

ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ ГЛАЗА: АНАТОМО-ГИСТО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

GLYMPHATIC FLOW OF THE EYE: ANATOMO-HISTO-PHYSIOLOGICAL ASPECTS

**Z. Beisekeyeva
J. Kulumbetovna
S. Kochergin**

Summary. Glymphatic pathways and circulation flow routes in posterior segment of the eye were analyzed in this review according to the eye's ultrastructure and physiology. The vitreous body, retina, optic nerve and uveal tract constitute a unified structural and functional complex, providing constant physiological glympho-lymphatic fluid circulation in the eye and glympho-glymphatic circulation between eye and brain provided by the two-directional fluid flow along the optic nerve and its sheaths. There is an interstitial fluid flow existing through internal layers of retina and along the axons of ganglion cells to the optic nerve and its sheath where excessive fluid is absorbed into the subarachnoid space. If a dysfunction of outer retinal-blood barrier occurs resulting in fluid accumulation before RPE, then excess water discharges into the vitreous and the innermost retina layer, passing towards the optic nerve and contributing to glaucomatous optic disc cupping. Possible glymphatic flow routes of the human eye were described. This may help to understand the pathogenesis of glaucoma and various eye diseases.

Keywords: glymphatic, interstitial flow, vitreous body, retina, glia, Muller cells, glaucoma, optic nerve cup, glaucomatous optic neuropathy.

Бейсекеева Жулдыз Сериковна

*К.м.н., врач-офтальмолог, многопрофильная
клиника МедПрайм
julbs2015@gmail.com*

Кулумбетовна Джамиля Елеусизовна

К.м.н., врач-офтальмолог, генетик

Кочергин Сергей Александрович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
prokochergin@rambler.ru*

Аннотация. В данном обзоре описаны пути глимфатической циркуляции внутритканевой и внутриглазной жидкости в норме и при патологии на основе данных по ультраморфологии тканей глаза и клинических проявлений глазных заболеваний. Стекловидное тело, сетчатка, зрительный нерв и сосудистая оболочка представляют собой единый комплекс, обеспечивающий ток интерстициальной жидкости и её взаимодействие с цереброспинальной жидкостью и системным кровотоком. Жидкость в сетчатке идёт по паравазальным пространствам её магистральных сосудов к ДЗН, отдавая по ходу часть жидкости в полость стекловидного тела в местах его прикрепления с сетчаткой при её избытке. В толще сетчатки в норме существует интерстициальный ток жидкости вдоль паравазальных пространств внутренних слоёв сетчатки и по ходу аксонов ганглионарных клеток в сторону ДЗН, где она впитывается в подпаутинное пространство зрительного нерва. Нами дано описание циркуляции внутриглазной жидкости в аспекте глимфатической системы. Понимание глимфатических аспектов циркуляции жидкости в глазу позволит прояснить взаимодействие различных элементов патогенеза первичной глаукомы, а также других глазных заболеваний.

Ключевые слова: глимфатический (интерстициальный) ток, стекловидное тело, сетчатка, глия, глаукома, клетки Мюллера, глаукоматозная оптическая нейропатия (ГОН).

Введение

Циркуляция внутриглазной жидкости (ВГЖ) представляет большой интерес для офтальмологов на протяжении многих столетий, главным образом, в связи с вопросом этиопатогенеза первичной глаукомы. В 2012г Iliff JJ с соавторами произвёл «реоткрытие» пространств Вирхова-Робена (1859) в головном мозгу в виде единой сообщающейся сети паравазальных пространств артерий и вен, обеспечивающей циркуляцию интерстициальной жидкости с продуктами метаболизма [1,2]. В связи с этим появился новый

взгляд на обмен внутритканевой жидкости благодаря открытой, так называемой, глимфатической системе, обеспечивающей при помощи глиальных клеток обмен тканевой жидкости между паравазальным пространством, нервной тканью и субарахноидальным пространством при участии циркадных ритмов и пульсовой волны [3–5]. В 2018г в организме человека в толще стенки протоков полых органов и в мягких тканях *in vivo* была описана ретикулоинтерстициальная система оттока тканевой жидкости, состоящая из подслизистых коллагеновых фибрилл и фибробластоподобных клеток [6].

