



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-1-179-184>

Особенности ремоделирования сетчатки при ее физиологическом старении и возрастной макулярной дегенерации

М.В. Зуева✉, В.И. Котелин, Н.В. Нероева

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Старение является главным фактором риска развития всех возраст-ассоциированных заболеваний центральной нервной системы и сетчатки, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и глаукома. Отсутствие эффективных методов лечения этих заболеваний в определенной степени связано с недостаточным пониманием влияния нормального физиологического старения на ремоделирование нейронных сетей, которое отражает адаптивную нейропластичность и направлено на сохранение и поддержание нормальной функции нейронов стареющей сетчатки, а также различий в признаках ремоделирования сетчатки при нормальном и патологическом старении. Характерным признаком старения являются тонкие пластические изменения, реструктурирование связей между нейронами в наружной сетчатке и ослабление функциональной активности сетчатки, зависящей от структуры нейронных сетей. Во внутренней сетчатке локализация контактов биполярных клеток с амакриновыми и ганглиозными клетками не изменяется, однако с возрастом происходит упрощение и сужение дендритных ветвлений у большинства ганглиозных клеток сетчатки. Ремоделирование контактов нейронов в глазах с ВМД отличается от нормально стареющей сетчатки степенью выраженности нейропластических изменений, бурным ростом и ремоделированием дендритного ветвления биполярных клеток и формированием множества тангенциальных контактов, которые обеспечивают соединение дендритов биполяров с отдаленными фоторецепторами. В продвинутых стадиях ВМД и других возрастных заболеваний на структурное ремоделирование сетчатки существенно влияют клеточные потери (фоторецепторов и других нейронов сетчатки), обрыв и упрощение ветвления дендритов, модификация отростков глиальных клеток Мюллера и ослабление их функционального симбиоза с нейронами сетчатки.

Ключевые слова: ремоделирование сетчатки; нейропластичность; старение сетчатки, возраст-ассоциированные заболевания сетчатки; возрастная макулярная дегенерация

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В. Особенности ремоделирования сетчатки при ее физиологическом старении и возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2026; 19 (1): 179-84. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-1-179-184>

Features of retina remodeling during its physiological aging and age-related macular degeneration

Marina V. Zueva , Vladislav I. Kotelin, Natalia V. Neroeva

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya, Moscow, 105062, Russia
visionlab@yandex.ru

Aging is the main risk factor for the development of all age-associated diseases of the central nervous system and retina, such as age-related macular degeneration (AMD) and glaucoma. The lack of effective treatments for these diseases is partly due to a lack of understanding of the impact of normal physiological aging on neural network remodeling, which reflects adaptive neuroplasticity and is aimed at preserving and maintaining the normal function of neurons in the aging retina, as well as differences in the signs of retinal remodeling during normal and pathological aging. A characteristic feature of aging is subtle plastic changes, restructuring of connections between neurons in the outer retina and weakening of the functional activity of the retina, depending on the structure of neural networks. In the inner retina, the localization of contacts of bipolar cells with amacrine and ganglion cells does not change, but with age, simplification and narrowing of dendritic branches in most retinal ganglion cells occurs. Remodeling of neuronal contacts in eyes with AMD differs from that of normally aging retina by the degree of neuroplastic changes, rapid growth and remodeling of dendritic branching of bipolar cells, and the formation of multiple tangential contacts that provide connections between bipolar dendrites and distant photoreceptors. In advanced AMD and other age-related diseases, structural remodeling of the retina is significantly affected by cellular losses (of photoreceptors and other retinal neurons), rupture and simplification of dendritic branching, modification of Müller glial cell processes, and weakening of their functional symbiosis with retinal neurons.

Keywords: retinal remodeling; neuroplasticity; retinal aging; age-related retinal diseases; age-related macular degeneration

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V. Features of retina remodeling during its physiological aging and age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2026; 19 (1): 179–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2026-19-1-179-184>

Старение является главным фактором риска развития и прогрессирования всех возраст-ассоциированных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), включая заболевания сетчатки, такие как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), глаукома и диабетическая ретинопатия. Отсутствие эффективных методов лечения этих заболеваний в значительной степени связано с недостаточным пониманием влияния нормального физиологического старения на ремоделирование нейронных сетей и проявлений адаптивной нейропластичности, направленных на сохранение и поддержание нормальной функции нейронов стареющей сетчатки. С другой стороны, необходимо выявление ранних маркеров неадаптивной пластичности сетчатки, связанных с патологическим старением, и понимание процессов, запускающих возраст-ассоциированные заболевания.

