
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 617.735

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ СЕТЧАТКИ И ЕЕ ПЛАСТИЧНОСТЬ

**В. В. Ермилов, А. А. Нестерова, И. Н. Тюренков, Л. Н. Рогова,
Е. И. Губанова, В. Л. Загребин, О. В. Махонина**

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра судебной медицины, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии*

В представленной обзорной работе дается характеристика широкому комплексу дегенеративных и регрессивных изменений, закономерно развивающихся в стареющей сетчатке. Авторами проводится анализ инволюционных изменений сетчатой оболочки с точки зрения способности нервной ткани сетчатки к проявлению пластичности и ее адаптации в условиях стареющего организма.

Ключевые слова: сетчатка, физиологическое старение, пластичность.

PHYSIOLOGICAL AGING OF THE RETINA AND ITS PLASTICITY

**V. V. Yermilov, A. A. Nesterova, I. N. Tyurenkov, L. N. Rogova,
E. I. Gubanova, V. L. Zagrebin, O. V. Makhonina**

The survey describes a wide range of degenerative and regressive changes in the aging retina. The authors analyze involution changes of the retina in terms of the ability of nerve tissue to manifest its plasticity and adaptation to performing its functions in the elderly.

Key words: retina, physiological aging, plasticity.

Демографические изменения, которые произошли в последние десятилетия, заставили все экономически развитые страны обратить более пристальное внимание на проблемы геронтологии и гериатрии. Согласно последним расчетам экспертов ООН, доля людей старше 60 лет в настоящее время в экономически развитых странах составляет более 20 % [3]. Поэтому решение вопросов, связанных с возможностью продления периода трудоспособного возраста, занимает ведущее место в среде профессионалов различных медицинских специальностей. В связи с этим невозможно переоценить значение функциональной состоятельности зрительного анализатора для обеспечения качества жизни каждого человека. Возрастные изменения в тканях глаза подчиняются общим законам старения организма и, вместе с тем, имеют свои особенности, обусловленные структурно-функциональной спецификой зрительного анализатора [9].

Как известно, оптически активная сетчатая оболочка является высокоупорядоченной сетью нейронов и глиальных клеток различных типов. Колоссальные энергетические затраты наружных слоев сетчатки, включающие фотосенсорный слой, обеспечиваются капиллярами фенестрированного типа, образующими самый внутренний слой собственно сосудистой оболочки (хориоидеи) — сосудисто-капиллярную пластинку.

Однако фотосенсорный слой и сосудисто-капиллярная пластинка не вступают в прямые пространственные взаимоотношения, так как разделены двумя слоями: базальным комплексом, мембраной Бруха (МБ), и пигментным эпителием сетчатки (ПЭС). ПЭС тесно взаимодействует с фоторецепторными нейронами, обеспечивая постоянный фагоцитоз наружных сегментов палочковых и колбочковых клеток, участвуя в реакциях, тормозящих перекисное окисление липидов, экранировании и оптической защите сетчатой оболочки, транспорте метаболитов, солей, кислорода из сосудисто-капиллярной пластинки, что необходимо для функциональной состоятельности фоторецепторных нейронов [19].

С возрастом пигментные клетки аккумулируют обломки, оставшиеся вследствие неполной деградации фагоцитированных мембран наружных сегментов (НС) палочковых и колбочковых нейронов. Метаболические остатки включают липофусцин, концентрация которого со временем возрастает в цитоплазме клеток пигментного слоя. Единичные гранулы липофусцина впервые обнаруживаются в пигментных клетках сетчатки в 1-й декаде жизни, в то время как в старых глазах они собираются в гроздь и заполняют почти всю цитоплазму пигментной клетки [6, 14]. При этом накопление липофусцина является фактором, определяющим старение сетчатой оболочки глаза.

Клетки ПЭС способны выполнять свои функции благодаря наличию внутрицитоплазматического пигмента меланина. Меланин, связанный с белками, нерастворимый полимер энзиматического окисления тирозина и дигидрооксифенилаланина, содержится в отграниченных мембраной гранулах — меланосомах. В противоположность липофусцину концентрация пигмента меланина с возрастом снижается в результате аутофагоцитоза и образования меланолизосом и меланолипофусцина. Как следствие, это ведет к потере меланиновых гранул и накоплению остаточных телец, что отражает лизосомальное старение и является универсальным индексом степени старости клетки [6, 8, 9].