Некоторые исследователи высказали предположение о том, что патология лимфатического тока глаза лежит в основе патогенеза глаукомы и возрастной макулярной дегенерации, но конкретных путей тока интерстициальной жидкости в глазу ими описано не было [7,8]. Клинические офтальмологи предполагают, что интерстициальный лимфатический ток присутствует в сетчатке глаза и участвует в патогенезе ряда глазных заболеваний, например, при микрокистозной макулопатии на уровне внутреннего ядерного слоя [9] и при увеитах паравазально [10,11]. Повреждение аксонов ганглионарных клеток в области склерального края, решетчатой мембраны и преламинарной части зрительного нерва является важным элементом патогенеза глаукомы, но в её основе лежит нарушение гидродинамических и метаболических процессов, которое затрагивает все структуры глаза. Лимфатические маркеры были обнаружены в Шлеммовом канале, конъюнктиве, цилиарном теле, эписклере, хориоиде, супрахориоиде, параоболочечных пространствах зрительного нерва, параорбитальной клетчатке и в роговице в условиях воспаления [12–17]. Но большинство этих структур не являются лимфатическими согласно принятым нормативам [18], и маркеры определялись в фибробластоподобных клетках. Глаз, как и мозг, не имеет лимфатических капилляров. Недавно были обнаружены лимфатические маркеры в тканях премакулярной и ретролентальной сумок, полученных во время плановой витрэктомии [19]. Циркуляция ВГЖ в аспекте лимфатической системы по аналогии и в связи с головным мозгом является предметом большого научного интереса.

Прозрачное стекловидное тело и сетчатка

Стекловидное тело, являющееся продуктом мезенхимы и эктодермы [20], представляет собой две стабилизирующие друг друга трёхмерные структуры — коллагеновую и глюкозаминогликановую, с особым вязкоэластическим свойством. Благодаря гидрофильным фибриллам коллагена, погруженным в воду с белково-углеводными комплексами, имеет свойства коллоида и может абсорбировать воду во много раз больше своей массы. Также в нём обнаружены клетки, типичные резиденты соединительной ткани. В структуре стекловидного тела различают центральный (Клокотов) канал, который над ДЗН образует преоптическую сумку, а над макулярной зоной — премакулярную сумку, располагающуюся в пределах сосудистых аркад. Worst J описал структуру стекловидного тела как систему сообщающихся полостей, расположенных в 3 яруса циркулярно вокруг центрального канала [21]. Махачёва З.А. отмечала участие стекловидного тела в гидродинамическом обмене, подробно описала структуру чашеобразной премакулярной сумки и считала каналец

между сумками причастным к патогенезу глаукомы [22]. Петролентальное пространство Бергера с его fossa patellaris соединено через центральный канал с сумками заднего отрезка глаза: наружные 2/3 сообщаются с премакулярной сумкой, а внутренние 1/3 через оптикоцилиарный канал с преоптической сумкой. Передний базис стекловидного тела с ретролентальной сумкой описан благодаря исследованиям Кислицыной Т.Н. [23]. Наружная стенка стекловидного тела представляет собой компактный слой истончённых волокон [24], который свободно прилежит ко внутренней пограничной мембране (ВПМ) через адгезивные молекулы экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) за исключением четырёх зон: базис стекловидного тела, область вокруг ДЗН, в фовеа и над магистральными сосудами сетчатки, где адгезия очень плотная. В периферической сетчатке обнаружены «паукообразные тельца», окружающие сосуды и соединяющиеся с ВПМ. Над магистральными сосудами ВПМ истончена и содержит поры, в которые входят витреальные волокна и окутывают сосуды, формируя «витрео-ретино-васкулярные ленты». Вещества, размером более 10–15 нм через поры ВПМ не проходят. Передние волокна стекловидного тела кпереди от ora serrata формируют переднюю петлю базиса, которая фиксируется к базальной мембране беспигментного цилиарного эпителия. Плотные упакованные волокна задней порции базиса стекловидного тела фиксируются к ВПМ, в её щелях, образуя мощный витреоретинальный контакт [25,26].

Сетчатка млекопитающих при патологоанатомической отсепаровке крайне неохотно отделяется от стекловидного тела, но её возможно выделить единым блоком вместе со зрительным нервом, оставляя пигментный эпителий на хориоиде, при этом она производит впечатление крайне увлажнённой ткани. Соединительнотканый остов нейросенсорной сетчатки был описан ещё в 19 веке [27]. Межклеточная субстанция сетчатки, её «внутренняя среда», при специальной окраске по Футу имеет вид мелкодисперсной коллоидной массы и заполняет все промежутки между её структурными элементами [28]. ЭЦМ в тканях головного мозга состоит из отрицательно заряженных гидрофильных глюкозаминогликанов, которые притягивают катионы и воду [5]. Нейроглия сетчатки состоит из нескольких типов глиальных клеток: клетки Мюллера, паукообразные клетки, астроциты, горизонтальные тяжи глиальной ткани и микроглия. В слое нервных волокон и во внутреннем плексиформном слое видны пучки глиальных волокон. Горизонтальные боковые отростки клеток Мюллера, сплетаясь, образуют ячеистые сети [28].

По современным данным ткань премакулярной сумки содержит тучные клетки [29]. Неустановленные

клетки, предположительно астроциты, были обнаружены на дне фовеолярной ямки [30]. Они экспрессировали аквапорин-4 — основной трансмембранный белок глимфатического обмена жидкости [30]. Клетки Мюллера Z-образно располагаются и образуют каркас в макулярной зоне [31]. Основной их функцией является абсорбция жидкости из нейросенсорной сетчатки и поддержка функционирования гематоретинального барьера [32,33]. Установлено, что на мембранах отростков клеток Мюллера находятся калиевые каналы [9] и аквапорин-4 [34], который также экспрессируется на отростках фиброзных астроцитов зрительного нерва. На апикальных отростках пигментных клеток сетчатки экспрессируется аквапорин-1 [35], также как и в хориоидее и радужке [36]. Установлено, что в заднем отрезке часть жидкости из витреума выводится через ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) в сторону хориоидеи [37].

В сетчатке есть несколько зон, в которых отсутствуют капилляры: фовеа, крайняя периферия на протяжении 1,5 мм от ретинальных зубцов и области, прилежащие к магистральным сосудам. Внутренние слои нейросенсорной сетчатки питаются из системы центральной артерии сетчатки, а наружные слои из хориокапилляров. Вокруг ДЗН определяется четыре слоя капиллярной сети [38], на крайней периферии — один слой, а в макулярной области по данным спектральной ОКТ — поверхностный и глубокий. Но по данным конфокальной микроскопии в макулярной зоне их определяется три: поверхностный, промежуточный и глубокий, причём глубокий слой берёт начало маленькими артериолами диаметром 8,3 нм из промежуточного, а его вены впадают в ЦВС на уровне слоя ганглионарных волокон [39]. Интересно, что на speckle variance ОСТ глубокие капилляры сетчатки имели чёткообразные расширения, как и бывают у лимфатических капилляров [40], и авторы затруднялись объяснить этот обнаруженный факт. Диаметр и плотность перипапиллярных капилляров в четырёх сетях разная, и прямое сообщение с прекапиллярными артериолами и венами имеют лишь капилляры поверхностной сети. Глубокий перипапиллярный капиллярный слой представляет собой плоскую, линейную сеть из слепо заканчивающихся сосудистых петель [38].

РПЭ обеспечивает ионнозависимый обмен молекул воды и метаболитов. Он имеет нейроэктодермальное происхождение, выполняет глиальные функции, но сходен с ретикуло-эндотелиальной системой. Различные изоформы карбангидразы экспрессируются в беспигментном эпителии цилиарного тела [41], Мюллеровых клетках, астроцитах, РПЭ [42], а также в колбочках за исключением синих, и не экспрессируется палочками [43]. Базальная мембрана РПЭ и некоторые элементы мембраны Бруха секретируются самими пиг-

ментными клетками, но хориоидея вносит значительный вклад в синтез компонентов мембраны Бруха, гидропроницаемость которой с возрастом уменьшается [44]. РПЭ экспрессирует большое количество генов, кодирующих белки ЭЦМ и их деградацию [45].

Клетки Мюллера тесно взаимодействуют с сосудистыми капиллярами и всеми типами зрительных нейронов ввиду их тесного пространственного взаиморасположения [46], при этом пери- и параваскулярные пространства на уровне капилляров сливаются воедино [47]. Интересно отметить, что в норме капилляры верхних и нижних ветвей ЦАС практически никогда не пересекают линию нейронального шва. Дефекты поля зрения на начальных стадиях глаукомы также редко пересекают горизонтальный меридиан, т.е. определённую гемисферу, а дефекты по обе стороны от горизонтального меридиана обнаруживаются на развитых стадиях [48].

Паравазальные (атипичные) решетчатые дегенерации предполагают нарушение обменных процессов в паравазальных областях сетчатки. Типичные периферические дистрофии сетчатки (улитки, решетчатые) вероятно связаны с нарушением связей с ретроцилиарными цистернами стекловидного тела в этой проекции. При разрывах сетчатки, как периферических, так и макулярных, формируются интратретинальные кисты. Периферические сенильные ретиношизисы, локализуемые чаще в нижне-наружном квадранте, проявляются расщеплением нейросенсорной сетчатки с образованием интратретинальных полостей над и/или под наружным плексиформным слоем [49].

При инфекционных увеитах обнаружены расширенные паравазальные ретинальные пространства с признаками присутствия клеток иммунной системы [11]. Интересно отметить, что при инфекционных увеитах патологический процесс располагается преимущественно перипапиллярно, паравазально, в макуле или на крайней периферии.

Некоторые макулярные отёки не определяются при флюоресцентной ангиографии сетчатки (ФАГ), но на ОКТ отмечается скопление жидкости в наружных слоях сетчатки. Они встречаются как побочное действие лекарственных средств из группы таксанов и никотиновой кислоты и в первые сутки после несложной хирургии катаракты, предположительно, вследствие токсического эффекта цефуроксима на проницаемость РПЭ [50]. Также без просачивания на ФАГ протекают макулярные отёки при наследственных заболеваниях сетчатки [51]. Микрокистозная макулопатия в виде интратретинальных полостей во внутреннем ядерном слое, которая проявляется, например, при

системном рассеянном склерозе, является транзиторной [33]. Но при хронических формах псевдофакичного кистозного макулярного отёка (КМО) помимо полостей в наружных слоях сетчатки патоморфологически отмечаются: перивазальная инфильтрация воспалительными клетками, отёк Мюллеровых клеток, отёк митохондрий в преламинарных аксонах ганглионарных клеток, дегенерация астроцитов и окклюзия поверхностных ретинальных капилляров [52,53]. Важно отметить, что КМО возникает также и после витрэктомии. При удалении стекловидного тела по поводу плавающих помутнений у относительно здоровых пациентов макулярный отёк возникает в 5,5% [54]. Также замечена в большинстве случаев некоторая атрофия нейроэпителия после витрэктомии с пилингом ВПМ. Всё это говорит о важной роли стекловидного тела и клеток Мюллера в регуляции водно-трофического гомеостаза сетчатки. При гипотонических макулярных отёках после антиглаукоматозных операций [55] не определяется пропотевание капилляров на ФАГ, а только лишь из капилляров ДЗН, также как при макулярных отёках при неинфекционных увеитах [56]. Следует отметить, что свечение ДЗН в поздней венозной фазе ФАГ в большинстве случаев встречается как вариант нормы, и некоторый объём ВГЖ в норме оттекает через межоболочечное пространство зрительного нерва [57].

На ОКТ снимках здоровых людей в толще стекловидного тела в проекции над ретинальными сосудами выявлены гипозохогенные каналы [24,58], которые соединяются с витреальными цистернами. В условиях воспаления и гипергидратации тканевая жидкость через паравазальные пространства ретинальных сосудов попадает в витреальную полость [10,11]. При этом в норме происходит отток ВГЖ из стекловидного тела по паравазальным пространствам сетчатки в сторону ДЗН [59,60]. При помощи ОКТ зафиксировано скопление жидкости в толще сетчатки в виде перипапиллярного ретиношизиса в области магистральных сосудов у больных всеми видами глаукомы и с подозрением на неё в 1–6% случаев [61–63], или в виде серозной отслойки макулярного нейроэпителия [63,64]. Транзиторные микрокистозные изменения внутреннего ядерного слоя в макулярной зоне описаны не только при оптико-невритах [33], но и при первичной глаукоме [65].

Сосудистая оболочка

Супрахориоидея в некоторых областях так тесно сращена со склерой, что при отсепаровке остаётся клочками на склере. Наличие анатомо-функциональных связей между рефракцией, аккомодацией, внутриглазным давлением и увеосклеральным/интерстициальным оттоком отмечено в работах Золотарёва А.В. [66,67]. Мембрана Бруха (membrane limitans vitrea) про-

должается кпереди глазного яблока, являясь местом прикрепления дистальной порции аккомодационной мышцы Брюкке (m. tensor chorioideae) и пройдя далее, теряя в области pars plana слой эластических волокон, заканчивается у края зрачка, где её огибает слой пигментного эпителия [68]. В 70-х годах прошлого века Нестеров А.П. предположил вовлеченность аккомодации в патогенез глаукомы, позднее эту идею поддержал Золотарёв А.В., подкрепив гистологическими исследованиями супрахориоидеи, а недавно лабораторией М. Nedergaard было показано, что закапывание атропина или пилокарпина значительно уменьшает лимфатический отток через зрительный нерв у мышей [60]. Аккомодация вызывает смещение кпереди переднего базиса стекловидного тела и комплекса периферическая хориоидея-сетчатка, что было зафиксировано с помощью УБМ у людей и приматов [69].

Строение хориоидеи в виде трёхслойной сети из разнокалиберных сосудов напоминает структуру лимфатических сосудов париетального листка плевры, а её дольчатость — плаценту. Хориокапилляры образуют специфическое ложе, в котором экспрессируются лимфатические маркёры [15,17]. Функции сосудистой оболочки до конца не ясны, но известно, что она обладает вегетативной иннервацией, в её строении находятся ганглиозные клетки, увеальные меланоциты и фиброциты. В макулярной зоне находится самая большая по толщине и площади хориокапиллярная долька, а ВПМ здесь самая тонкая. Клетки РПЭ в макуле выше и шире, эластический слой мембраны Бруха здесь тонкий и фенестрированный [44]. Венулы собирают кровь из нескольких хориоидальных долек и не совпадают с артериолами, и их количество меньше, чем приносящих артериол. Установлено, что сосуды хориоидеи обладают меньшей способностью к ауторегуляции и имеют гораздо меньшее количество перicyтов вокруг венул по сравнению с сетчаткой [70]. При этом кровоток в хориоидее составляет до 65–85% кровоснабжения глаза. Предполагается, что одна из её функций — это отвод избытка тепла от наружной сетчатки.

Зрительный нерв

Все оболочки зрительного нерва являются непосредственным продолжением оболочек головного мозга. В 1911 г. Schiack F в своем исследовании патогенеза застойного соска зрительного нерва в рамках транспортной теории использовал термин «лимфатическое периваскулярное пространство», расположенное в соединительной ткани аксиального пучка. Но Behr C доказал, что ток тканевой жидкости в зрительном нерве происходит не по лимфатическим периваскулярным пространствам, а в самой нервной ткани интрафасцикулярно, вдоль глиальных пространств [71].

На ранних этапах эмбрионального развития пространство между наружным пигментным и внутренним нейросенсорным слоем глазного бокала соединяется через глазной стебелёк с зачатком промежуточного мозга — будущей полостью III мозгового желудочка. Глаз, являясь дериватом мозга, может быть рассмотрен по аналогии с его строением. При этом склера соответствует твердой мозговой оболочке, арахноидея с сосудами под ней — хориоидее, мягкая мозговая оболочка — внутренней и наружной пограничной мембранам, внутренние слои сетчатки, питающиеся от ретинальной артерии — корковому веществу мозга, наружные слои сетчатки — белому веществу мозга, а витреальная полость — желудочковой системе головного мозга. Сравнение условное, но оно позволяет определить сходство в вопросе глимфатического тока жидкости. Несколько слоёв глиальных астроцитов, сливаясь с базальной мембраной Бруха, формируют промежуточную ткань Кунта, отделяющую РПЭ и фоторецепторы от зрительного нерва [72]. Экспериментальные работы на мышцах подтверждают наличие двунаправленного тока жидкости в зрительном нерве и его оболочках [60,73], а также наличие интерстициального тока в толще сетчатки [60]. У мышей с экспериментальной глаукомой жидкость из витреальной полости попадает прямо в межаксональное пространство зрительного нерва, тогда как у здоровых мышей жидкость по градиенту гидростатического давления течёт вдоль аксонов ганглионарных и амакринных клеток и в области ДЗН впитывается в венозные капилляры оболочек зрительного нерва. При этом, при свете глимфатический ток был более выражен, чем в темноте [60].

В теории Волкова В.В. отмечается роль давления СМЖ и значение тканеликворной гипотензии в патогенезе развития глаукомной оптической нейропатии, что подтверждается при разных видах глаукомы [74]. Morgan WH в 2012г выявил, что пульсация ЦВС находится в фазовой зависимости от внутричерепного давления [75].

Интерстициальный/глимфатический ток глаза

ВГЖ, секретируемая цилиарными отростками, вероятно, питает не только роговицу и хрусталик, но и аваскулярную макулярную зону через центральный канал. Жидкость из макулы всасывается в основном в паравенозные пространства внутренних слоёв сетчатки и течёт в сторону ДЗН. Химические реакции с участием аскорбиновой кислоты и перекиси водорода и ферментов в стекловидном теле также должны вносить свой вклад в образование молекул воды. Жидкость в стекловидном теле циркулирует сзади наперёд в переднюю камеру и спереди назад в сторону сетчатки по законам

конвекции благодаря давлению и разнице температур [26]. Движущей силой тока жидкости в стекловидном теле и в толще сетчатки являются: (i) пульсовая систолическая волна, которая периодически смещает сетчатку с хориоидеей кзади, увеличивая ПЗО на 0,1 мм и повышая ВГД на 2 мм рт.ст. [76]; (ii) сокращение и расслабление аккомодационных мышц глазного яблока, которые тянут комплекс хориоидея-сетчатка кпереди и способствуют движению жидкости в передне-заднем направлении [69]; (iii) давление ВГЖ, повышение которого приводит к увеличению скорости элиминации веществ из стекловидного тела [26]. Сокращение экстраокулярных мышц, моргание и саккады также вносят свой вклад. Зрительный сигнал также играет роль, судя по экспериментальным данным [60,77].

Оба плексиформных слоя, вероятно, играют буферную и регулирующую водные потоки роль, т.к. именно в этих слоях экспрессия аквапорина-4 на отростках мембран клеток Мюллера, контактирующих с капиллярными сетями, самая высокая [34]. Промежуточный капиллярный слой в парафовеа проецируется на внутренний плексиформный и верхнюю границу внутреннего ядерного слоя [39,40]. Толщина наружного плексиформного слоя (НПС) и по данным ОКТ, и на гистологии с перфузией сосудов всегда выше, чем определяется при способах фиксации тканей с обезвоживанием, причём не только в макулярной зоне, но и в 3 мм выше ДЗН [38,40], что говорит о наличии в норме водных пространств в НПС. Нахождение сверху глубокого капиллярного слоя с петлевыми слепыми концами подтверждают это предположение. ЭЦМ фоторецепторов предполагает наличие большего числа молекул воды и продуктов метаболизма. Аксоны ДЗН защищены от этого слоя промежуточной тканью Кунта, и в норме сброс интерстициальной жидкости из субретинального пространства может происходить в витреум через аквапорины-4 концевых отростков клеток Мюллера на ВПМ по осмотическому градиенту [34], о чём свидетельствует обнаружение некоторых облигатных белков матрикса фоторецепторов при протеомном анализе стекловидного тела [78,79].

Ретинальные бухты и отростки (область *ora serratae*) представляют интерес, учитывая бессосудистость периферической сетчатки. Вплетенные в ВПМ волокна базиса витреума, вероятно, служат «прелимфатическими якорными филаментами», обеспечивающими отток избыточной жидкости из стекловидного тела.

Заключение

В аспекте интерстициального/глимфатического тока стекловидное тело, сетчатка, зрительный нерв и сосудистая оболочка и все паравазальные пространства

составляют единый структурно-функциональный комплекс, участвующий в непрерывной лимфатической циркуляции жидкости в глазу. Клетки Мюллера объединяют субретинальное пространство, витреум, толщ

сетчатки и её паравазальные пространства. Для понимания этиопатогенеза многих глазных заболеваний необходимы дальнейшие исследования в области интерстициального тока жидкости в норме и при патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравцова ИЛ, Недзведь МК. Морфологические особенности и локализация Вирхов-Робеновских пространств в головном мозге. Проблемы здоровья и экологии, 2013; (3): 22–27
2. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, 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 (147):147–151. doi:10/1126/scitranslmed.3003748.
3. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *The Journal of Neuroscience*, 2013;13(46):18190–18199. doi:10.1523/jneurosci.1592–13.2013.
4. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain glymphatic system: current controversies. *Trends in Neurosciences*, 2020; 43 (7):458–466.
5. Bakker E, Bascani BJ, Arbel-Ornath M, et al. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 2016; 36:181–194. doi:10.1007/s10571–015–0273–8.
6. Benias PC, Wells RG, Sackey-Adoagye B, et al. Structure and distribution of an unrecognized interstitium in human tissues. *Nature: scientific reports*, 2018; 8:4947–4955. doi:10.1038/s41598–018–23062–6
7. Wostyn P. The glymphatic system: a new player in ocular diseases? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5426–5427. doi:10.1167/iovs.16–20262
8. Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, et al. The glymphatic hypothesis of glaucoma: a unifying concept incorporating vascular, biomechanical, and biochemical aspects of the disease. *BioMed Res Int*. 2017, article ID5123148. doi:10/1155/2017/5123148
9. Petzold A. Retinal glymphatic system: an explanation for transient retinal layer volume changes? *Brain*, 2016;139 (11);2816–2819. doi:10.1093/brain/aww239
10. Denniston AK, Keane PA. Paravascular pathways in the eye: is there an “Ocular Glymphatic System”? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56(6):3955–3956.
11. Errera M-H, Coisy S, Fardeau C. Retinal vasculitis imaging by adaptive optics. *Ophthalmol*, 2014; 121:1311–1312, e2.
12. Черных ВВ, Бгатова НП. Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости. Часть 1. Национальный журнал глаукома. 2018; 17(1):3–13
13. Бородин ЮИ, Бгатова НП, Ноговицына СР, с соавт. Лимфатическая система глаза. *Вестник офтальмологии*, 2018;2:86–90
14. Yücel YH, Johnston MG, Patel M, et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel “uveolymphatic” outflow pathway. *Exp Eye Res*. 2009; 89(5):810–819. doi:10.1016/j.exer.2009.08.010
15. Sugita A, Inokuchi T. Lymphatic sinus-like structures in choroid. *Jpn J Ophthalmol*. 1992;36(4):436–442.
16. Cursiefen C et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest*, 2004;113 (7):1040–1050
17. Heindl LM et al. Sufficient evidence for lymphatics in the developing and adult human choroid? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56(11):6709–6710.
18. Schroedl F, Kaser-Eichberger A, Schlereth S, et al. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014; 55 (10):6440. doi:10.1167/iovs.14–15638
19. Morishita S, Sato T, Oosuka S, et al. Expression of lymphatic markers in the Berger’s space and bursa premacularis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(4), 2086.
20. Бабич М.Е. Дисс. канд. мед наук «Гистофизиология стекловидного тела глаза человека в норме и при патологии», Владивосток, 2005г, стр.23
21. Worst J. Cisternal systems of the fully developed vitreous body in the young adult. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1977, 97, 550–554.
22. Махачёва З.А. Учебное пособие Новое в анатомии стекловидного тела Изд Руспринт Москва 2006, стр.8–9
23. Кислицына Н., Новиков С., Колесник А. и др. Анатомио-топографические особенности передних кортикальных слоёв стекловидного тела. *Современные технологии в офтальмологии* 2017, 1, 66–71
24. Engelbert M. A new understanding of vitreous structure. Review, 2016 <http://www.reviewofophthalmology.com/article/a-new-understanding-of-vitreous-structure>
25. Николаенко В.П. Лекция № 14 Анатомия стекловидного тела, 2017 <http://gmpb2.ru/images//lektcii/Лекция%20№%2014.%20Анатомия%20стекловидного%20тела.ppt>
26. Varela-Fernandez R, Diaz-Tome V, Luaces-Rodriguez AL, et al. Drug delivery to the posterior segment of the eye: biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations. *Pharmaceutics*, 2020,12,269.
27. Мейер. Рук. глазных болезней. Изд Русской книжной торговли 1875г, стр.238
28. Архангельский В.Н. Рук. глазным болезням, Медгиз, М.1962, т. 1, стр.162–167.
29. Sato T., Morishita S., Horie T., et al. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases. *PLoS ONE*14(2): e0211438.
30. Delaunay K., Khamsy L., Kowalczyk L., et al. Glial cells of the human fovea. *Mol Vis* 2020; 26:235–245
31. Matet A., Savastano M.C., Rispoli M., et al. En face optical coherence tomography of foveal microstructure in full-thickness macular hole: a model to study perifoveal Müller cells. *Am J Ophthalmol* 2015; 159 (6):1142–1151.
32. Reichenbach A., Wurm A., Pannicke T., et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007; (245):627–636.

33. Balk L.J., Killestein J., Polman C.H., et al. Microcystic macular oedema confirmed, but not specific for multiple sclerosis. *Brain*, 2012;135:1–2. doi:10.1093/brain/aws216
34. Nagelhus E.A., Veruki M.L., et al. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: Polarized expression in Muller cells and fibrous astrocytes. *J. Neurosci.* 1998, 18:2506–2519.
35. Juuti-Uusitalo K., Delporte C., Gregoire F., et al. Aquaporin expression and function in human pluripotent stem cell-derived retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3510–3519. doi:10.1167/iovs.13–11800.
36. Huang OS, Seet L-F, Ho HW, et al. Altered iris aquaporin expression and aqueous humor osmolality in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(2):34.
37. Smith D, Lee C-J, Gardiner BS. No flow through the vitreous humor: how strong is the evidence? *Prog Ret Eye Res* 2020; 78:100845.
38. Chandrasekera E, An D, McAllister IL, et al. Three-dimensional microscopy demonstrates series and parallel organization of human peripapillary capillary plexuses. *Inv Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:4327–4344. doi:10.1167/iovs.18–24105
39. An D, Yu P, Freund KB, et al. Three-dimensional characterization of the normal human parafoveal microvasculature using structural criteria and high-resolution confocal microscopy. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61:3. doi:10.1167/iovs.61.10.3
40. Tan PE, Balaratnasingam C, Xu J et al. Quantative comparison of retinal capillary images derived by speckle variance optical coherence tomography with histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015(56):3989–3996.
41. Shahidullah M. Mechanisms of aqueous humor secretion, its regulation and relevance to glaucoma. Chapter In: *Glaucoma- basic and clinical concepts*, 2011.
42. Nagelhus EA, Mathiesen TM, Bateman AC et al. Carbonic anhydrase XIV is enriched in specific membrane domains of retinal pigment epithelium, Muller cells, and astrocytes. *PNAS*, 2005;102(22):8030–8035.
43. Nork TM et al. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:235–245
44. Boojj JC, Baas DC, Beisekeeva J, et al. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Eye Ret Res.* 2010;29(1):1–18.
45. Boojj JC. Function and pathology of the human RPE, 2010, p.192
46. Yu PK, Balaratnasingam C, Morgan WH, et al. The structural relationship between the microvasculature, neurons, and glia in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:447–458.
47. Должиков АА, Бобынцев ИИ, Белых АЕ, и др. Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(1):43–57
48. Boden C, Sample PA, Boehm AG et al. The structure-function relationship in eyes with glaucomatous visual field loss that crosses the horizontal meridian. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:907–912.
49. Атлас под ред Шаимовой ВА *Периферические дистрофии сетчатки Санкт-Петербург, изд. Человек, 2015, стр.187, стр. 46.*
50. Wong DC, Waxman MD, Herrinton LJ, Shorstein NH. Transient macular edema after intracameral injection of a moderately elevated dose of cefuroxime during phacoemulsification surgery. *Jama Ophthalmol* 2015;133(10):1194–7
51. Alison Bozung 6 OCT pitfalls to avoid. *Modern Retina*, 2016 www.optometrytimes.com/view/modern-medicine-feature-6-oct-pitfalls-avoid
52. Michels RG, Green WR, Maumenee AE. Cystoid macular edema following cataract extraction (The Irvine-Gass Syndrome): a case studied clinically and histopathologically. *Ophthalmic Surg* 1971; 2:217–221.
53. McDonnell PJ, de la Cruz ZC, Green WR. Vitreous incarceration complicating cataract surgery: a light and electron microscopic study. *Ophthalmology* 1986;93:247–253.
54. de Nie KF, Crama N, Tilanus MA, et al. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;1373–1382.
55. Еричев В.П., Петров Ю., Орехова Н.А., Эльмурзаева Л.Х. Гипотоническая макулопатия после глаукомной хирургии: механизмы развития, методы профилактики и терапии. *Клиническая офтальмология.* 2020;20(1):26–31
56. Massa H, Pipis S, Panos GD. Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1761–1777.
57. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. Москва, Медицина, 1998, стр. 289, стр. 314
58. Leong BCS, Fragiotta S, Kaden TR, et al. OCT en face analysis of the posterior vitreous reveals topographic relationships among premacular bursa, prevascular fissures, and cisterns. *J. Ophthalmol.* 2020, 4(1):84–89.
59. Избранные лекции по офтальмологии. Лекция № 12. Глаукома. Электронный ресурс <http://eyepress.ru/article.aspx?19446> (дата обращения:12.10.2021)
60. Wang X, Lou N, Eberhardt A, et al. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12, eaaw3210.
61. Grewal DS, Merlau DJ, Giri P, et al. Peripapillary retinal splitting visualized on OCT in glaucoma suspect patients. *PLoS ONE*12(8): e018216.
62. Nishijima R, Ogawa S, Nishijima E, et al. Factors determining the morphology of peripapillary retinoschisis. *Clinical Ophthalmology.* 2021;15:1293–1300.
63. Farjard H, Besada E, Frauens BJ. Peripapillary schisis with serous detachment in advanced glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2010;87(3): E205–17.
64. Zumbro D, Jampol LM, Folk JC, et al. Macular schisis and detachment associated with presumed acquired enlarged optic nerve head cups. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144(1):70–74.
65. Hasegawa T, Akagi T, Yoshikawa M et al. Microcystic inner nuclear layer changes and retinal nerve fiber layer defects in eyes with glaucoma. *pLoSOne.* 2015;10(6): e0130175.
66. Золотарев А.В., Стебнева ИГ, Шевченко МВ. Гипотензивный эффект фактоэмульсификации катаракты при различных видах клинической рефракции. *Глаукома: теории, тенденции, технологии — М., 2008. — С. 247–251*

67. Золотарёв А.В., Павлов Д.В., Николаева Г.А. Морфология путей оттока водянистой влаги в заднем отрезке глаза. Новые технологии микрохирургии глаза (офтальмопатология детского возраста): Российская научно-практическая конференция: Вестник ОГУ, 2008; (12):37–39
68. Архангельский В.Н. Рук. глазным болезням, Медгиз, М. 1962, 1т, стр.151–155.
69. Accomodative movements of the vitreous membrane, choroid, and sclera in young and presbyopic human and primate eyes. *InvOphthalmolVisSci*. 2013;54:5049–5058.
70. Kur J, Newman EA, Chang-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroids in health and disease. *Prog Ret Eye Res*, 2012; 31(5):377–406. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.04.004
71. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути Медгиз, 1955г, стр. 42–44.
72. Cohen AI. Is there a potential defect in the blood-retinal barrier at the choroidal level of the optic nerve canal? *Invest Ophthalmol*. 1973;12(7):515–519.
73. Mathieu E, Gupta N, Ahari A, et al. Evidence for cerebrospinal fluid entry into optic nerve via glymphatic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:4784–4791.
74. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5412–5418.
75. Morgan WH, Lind RP, Kain S, et al. Retinal vein pulsation is in phase with intracranial pressure and not intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4676–4681
76. Запускалов ИВ, Кривошеина ОИ, Исайкина НВ, Крылова АА. Патогенез глаукомной оптической нейропатии и эффект плоскостного давления. Глаукома: теория и практика. Горизонты нейропротекции. Сборник научных статей. Выпуск № 9, Санкт-Петербург, 2014:32–37.
77. Li J, Gallimore RP, Dmitriev A, Steinberg RH. Light-dependent hydration of the space surrounding photoreceptors in chick retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(6):2700–2711.
78. Yamane K, Minamoto A, Yamashita H, et al. Proteome analysis of human vitreous proteins. *Mol Cell Proteom*. 2003,2,1177.
79. Murthy KR, Goel R, Subbannayya Y, Jacob НКС et al. Proteomic analysis of human vitreous humor. *Clin Proteom*. 2014,11,29.

© Бейсекеева Жулдыз Сериковна (julbs2015@gmail.com),

Кулумбетовна Джамия Елеусизовна, Кочергин Сергей Александрович (prokochergin@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»