В зрительной системе человека функциональные изменения, связанные с возрастом, начинают обнаруживаться уже после 40 лет жизни. Старение типично ассоциируется с ухудшением чувствительности к движению и скорости обработки зрительной информации, остроты зрения, контрастной чувствительности, цветовосприятия и темновой адаптации [1–5], уменьшением амплитуды волн электро-ретинограммы (ЭРГ) [6–8]. Основной причиной ослабления зрения являются возрастные изменения в структуре нейронных сетей в сетчатке и высших зрительных центрах. В недавнем детальном обзоре [4] обсуждаются связанные со старением изменения клеточных контактов в наружной и внутренней сетчатке. Показано, что так же, как и в головном мозге [9], нормальное физиологическое старение сетчатки не связано с массивной гибелью нейронов [10]. Однако в стареющей сетчатке уменьшается толщина ее слоев [11, 12] и происходит растяжение сетчатки с увеличением

общей ее площади. M. Samuel и ее коллеги [10] установили, что у грызунов при нормальном старении не изменяется количество всех основных типов ретинальных нейронов и сохраняется общий объем сетчатки, но вследствие ее растяжения снижена плотность нейронов. В других работах также сообщалось о снижении плотности нейронов в сетчатке пожилых людей, общем увеличении ее площади и уменьшении толщины сетчатки в области макулы [12, 13].

Характерным признаком старения являются тонкие пластические изменения в сетчатке, ремоделирование ее структуры, изменение связей между нейронами и ослабление функциональной активности сетчатки, зависящей от структуры нейронных сетей. В стареющей сетчатке так же, как и в мозге пожилого человека, уменьшается количество синапсов, ремоделируется архитектура дендритного ветвления нейронов и нарушается их биоэлектрическая активность [9, 10, 14, 15]. L. Jorge и ее коллеги [16] документировали возрастное уменьшение толщины первичной зрительной коры, которое тесно коррелировало с уменьшением общей толщины сетчатки и ее слоев. По мнению авторов, это предполагает, что, с одной стороны, структурные изменения сетчатки могут отражать кортикальную целостность при старении человека, а с другой стороны, эти параллельные изменения объясняют характерное для старения снижение зрительных функций.

Структурные изменения стареющей нейральной сетчатки. В литературе хорошо описаны возрастные изменения фоторецепторов и их контактов в наружном плексиформном слое (НПС) [4, 5, 8, 10], которые сопровождаются функциональными нарушениями и являются одной из причин снижения зрительных функций. Отмечается значительная роль палочковых фоторецепторов в возрастных изменениях

сетчатки. Стареющие палочки имеют более короткие наружные сегменты и, соответственно, более низкий уровень опсина по сравнению с молодыми палочками [8]. Большинство стареющих палочек втягивают свои аксоны из НПС в наружный ядерный слой (НЯС). Вследствие этого происходит смещение синаптических контактов палочковых фоторецепторов с горизонтальными и биполярными клетками. Для сохранения синаптического контакта с палочками постсинаптические и палочковые биполяры и горизонтальные клетки вынужденно удлиняют свои дендриты, которые, таким образом, прорастают из НПС в НЯС сетчатки [10]. Эти процессы в здоровой стареющей сетчатке являются проявлением адаптивной (синаптической и дендритной) нейропластичности, которые обеспечивают поддержку палочковых путей для передачи информации в головной мозг. Однако ремоделирование контактов палочковых нейронов может являться одной из причин угнетения амплитуды а- и b-волн скотопической ЭРГ у старых животных. Внутриклеточное отведение потенциала от одиночных палочек также демонстрирует снижение чувствительности палочковых фоторецепторов [8].

У колбочек при нормальном физиологическом старении отсутствуют возрастные изменения аксонов и смещение аксонных окончаний, и у горизонтальных клеток происходит прорастание дендритных отростков, контактирующих с палочками, но не с колбочками [10].

