

РОЛЬ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ РЕШЕТЧАТОЙ ПЛАСТИНКИ СКЛЕРЫ В РАЗВИТИИ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Гусева Ю.А.^{1,2}

¹ Центр Микрохирургии Глаза «ВОКА», Минск, Беларусь

² кафедра нормальной анатомии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь, gusevay76@mail.ru

ABSTRACT

THE ROLE OF AGE-RELATED CHANGES IN THE LAMINA CRIBROSA OF SCLERA IN THE DEVELOPMENT OF OPTIC NEUROPATHY

Background

To investigate the morphological features of the lamina cribrosa (LC) of sclera in terms of their potential role in the development of optic neuropathy.

Material and methods

Longitudinal sections of the prelaminar, laminar and postlaminar parts of the optic nerve (ON) of corneal donors were examined. The sections were stained with Masson's trichrome and examined using the Bioscan AT+ program.

The data were statistically processed using the Pearson, Spearman correlation coefficients, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and Kandala-Tau criteria.

Results

It was found that the structure of the LC of sclera correlated with age ($\chi^2=21.09$, $p=0.0018$) and differed in the degree of expression of the connective tissue and glial components, based on which 3 patterns of LC (mixed, elastic and collagenous) were identified.

The mixed LC variant was found in most cases in all age groups; the elastic type was mainly observed at a young age of up to 44 years; the collagenous type prevailed at the age over 60 years.

Conclusions

Remodeling of the LC of sclera through the predominance of collagen tissue in its composition, mainly perivascularly, with deformation of the anterior surface of the LC at the age of over 60 years, along with a tendency to increase the deviation of the axons of the ON passing through the LC, as well as the "depletion" of the prelaminar zone with a decrease in the number of fibroblasts, should be considered as risk factors for damage to the ON axons.

Key words: lamina cribrosa of sclera, optic nerve axons, connective tissue remodeling, aging.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пожилой возраст является одним из ведущих факторов риска развития глаукомной оптиконеуропатии, наряду с высоким внутриглазным давлением (ВГД) и наследственной предрасположенностью [1, 2].

С возрастом наблюдается накопление коллагена типа IV, которое приводит к увеличению жесткости соединительной ткани глаза, определяется снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и сужение кровеносных сосудов. Аналогичные изменения происходят в глазах с глаукомой [3, 4].

Деформация соединительной ткани может вызывать компрессию аксонов ЗН как в связи с повышением ВГД, так и за счет возрастных изменений по мере старения [5, 6].

Патогенез, лежащий в основе повреждения аксонов ЗН в области прохождения их через РПС, до сих пор плохо изучен.

В связи с вышеизложенным, актуальным представляется изучение ультраструктурных изменений в РПС, которые предшествуют функциональным дефицитам в аксонах ЗН, что и обусловило **цель исследования** – изучить морфологические особенности РПС с точки зрения их потенциальной роли в повреждении аксонов ЗН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование мы включили 39 ЗН 24 человек (16 мужчин, 8 женщин, 19 правых глаз, 20 левых глаз) в возрасте от 27 до 81 года. Деление на возрастные группы выполнено согласно классификации

ВОЗ: 1-я группа молодого возраста (22-44 года (36,18+5,17) – 11 ЗН); 2-я группа среднего возраста (45 – 59 лет (54,36+5,01) – 11 ЗН); 3-я группа пожилого возраста (60 – 74 года (63,8+4,15) – 9 ЗН) и 4-я группа старческого возраста (75 – 89 лет (79,0+2,31) – 8 ЗН).

Материал для исследования был получен из цельных глазных яблок умерших доноров, которые были энуклеированы сотрудниками отделения «Тканевые биотрансплантаты» ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» и использованы для трансплантации роговицы, и из УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска.

Из выделенных с помощью трепана фрагментов заднего полюса глазного яблока, каждый из которых включал внутриглазную часть ЗН, получены гистологические продольные срезы.

Срезы окрашены методом трихром по Массону и оценены с помощью световой микроскопии и автоматизированного анализа видеоизображения программы Bioscan AT+.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистических пакетов Statistica 10,0 for Windows, расчета коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена. При сравнении групп применяли критерий Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Кэндалла-Tau.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования нами установлено, что состав РПС коррелировал с возрастом ($\chi^2=21,09$, $p=0,0018$).

Выявлены статистически достоверные различия в соотношении глиального и соединительнотканного компонентов РПС в исследуемых группах.

На основании различий в степени выраженности соединительнотканного и глиального компонентов и их соотношения в составе РПС, которое мы оценивали полуколичественно, нами было выделено 3 паттерна РПС: смешанный, эластический и коллагеновый.

Смешанный тип строения РПС характеризовался равномерным распределением соединительнотканного компонента с присутствием в его составе коллагеновых и эластических волокон в соотношении 2:1, 1:2, а также умеренным количеством глиии. Данный вариант строения РПС встречался в большем, по сравнению с другими, проценте случаев во всех возрастных группах (в 1-й группе – в 54,55%, во 2-й – в 100%, в 3-й – в 60% и в 4-й группе – 50% случаев).

Установлено, что *эластический* тип строения РПС, характеризующийся преобладанием эластических волокон в составе РПС, а также выраженной глиией и минимальным содержанием коллагеновых волокон, – преимущественно наблюдался в 1-й группе в возрасте до 44 лет (в 45,5% случаев), в то время как в остальных группах в составе РПС эластические волокна были менее выражены либо отсутствовали.

Коллагеновый тип РПС, характеризующийся преобладанием коллагеновых волокон и минимальным содержанием эластических волокон и глиии, встречался в 3-й группе, у доноров в возрасте старше 60 лет в 40%, и в 4-й группе – в 50% случаев.

Нами установлено, что изменение и преобразование периваскулярной соединительной ткани, окружающей центральные сосуды сетчатки, с возрастом сопровождалось разрастанием коллагеновых волокон: последнее в 1-й и 2-й группах нами отмечено в 18,18%, в 3-й группе – в 20,00%, в 4-й группе – в 25,0% случаев ($\tau = -0,308$, $p < 0,05$).

Следует отметить, что в первую очередь, при переходе из 1-й группы во 2-ю и 3-ю, происходило изменение эластических волокон в ДЗН: эластические волокна теряли связи с остальными компонентами склеры, постепенно исчезали; тогда как коллагеновые волокна, их диаметр и ориентация, изменялись позже. Полученные результаты согласуются с данными литературы [7].

Наряду с вышеизложенным, нами было выявлено изменение рельефа передней (обращенной в сторону глазного яблока) поверхности РПС, которое коррелировало с усилением коллагеновых волокон, окружающих центральные сосуды сетчатки ($\tau = -0,427$, $p < 0,05$).

Передняя поверхность РПС в 1-й и 2-й возрастных группах во всех случаях имела дугообразную форму. В последующем она постепенно приобретала более плоский рельеф (в 20% случаев в 3-й группе и в 25% случаев – в 4-й группе), и затем, в связи с дальнейшими возрастными преобразованиями, деформировалась и проминировала кпереди в 25% глаз пациентов старше 75 лет.

Мы считаем, что деформация РПС, наряду с увеличением выраженности периваскулярных колла-

геновых волокон, обуславливала снижение эластичности РПС и, следовательно, – недостаточный ответ на воздействие повреждающего фактора, например, повышенного ВГД, у лиц пожилого и старческого возраста.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования других авторов, которые отмечали, что с возрастом увеличивается количество коллагена I, II и III типов; изменяется состав межклеточного матрикса, а также функциональная активность астроцитов, что в совокупности приводит к уменьшению эластичности РПС и увеличению ее жесткости [8, 9].

Нами установлены достоверные различия в составе преламинарной зоны ЗН в исследуемых группах, а именно: уменьшение количества отростков фибробластов во 2-й и 3-й возрастных группах по сравнению с 1-й группой.

Преламинарная зона ЗН характеризовалась наличием большого или умеренно выраженного количества отростков фибробластов в 1-й (54,55% и 45,45% случаев соответственно) и во 2-й группах (36,36% и 63,64% случаев соответственно).

В 3-й группе, наряду с 60% случаев с умеренно выраженным и 20% случаев с большим количеством отростков фибробластов, встречались ЗН, в преламинарной зоне которых наблюдались фибробласты с единичными отростками (20%).

«Оскуднение» преламинарной зоны в 4-й группе выражалось в исчезновении фибробластов с большим количеством отростков, уменьшении частоты встречаемости клеток с умеренным числом отростков (25%) и фибробластов с единичными отростками (25%), а также преобладании вариантов строения с замещением преламинарной зоны на грубую коллагеновую ткань в 50% случаев.

Согласно данным литературы, изменение активности фибробластов склеры происходит в ответ на воздействие повреждающего фактора, например, повышенного ВГД, которое вызывает увеличение экспрессии актина гладких мышц, что служит доказательством изменения фибробластов и их превращения в миофибробласты [10].

В результате исследования ЗН, нами выявлено, что ход аксонов внутриглазной части ЗН различался во всех возрастных группах: в некоторых случаях он был прямым, в других – наблюдалась девиация аксонов в центральных отделах РПС и/или на ее периферии.

Нами определено, что с возрастом девиация аксонов ЗН в месте прохождения их через РПС встречалась чаще, как в периферических отделах РПС (в 40% случаев в 3-й группе), так и в центре, а также на периферии РПС (в 4-й группе – в 50%).

Отклонение хода волокон ЗН через РПС следует считать, с нашей точки зрения, фактором риска повреждения аксонов ЗН в результате их компрессии и нарушения аксоплазматического транспорта [11].

Тенденция к усилению отклонения хода аксонов ЗН от прямого при прохождении их через РПС коррелировала с такими факторами риска как: преобладание коллагена в составе РПС ($\tau = -0,308$, $p < 0,05$), превалирование числа пор в задних отделах РПС по сравнению с ее передними отделами ($\tau = 0,456$, $p < 0,05$), уменьшение слоев трабекул в РПС (до 5) ($\tau = 0,346$, $p < 0,05$), сниженное содержания и разреженность глии в преламинарной зоне ЗН ($\tau = 0,287$, $p < 0,05$), а также вариабельность диаметров пучков аксонов ЗН ($\tau = 0,463$, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

На основании различий в степени выраженности соединительнотканного и глиального компонентов и их соотношения в составе РПС выделено 3 паттерна РПС (смешанный, эластический и коллагеновый), коррелирующих с возрастом.

Смешанный вариант строения РПС встречался в большинстве случаев во всех возрастных группах; эластический преимущественно наблюдался в молодом возрасте до 44 лет; коллагеновый тип преобладал в возрасте старше 60 лет.

Ремоделирование РПС через преобладание коллагеновой ткани в ее составе, преимущественно периваскулярно, наряду с деформацией передней поверхности РПС в возрасте старше 60 лет, с тенденцией к усилению девиации проходящих через РПС аксонов ЗН, а также «оскуднение» преламинарной зоны с уменьшением количества фибробластов, следует рассматривать как возможные факторы риска повреждения аксонов ЗН, ишемии и/или блокады аксонального тока.

Выявленные факторы риска могут обуславливать прогрессирование повреждения ЗН после пре-

кращения воздействия повреждающего фактора, в частности после нормализации ВГД у пациентов с глаукомой, что следует учитывать при прогнозировании результатов лечения оптиконейропатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе). Глаукома. 2004;1:57-67.
2. Zhang Y, Huang S, Xie B, Zhong Y. Aging, Cellular Senescence, and Glaucoma. *Aging dis.* 2024;15(2):546-564
3. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0630-1>
4. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? Офтальмология. 2020;17(3):336-343.
5. 4. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Изучение уровня поперечной связанности коллагена склеры глаукомных глаз в возрастном аспекте. VIII Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 22-24 сент. 2015 г. / под ред. В.В. Нероева. Москва; 2015;1:76-84.
6. 5. Quigley HA, Cone FE. Development of diagnostic and treatment strategies for glaucoma through understanding and modification of scleral and lamina cribrosa connective tissue. *Cell Tissue Res.* 2013;353(2):231-244.
7. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1603-0>
8. 6. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Бубнова И.А. Клинико-экспериментальные аспекты изучения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. Вестник офтальмологии. 2013;5:82-89.
9. 7. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(1):137-143.
10. <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010139020>
11. 8. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Данилов Н.А., Арутюнян Л.Л., Киселева О.А., Назаренко Л.А. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник офтальмологии. 2011;6:10-14.
12. 9. Андреева Л.Д., Журавлева А. Н. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз. Российский офтальмологический журнал. 2009;2:4-9.
13. 10. Coudrillier B, Tian J, Alexander S, Myers KM, Quigley HA, Nguyen TD. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4):1714-1728.
14. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8009>
15. 11. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RS, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983;95(5):673-691.
16. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(83\)90389-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(83)90389-6)