Многочисленные работы в области исследования физиологически стареющей сетчатки показали, что продукты жизнедеятельности клеток ПЭС частично откладываются внеклеточно в субретинальном пространстве или в МБ в виде друз [5, 9, 13, 15]. Офтальмоскопически друзы выглядят как округлые мелкие серо-желтоватые образования с четкими границами в области макулы. Ряд клинических работ описывают их присутствие в области диска зрительного нерва [4, 18]. Использование моноклональных и поликлональных антител показало, что друзы содержат сферические структуры, составленные на периферии из зрелых нерастворимых β -амилоидных ($A\beta$) фибрилл, в центральной части — из протофибрилл и нефибриллярного $A\beta$ [15, 17]. Более тонкие биохимические и иммуногистохимические исследования идентифицировали белки и липиды, составляющие суть материала, образующего друзы. Таковыми являются: β -амилоид, витронектин, Р компонент амилоида, аполипопротеин Е, транстиретин, С3, С5b9, С5 фракции комплемента [16]. При микроскопическом изучении сетчатки старых мышей Luibl, et al. показали наличие друзоподобных образований в субретинальном пространстве, основным компонентом которых является $A\beta$ [16]. Isas, et al. обнаружили как растворимый, так и нерастворимый $A\beta$ в друзах макулярной области стареющей сетчатки человека, что также подтверждено иммуногистохимически [15]. Тесная пространственная связь амилоидных отложений с клетками ПЭС, подтвержденная результатами иммуногистохимических и ультрамикроскопических методов исследования, позволяющая высказаться в пользу участия пигментцитов в амилоидогенезе [5, 13].

Изучая старение сетчатки, исследователи отмечают структурные изменения, возникающие в МБ. При этом они отмечают, что с возрастом МБ утолщается, а ее эластичность снижается, что ведет к образованию в ней дефектов, инициирует кальцификацию и фрагментацию [6, 9, 17]. В последнее время изучение на молекулярном уровне процессов старения базального комплекса выявило роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в увеличенной продукции экстраклеточного матрикса эластинового и коллагенового слоев МБ [6]. Авторы многочисленных исследований отмечают тот факт, что при старении глаза про-

исходят два процесса разной направленности: утолщение МБ и истончение хориоидеи, причем корреляции в степени утолщения МБ и истончения хориоидеи у здоровых пожилых людей не выявлено [6, 9, 17].

Структурные трансформации МБ и ПЭС, как компонентов гемато-ретиального барьера, обуславливают при старении изменения, возникающие в нейральной сетчатке. Полагают, что фоторецепторы более чувствительны к возрастным изменениям, чем другие нейроны. Taras C. Nag и Shashi Wadhwa (2012) опубликовали результаты объемного электронно-микроскопического исследования сетчатки пожилых людей, где показали структурные изменения в фоторецепторных клетках, такие как смещения наружных сегментов палочек, дезорганизация их дисков, нарушение пространственной упорядоченности микротрубочек и образование цитоплазматических нитчатых включений [17]. Авторы других работ указывают на апоптотическую гибель фоторецепторных клеток у пожилых и старых лиц [8, 16, 18]. Предполагается, что увеличивающаяся с возрастом фагоцитарная и метаболическая нагрузка на клетки ПЭС в макулярной области вызывает значительную аккумуляцию липофусцина и различных патологических белков, в том числе и $A\beta$, в клетках ПЭС, что неизбежно приводит к апоптотической гибели фоторецепторов [5, 10, 17]. Указывается, что с возрастом происходит уменьшение соотношения клетка ПЭС/фоторецептор в макуле стареющей сетчатки [6]. В своих работах исследователи отмечают большую чувствительность палочек к возрастным изменениям по сравнению с колбочками. Половина всех палочек исчезает между 2-й и 4-й декадой жизни, причем плотность палочек в центральной сетчатке продолжает снижаться в течение всей жизни. Плотность палочковых биполярных нейронов с возрастом снижается в среднем на 27 %, что отражается в уменьшении толщины внутреннего ядерного слоя [10]. Количество колбочек в макуле остается относительно стабильно, однако с возрастом уменьшается в фовеальной зоне [17].