В недавней работе [5] у мышей различного возраста (от 2–3 мес до 2 лет) с помощью иммуноцитохимических исследований и электронной микроскопии изучали синаптические контакты в наружной сетчатке для выявления роли возрастных изменений синаптических белков (синаптопатии) в ремоделировании контактов нейронов. Подтверждено прорастание нейритов горизонтальных и биполярных клеток для сохранения контактов с фоторецепторами. Кроме того, в стареющей сетчатке отмечено образование эктопических фоторецепторных ленточных синапсов и уменьшение количества палочек. У большинства фоторецепторов в сетчатке старых мышей не изменялся белковый состав и структурные компоненты в ленточных синапсах, т. е. связанные с возрастом изменения синаптических белков не являются триггером структурного ремоделирования в стареющей сетчатке, как это предполагалось ранее. Однако авторы обращают внимание на увеличение размера митохондрий в рецепторных окончаниях аксонов старых палочек, что может негативно влиять на функциональную активность сетчатки.

Важно, что, несмотря на ремоделирование контактов, вытягивание в слой ядер фоторецепторов дендритов палочковых биполярных клеток [10, 17], при нормальном физиологическом старении сетчатки аксоны палочковых биполяров и их контакты во внутреннем плексиформном слое (ВПС) практически не изменяются [10]. Это поддерживает идею, что возрастные изменения палочек первичны по отношению к постсинаптическому ремоделированию сетей сетчатки и могут служить их причиной [18].

Необходимо отметить тот важный факт, что, несмотря на отсутствие видимых структурных изменений в колбочковых фоторецепторах при нормальном старении сетчатки, с возрастом происходит снижение функциональной активности колбочек и зависящих от них зрительных функций [19, 20]. Высказано предположение, что некоторые субпопуляции колбочек могут обладать избирательной уязвимостью к старению [21], но процесс старения колбочек все еще остается недостаточно изученным. Для амакриновых клеток не выявлены существенные изменения дендритного ветвления и синаптических контактов [10, 22].

М. Samuel и соавт. [18] отмечают, что во внутренней сетчатке на ремоделирование нейронных сетей оказывает влияние происходящее при старении расширение площади сетчатки. Ими замечено, что дендриты различных субпопуляций ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) не меняют своей локализации в подслоях ВПС при старении. Поскольку при нормальном физиологическом старении растяжение сетчатки не отражается на количестве нейронов, ГКС для поддержания контактов с пресинаптическими по отношению к ним биполярами и амакриновыми клетками в разреженной сетчатке должны были бы удлинять нейриты и расширять свои дендритные ветвления. Однако вместо этого с возрастом происходит упрощение и сужение дендритных ветвлений у большинства ГКС. Этот факт установлен и для стареющей сетчатки мышей и человека [10, 14]. М. Samuel с коллегами [10] подчеркивают сохранность в пожилом возрасте зрительных рецептивных полей дирекционально-избирательных ГКС, но при этом уменьшение на 30 % общей площади дендритных полей ГКС и плотности концевых ветвей аксонов. Снижение плотности и сложности ветвления нейрональных отростков (дендритного дерева и аксональных терминалей) наблюдалось для различных подтипов ГКС, что позволило авторам предположить, что они являются общей чертой старения ГКС [10].

При старении в ЦНС снижается уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который является известным регулятором роста дендритов [23–26]. Отмечено, что в зависимости от того, где он вырабатывается в зрительной системе, BDNF может способствовать удлинению дендритов или тормозить их рост и усложнение дендритного ветвления у ГКС [27]. Сегодня доказана роль BDNF в регуляции числа, структуры и пластичности дендритных шипиков — крошечных мембранных отростков, формирующих постсинаптическую часть большинства возбуждающих синапсов. Изменения количества, размера и формы дендритных шипиков сопровождают процессы дендритной и синаптической пластичности, и шипики утрачиваются при нейродегенеративных заболеваниях [28].

Большинство подтипов ГКС экспрессируют АМФК (5'АМФ-активируемая протеинкиназа) [29]. Ранее было показано, что активация АМФК тормозит рост дендритов в культуре нейронов гиппокампа [30, 31]. АМФК является ингибитором mTORC1 (мишень рапамицина млекопитающих) [32], который служит ключевым регулятором паттерна дендритного ветвления ГКС [33]. В недавнем исследовании обнаружено, что активация этой протеинкиназы ассоциируется с ретракцией дендритов и потерей синапсов, и ее экспрессия возрастает в ГКС при глаукоме и у человека, и на модели глаукомы у мышей [34]. Напротив, снижение уровня АМФК при моделировании глаукомы сохраняло дендриты и синапсы ГКС. В связи с этим предполагается, что АМФК может влиять на функцию ГКС при старении и, особенно значительно, — при возрастных заболеваниях [4].

