

Должиков А.А.¹, Пересыпкина А.А.¹, Победа А.С.¹, Шевченко О.А.²,
Должикова И.Н.¹, Бибик П.И.²©

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
(НИУ БелГУ), г. Белгород,

² Курский государственный медицинский университет (КГМУ), г. Курск

СТРУКТУРЫ ГЛИМФАТИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА ГЛАЗА, ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ- РЕПЕРФУЗИИ СЕТЧАТКИ У КРЫС

Аннотация

Цель. Изучение реакции параваскулярных структур головного мозга, зрительного нерва и сетчатки глаза при экспериментальной ишемии сетчатки.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на белых лабораторных крысах, разделенных на равные интактную группу и экспериментальную с моделированием ишемии сетчатки путем однократного повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт.ст. в течение 30 минут с последующей реперфузией. Используются офтальмоскопия, электроретинография (ЭРГ), лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и гистологические методы с компьютерным анализом изображений.

Результаты. При экспериментальной ишемии сетчатки у крыс выявлены изменения параваскулярных пространств в сетчатке, зрительном нерве, коре затылочной доли и латеральных колленчатых телах, указывающие на увеличение нагрузки в гидродинамической системе «головной мозг-зрительный нерв-глаз». Данные представлены с учетом современных представлений о патогенезе глаукомы и с определением направлений дальнейших исследований.

Заключение. Дисфункция глимфатических дренажных путей глаза, зрительного нерва и головного мозга могут играть роль в патогенезе ретинальной ишемии и глаукомы за счет гидродинамических механизмов и нарушения клиренса нейротоксических метаболитов. Разработка методов их фармакокоррекции может быть перспективной для раннего лечения глаукомы, предглаукомных состояний и ишемических повреждений сетчатки.

Ключевые слова: глаукома, ишемия сетчатки, глимфатический транспорт, глаз, зрительный нерв, головной мозг.

Keywords: glaucoma, retinal ischemia, glymphatic transport, eye, optic nerve, brain.

Глаукома является одной из ведущих причин необратимой потери зрения во многих странах мира и этим представляет большую медицинскую и социальную проблему [1, 11]. Изучение ее причин и механизмов развития привели к пониманию как мультифакториального заболевания, основным финальным звеном в патогенезе которого является оптическая нейропатия с гибелью ганглионарных нейронов сетчатки, деструкцией их аксонов и атрофией зрительного нерва [1, 12]. Сформировались три основные теории патогенеза заболевания: биомеханическая, сосудистая и биохимическая (метаболическая) [2, 12], но продолжается поиск наиболее унифицированной, объединяющей взаимосвязанные положения этих теорий [12]. В связи с этим важными являются концепция о единой гидродинамической системе «мозг-зрительный нерв-глаз» [2] и произошедший за последние 10 лет пересмотр классических представлений о транспорте ликвора [8], приведший к созданию теории глимфатической (глиально-

лимфатической) транспортной системы (ГЛС) в головном мозге [10], в пользу существования которой накоплены многочисленные экспериментальные и клинические данные [5, 7]. Одним из наиболее важных аспектов являются доказательства роли ГЛС в транспорте нейротоксических веществ, например β -амилоида при болезни Альцгеймера (БА) [3, 7]. В 2015 г. двумя независимыми группами исследователей [9, 12] сформулирована гипотеза лимфатической системы глаза, которая сходно с церебральной обеспечивает клиренс метаболитов из сетчатки по параваскулярным путям зрительного нерва в окружающее его субарахноидальное пространство, а ее дисфункция начала рассматриваться в контексте патогенеза глаукомы. Более того, в экспериментальных и клинических исследованиях выявлены сходства в механизмах развития глаукомы и БА, а эпидемиологические данные показали связь между ними [12], что привело даже к появлению формулировки «глаукома – окулярная манифестация болезни Альцгеймера». Исследования патогенеза глаукомной оптиконеуропатии с учетом новых данных и концепций, прежде всего названной выше трехкомпонентной гидродинамической системы, актуальны для разработки методов ранней диагностики и профилактики глаукомы и предшествующих ей состояний.

