

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-121-128>



Структура сосудистого русла и интерстиция сетчатки глаза человека при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы

Н.П. Бгатова¹, Н.А. Обанина¹, А.В. Еремина², А.Н. Трунов² ✉, В.В. Черных²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, 630060, Россия

² Новосибирский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Колхидская, д. 10, Новосибирск, 630096, Россия

Цель работы — изучение структурной организации сосудистого русла сетчатки глаза человека при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** Проведен сравнительный иммуногистохимический анализ содержания сосудов в фрагментах сетчатки глаз пациентов с терминальной стадией ПОУГ, энуклеированных по медицинским показаниям, и увеальной меланомы с использованием маркера эндотелия кровеносных сосудов CD34. Методами электронной микроскопии и морфометрии исследована ультраструктурная организация интерстиция и эндотелиоцитов кровеносных микрососудов сетчатки. **Результаты.** Выявлено статистически значимое увеличение объемной плотности интерстиция и снижение объемной плотности CD34⁺-кровеносных сосудов в сетчатке глаза человека при терминальной стадии ПОУГ по сравнению с увеальной меланомой. Отмечено повышение объемной плотности люминальных и базальных кавеол и образование трансэндотелиальных каналов в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров сетчатки при терминальной стадии ПОУГ. **Заключение.** При терминальной стадии ПОУГ в сетчатке человека увеличиваются размеры интерстициальных пространств и снижается объемная плотность кровеносных сосудов. Увеличение объемной плотности люминальных и базальных кавеол и образование трансэндотелиальных каналов в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров свидетельствуют о росте транзитоза и повышении проницаемости гематоретинального барьера.

Ключевые слова: терминальная стадия первичной открытоугольной глаукомы; интерстиций; кровеносные сосуды; эндотелий; ультраструктура

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование проводилось за счет средств государственного задания ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, а также в рамках договоров о научно-практическом сотрудничестве между ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и Научно-исследовательским институтом клинической и экспериментальной лимфологии — филиалом ИЦиГ СО РАН.

Для цитирования: Бгатова Н.П., Обанина Н.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Структура сосудистого русла и интерстиция сетчатки глаза человека при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (2) (Приложение): 121–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-121-128>

The structure of human retinal vasculature and interstitium in the terminal stage of primary open-angle glaucoma

Nataliya P. Bgatova¹, Natalia A. Obanina¹, Alena V. Eremina², Aleksandr N. Trunov² ✉, Valery V. Chernykh²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2, Timakov St., Novosibirsk, 630060, Russia

² S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Novosibirsk Branch, 10, Kolkhidskaya St., Novosibirsk, 630096, Russia
trunov1963@yandex.ru

Purpose: to study the structural organization of the vascular bed of human retina in the terminal stage of primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** We performed a comparative immunohistochemical analysis of the content of vessels in the retina of 13 eyes of patients in the terminal stage of POAG, enucleated for medical reasons, and 17 eyes with uveal melanoma, using the markers of blood vessels endothelium CD34. The ultrastructural organization of the interstitium and endothelial cells of retinal microvessels was studied by electron microscopy and morphometry. **Results.** A significant increase in the volume density of the interstitium and a decrease in the volume density of CD34⁺-blood vessels in the retina of patients in the terminal stage of POAG, as compared with uveal melanoma, were revealed. An increased volume density of luminal and basal caveolae and the formation of transendothelial channels in the cytoplasm of endotheliocytes of retinal blood capillaries in the terminal stage of POAG were noted. **Conclusion.** In the terminal stage of POAG, the interstitial spaces of the retina are increased and the volume density of blood vessels is dropping. The increased volume density of luminal and basal caveolae and the formation of transendothelial channels in the cytoplasm of blood capillary endotheliocytes indicate the growth of transcytosis and the permeability of the blood-retinal barrier.

Keywords: terminal stage of primary open-angle glaucoma; interstitium; blood vessels; endothelium, ultrastructure

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was financed by the state program of S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, and conducted within the framework of a cooperation agreement between S. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution and the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology.

For citation: Bgatova N.P., Obanina N.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. The structure of human retinal vasculature and interstitium in the terminal stage of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (2) (supplement): 121-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-121-128>

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты в развитых странах мира. Среди широкого спектра факторов риска, влияющих на вероятность развития и прогрессию патологического процесса, таких как возраст, этническое происхождение, семейный анамнез, толщина роговицы, низкое кровяное давление, давление спинномозговой жидкости, внутриглазное давление (ВГД), выделяют и нарушение регуляции сосудистого русла [1].

Сдавление капилляров из-за повышения ВГД вызывает ишемию, которая приводит к нарушению диффузии глюкозы, кислорода, лактата, накоплению активных форм кислорода и факторов, вызывающих гипоксию (HIF-1 α , HIF-2 α) [2]. Тканевая гипоксия может быть патогенетической основой глаукоматозной нейродегенерации. Клинические данные свидетельствуют о наличии сосудистых аномалий у пациентов с глаукомой, включающих вазоспазм, системную гипотензию, ангиографические дефекты сосудистой перфузии и изменения параметров кровотока, которые могут привести к снижению перфузии сосудов в головке зрительного нерва и сетчатке [3]. Нарушение кровоснабжения сетчатки может отрицательно влиять на выживаемость нейронов и вызывать гибель клеток [4].