В обзоре J. Zhu и соавт. [4] анализируются сопровождающие старение циркадианные изменения, которые включают прогрессивное снижение амплитуды циркадного ритма и смещение фазы циркадных ритмов на более раннее время. Одной из причин этих событий считают возрастные изменения в светочувствительных незрительных ГКС [35, 36], количество которых в сетчатке людей старше 70 лет снижается на 30 %, причем у выживших ГКС происходит упрощение дендритного ветвления [37]. Нарушения циркадного ритма и параллельная с ними потеря незрительных светочувствительных ГКС еще более усугубляются при патологическом старении [4].

Ремоделирование нейронных контактов при ВМД. Ремоделирование сетчатки, включающее прорастание нейронных отростков, потерю и образование новых синаптических контактов, характеризует нейропластические события, которые могут отражать процесс восстановления нервной ткани от повреждения и реакцию на возраст-ассоциированные и другие нейродегенеративные заболевания сетчатки [38]. В детальной работе R. Sullivan и коллег [39] представлены структурные изменения палочковых нейронных сетей в глазах с ВМД в центральных и периферических отделах сетчатки. Показано, что при ВМД большое количество синапсов палочковых фоторецепторов по всей сетчатке втягивается в НЯС с последующим вращением дендритных отростков биполярных клеток, постсинаптических к фоторецепторам, для восстановления синаптических контактов с палочками. Причем обильное разрастание дендритного дерева палочковых биполярных клеток обнаружено не только в макуле, но и на средней и дальней периферии сетчатки.

Тот факт, что нейроны сетчатки и при нормальном физиологическом старении, и при возрастной патологии способны образовывать новые синапсы, говорит о перспективности создания новых методов восстановления поврежденной сетчатки человека путем активации нейропластичности и инициации процесса формирования новых синаптических контактов между сохранившимися нейронами сетчатки I, II и III порядка (реконструкции нейронной сети).

R. Sullivan и соавт. [39] отмечают, что в глазах с ВМД морфология колбочковых фоторецепторов поражается только в центре сетчатки и не изменена на периферии. Также только в макулярной области происходит характерная для ВМД гибель фоторецепторов. Напротив, бурное увеличение количества дендритных отростков палочковых биполяров наиболее значительно на периферии сетчатки у больных ВМД. Обнаружено, что в глазах с ВМД палочковая нейронная сеть в центральной сетчатке относительно устойчива, в отличие от более периферических отделов. Более того, в другом исследовании [40] также наблюдали, что в глазах с ВМД палочки намного хуже колбочек выживают в участках сетчатки, граничащих с зоной атрофии (парамаккулярно, но не в макуле). Это подтверждает, что при ВМД смерть палочек предшествует потере колбочек. В нормально стареющей сетчатке без ВМД колбочки проявляют признаки нарушения морфологии раньше палочек, но по мере прогрессирования изменений (старения сетчатки) поврежденные колбочки выживают в сетчатке дольше, чем палочки.

Втягивание в НЯС аксонов (ножек с синаптическими окончаниями) палочковых фоторецепторов в работе [39] авторы считают патофизиологической особенностью, а не следствием нормального старения. Однако, как отмечено выше, такие же пластические события с втягиванием ножек палочек и ремоделированием их контактов с палочковыми биполярами описаны и при нормальном физиологическом старении [10, 17], при котором в значительной степени они могут быть связаны с растяжением и разряжением стареющей сетчатки (см., например, [4, 10]). Таким образом, можно заключить, что ремоделирование контактов нейронов наружной сетчатки при ВМД отличается от нормального старения не уникальностью этого феномена, а степенью его выраженности, бурным (в отличие от здоровой стареющей сетчатки) процессом роста и ремоделирования дендритного ветвления биполярных клеток и формирования множества тангенциальных контактов, которые обеспечивают соединение дендритов биполярных клеток с отдаленными фоторецепторами, расположенными существенно латеральнее биполяра.

Изменения клеток микроглии в стареющей сетчатке. ГКС включают микроглию и два типа макроглии — астроциты и клетки Мюллера (МК) [41], которые играют значительную роль в реструктурировании стареющей сетчатки.