В связи с этим нами поставлена цель исследования структур, относимых к ГЛС, в сетчатке, зрительном нерве и головном мозге на модели ишемии-реперфузии сетчатки у лабораторных крыс.

Материалы и методы исследования.

Исследован архивный материал от ранее выполненного исследования по разработке модели ишемии сетчатки и ее фармакокоррекции [6] и материал эксперимента, повторно выполненного на 20 белых лабораторных крысах, (10 – интактный контроль, 10 – с ишемией-реперфузией сетчатки) аналогичным ранее использованному методом [6], заключающемся в однократном повышении внутриглазного давления до 110 мм рт. ст в течение 30 минут механическим давлением на переднюю камеру глаза с последующим реперфузионным периодом 1 и 72 часа. Развитие поражений сетчатки подтверждено результатами офтальмоскопии, электроретинографии (ЭРГ), лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и гистологическим исследованием, которые представлены в названном выше исследовании [6]. В настоящей работе объектами исследования служили сетчатка, внутриглазная (головка) и орбитальная части зрительного нерва, латеральные коленчатые тела и затылочные доли головного мозга. Гистологические препараты изготовлены стандартным способом с окраской гематоксилином-эозином. Морфометрический анализ проведен на компьютерных изображениях с оценкой удельной площади сосудов и параваскулярных структур методом точечного счета.

Результаты исследования и их обсуждение.

У интактных животных во всех изученных образованиях обнаружены в разной степени выраженные параваскулярные пространства (рис. 1). Они имеют форму параваскулярных муфт или узких канальцев, которые светомикроскопически определяются соответственно как узкие параваскулярные щели и микровакуоли. В веществе головного мозга параваскулярные пространства (рис. 1а) более заметны, чем зрительном нерве и сетчатке, в которых стенки сосудов в основном непосредственно прилегают к нейральным элементам, за исключением ганглионарного слоя и слоя нервных волокон, где структура менее компактная и расположены более крупные венозные сосуды (собираательные венулы и мелкие вены) с более заметными паравенозными пространствами (рис. 1г). В зрительном нерве сосуды плотно прилежат к пучкам нервных волокон и параваскулярные пространства видны лишь на отдельных участках как узкие щели шириной меньше, чем радиус сопровождаемых сосудов и микровакуоли.

