 2025. Vol. 8, No. 1. P. 965.
4. Li Y. et al. Mobile zinc increases rapidly in the retina after optic nerve injury and regulates ganglion cell survival and optic nerve regeneration // Proceed. Nat. Acad. Sci. 2017. Vol. 114, No. 2. P. E209–E218.
5. King G. L., Suzuma K. Pigment-epithelium-derived factor — a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions // New England J. Med. 2000. Vol. 342, No. 5. P. 349–351.