Микроглия — популяция иммунных клеток, которые быстро реагируют активацией и миграцией на клеточные повреждения в здоровой сетчатке. Клетки микроглии поддерживают гомеостаз сетчатки, обеспечивая защиту нейронов. Полагают, что изменения микроглии могут играть роль при острой патологии мозга и возрастных нейродегенеративных заболеваниях [42]. При возрастной патологии сетчатки микроглия теряет свои нейротрофические свойства и провоцирует хроническую воспалительную среду, которая способствует развитию дегенерации сетчатки [43]. P2RY12 (пуринергический рецептор P2Y, связанный с G-белком 12) является одним из специфических маркеров микроглии, экспрессия которого на поверхности клеток микроглии зависит от статуса активации микроглии. P2RY12 участвует в подвижности и миграции микроглии при нейровоспалении [42].

Одним из характерных признаков старения сетчатки является миграция микроглии из внутренних ретинальных слоев в наружные, где они располагаются в субретинальном пространстве в контакте с клетками ретинального пигментного эпителия (РПЭ) [44]. В здоровой молодой сетчатке локализация микроглии ограничивается в основном ВПС и слоем ГКС. Показано, что с возрастом количество микроглии, экспрессирующей P2RY12+, значительно увеличивается, и микроглия перемещается в субретинальное пространство [44]. Интересно, что субретинальная микроглия активно фагоцитировала наружные сегменты фоторецепторов, поддерживая, таким образом, функции стареющего РПЭ [44]. В данной работе был проведен эксперимент с истощением микроглии у старых мышей, которых в течение полутора месяцев кормили пищей, содержащей ингибитор рецептора колониястимулирующего фактора-1 Csf1g, важного для выживания микроглии. Такая диета резко (на 90 %) уменьшила количество клеток микроглии в субретинальном пространстве и в плексиформных слоях сетчатки.

Примечательно, что эти изменения были связаны со значительной потерей зрительных функций. У мышей с истощением микроглии, кроме снижения контрастной чувствительности, существенно снижалась амплитуда с-волны ЭРГ [45]. Амплитуда с-волны ЭРГ, которая зависит от постоянного потенциала на мембране Бруха и функционального состояния апикальной мембраны РПЭ, была максимальной у молодых мышей и значительно снижалась даже у нормально питающихся очень старых мышей. Амплитуда с-волны у старых мышей с истощением микроглии была еще более низкой и коррелировала с отеком РПЭ и потерей его клеток [44]. При этом истощение микроглии не влияло на а- и b-волны ЭРГ, зависящие от активности фоторецепторов, ОН-биполярных клеток и МК. Амплитуда а- и b-волн ЭРГ, так же как и амплитуда с-волны, была наибольшей у молодых мышей и значительно снижалась при нормальном физиологическом старении. Однако содержание старых мышей на диете для истощения микроглии не усиливало угнетение а- или b-волн ЭРГ.

Роль глиальных МК в ремоделировании сетчатки. Макроглия — истинная нейроглия сетчатки — обеспечивает гомеостатическую и метаболическую поддержку фоторецепторов и нейронов, необходимую для их функциональной активности. Глиальные МК регулируют гематоретинальный барьер, поглощают глутамат, освобожденный нейронами, участвуют в регуляции синаптической активности во внутренней сетчатке, высвобождают нейроактивные сигналь-

ные молекулы, которые влияют на активность нейронов, участвуют в обеспечении нейрососудистых взаимодействий и выполняют множество других функций [46, 47]. Как показали А. Reichenbach и А. Bringmann [41], фовеа свободна от астроцитов и микроглии, но содержит две популяции мюллеровской глии: клетки, которые образуют так называемый «конус» МК в фовеоле, и Z-образные МК на стенке ямки. МК в фовеоле не поддерживают активность фоторецепторов и нейронов, но обеспечивают структурную стабильность фовеа и улучшают передачу света к фоторецепторам [41]. При патологических состояниях часть МК может дифференцироваться в нервные клетки-предшественники (стволовые клетки), регенерируя, таким образом, утраченные нейроны [46, 48, 49].