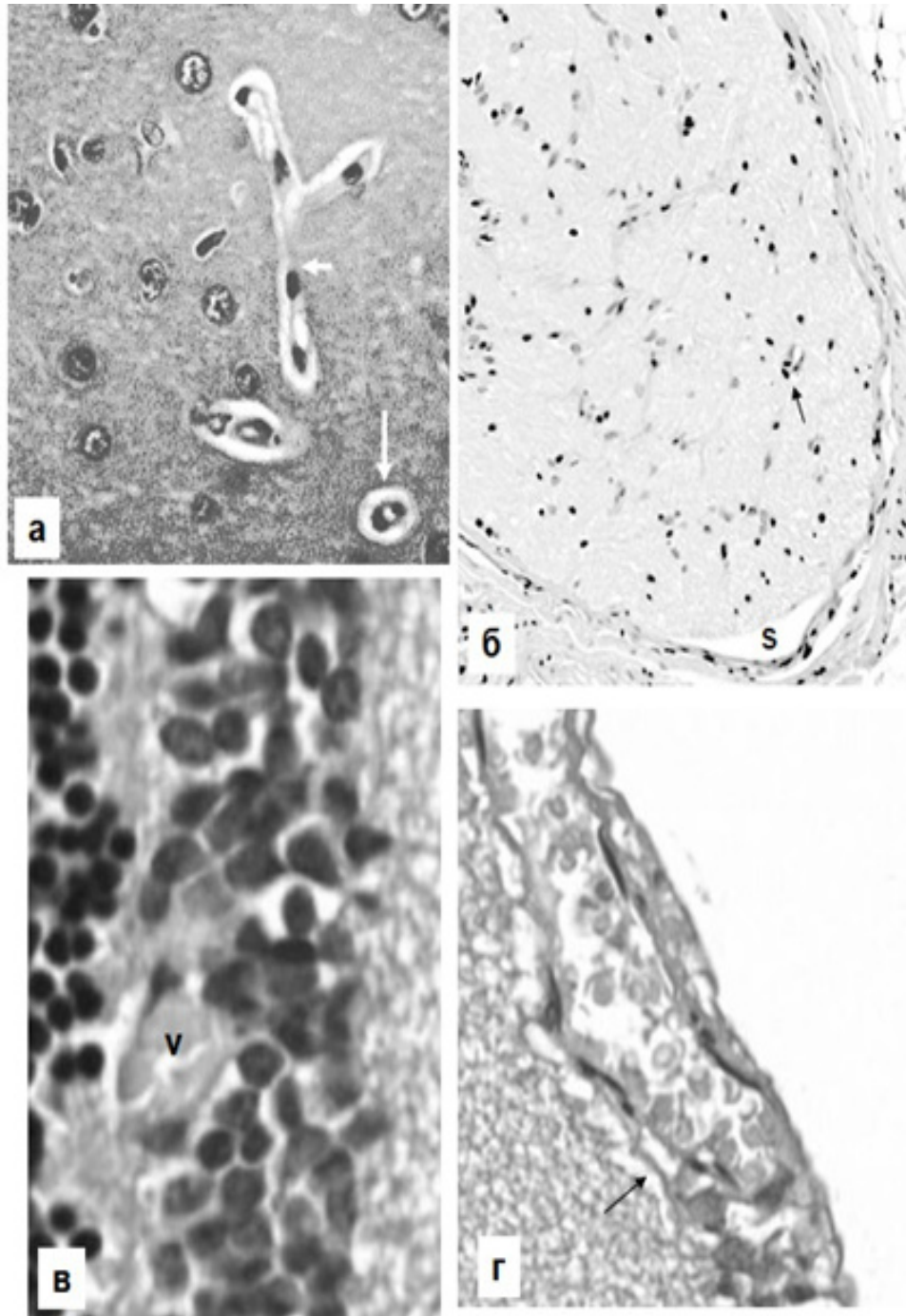


Рис 1. Гистологическая структура коры затылочной доли (а), зрительного нерва (б) и сетчатки (в, г) у интактных животных: а - капилляры (горизонтальная стрелка) и венула (под вертикальной стрелкой) с узкими параваскулярными пространствами; б – зрительный нерв с компактным расположением пучков нервных волокон, узкими сосудами с узкими очагово видимыми микровакуолями (стрелка) параваскулярных пространств (s-субарахноидальное пространство); в – венула (v) во внутреннем сетчатом слое с плотным прилеганием к волокнам слоя (слева) и нейронам наружного ядерного слоя (справа); г – умеренно полнокровная мелкая вена с паравенозным пространством (стрелка) в ганглионарном слое сетчатки. Окр. гематоксилином и эозином. X400(масштаб микрофото изменен).