Инволюционные изменения затрагивают все слои сетчатки. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о достоверном уменьшении количества ганглиозных клеток в сетчатке при старении. Авторы работ отмечают, что плотность ганглиозных клеток начинает снижаться со 2-й декады жизни и к 60 годам центральная ямка глазного дна теряет пятую часть ганглиозных клеток, что сопровождается расширением этой зоны и исчезновением фовеолярного рефлекса при офтальмоскопии [2, 4]. По экспериментальным данным, уменьшение общего количества ганглиозных клеток в сетчатке старых мышей происходит ежемесячно и к концу жизни этот показатель достигает 35 % [9]. С. В. Трофимова и В. Х. Хавинсон указывают, что аналогичное уменьшение количества ганглиозных клеток с возрастом происходит в сетчатке приматов и человека [9]. В последнее время в научной литературе активно прорабатывается вопрос причины возрастной гибели нейронов сетчатки. В связи с этим привлечение новейших

клеточных технологий, биоинформатических подходов и методов направленной манипуляции с геномом человека и животных привело к новым данным о молекулярных механизмах нейродегенерации в самом широком смысле. Согласно современным представлениям нейродегенерация сопровождается развитием сложных патобиохимических процессов: нарушением энергетического метаболизма, формированием митохондриальной дисфункции, нарушением ионного транспорта, генерации и проведения импульсов, выходом проапоптотических белков. В настоящее время не вызывает сомнений, что апоптоз играет значительную роль в старении и возрастной патологии. Доказано, что апоптоз является тем механизмом, который влечет старческие изменения конъюнктивы, хрусталика, роговицы, Теноновой капсулы и сетчатки [5]. Запуск программы, ведущей к смерти нейрона, может осуществляться цитокинами, гормонами, дериватами оксида азота, окисленными тиолами, продуктами модификации и последующей агрегации белков и нуклеиновых кислот. Сегодня не вызывает сомнений апоптотический механизм гибели фоторецепторов и ганглиозных клеток. Некоторые авторы демонстрируют иммуногистохимические доказательства апоптоза в ядерных слоях сетчатки [15]. Наименее выясненным остается вопрос об апоптозе клеток ПЭС, хотя его изучением занимается широкий круг исследователей. В научной печати существуют работы как подтверждающие, так и опровергающие апоптотический механизм гибели ПЭС. В любом случае, анализ современного состояния взаимосвязи апоптоза и старения показывает, что одним из проявлений процесса старения является поломка механизма регуляции апоптоза в условиях сниженного уровня половых стероидов [10]. В последнее время в научной печати активно развивается мысль о взаимосвязи инволюции и снижения уровня половых стероидов в стареющем организме. Хотя в настоящий момент существует несколько современных теорий, объясняющих феномен старения, однако ни одна не отвечает удовлетворительно на все вопросы.

В последнее время в научной литературе широко обсуждается действие оксида азота и его метаболитов на структуры клеток в различных органах и тканях. Крайний интерес вызывают публикации, в которых указывается на возможность выработки оксида азота пигментными и эндотелиальными клетками сетчатки (Нероев В. В., 2013). Известно, что вырабатываясь в больших количествах, оксид азота обладает цитотоксическим эффектом, так как связываясь с супероксиданионом, он образует цитотоксичный пероксинитрит, который, в свою очередь, является проапоптотическим фактором [1]. Изучение молекулярных механизмов гибели клеточного материала сетчатки является одной из центральных проблем современной геронтоофтальмологии, решение которой даст ключ к пониманию не только причин возникновения и механизмов развития геронтоофтальмологических заболеваний, но и нейродегенеративных заболеваний вообще.

С этой точки зрения, изучение зрительного анализатора как органа, состоящего из нервной ткани, крайне перспективно. В многочисленных работах с помощью когерентной томографии доказано, что с возрастом уменьшается толщина слоя нервных волокон, особенно в височном сегменте сетчатки, вплоть до перипапиллярной атрофии в области диска зрительного нерва (ДЗН). При увеличении возраста увеличивается частота и площадь перипапиллярной атрофии ДЗН. Некоторые авторы рекомендуют отнести данный признак к маркерам процесса старения [2].