Важной особенностью сетчатки при глаукоме является нарушение проницаемости гематоретинального барьера, что может приводить не только к изменению доступности

трофических факторов и повышенному поступлению регуляторных факторов, но и инфильтрации в сетчатку глаза активированных моноцитов и дендритных клеток из кровеносного русла [5, 6].

В то же время данные о структурной организации сосудистого русла сетчатки глаза при глаукоме малочисленны и получены преимущественно в модельных экспериментах [7–9]. Детальное изучение сосудистого русла сетчатки глаза человека могло бы дополнить существующие представления о механизмах развития патологии органа зрения.

ЦЕЛЬЮ данного исследования было изучение структурной организации сосудистого русла сетчатки глаза человека при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись фрагменты сетчатки 13 глаз пациентов, в том числе 10 мужчин и 3 женщин, в возрасте $69,6 \pm 7,8$ года с терминальной стадией глаукомы, энуклеированных по медицинским показаниям.

Длительность течения ПОУГ от момента постановки диагноза составляла 10–18 лет, данные клинко-офтальмологического обследования соответствовали терминальной стадии глаукомы. У 4 пациентов более 5 лет назад была проведена антиглаукомная операция. У всех пациентов этой

группы на втором глазу выявлялись признаки развитой (9 пациентов) или далеко зашедшей стадии глаукомы (4 пациента). Пациенты не наблюдались у офтальмологов и в качестве консервативного лечения использовали монотерапию препаратами, входящими в группу бета-блокаторов, с отрицательной приверженностью к лечению.

В группу контроля вошли 17 человек, в том числе 12 мужчин и 5 женщин, в возрасте $67,4 \pm 6,4$ года с нормальными значениями ВГД и энуклеацией в связи с увеальной меланомой.

В контрольной группе для исследования использовали фрагменты глаза, максимально удаленные от области опухолевого роста. В данных образцах не было клеток воспаления или опухолевых клеток и участков фиброза.

В обеих группах исследовали оптическую часть сетчатки — от диска зрительного нерва до плоской части цилиарного тела и далее до зубчатой линии.

Критериями исключения из обеих исследуемых групп являлись острые заболевания глаз и обострения хронических заболеваний глаз, неоваскулярная глаукома, увеиты различной этиологии и локализации, тотальный гемофтальм, аутоиммунные и опухолевые процессы любой локализации, сахарный диабет I и II типов и диабетическая ретинопатия.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). Забор материала осуществляли сотрудники Новосибирского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. На проведение исследования получено разрешение биоэтического комитета. Все пациенты дали письменное информированное согласие на исследование биологического материала и использование полученных данных в научных целях.

Световая микроскопия. Для светооптического исследования образцы сетчатки фиксировали в 4% растворе параформальдегида ($\text{pH} = 7,2$). После фиксации их промывали проточной водой в течение нескольких часов, затем обезживали и выдерживали в смеси этанол-ксилол и в чистом ксилоле и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и с использованием антител. Для иммуногистохимического анализа срезы депарафинизировали и регидратировали, проводили процедуру раскрытия антигена в цитратном буфере ($\text{pH} 6,0$) с использованием микроволновой печи. Далее, после блокирования неспецифического связывания, срезы гибридизировали с первичными поликлональными антителами к маркеру эндотелия кровеносных сосудов CD34 (ab81289, Abcam, Великобритания), затем с соответствующими вторичными поликлональными антителами (ab205718, Abcam, Великобритания), конъюгированными с пероксидазой хрена. После гибридизации и трехкратной отмывки фосфатно-солевым буфером срезы контрастировали раствором гематоксилина и заключали в монтирующую среду. Цифровые микрофотографии сетчатки получали на микроскопе Axio Scope. A1 (ZEISS) при помощи CCD камеры AxioCam 512 color (ZEISS) и программного обеспечения ZEN 2,3 (ZEISS) центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН.

Трансмиссионная электронная микроскопия. Фрагменты сетчатки фиксировали в 4% растворе параформальдегида (приготовленном на среде Хенкса), дофиксировали в течение часа в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере ($\text{pH} = 7,4$), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации, далее заключали в эпон (Serva, Германия). Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Германия) готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм и окрашивали их толудиновым синим. Затем изучали под световым микроскопом LEICA DME (Leica Microsystems, Германия) и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы (70–100 нм), контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца. Микрофотографии получали с использованием электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL, Япония) в Центре коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН.

Морфометрический анализ и статистическая обработка данных. Морфометрию цифровых микрофотографий проводили с помощью программного обеспечения Image J (Wayne Rasband, США). Анализировали толщину сетчатки и ее слоев. Подсчитывали объемную плотность (VV) интерстиция, ядер в наружном ядерном, внутреннем ядерном и ганглиозном слоях, объемную плотность CD34^+ -кровеносных сосудов на микрофотографиях, суммарная площадь которых в каждом наблюдении составляла не менее 10 полей зрения при увеличении 400. Анализ ультраструктурной организации эндотелиальных клеток кровеносных микрососудов проводили на цифровых микрофотографиях ($n = 20$ в каждой группе) с помощью открытой тестовой системы с шагом 84,3 нм при увеличении 25 000. Определяли объемные плотности (V_v) люминальных и базальных кавеол, свободных везикул, ранних эндосом, мультивезикулярных телец. Вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) при использовании программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft, США), проверку нормальности распределения проводили с помощью критериев Shapiro — Wilk. Статистическую значимость различий между исследуемыми параметрами определяли с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) с использованием U-критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ структуры сетчатки при терминальной стадии ПОУГ показал, что толщина сетчатки на 18% меньше, чем при увеальной меланоме. При этом толщина наружного ядерного слоя снижена на 40% (табл. 1, рис. 1), а объемная плотность ядер в ганглиозном слое уменьшена на 18,1% по сравнению с соответствующими величинами при увеальной меланоме (табл. 2).