Ввиду разнообразной роли МК и их регенеративного потенциала предполагается, что они могут влиять на функцию сетчатки при старении. Однако этот вопрос еще недостаточно изучен. Известно, что у животных количество МК не изменяется с возрастом [50] и физиологического (непатологического) старения недостаточно для индукции пролиферации нейроглии. Однако при старении может происходить изменение морфологии этих клеток и силы симбиоза (функционального взаимодействия) с окружающими их нейронами сетчатки, которое ведет к ослаблению функций этих нейронов. Кроме того, в продвинутых стадиях возрастных дегенеративных заболеваний сетчатки, включая ВМД, возможна еще более значительная роль МК в ремоделировании анатомических контактов в сетчатке. В частности, в ранней работе R. Sullivan и соавт. [22] было показано, что в стареющей сетчатке крыс потеря фоторецепторов, спровоцированная световым повреждением сетчатки, приводила к выраженным морфологическим изменениям, которые включали распространение отростков МК из сетчатки в хориоидею, расширение дендритных ветвлений и миграцию нейронов в хориоидею из нейральной сетчатки, где они формировали аномальные контакты с другими нейронами [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерным признаком старения являются тонкие пластические изменения, реструктурирование связей между нейронами в наружной сетчатке и ослабление функциональной активности сетчатки, зависящей от структуры нейронных сетей. Во внутренней сетчатке локализация контактов биполярных клеток с амакриновыми и ГКС не изменяется, однако с возрастом происходит упрощение и сужение дендритных ветвлений у большинства ГКС. Ремоделирование контактов нейронов в глазах с ВМД отличается от нормально стареющей сетчатки степенью выраженности нейропластических изменений, бурным ростом и ремоделированием дендритного ветвления биполярных клеток и формированием множества тангенциальных контактов, которые обеспечивают соединение дендритов биполяров с отдаленными фоторецепторами. В продвинутых стадиях ВМД и других возрастных заболеваний на структурное ремоделирование сетчатки будут существенно влиять клеточные потери (фоторецепторов и других нейронов сетчатки), обрыв и упрощение ветвления дендритов, модификация отростков глиальных МК и ослабление их функционального симбиоза с нейронами сетчатки.

Литература/References

- Owsley C, Jackson GR, White M, Feist R, Edwards D. Delays in rod-mediated dark adaptation in early age-related maculopathy. *Ophthalmology*. 2001; 108 (7): 1196–202. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00580-2
- Sugita Y, Yamamoto H, Maeda Y, Furukawa T. Influence of aging on the retina and visual motion processing for optokinetic responses in mice. *Front Neurosci*. 2020; 14: 586013. doi: 10.3389/fnins.2020.586013