Одним из офтальмоскопических признаков стареющей сетчатки является обесцвечивание ее общего фона, как за счет перераспределения пигмента, так и за счет изменений в сосудистом русле. Ход видимых артерий и вен сетчатки с возрастом становится более выпрямленным, просвет сосудов равномерно сужен по всей длине, световой рефлекс с сосудистых стенок вялый, тускнеет по мере изменения калибра сосуда, а васкулярная зона макулярной области становится шире [2, 4]. Результаты морфологических исследований демонстрируют фиброз и гиалиноз сосудистой стенки, утолщение базальной мембраны, десквамацию эндотелия сосудов, разволокнение эластических мембран, набухание соединительнотканых волокон, плазматическое пропитывание интимы [9]. При этом более плотные и ригидные сосуды теряют свои адаптационные способности к перепадам артериального и внутриглазного давления. В подобных условиях снижается транскапиллярный обмен, что приводит к старческой гипоксии сетчатки и снижению обменных процессов. Одним из механизмов самозащиты ткани от гипоксии является система оксида азота. Мгновенно вырабатываясь в эндотелиальных клетках сосудов в ответ на ишемию, оксид азота вызывает расслабление гладкомышечных клеток, что способствует улучшению перфузии [1]. Таким образом, физиологическое старение сосудов в условиях снижения активности общего метаболизма нейральной сетчатки и функционирования внутриклеточных систем саморегуляции позволяет поддерживать трофику сетчатой оболочки на достаточно высоком уровне с сохранением относительно высоких зрительных функций.

Возрастные нарушения зрительных функций связаны с широким комплексом дегенеративных и регрессивных изменений, закономерно развивающихся в стареющей сетчатке. Однако в последние годы доказано, что старение нервной ткани характеризуется также и многочисленными процессами, носящими адаптивный и компенсаторный характер, а сама стареющая сетчатка проявляет высокую степень пластичности.

Ярким примером значительной пластичности стареющей сетчатки явилось доказательство того факта, что у старых мышей дендриты многих палочковых bipolarных клеток, в норме оканчивающиеся в наружном плексиформном слое, распространяются далеко в наружный ядерный слой (НЯС) и с увеличением возраста животных они еще более удлинились и глубоко вне-

дрялись в НЯС. Более того, отросшие дендриты биполярных нейронов образовывали синапсы со сферулами палочковых клеток в этом же слое, в норме лишеного синапсов [6, 7]. Интересные данные приводятся группой авторов, изучавших микроструктуру сетчатки при сформированных друзах. Они указывают на то, что друзы вызывают укорочение наружных сегментов палочковых и колбочковых нейронов. В результате, мембранный белок опсин смещается от наружного к внутреннему сегменту фоторецепторной клетки, что также может расцениваться как один из механизмов адаптации сетчатки к ее возрастным изменениям [12].

В других исследованиях с помощью конфокальной микроскопии было показано, что в сетчатке человека дендриты не только палочковых, но и колбочковых биполярных клеток распространяются далеко за пределы наружного плексиформного слоя в НЯС [12]. Показано, что горизонтальные клетки, которые в норме участвуют в формировании синаптической триады горизонтальная клетка — фоторецептор — биполярная клетка, с возрастом также удлинняют свои дендриты, распространяя их в НЯС и четко противопоставляя удлинненным дендритам биполярных клеток [6]. Как отмечают авторы, феномен отрастания дендритных отростков может отражать ослабление синаптической передачи в старых сетчатках между палочковыми клетками и соответственными биполярами, поскольку известно, что в других системах снижение эффективности синаптической передачи индуцирует вращение отростков нейронов и формирование эктопических синапсов [6, 7, 12]. При любом механизме данного феномена это свидетельствует, что стареющая нервная система способна проявлять высокую степень пластичности.

Еще одним примером пластичности стареющей зрительной системы является ремоделирование сосудистой сети сетчатки, которое проявляется активными структурными преобразованиями, включающими различные клеточные альтерации, в том числе апоптоз, миграцию, образование и агрегацию белков экстраклеточного матрикса, приводящими к увеличению отношения толщины стенки сосуда к его просвету в ответ на снижение хориоидального, ретинального и ретробульбарного кровотока [9, 12]. Поскольку потеря фоторецепторов, изменение гемодинамики глаза и хориоидального кровотока характеризуют физиологическое старение, можно ожидать, что с возрастом развиваются взаимосвязанные и взаимообусловленные изменения нейральной и сосудистой сетей сетчатки. Ремоделирование сосудистой сети при нормальном физиологическом старении авторами рассматривается как адаптивный процесс, направленный на длительное сохранение зрительных функций в условиях возрастных изменений гемодинамики [6, 9]. По мнению М. В. Зуевой (2010), ретинальная сосудистая сеть ослабляется по мере того, как снижаются потребности в кислороде нейральной сетчатки. Однако такая точка зрения, на наш взгляд, интересна, но не бесспорна.