Снижение содержания ядер отмечали во всех слоях сетчатки (рис. 1), однако в связи с отеком и набуханием структурных элементов объемные плотности слоев сетчатки достоверно не изменялись, за исключением наружного ядерного слоя. При этом объемная плотность интерстициальных пространств была на 76% больше, чем при увеальной меланоме (табл. 2). Отмеченные явления отека и набухания сетчатки могли быть связаны с увеличением проницаемости кровеносных сосудов. Это предположение подтверждается данными литературы о повышенном содержании при глаукоме таких биологически активных субстанций, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эндотелин-1 (ET-1), фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), а также эритропо-

Таблица 1. Толщина слоев сетчатки при ПОУГ и увеальной меланоме
Table 1. The thickness of the retinal layers in primary open angle glaucoma (POAG) and uveal melanoma

Группа Group	Толщина, мкм Thickness, μm								
	Пигментный ретиальный эпителий Pigmented layer	Фоторецепторный слой Layer of rods and cones	Наружный ядерный слой Outer nuclear layer	Наружный сетчатый слой Outer plexiform layer	Внутренний ядерный слой Inner nuclear layer	Внутренний сетчатый слой Inner plexiform layer	Ганглиозный слой Ganglionic layer	Слой нервных волокон Layer of nerve fibres	Общая толщина Total
ПОУГ POAG	$2,8 \pm 2,0$	$32,2 \pm 4,1$	$37,1 \pm 8,5^*$	$19,2 \pm 1,9$	$22,8 \pm 3,8$	$22,8 \pm 2,1$	$11,9 \pm 2,9$	$13,3 \pm 6,6$	$157,0 \pm 5,8^*$
Увеальная меланوما Uveal melanoma	$11,8 \pm 2,8$	$30,1 \pm 2,8$	$52,0 \pm 3,5$	$18,7 \pm 3,2$	$23,5 \pm 6,4$	$21,6 \pm 4,4$	$11,5 \pm 3,6$	$16,4 \pm 5,9$	$192,0 \pm 15,5$

Примечание. * — различия статистически значимы по сравнению с соответствующими величинами в группе с увеальной меланомой, $p < 0,05$.
Note. * — differences are statistically significant compared with the corresponding values in the group with uveal melanoma, $p < 0.05$.

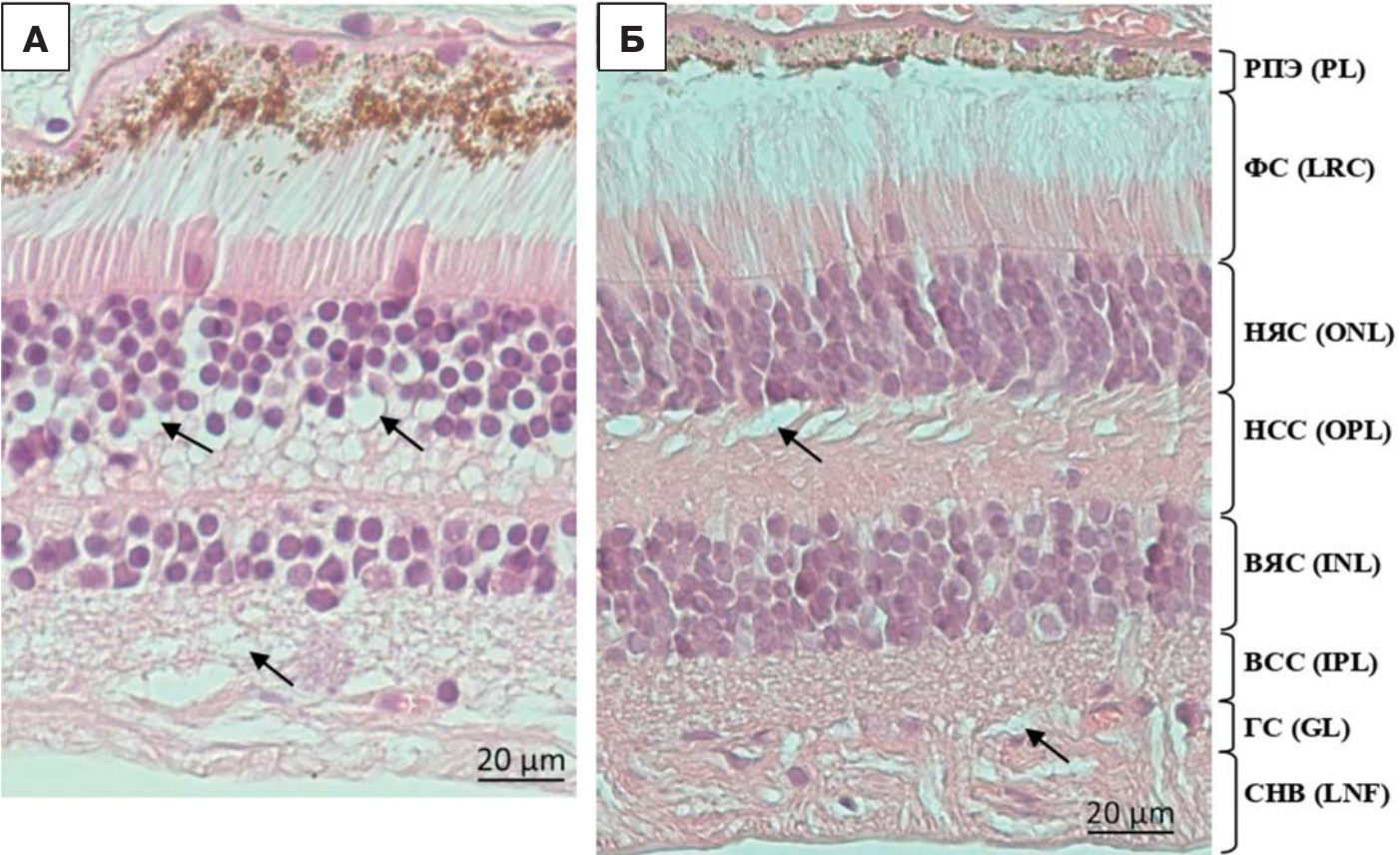


Рис. 1. Сетчатка при ПОУГ (А) и увеальной меланоме (Б). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$. Стрелками отмечены интерстициальные пространства. РПЭ — ретиальный пигментный эпителий, ФС — фоторецепторный слой, НЯС — наружный ядерный слой, НСС — наружный сетчатый слой, ВЯС — внутренний ядерный слой, ВСС — внутренний сетчатый слой, ГС — ганглиозный слой, СНВ — слой нервных волокон
Fig. 1. Human retina in POAG (A) and in uveal melanoma (B). Hematoxylin and eosin staining. $\times 400$. Arrows indicate interstitial spaces. PL — pigmented layer, LRC — layer of rods and cones, ONL — outer nuclear layer, OPL — outer plexiform layer, INL — inner nuclear layer, IPL — inner plexiform layer, GL — ganglion layer, LNF — layer of nerve fibres

этина, которые способны повышать проницаемость сосудов и приводить к ангиоспазму [10].

Использование оптической когерентной томографии позволило показать статистически значимое снижение при

ПОУГ толщины комплекса ганглиозных клеток, включающего внутренний сетчатый, ганглиозный слои, а также слой нервных волокон [11, 12]. Эти изменения, вероятно, связаны с апоптозом ганглиозных клеток, о чем свидетельствуют дан-

Таблица 2. Объемная плотность ядер и интерстиция в сетчатке
Table 2. Volume density of nuclei and interstitium in retina

Группа Group	V_v ядер во внутреннем ядерном слое, % V_v of nuclei in a inner nuclear layer, %	V_v ядер в наружном ядерном слое, % V_v of nuclei in a outer nuclear layer, %	V_v ядер в ганглиозном слое, % V_v of nuclei in a ganglionic layer, %	V_v интерстиция в сетчатке, % V_v of interstitium in the retina, %
ПОУГ POAG	$56,54 \pm 8,02$	$63,44 \pm 10,02$	$11,09 \pm 4,44^*$	$24,11 \pm 4,49^*$
Уvealная меланома Uveal melanoma	$56,30 \pm 7,55$	$65,85 \pm 4,09$	$13,54 \pm 3,95$	$5,76 \pm 2,80$

Примечание. V_v — объемная плотность структур; * — различия статистически значимы по сравнению с соответствующими величинами в группе с увеальной меланомой, $p < 0,05$.

Note. V_v — volume density of structures; * — differences are statistically significant compared with the corresponding values in the group with uveal melanoma, $p < 0.05$.

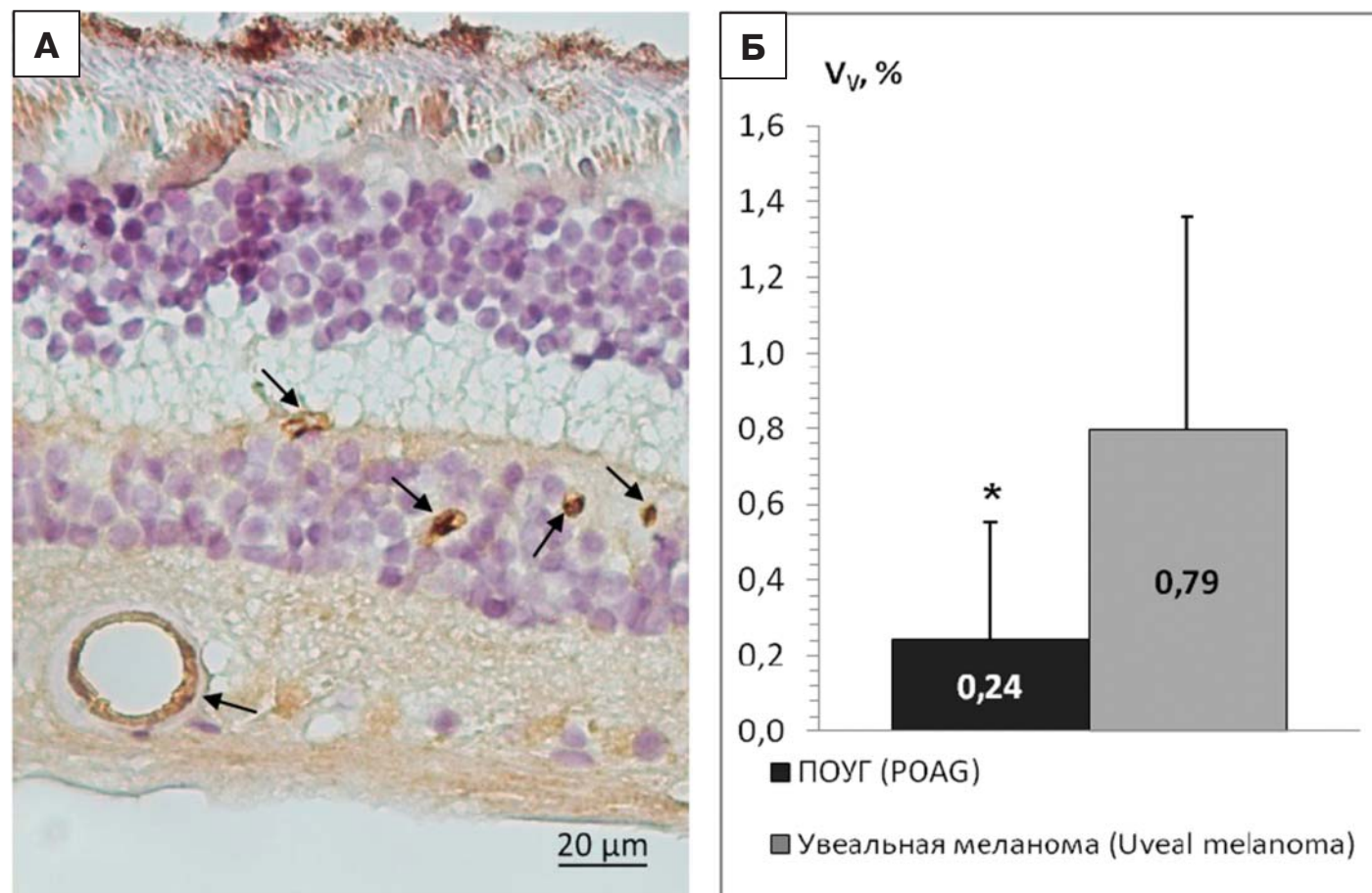


Рис. 2. Сосуды сетчатки при ПОУГ. А — $CD34^+$ -кровеносные сосуды (стрелки). Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов $CD34$. $\times 400$; Б — объемная плотность сосудов в сетчатке. V_v — объемная плотность структур; * — различия статистически значимы по сравнению с соответствующей величиной при увеальной меланоме, $p < 0,05$

Fig. 2. Human retinal vessels in POAG. А — $CD34^+$ -blood vessels (arrows). Immunohistochemical staining for vascular endotheliocyte marker $CD34$. $\times 400$. Б — volume density of blood vessels in the retina. V_v — volume density of structures; * — differences are statistically significant compared with the corresponding value in uveal melanoma, $p < 0.05$

ные литературы [13, 14]. Считается, что при ПОУГ в условиях ишемии и гипоксии в межтканевой жидкости накапливается глутамат и продукты перекисного окисления липидов [10, 15], развивается блокада транспорта нейротрофических факторов к ганглиозным клеткам сетчатки [16, 17], что способствует запуску процессов апоптоза в нейронах сетчатки [1].

Проведенный нами иммуногистохимический анализ позволил выявить различия в количестве $CD34^+$ -кровеносных сосудов в сетчатке при ПОУГ и увеальной меланоме. Установлено, что объемная плотность $CD34^+$ -

кровеносных сосудов в сетчатке при терминальной стадии ПОУГ на 70% меньше, чем при увеальной меланоме (рис. 2).

Выявленное нами снижение объемной плотности кровеносных сосудов при ПОУГ, возможно, связано с ишемическим повреждением капилляров. В литературе имеются данные о том, что для поддержания перфузии (кровоснабжения сетчатки) существует процесс ауторегуляции кровотока, в ходе которого при изменении артериального и внутриглазного давления происходит сужение либо расширение просвета сосудов. Известно, что при глаукоме происходит

повышение ВГД, которое сопровождается его кратковременными перепадами, что может способствовать нарушению процесса ауторегуляции кровотока и приводить к нарушениям микроциркуляции, ишемии, спазму сосудов. Так, в ряде исследований показано снижение перфузии на ранних этапах ПОУГ, а также уменьшение плотности сосудов в макулярной и перипапиллярной зонах сетчатки [10, 18, 19].

Нами также была проанализирована ультраструктура эндотелиальных клеток кровеносных капилляров внутреннего сетчатого слоя сетчатки (рис. 3, А). Наиболее часто отмечали наличие плотных межэндотелиальных контактов типа интердигитации (рис. 3, Б), а в цитоплазме околоядерной зоны — большое содержание свободных полисомальных рибосом. Кроме того, определялись различные типы везикулярных структур: свободные везикулы, везикулы, связанные с люминальной (люминальные кавеолы) и аблюминальной

(аблюминальные или базальные кавеолы) поверхностью эндотелиоцита, а также первичные эндосомы и мультивезикулярные тельца. Нами установлено, что объемная плотность люминальных кавеол при терминальной стадии ПОУГ больше, чем при увеальной меланоме, в 3 раза, а базальных — в 1,6 раза. В то же время при терминальной стадии ПОУГ объемная плотность базальных кавеол была на 37,3% больше, чем люминальных (рис. 3, В). Известно, что с помощью кавеол осуществляется перенос сигнальных молекул (Raf, MEK, PI-3 kinase и др.), регуляторных факторов роста (Src, Fyn, Lck и др.), мембранных белков-рецепторов (PDGF-R, CD36, gp60, SR-BI и др.) и других молекул [20, 21].

Кроме того, при терминальной стадии ПОУГ в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров отмечали структурные признаки почкования и слияния кавеол, что указывает на явление транцитоза. В ряде исследований

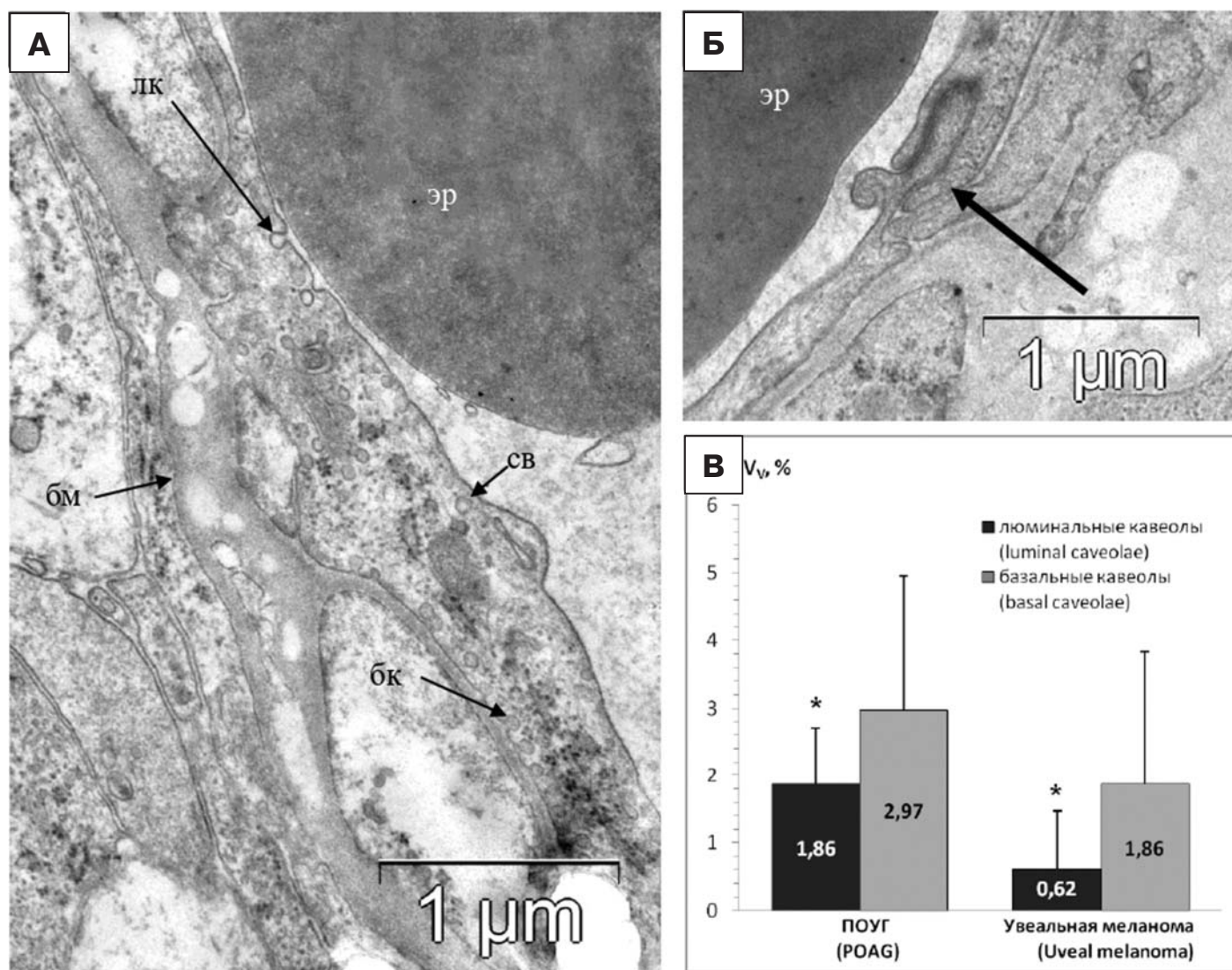


Рис. 3. Ультраструктура кровеносных капилляров сетчатки (ПОУГ). А — фрагмент эндотелиоцита кровеносного капилляра внутреннего сетчатого слоя, Б — межэндотелиальный контакт типа интердигитации (стрелка), В — объемная плотность люминальных и базальных кавеол в эндотелиоцитах кровеносных капилляров; лк — люминальные кавеолы, бк — базальные кавеолы, св — свободные везикулы, бм — базальная мембрана, эр — эритроцит. V_v — объемная плотность структур; * — различия статистически значимы по сравнению с соответствующими величинами при увеальной меланоме, $p < 0,05$

Fig. 3. Ultrastructure of the retina vessels (POAG). А — fragment of an endotheliocyte of a blood capillary of the inner plexiform layer, Б — digitiform intercellular junction, В — volume density of luminal and basal caveolae in endotheliocytes of blood capillaries; лк — luminal caveolae, бк — basal caveolae, св — free vesicles, бм — basal membrane, эр — erythrocyte. V_v — volume density of structures; * — differences are statistically significant compared with the corresponding value in uveal melanoma, $p < 0.05$

показано, что образующийся трансэндотелиальный канал участвует в переносе более крупных молекул — регуляторов клеточного метаболизма (LDL, альбумин, трансферрин, церулоплазмин, инсулин, липопротеины низкой плотности, металлопротеазы) [22, 23].

Известно, что эндотелиальные клетки сетчатки входят в состав гематоретинального барьера и ограничивают прохождение веществ между кровью и паренхимой сетчатки. Специализированные комплексы плотных контактов между эндотелиальными клетками предотвращают парацеллюлярный поток, а низкий уровень везикулярного транспорта между люминальной и аблюминальной мембранами, известный как транцитоз, ограничивает трансцеллюлярный пассаж [24]. Считается, что основным механизмом образования барьеров в центральной нервной системе являются плотные межклеточные контакты, однако результаты ряда исследований показывают, что изменение скорости транцитоза также влияет на проницаемость барьера [25] и барьерные свойства развивающейся сосудистой сети сетчатки преимущественно обусловлены процессами транцитоза [26].

Отмеченное нами повышение объемной плотности кавеол при терминальной стадии ПОУГ (как люминальных, так и базальных) могло быть следствием компенсации снижения количества капилляров в сетчатке, что обусловило повышение транцитоза в функционирующих сосудах и возрастание проницаемости гематоретинального барьера. Об этом свидетельствовали отек и набухание структурных компонентов сетчатки, а также значительное увеличение размеров интерстициальных пространств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования выявлены структурные изменения сетчатки глаза человека при терминальной стадии ПОУГ и увеальной меланоме. При ПОУГ отмечен значительный отек практически всех слоев сетчатки и возрастание объемной плотности интерстиция, однако в связи со значительной потерей ядер в наружном ядерном и ганглиозном слоях толщина сетчатки оказалась сниженной. Объемная плотность сосудов в сетчатке при терминальной стадии ПОУГ меньше, чем при увеальной меланоме, однако в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров происходит повышение объемной плотности люминальных и базальных кавеол и образование трансэндотелиальных каналов, что свидетельствует о возрастании транцитоза и увеличении проницаемости гематоретинального барьера.

Литература/References

1. Križaj D. What is glaucoma? In: Kolb H., Fernandez E., Nelson R., Jones B.W. eds. Webvision: The organization of the retina and visual system. Available at: <https://webvision.med.utah.edu/book/part-xii-cell-biology-of-retinal-degenerations/what-is-glaucoma/> (Accessed May 30, 2019).
2. Jassim A.H., Inman D.M. Evidence of hypoxic glial cells in a model of ocular hypertension. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (1): 1–15. doi: 10.1167/iov.18-24977
3. Flammer J., Orgül S., Costa V.P., et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2002; 21 (4): 359–93. doi:10.1016/s1350-9462(02)00008-3
4. Tezel G., Wax M.B. Increased production of tumor necrosis factor- α by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. J. Neurosci. 2000; 20 (23): 8693–700. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-23-08693.2000
5. Wax M.B., Tezel G. Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma. Exp. Eye. Res. 2009; 88 (4): 825–30. doi:10.1016/j.exer.2009.02.005

6. Howell G.R., Soto I., Zhu X., et al. Radiation treatment inhibits monocyte entry into the optic nerve head and prevents neuronal damage in a mouse model of glaucoma. J. Clin. Invest. 2012; 122 (4): 1246–61. doi:10.1172/JCI161135
7. Huang J., Zhao Q., Li M., et al. The effects of endothelium-specific CYP2J2 overexpression on the attenuation of retinal ganglion cell apoptosis in a glaucoma rat model. FASEB J. 2019; 33 (10): 11194–209. doi: 10.1096/fj.201900756R
8. Alyahya K., Chen C.T., Mangan B.G., et al. Microvessel loss, vascular damage and glutamate redistribution in the retinas of dogs with primary glaucoma. Vet. Ophthalmol. 2007; Suppl 1: 70–7. doi: 10.1111/j.1463-5224.2007.00562.x
9. Trost A., Motloch K., Bruckner D., et al. Time-dependent retinal ganglion cell loss, microglial activation and blood-retina-barrier tightness in an acute model of ocular hypertension. Exp. Eye Res. 2015; 136: 59–71. doi:10.1016/j.exer.2015.05.010
10. Курешева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Арджевнишвили Т.Д., Фомин А.В. Особенности макулярного кровотока при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (2): 29–38. [Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Ardzhvishvili T.D., Fomin A.V. Macular blood flow in glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2017; 133 (2): 29–38 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma2017133229-37
11. Brusini P. OCT Glaucoma Staging System: a new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT. Eye (Lond). 2018; 32 (1): 113–9. doi:10.1038/eye.2017.159
12. Усман А.В., Марченко Л.Н., Качан Т.В., Далидович А.А. АнгиоОКТ в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмология. Восточная Европа. 2018; 8 (1): 19–26. [Usman A.B., Marchenko L.N., Kachan T.V., Dalidovich A.A. Angio-OCT in early diagnosis of primary open angle glaucoma. Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa. 2018; 8 (1): 19–26 (in Russian)].
13. Almasieh M., Wilson A.M., Morquette B., et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2012; 31 (2): 152–81. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.11.002
14. Liu W.W., Margeta M.A. Imaging retinal ganglion cell death and dysfunction in glaucoma. Int. Ophthalmol. Clin. 2019; 59 (4): 41–54. doi:10.1097/IO.0000000000000285
15. Нестеров А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? Офтальмологические ведомости. 2008; 1 (4): 63–7. [Nesterov A.P. Primary open-angle glaucoma pathogenesis: which theory is more accurate? Oftal'mologicheskie vedomosti. 2008; 1 (4): 63–7 (in Russian)].
16. Saba A., Usmani A., Islam Q.U., Assad T. Unfolding the enigma of lamina cribrosa morphometry and its association with glaucoma. Pak. J. Med. Sci. 2019; 35 (6): 1730–5. doi:10.12669/pjms.35.6.568
17. Frank J.M., Tanna A.P. Glaucoma. Med. Clin. North Am. 2021; 105 (3): 493–510. doi:10.1016/j.mcna.2021.01.004
18. Семенова Н.С., Гурова Е.В., Соколова Е.Н., Акопян В.С. Оптическая когерентная томография — ангиография для оценки сосудистой плотности сетчатки при глаукоме. Современные технологии в офтальмологии. 2017; 4: 177–9. [Semenova N.S., Gurova E.V., Sokolova E.N., Akopyan V.S. Optical coherence tomography - angiography to assess retinal vascular density in glaucoma. Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii. 2017; 4: 177–9 (in Russian)].
19. Rao H.L., Pradhan Z.S., Suh M.H., et al. Optical Coherence Tomography Angiography in glaucoma. J. Glaucoma. 2020; 29 (4): 312–21. doi:10.1097/IJG.0000000000001463
20. Frank P.G., Woodman S.E., Park D.S., Lisanti M.P. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23 (7): 1161–8. doi:10.1161/01.ATV.0000070546.16946.3A
21. Parton R.G., McMahon K.A., Wu Y. Caveolae: Formation, dynamics, and function. Curr. Opin. Cell Biol. 2020; 65: 8–16. doi:10.1016/j.cceb.2020.02.001
22. Simionescu M., Popov D., Sima A. Endothelial transcytosis in health and disease. Cell Tissue Res. 2009; 335 (1): 27–40. doi:10.1007/s00441-008-0688-3
23. Ayloo S., Gu C. Transcytosis at the blood-brain barrier. Curr. Opin. Neurobiol. 2019; 57: 32–38. doi:10.1016/j.conb.2018.12.014
24. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. Cell. 2015; 163: 1064–78. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.067
25. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E., et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. Nature. 2014; 509: 507–11. doi: 10.1038/nature13324
26. Chow B.W., Gu C. Gradual suppression of transcytosis governs functional blood-retinal barrier formation. Neuron. 2017; 93 (6): 1325–33.e3. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.043

Вклад авторов в работу: Н.П. Бгатова — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, интерпретации данных, финальная подготовка проекта статьи к публикации; Н.А. Обанина — значимое участие в сборе данных и их интерпретации, написание статьи; А.В. Еремина — значимое участие в сборе данных; А.Н. Трунов, В.В. Черных — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: N.P. Bgatova — concept and design of the study, data interpretation, final editing; N.A. Obanina — data collection and analysis, article writing; A.V. Eremina — data collection; A.N. Trunov, V.V. Chernykh — concept and design of the study, final editing.

Поступила: 01.02.2022. Переработана: 02.03.2022. Принята к печати: 15.03.2022
Originally received: 01.02.2022. Final revision: 02.03.2022. Accepted: 15.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, 630060, Россия

Наталья Петровна Бгатова — д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией ультраструктурных исследований, ORCID ID 0000-0002-4507-093X

Наталья Андреевна Обанина — младший научный сотрудник лаборатории ультраструктурных исследований, ORCID ID 0000-0003-3238-5155

Новосибирский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Колхидская, д. 10, Новосибирск, 630096, Россия

Алена Викторовна Еремина — канд. мед. наук, научный сотрудник научного отдела, ORCID ID 0000-0002-6913-0925

Александр Николаевич Трунов — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID ID 0000-0002-7592-8984

Валерий Вячеславович Черных — д-р мед. наук, профессор, директор, ORCID ID 0000-0002-7623-3359

Для контактов: Александр Николаевич Трунов,
trunov1963@yandex.ru

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2, Timakov St., Novosibirsk, 630060, Russia

Nataliya P. Bgatova — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the laboratory of ultrastructural research, ORCID ID 0000-0002-4507-093X

Natalia A. Obanina — junior researcher, laboratory of ultrastructural research, ORCID ID 0000-0003-3238-5155

S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Novosibirsk Branch, 10, Kolkhidskaya St., Novosibirsk, 630096, Russia

Alena V. Eremina — Cand. of Med. Sci., research associate of the scientific department, ORCID ID 0000-0002-6913-0925

Aleksandr N. Trunov — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director for science, ORCID ID 0000-0002-7592-8984

Valeriy V. Chernykh — Dr. of Med. Sci., professor, director, ORCID ID 0000-0002-7623-3359

Contact information: Aleksandr N. Trunov,
trunov1963@yandex.ru