- Campello L, Singh N, Advani J., et al. Aging of the retina: molecular and metabolic turbulences and potential interventions. *Annu Rev Vis Sci*. 2021; 7: 633–64. doi: 10.1146/annurev-vision-100419-114940
- Zhu JD, Tarachand SP, Abdulwahab Q, Samuel MA. Structure, function, and molecular landscapes of the aging retina. *Annu Rev Vis Sci*. 2023; 9: 177–99. doi: 10.1146/annurev-vision-112122-020950
- Gierke K, Lux UT, Regus-Leidig H, Brandstätter JH. The first synapse in vision in the aging mouse retina. *Front Cell Neurosci*. 2023; 17: 1291054. doi: 10.3389/fncel.2023.1291054
- Weale RA. Senile changes in visual acuity. *Trans Ophthalmol Soc UK*. (1962). 1975 Apr;95(1):36-8. PMID: 1064207.
- Jackson GR, Ortega J, Kirkin C, Rosenstiel CE, Owsley C. Aging-related changes in the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2002 Jan; 19 (1): 185–9. doi: 10.1364/josaa.19.000185
- Kolesnikov AV, Fan J, Crouch RK, Fekalov VJ. Age-related deterioration of rod vision in mice. *J Neurosci*. 2010; 30: 11222–31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4239-09.2010
- Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*. 2007; 6: 275–84. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00289.x
- Samuel MA, Zhang Y, Meister M, Sanes JR. Age-related alterations in neurons of the mouse retina. *J Neurosci*. 2011; 31: 16033–44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3580-11.2011
- Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Jan; 33 (1): 1–17. PMID: 1730530.
- Aggarwal P, Nag TC, Wadhwa S. Age-related decrease in rod bipolar cell density of the human retina: an immunohistochemical study. *J Biosci*. 2007; 32 (2): 293–8. doi: 10.1007/s12038-007-0029-9
- Harman A, Abrahams B, Moore S, Hoskins R. Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from 16–77 years. *Anat Rec*. 2000 Oct 1; 260 (2): 124–31. doi: 10.1002/1097-0185(20001001)260:2<124::AID-AR20>3.0.CO;2-D
- Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7:30–40. https://doi.org/10.1038/nrn1809
- Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13: 240–50. doi: 10.1038/nrn3200
- Jorge L, Canário N, Quental H, Bernardes R, Castelo-Branco M. Is the retina a mirror of the aging brain? Aging of neural retina layers and primary visual cortex across the lifespan. *Front Aging Neurosci*. 2020; 11: 360. doi: 10.3389/fnagi.2019.00360
- Terzibasi E, Calamusa M, Novelli E, et al. Age-dependent remodelling of retinal circuitry. *Neurobiol Aging*. 2009; 30: 819–28. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.017
- Samuel MA, Voinescu PE, Lilley BN, et al. LKB1 and AMPK regulate synaptic remodeling in old age. *Nat Neurosci*. 2014; 17: 1190–7. doi: 10.1038/nn.3772
- Gresh J, Goletz PW, Crouch RK, Rohrer B. Structure-function analysis of rods and cones in juvenile, adult, and aged C57bl/6 and Balb/c mice. *Vis Neurosci*. 2003; 20: 211–20. doi: 10.1017/s0952523803202108
- Williams GA, Jacobs GH. Cone-based vision in the aging mouse. *Vis Res*. 2007; 47: 2037–46. doi: 10.1016/j.visres.2007.03.023
- Cunea A, Powner MB, Jeffery G. Death by color: differential cone loss in the aging mouse retina. *Neurobiol Aging*. 2014; 35: 2584–91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.012
- Sullivan R, Penfold P, Pow DV. Neuronal migration and glial remodeling in degenerating retinas of aged rats and in nonneovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 856–65. doi: 10.1167/iovs.02-0416
- Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain Res*. 1998; 812: 200–8. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00993-7
- Silhol M, Bonnichon V, Rage F, Tapia-Arancibia L. Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neuroscience*. 2005; 132: 613–24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.01.008
- Gupta V, You Y, Li J, et al. BDNF impairment is associated with age-related changes in the inner retina and exacerbates experimental glaucoma. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842: 1567–78. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.05.026
- Михалицкая Е.В., Левчук Л.А. Нейропластичность мозга: мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназные сигнальные пути (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022; 3 (116): 44–53. [Mikhailitskaya E.V., Levchuk L.A. Brain neuroplasticity: brain-derived neurotrophic factor and protein kinase signaling pathways (literature review). *Siberian bulletin of psychiatry and narcology*. 2022; 3 (116): 44–53 (In Russ.)]. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53
- Lom B, Cogen J, Sanchez AL, Vu T, Cohen-Cory S. Local and target-derived brain-derived neurotrophic factor exert opposing effects on the dendritic arborization of retinal ganglion cells in vivo. *J Neurosci*. 2002; 22: 7639–49. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-17-07639.2002