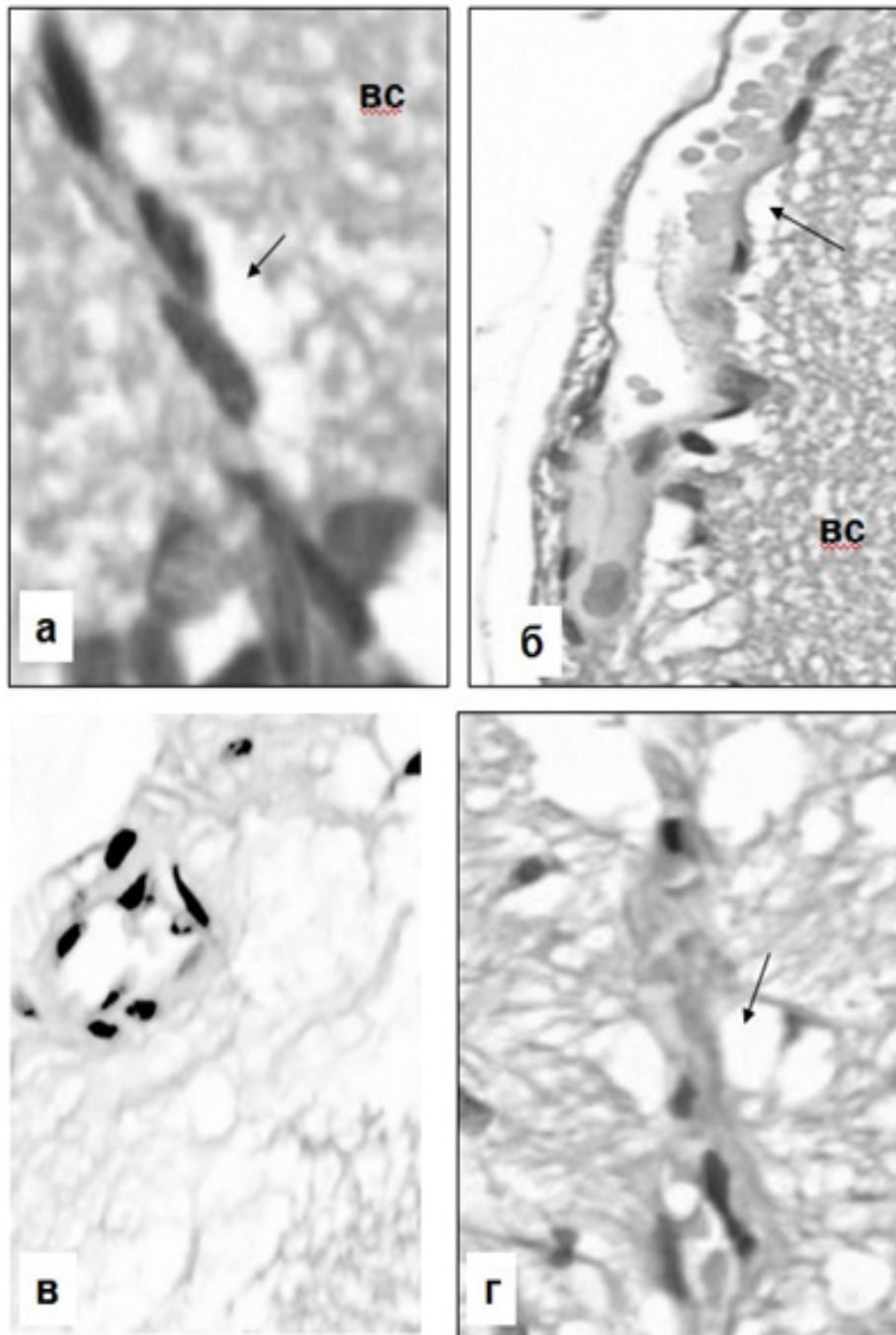


Рис 2. Параваскулярные изменения в сетчатке (а, б) и зрительном нерве(в, г) у животных экспериментальной группы: а- перикапиллярный отек во внутреннем сетчатом (вс) слое; б- расширенное и деформированное паравенозное пространство в ганглионарном слое, в вене эритростаз; в- резкий параартериолярный отек в диске зрительного нерва; г- расширенные интерстициальные и паравенулярное (стрелка) пространства в орбитальной части зрительного нерва. Окр. гематоксилином и эозином. X 400.

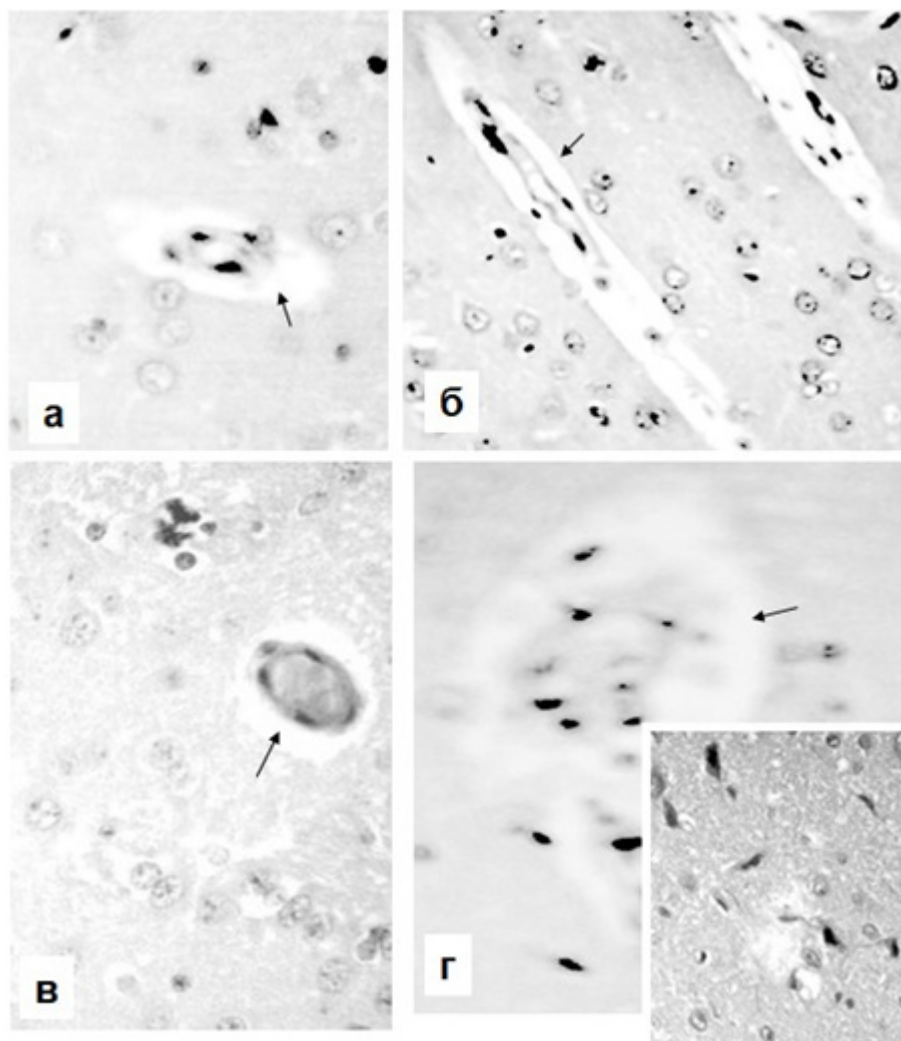


Рис. 3. Параваскулярные изменения в коре затылочной доли (а, б, в) и латеральном коленчатом теле (г) у животных экспериментальной группы: расширение параартериолярного (а), паракapиллярных (б) и паравенулярных (в, г) пространств (вставка на рис г - очаг спонгиоза серого вещества). Окр. гематоксилином и эозином. х 400.

Полученные нами описательные результаты свидетельствуют о наличии в сетчатке и зрительном нерве крыс параваскулярных пространств, которые сходны с таковыми в головном мозге и могут быть идентифицированы как элементы глимфатического транспорта. Их внутренней границей являются элементы стенки сосудов с составом зависящим от типа сосудистого звена: у артериальных и венозных – адвентиция или медиа, у капилляров – эндотелий с базальной мембраной. Наружная граница представлена нейральными, а по аналогии с головным мозгом (глиальной пограничной мембраной), вероятно, и глиальными элементами сетчатки. При повышении ВГД, при котором, как нами показано ранее [6], в сетчатке развиваются микроциркуляторные нарушения, особенно в венозном звене, происходят изменения и параваскулярных пространств, характер которых свидетельствует о повышении их гидродинамической нагрузки. Можно выделить две возможные его причины. Во-первых, учитывая их наибольшую выраженность на уровне веноулярного звена, как вследствие нарушений венозного оттока, что согласуется с современными теоретическими положениями о функциональной взаимосвязи венозной циркуляции и дополнительных дренажных систем, в частности, лимфатической [4]. Во-вторых, с учетом данных литературы [12] можно предположить и

непосредственное гидродинамическое воздействие повышенного ВГД с возникновением препятствия параартериальному притоку в сетчатку и паравенозному оттоку из нее на уровне решетчатой пластинки склеры и головки зрительного нерва, хотя это требует поиск морфологических корреляций между оптическими и внутримозговыми параваскулярными структурами и прямые функциональные доказательства. Кроме этого, использованная модель в большей степени воспроизводит сосудистый и отчасти биомеханический компонент патогенеза оптической нейропатии, в связи с чем в перспективе актуально моделирование воздействий, которые бы приводили к метаболическим нарушениям, сопоставимым с таковыми при глаукоме у человека, включая амилоид-зависимые поражения ганглионарных нейронов сетчатки.

Заключение. В сетчатке и зрительном нерве у крыс имеются параваскулярные структуры, морфологически сопоставимые со структурами лимфатической системы головного мозга. При моделировании ишемической нейропатии с повышением ВГД в сочетании с микроциркуляторными нарушениями происходят их изменения и интерстициальные изменения как в сетчатке и зрительном нерве, так и головном мозге, вероятнее свидетельствующие о возрастании гидродинамической нагрузки. В контексте концепции церебро-окулярного лимфатического транспорта и роли его нарушений в патогенезе глаукомной оптикнейропатии актуальны исследования функциональных сдвигов в данной транспортной системе и метаболических факторов в патогенетически многофакторных моделях преглаукомы и глаукомы.

Литература:

1. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (ч. 2) / Е.А. Егоров, // Клинич. офтальмол.: РМЖ. – 2012. – № 1. – С.19-23.
2. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы /Вестник Офтальмологии 2014.-№6. _С.98-104.
3. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида// Обозрение психиатрии и медицинской психологии № 2, 2018.-№2.-С.22-28
4. Николенко В.Н., Шугаева К.Я., Гусейнов Т.С. Современные представления о структурно-функциональной организации лимфатической системы в физиологических условиях и при патологии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016;1:37-39.
5. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Лимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):94–100.
6. Peresypkina, A.A.; Gubareva, V.O.; Levkova, E.A.; Shabelnikova, A.S.; Pokrovskii, M.V. Pharmacological correction of retinal ischemia/reperfusion by minoxidil// Srp. Arh. Celok. Lek. 2018, 146. p.530–533.
7. Bakker E.N. T. P., Brian J., Bacskai B.J., Michal Arbel-Ornath M., Roxana Aldea R., Beatrice Bedussi B., Alan W. J. Morris, Roy O. Weller, Roxana O. Carare R.O. Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases// Cell Mol Neurobiol DOI 10.1007/s10571-015-0273-8
8. Brinker Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. Fluids Barriers CNS. 2014;11:10.
9. Denniston A.K., Keane P.A. Paravascular pathways in the eye: is there an ‘ocular glymphatic system’? Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:3955–3956. doi:10.1167/iovs.15-17243]

10. J.J. Ili, Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // *Sci Transl Med.* 2012;4:147ra111.
11. Quigley A. "Number of people with glaucoma worldwide," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 80, no. 5, pp. 389–393, 1996.
12. Wostyn P., Veva De Groot, Debby Van Dam, Kurt Audenaert, Hanspeter Esriel Killer, Peter Paul De Deyn Glymphatic Hypothesis of Glaucoma: A Unifying Concept Incorporating Vascular, Biomechanical, and Biochemical Aspects of the Disease//*Bio Med Research International* Volume 2017, Article ID 5123148, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2017/5123148>