Таким образом, старение сетчатки — это закономерный процесс, влекущий за собой целый комплекс взаимосвязанных и взаимообусловленных изменений в ее структурах: сосудистом русле, нервной ткани, включая синаптический аппарат, нейроны и глию, ПЭС. Определить причинно-следственные взаимоотношения наблюдаемых инволюционных изменений крайне сложно. Многочисленные исследования, направленные на выявление первичной мишени возрастной инволюции, используют все более и более изощренные методы, такие как геновая инженерия, клеточные технологии, твердотельная ЯМР-спектроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия высоких разрешений и другие, направленные на выяснение молекулярных механизмов процесса старения. В исследованиях последних лет представлены доказательства того, что физиологическое старение сетчатки сопровождается ее количественными и качественными изменениями на клеточном и субклеточном уровне, вызывающими в ответ адаптивные процессы, обусловленные проявлениями пластичности ее структур. Тщательное изучение процессов, закономерно развивающихся в процессе старения, позволит нам приблизиться к пониманию тех тончайших молекулярных механизмов, которые приводят к качественному сдвигу от нормы к патологии. Это может явиться ключом к пониманию этиопатогенеза широкого круга нейродегенеративных заболеваний, в том числе и геронтоофтальмологических, в частности старческого локального ампилоидоза и возрастной макулярной дегенерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Н. Н. Изучение роли оксида азота в патогенезе сосудистых заболеваний глаз: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 21 с.
2. Борянова Н. В., Гончар П. А., Фролов М. А., Радыйш Б. Б. // Клиническая геронтология. — 2010. — № 11—12. — С. 70—72.
3. Голубев А. Г. Биология продолжительности жизни и старение. — СПб.: Н-Л., 2009. — 160 с.
4. Егоров Е. А., Романенко И. А. // Офтальмология. — 2009. — Т. 6, № 1. — С. 97—103.
5. Ермилов В. В., Махонина О. В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 1 (37). — С. 67—70.
6. Зуева М. В. // Российский офтальмологический журнал. — 2010. — № 2. — С. 53—61, 54—62.
7. Зуева М. В. // Вестник офтальмологии. — 2012. — № 3. — С. 37—41.
8. Островский М. А. // Успехи биологической химии. — 2005. — Т. 45. — С. 173—204.
9. Трофимова С. В., Хавинсон В. Х. // Успехи геронтологии. — 2002. — Вып. 9. — С. 79—82.
10. Хансон К. П. // Успехи геронтологии. — 1999. — Вып. 3. — С. 103—110.
11. Шелковникова Т. А., Куликова А. А., Цветков Ф. О. и др. // Молекулярная биология. — 2012. — Т. 46, № 3. — С. 402—415.

12. *Eliasieh K., Liets L. C., Chalupa L. M.* // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2007. — Vol. 48, № 6. — P. 2824—2830.

13. *Ermilov V. V., Makhonina O. V.* // 23rd European Congress of Pathology. 27 August — 1 September 2011. Helsinki, Virchow's Arch. — 2011. — Vol. 459 (Suppl 1): S1-S329. — P. 190.

14. *Gu X., Neric N. J., Crabb J. S., et al.* // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (6).

15. *Isas J. M., Luibl V., Johnson L. V., et al.* // IOVS March 1. — 2010. — Vol. 51. — P. 1304—1310

16. *Luibl V., Isas J. M., Kayed R., et al.* // J Clin Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 378—385

17. *Nag T. C., Wadhwa S.* // Micron. — 2012. — Vol. 43 (7). — P. 759—781.

18. *Proniaeva V. E., Lin'kova N. S., Trofimova S. V., D'iakonov M. M.* // Adv Gerontol. — 2012. — Vol. 25 (2). — P. 232—238.

19. *Virgil Alfaro III D, Peter E. Liggett, William F. Mieler, et al.* Age-related macular degeneration. — By WILLIAMS & WILKINS, 2006. — 550 p.

Контактная информация

Нестерова Алла Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: alla.nesterova2013@yandex.ru