28. Zagrebelsky M, Tacke C, Korte M. BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines. *Cell Tissue Res.* 2020; 382: 185–99. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03226-5>
29. Tran NM, Shekhar K, Whitney IE, et al. Single-cell profiles of retinal ganglion cells differing in resilience to injury reveal neuroprotective genes. *Neuron.* 2019; 104: 1039–55. [doi: 10.1016/j.neuron.2019.11.006](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.006)
30. Burkewitz K, Zhang Y, Mair WB. AMPK at the nexus of energetics and aging. *Cell Metab.* 2014; 20: 10–25. [doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.002)
31. Ramamurthy S, Chang E, Cao Y, Zhu J, Ronnett GV. AMPK activation regulates neuronal structure in developing hippocampal neurons. *Neuroscience.* 2014; 259: 13–24. [doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.048](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.048)
32. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell.* 2008; 30: 214–26. [doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.003](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.03.003)
33. Morquette B, Morquette P, Agostinone J, et al. REDD2-mediated inhibition of mTOR promotes dendrite retraction induced by axonal injury. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 612–25. [doi: 10.1038/cdd.2014.149](https://doi.org/10.1038/cdd.2014.149)
34. Belforte N, Agostinone J, Alarcon-Martinez L, et al. AMPK hyperactivation promotes dendrite retraction, synaptic loss, and neuronal dysfunction in glaucoma. *Mol Neurodegener.* 2021; 16: 43. [doi: 10.1186/s13024-021-00466-z](https://doi.org/10.1186/s13024-021-00466-z)
35. Schmidt TM, Alam NM, Chen S, et al. A role for melanopsin in alpha retinal ganglion cells and contrast detection. *Neuron.* 2014; 82: 781–88. [doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.022](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.022)
36. Sondereker KB, Stabio ME, Renna JM. Crosstalk: The diversity of melanopsin ganglion cell types has begun to challenge the canonical divide between image-forming and non-image-forming vision. *J Comp. Neurol.* 2020; 528: 2044–67. [doi: 10.1002/cne.24873](https://doi.org/10.1002/cne.24873)
37. Esquivia G, Lax P, Perez-Santonja JJ, Garcia-Fernandez JM, Cuenca N. Loss of melanopsin-expressing ganglion cell subtypes and dendritic degeneration in the aging human retina. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 79. [doi: 10.3389/fnagi.2017.00079](https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00079)
38. Зуева М.В., Нероева Н.В., Катаргина Л.А. и др. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть I. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16 (2): 160–15. [Zueva M.V., Neroeva N.V., Katargina L.A., et al. Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part I. Adaptive and non-adaptive retinal plasticity. *Russian ophthalmological journal.* 2023; 16 (2): 160–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165>
39. Sullivan RK, Woldemussie E, Pow DV. Dendritic and synaptic plasticity of neurons in the human age-related macular degeneration retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48 (6): 2782–91. [doi: 10.1167/iovs.06-1283](https://doi.org/10.1167/iovs.06-1283)
40. Shelley EJ, Madigan MC, Natoli R, Penfold PhL, Provis JM. Cone degeneration in aging and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127 (4): 483–92. [doi: 10.1001/archophthalmol.2008.622](https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.622)
41. Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia.* 2020; 68 (4) (Special issue on Human Glia): 768–96. <https://doi.org/10.1002/glia.23727>
42. Morillas AG, Besson VC, Lerouet D. Microglia and neuroinflammation: What place for P2RY12? *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 1636. <https://doi.org/10.3390/ijms22041636>
43. Karlstetter M, Langmann T. Microglia in the aging retina. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 801: 207–12. [doi: 10.1007/978-1-4614-3209-8_27](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3209-8_27)
44. Karg MM, Moorefield M, Hoffmann E, et al. Microglia preserve visual function in the aging retina by supporting retinal pigment epithelial health. *Immun Ageing.* 2023; 20: 53 (1): 53. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00358-4>
45. Hanitzsch R, Lichtenberger T. Two neuronal retinal components of the electroretinogram c-wave. *Doc Ophthalmol.* 1997; 94 (3): 275–85. [doi: 10.1007/BF02582985](https://doi.org/10.1007/BF02582985)
46. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia.* 2013; 61 (5): 651–78. [doi: 10.1002/glia.22477](https://doi.org/10.1002/glia.22477)
47. Tworig JM, Feller MB. Muller glia in retinal development: from specification to circuit integration. *Front. Neural Circuits.* 2021; 15: 815923. [doi: 10.3389/fncir.2021.815923](https://doi.org/10.3389/fncir.2021.815923)
48. Jorstad NL, Wilken MS, Grimes WN, et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Muller glia in adult mice. *Nature.* 2017; 548: 103–7. [doi: 10.1038/nature23283](https://doi.org/10.1038/nature23283)
49. Yao K, Qiu S, Wang YV, et al. Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas. *Nature.* 2018; 560: 484–8. [doi: 10.1038/s41586-018-0425-3](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0425-3)
50. Martins RR, Zamzam M, Tracey-White D, et al. Muller glia maintain their regenerative potential despite degeneration in the aged zebrafish retina. *Aging Cell.* 2022; 21:e13597. [doi: 10.1111/acel.13597](https://doi.org/10.1111/acel.13597)

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева, В.И. Котелин — анализ литературы, написание статьи; Н.В. Нероева — анализ литературы, редактирование статьи.

Author's contribution: M.V. Zueva, V.I. Kotelin — literature analysis, writing of the article; N.V. Neroeva — literature analysis, editing of the article.

Поступила: 12.12.2024. Переработана: 11.01.2025. Принята к печати: 12.01.2025

Originally received: 12.12.2024. Final revision: 11.01.2025. Accepted: 12.01.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0161-5010

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0003-4675-9648

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-1038-2746

Для контактов: Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogyzskaya, Moscow, 105062, Russia

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0161-5010

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0003-4675-9648

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., leading researcher, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0003-1038-2746

For contacts: Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru