

Молекулярные механизмы формирования друз в сетчатке глаза при возрастной макулярной дегенерации. Обзор



Э.Ф. Баринов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):550–555

Возрастная дегенерация макулы является основной причиной потери зрения у лиц пожилого возраста. Значимым фактором риска заболевания считается дисфункция ретинального пигментного эпителия, которая сопровождается накоплением липидов в мембране Бруха в виде друз или линейных депозитов. Как следствие, нарушается транспорт веществ и кислорода из крови к клеткам сетчатки глаза, а также выведение токсичных катаболитов в хориокапилляры сосудистой оболочки. Отсутствие системного анализа патогенетических механизмов формирования друз при возрастной макулярной дегенерации сдерживает возможность разработки методов лечения и профилактики развития ранней стадии возрастной дегенерации макулы. В работе приведены данные о факторах риска и патогенезе возрастной дегенерации макулы, обращается внимание на значимость окислительного стресса в пигментном эпителии макулы и факторы, инициирующие развитие воспаления в сетчатке глаза. В контексте различий липидного состава и топографического расположения колбочковых и палочковых фоторецепторных клеток обсуждается локализация друз, базальных ламинарных и линейных отложений в мембране Бруха. Представлены возможные механизмы биогенеза друз, связанные с функционированием переносчиков холестерина и аутофагией липидов в клетках ретинального пигментного эпителия. Анализ литературы позволил выделить несколько перспективных направлений в разработке таргетной терапии нарушений липидного обмена в сетчатке глаза, к которым можно отнести реактивацию переносчиков липидов в клетках ретинального пигментного эпителия, лиганд-рецепторные механизмы, обеспечивающие снижение pH в лизосомах и поддержание функциональной активности макрофагов.

Ключевые слова: возрастная дегенерация макулы, дисфункция ретинального пигментного эпителия, биогенез друз

Для цитирования: Баринов Э.Ф. Молекулярные механизмы формирования друз в сетчатке глаза при возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2020;17(3S):550–555. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-550-555>

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Э.Ф. Баринов

Molecular Mechanisms of Druze Formation in the Retina in Age-Related Macular Degeneration

E.F. Barinov

M. Gor'ky Donetsk State Medical University
Il'icha ave., 16, Donetsk, 83003, Ukraine

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):550-555

Age-related macular degeneration is the main cause of vision loss in aged people. A significant risk factor of disease is considered dysfunction of retinal pigment epithelium, which is accompanied by accumulation of lipids in Bruch membrane as drusen or linear deposits. As a result, there are disturbance of substances and oxygen transport from blood to retina cells of eye as well as elimination of toxic catabolites to choroid capillaries. The lack of a systematic analysis of pathogenetic mechanisms of drusen's formation in age-related macular degeneration controls possibility of developing methods for treating and preventing development of early stage of age-related macular degeneration. There are the data of risk factors and pathogenesis of age-related macular degeneration in the article. It pays attention to the significance of oxidative stress in pigment epithelium of macula and triggering factors of inflammation development in eye retina. In context of differences in lipid composition and topographic location of cones and rods photoreceptor cells the localization of drusen, basal laminar and linear deposits in Bruch membrane is discussed. The possible mechanisms of drusen biogenesis associated with functioning of cholesterol carriers and lipid autophagy in retinal pigment epithelial cells as well as the role of macrophages in transport of local cholesterol depot to systemic circulation are presented. Analysis of literature allowed to identify several promising areas of development of targeted therapy for lipid metabolism disorders in retina. They include the reactivation of lipid carriers in RPE cells, ligand-receptor mechanisms that provide a reduction pH in lysosomes and maintaining functional activity of macrophages.

Keywords: age-related macular degeneration, dysfunction of retinal pigment epithelium, drusen biogenesis

For citation: Barinov E.F. Molecular Mechanisms of Druze Formation in the Retina in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):550-555. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-550-555>

Financial Disclosure: The author has no financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной потери зрения у лиц пожилого возраста [1, 2]. Частота возникновения заболевания составляет примерно 3 % в год у пациентов старше 65 лет [3]. Эффективных методов лечения и профилактики ранней стадии ВМД не удалось разработать из-за недостаточного понимания процессов биогенеза друз в сетчатке глаза [4].

ФАКТОРЫ РИСКА ВМД

Значимым фактором риска заболевания считается возраст [5]. Что касается влияния пола на развитие ВМД, то однозначного мнения об этом нет. Последние публикации, касающиеся этого вопроса [6], свидетельствуют, что у женщин с низким уровнем половых гормонов чаще обнаруживаются мягкие друзы в макуле по сравнению с мужчинами. Более того, многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что дефицит половых гормонов является независимым фактором риска развития мягких друз у женщин ($p < 0,001$; отношение шансов [ОШ] = 3,494). Длительность менопаузы была признана фактором риска возникновения больших мягких друз ($p < 0,001$; ОШ = 1,220). Возраст пациента ($p < 0,001$; OR = 1,092) связан с общей площадью друз как у женщин, так и у мужчин.

Генетические и эпидемиологические исследования продемонстрировали, что гены, экспрессирующие синтез липидов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), вовлечены в патогенез ВМД [7]. Хотя важность полиморфизма генов для патогенеза ВМД хорошо известна, их влияние на морфологические и функциональные

фенотипы в значительной степени остается невыясненным. У лиц, являющихся носителями аллелей риска в генах CFH и ARMS, найдено, что имеет место меньшая толщина сетчатки вследствие значительного снижения толщины слоя фоторецепторов [8]. Эти данные указывают на то, что пациенты с генетическими аллелями риска имеют фенотипические различия, касающиеся морфологии сетчатки. Установлена связь между изменением экспрессии генов, контролирующих метаболизм и транспорт липидов (печеночной липазы, холестерин-эфир-трансферазы, аполипопротеина Е, АВС-связывающих кассетных транспортеров А1), и повышенным риском развития ВМД [9]. Одно из объяснений такой связи состоит в том, что гаплотип-ε4 аполипопротеина Е (АроЕ) является лигандом для рецептора ЛПНП, функция которого — поддержание целостности и восстановление мембран нейрональных клеток [10]. Считается, что метаболические процессы, связанные с генотипом CYP2C8, играют важную роль в развитии ВМД. Однако недавнее исследование не выявило статистически значимых различий в распределении генотипов CYP2C8 rs10509681 и CYP2C8 rs11572080 у пациентов с ранней стадией ВМД [11]. В то же время оказалось, что генотип АроЕ 4/2 наблюдался реже у пожилых пациентов (65 лет и более) с экссудативной формой ВМД по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста. Это наводит на мысль о защитном эффекте генотипа АроЕ 4/2, препятствующем прогрессированию ВМД.

Логично было оценить роль липидов крови в развитии ВМД. До настоящего времени данные, подтверждающие

E.F. Barinov

Contact information: Barinov Eduard F. barinov.ef@gmail.com

связь липидов в системной циркуляции с риском ВМД, представляются неоднозначными. Ряд исследований показал отсутствие или даже наличие обратной связи между уровнем холестерина ЛПВП и общего холестерина с развитием ВМД [12]. К противоположным выводам пришли исследователи, которые обнаружили, что повышенный уровень холестерина ЛПВП в плазме крови связан с заболеваемостью ВМД и развитием географической атрофии РПЭ [13]. Последние исследования в этой области подтверждают, что уровень ЛПВП в плазме крови связан с повышенным риском развития заболевания; ОШ при этом составило 1,21 на 1 ммоль/л прироста данного липопротеина (95 % ДИ 1,14–1,29) [7]. Содержание триглицеридов в крови связано со снижением риска данного заболевания — ОШ 0,94 на 1 ммоль/л прироста липидов (95 % ДИ 0,91–0,97). Оба вещества связаны с размером друз: более высокий уровень ЛПВП повышал шансы образования крупных друз, в то время как высокий уровень триглицеридов уменьшал их вероятность. Холестерин ЛПНП достигал статистической значимости только у пациентов с ранней стадией ВМД ($p = 0,045$). Вопрос о том, оказывают ли системные липиды непосредственное влияние на ВМД или влияют на липидный обмен в сетчатке, остается не решенным.

ПАТОГЕНЕЗ ВМД

Традиционно ВМД представляют как мультифакторальное хроническое заболевание (проявляющееся нарушением метаболизма липидов, структуры и функции пигментного эпителия, развитием воспаления в сетчатке и неоваскулогенезом) [14]. Ключевым механизмом патогенеза сухой формы ВМД считается накопление липопротеинов и появление друз в мембране Бруха [15]. Этот процесс сопровождается биохимическими и морфологическими признаками дегенерации РПЭ и фоторецепторных клеток, поскольку липопротеины создают гидрофобный барьер, снижающий диффузию веществ из сосудистой оболочки к нижележащим клеткам сетчатки глаза. Процесс дегенерации клеток сетчатки усугубляется интенсивным образованием активных форм кислорода (АФК) [16]. Генерация АФК возможна вследствие как фотоокислительного стресса, так и функционирования митохондрий, обеспечивающих высокие энергетические потребности нервных клеток и глии макулы [17]. При окислении полиненасыщенных жирных кислот образуются липотоксичные продукты распада, которые выявлены в различных слоях сетчатки при ВМД [18]. Окислительный стресс в РПЭ макулы рассматривается как важный патогенетический фактор ВМД [4]. Окисленные липиды могут либо непосредственно способствовать повреждению тканей, либо взаимодействовать с амином на белках с образованием специфических для окисления эпитопов, которые индуцируют иммунный ответ. При недостаточной нейтрализации этих эпитопов воспалительная реакция может спровоцировать альтерацию структур сетчатки. Окисленные липиды,

в частности ЛПНП, могут выступать в качестве триггерного механизма провоспалительных событий, вызванных активацией комплемента при ВМД [19]. Уровень окисленных липидов предлагают использовать в качестве потенциального биомаркера развития ВМД. К таковым можно отнести карбоксиэтилпиррол, представляющий собой модификацию окислительного белка, генерируемого из ДНК-содержащих фосфолипидов фоторецепторов [20]. Генетический полиморфизм фактора комплемента Н (CFH) и возрастной восприимчивости к макулопатии 2 (ARMS2) увеличивают риск возникновения ВМД.

Образующиеся в сетчатке антиоксиданты призваны нейтрализовать активные формы кислорода, что сопровождается снижением накопления липофусцина в клетках сетчатки. При ВМД данный компенсаторный механизм функционирует неэффективно, что обосновывает необходимость назначения пациентам антиоксидантных препаратов. Оправданность такого подхода была продемонстрирована в исследовании AREDS 2 (Age-Related Eye Disease Study 2) [21]. Профилактическое использование высоких доз антиоксидантов позволило снизить риск прогрессирования ВМД на 27 % в течение 10 лет наблюдения.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДРУЗ

РПЭ прикрепляется к мембране Бруха, специализированной пентааминой внеклеточной матрице, состоящей из базальной мембраны РПЭ, внутреннего коллагенового слоя, эластичного слоя, внешнего коллагенового слоя и базальной мембраны хориоидных капилляров. РПЭ выполняет несколько важных функций, включая непрерывный фагоцитоз наружных сегментов палочковых фоторецепторов, поглощение фотонов света, метаболизм витамина А, формирование барьера, контролирующего транспорт веществ к фоторецепторным клеткам [22]. Важными представляются два факта: (а) не только фоторецепторы, но и клетки Мюллера имеют с РПЭ активный двунаправленный транспорт холестерина и полиненасыщенных жирных кислот [23]; (б) в физиологических условиях клетки РПЭ обеспечивают доставку ксантофилловых пигментов в клетки Мюллера макулы, которые являются основным резервуаром этих протекторных пигментов.

Базальные ламинарные отложения (BlamD в англоязычной литературе) накапливаются между клеткой РПЭ и ее базальной пластинкой, в то время как базальные линейные отложения (BlinD) представляют собой гетерогенные отложения во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха. Считается, что BlamD накапливаются при старении организма и не связаны с ВМД, поскольку включают в себя молекулы коллагена IV типа, ламинина и гепарансульфат-протеогликанов [24]. При возрастных изменениях эластичного слоя мембраны Бруха липопротеины накапливаются на его внутренней поверхности со стороны РПЭ. В начале развития возрастной дегенерации ламинарные отложения являются тонкими и непрерывными и сопровождаются пигментными

нарушениями РПЭ. При прогрессировании заболевания BlamD конденсируются, содержат фрагменты разрушенных тканей и липиды. При ВМД в мембране Бруха могут формироваться BlinD и крупные друзы, которые рассматриваются как различные морфологические формы одного и того же патологического процесса [25].

Существующая теория, объясняющая локализацию друз, базируется на различиях липидного состава и топографическом расположении колбочковых и палочковых фоторецепторных клеток [26]. В частности, установлено, что верхние диски наружных сегментов палочковых фоторецепторов содержат меньше холестерина, чем колбочковые клетки. При ВМД в макуле (где формируются BlinD), помимо эндогенного синтеза холестерина с помощью РПЭ и доставки липопротеинов из плазмы, фагоцитоз апоптозных колбочек обеспечивает дополнительный источник холестерина, который метаболизируется в клетках пигментного эпителия. При дисфункции РПЭ образующийся холестерин очень низкой плотности секретируется в мембрану Бруха. Присоединение воспалительной реакции способствует формированию BlamD, BlinD и друз. В областях, богатых палочками, таких как зона вокруг макулы, а также зона центральной ямки, формируются субретинальные отложения друзеноидов (subretinal drusenoid deposits — SDD). Описанные выше мягкие друзы и BLinD идентичны друзеноидам [27]. Доказательством этого является наличие в составе друзеноидов больших аполипопротеин В, Е-содержащих липопротеинов, конститутивно секретируемых РПЭ. Причем в липопротеиновых жирных кислотах преобладает линолеат (наличие которого связано с диетой), а не докозагексаеноат (связанный с метаболизмом фоторецепторов). При дисфункции РПЭ нарушение липид-транспортной системы может привести к накоплению ЛПВП как зоны образования SDD в субретинальном пространстве. В дополнение к апоЕ и неэтерифицированному холестерину SDD содержат молекулы CD59 и витронектина, что свидетельствует об активации комплемента и его участии в формировании друзеноидов [28]. Возможно, компоненты SDD сами по себе цитотоксичны или вызывают воспалительный ответ, который активирует комплемент.

Размеры друз являются индикатором прогрессирования сухой ВМД: ранняя стадия характеризуется друзами до 63 микрон без пигментных аномалий, средняя — друзами от 63 до 124 микрон и наличием незначительных изменений РПЭ, поздняя стадия — друзами 125 микрон и более с наличием географической атрофии пигментного эпителия [29]. Прогрессирующее накопление липидов вызывает апоптоз клеток РПЭ [30].

БИОГЕНЕЗ ДРУЗ

Клетки РПЭ отвечают за выведение и поглощение холестерина, возникающего из богатых липидами разрушенных наружных сегментов фоторецепторов [31]. В физиологических условиях холестерин транспортируется клетками РПЭ в пространство под сосудистой оболочкой с последующим

удалением через хориокапилляры [32]. При дисфункции РПЭ липиды могут накапливаться в мембране Бруха в виде друз или линейных депозитов. Как уже отмечалось, данный липидный барьер препятствует прохождению необходимых веществ и кислорода из крови, а также удалению токсичных метаболитов в хориокапилляры.

Исследование возможных механизмов формирования друз позволило выделить несколько перспективных направлений в разработке таргетной терапии ранней стадии ВМД. Во-первых, это поддержание функционирования белков — переносчиков холестерина в клетках РПЭ. Важную роль в удалении холестерина клетками РПЭ играет белок — переносчик TSPO (*translocator protein*), потеря которого приводит к увеличению внутриклеточного накопления липидов и формированию активных форм кислорода, связанному с окислительным стрессом [33]. Генетическое удаление TSPO в клетках РПЭ сопровождалось повышением метаболизма жирных кислот и глицерофосфолипидов. Как следствие, изменялась текучесть и стабильность клеточной мембраны, что модулировало функционирование ионных каналов и хемосенситивность рецепторов.

Во-вторых, это управление аутофагией клеток РПЭ. Причины накопления липидов в РПЭ не получили должного отражения в литературе; обсуждение сводится к оценке аутофагии как таковой. Подтверждением этого могут быть исследования, которые установили, что острый окислительный стресс в сетчатке глаза сопровождается увеличением аутофагии в клетках РПЭ, тогда как при хроническом стрессе этот процесс снижается [34]. С возрастом в глазах человека увеличивается число аутофагосом и повышается экспрессия белков аутофагии, при ВМД эти процессы значительно снижаются. В настоящее время обсуждается вопрос — играет ли аутофагия критическую роль в защите клеток РПЭ от окислительного стресса? Экспериментальные исследования S.K. Mitter и соавт. [34] показали, что стимуляция аутофагии РПЭ уменьшала продукцию АФК, индуцированную окислительным стрессом, тогда как ингибирование фагоцитоза вызывало противоположный эффект. В последнем случае имело место снижение функции митохондрий, жизнеспособности клеток и увеличение в них содержания липофусцина. Считается, что нарушение аутофагии усугубляет окислительный стресс и способствует прогрессированию ВМД [35].

Что касается механизмов нарушения внутриклеточной деградациии липидов при ВМД, то таковые остаются не выясненными. Известно, что окислительный стресс ингибирует фагоцитоз клеток РПЭ вследствие активации цАМФ-стимулированной протеинкиназы (АМРК) [36]. Аналогичный эффект воспроизводился при прямой стимуляции фермента (посредством 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибозид, АICAR). Эксперименты на модифицированных мышцах показали, что фагоцитоз клеток РПЭ контролируется α_2 -адренорецепторами, активация которых при окислительном стрессе

сопровождается ингибированием фагоцитоза. Ранее было обнаружено, что фагоцитоз РПЭ подавляется аденозинтрифосфатом (АТФ); эффект устраняется ингибитором экто-5'-нуклеотидазы (β -метилена АДФ) [37]. Можно было предположить, что ограничение аутофагии опосредовано пуриновыми рецепторами клеток РПЭ. Экспрессия экто-5'-нуклеотидазы на апикальной мембране клеток РПЭ была подтверждена, причем активность фермента снижается при стимуляции α_1 -адренорецептора [38]. Было отмечено, что усиление фагоцитоза внешних сегментов палочковых фоторецепторов происходит при снижении уровня аденозина в субретинальном пространстве. Стимуляция пуринового рецептора P2X7 вызывает повышение pH в лизосомах культивируемых клеток РПЭ человека, следствием является снижение функции данных органелл [39]. Механизм связан с увеличением концентрации уровня Ca^{2+} в цитоплазме и уменьшением доступа субстратов к активному участку катепсина D. В дальнейшем была обнаружена секреция АТФ клетками РПЭ, что позволяет рассматривать аутокринную стимуляцию P2X7-рецепторов как важный адаптационный механизм, способный ограничить метаболизм липидов в лизосомах [40]. Феномен участия аденозиновых A2A-рецепторов в контроле лизосомальной деградации веществ был раскрыт [41]. Оказалось, что блокада этого типа аденозиновых рецепторов в микроглии сетчатки способствует увеличению клиренса апоптотических фоторецепторов. В связи с этим можно предположить: (а) клетки РПЭ способны поддерживать баланс между внеклеточным пулом АТФ и аденозина, тем самым модулировать лизосомальный pH и скорость накопления липофусцина; (б) чрезмерная стимуляция клеток РПЭ может препятствовать удалению окисленных липидов.

Относительно модуляции функциональной активности макрофагов. В сущности, ВМД и атеросклероз проявляют общие фенотипические признаки, отражающие взаимодействие системного иммунитета организма и местного метаболизма липидов в тканях сетчатки глаза. Так, при ВМД вблизи друз накапливаются макрофаги, которые призваны обеспечить транспорт холестерина в системную циркуляцию [42]. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что выключение у макрофагов ABC-транспортёров холестерина [A1-(ABCA1) и -G1(ABCG1)] приводит к отложениям над фоторецепторами сетчатки внеклеточного холестерина, напоминающим друзеноиды [43]. Субретинальные отложения прогрессировали с возрастом животных и характеризовались

накоплением метаболитов холестерина, включая оксистеринны и сложные эфиры холестерина. Данные метаболиты обладают липотоксичностью, которая проявляется дисфункцией фоторецепторов и нейродегенерацией сетчатки. При старении организма и развитии хориоидной неоваскуляризации, связанной с ВМД, упомянутые выше переносчики холестерина ABCA1 и ABCG1 подавляются [44], что сопровождается его накоплением в макрофагах. В этом случае последние переключаются с провоспалительного M1 на проангиогенный фенотип M2, что может способствовать переходу от сухой к влажной форме ВМД. Сочетание накопления липопротеинов апоВ100 в мембране Бруха с нарушением обратного транспорта холестерина в кровь вследствие снижения количества переносчиков холестерина в макрофагах приводит к увеличению размеров и накоплению друз. Логично, что нарушение транспорта холестерина связывают с прогрессированием заболевания [45]. Таким образом, нарушение транспорта холестерина в макрофагах запускает несколько ключевых механизмов патогенеза ранней ВМД, тем самым доказываются важность системной воспалительной реакции и старения организма в манифестации болезни. Можно предположить, что полиморфизмы в генах, контролирующих транспорт холестерина и обеспечивающих поддержание метаболизма в тканях глаза, могут быть связаны со значительно более высоким риском развития ВМД.

Приведенные данные свидетельствуют, что значимым фактором риска ВМД является нарушение функции РПЭ, который в физиологических условиях отвечает за выведение и поглощение холестерина в сетчатке глаза. При дисфункции РПЭ липиды накапливаются в мембране Бруха в виде друз или линейных депозитов, что препятствует транспорту веществ и кислорода из крови к клеткам сетчатки глаза, а также удалению токсичных катаболитов в хориокапилляры сосудистой оболочки. Нарушение аутофагии липопротеинов клетками РПЭ можно рассматривать как ведущий патогенетический механизм биогенеза друз. Анализ литературы позволил выделить несколько перспективных направлений в разработке таргетной терапии нарушений липидного обмена в сетчатке глаза при ранней стадии ВМД. К таковым относятся: реактивация переносчиков липидов в клетках РПЭ; лиганд-рецепторные механизмы, обеспечивающие снижение pH в лизосомах; поддержание функциональной активности макрофагов, которые накапливаются вблизи друз и призваны обеспечить транспорт холестерина в системную циркуляцию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brandl C., Brückmayer C., Günther F., Zimmermann M.E., Küchenhoff H., Helbig H., Weber B.H.F., Heid I.M., Stark K.J. Retinal Layer Thicknesses in Early Age-Related Macular Degeneration: Results From the German AugUR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(5):1581–1594. DOI: 10.1167/iovs.18-25332
2. Brown E.E., Ball J.D., Chen Z., Khurshid G.S., Prosperi M., Ash J.D. The Common Antidiabetic Drug Metformin Reduces Odds of Developing Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(5):1470–1477. DOI: 10.1167/iovs.18-26422
3. Jonasson F., Fisher D.E., Eiriksdottir G., Sigurdsson S., Klein R., Launer L.J., Harris T., Gudnason V., Cotch M.F. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology.* 2014;121:1766–1772. DOI: 10.1016/j.optha.2014.03.013
4. Handa J.T., Cano M., Wang L., Datta S., Liu T. Lipids, oxidized lipids, oxidation-specific epitopes, and Age-related Macular Degeneration. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(4):430–440. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.07.013
5. Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Kolosova N.G. Changes in retinal glial cells with age and during development of age-related macular degeneration. *Biochemistry (Moscow).* 2018;83(9):1009–1017. DOI: 10.1134/S000629791809002X
6. Kwon H.J., Lee S.M., Pak K.Y., Park S.W., Lee J.E., Byon I.S. Gender differences in the relationship between sex hormone deficiency and soft drusen. *Curr Eye Res.* 2017;42(11):1527–1536. DOI: 10.1080/02713683.2017.1337155
7. Colijn J.M., den Hollander A.I., Demirkan A., Cougnard-Grégoire A., Verzijden T., Kersten E., Meester-Smoor M.A., Merle B.M.J., Papageorgiou G., Ahmad S., Mulder M.T., Costa M.A., Benlian P., Bertelsen G., Bron A.M., Claes B.,

- Creuzot-Garcher C., Erke M.G., Fauser S., Foster P.J., Hammond C.J., Hense H.W., Hoyng C.B., Khawaja A.P., Korobelnik J.F., Piermarocchi S., Segato T., Silva R., Souied E.H., Williams K.M., van Duijn C.M., Delcourt C., Klaver C.C.W. Increased high-density lipoprotein levels associated with age-related macular degeneration: evidence from the eye-risk and european eye epidemiology consortia. *Ophthalmology*. 2019;126(3):393-406. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.09.045
8. Oeverhaus M., Meyer Zu., Westrup V., Dietzel M., Hense H.W., Pauleikhoff D. Genetic polymorphisms and the phenotypic characterization of individuals with early Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2017;238(1-2):6-16. DOI: 10.1159/000468949
 9. Neale B.M., Fagerberg J., Reynolds R., Sobrin L., Parker M., Raychaudhuri S., Tan P.L., Oh E.C., Merriam J.E., Souied E. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107:7395-7400. DOI: 10.1073/pnas.0912019107
 10. Liutkeviciene R., Vilkeviciute A., Smalinskiene A., Tamosiunas A., Petkeviciene J., Zaliuniene D., Lesauskaite V. The role of apolipoprotein E (rs7412 and rs429358) in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(4):457-462. DOI: 10.1080/13816810.2018.1479429
 11. Liutkeviciene R., Sungailiene R., Vilkeviciute A., Kiauciuniene L., Vaitkieni P., Chaleckis R., Deltuva V.P. Associations between CYP2C8 rs10509681 and rs11572080 gene polymorphisms and age-related macular degeneration. *Acta Med Lit.* 2017;24(2):75-82. DOI: 10.6001/actamedica.v24i2.3487
 12. Klein R., Lee K.E., Tsai M.Y., Cruickshanks K.J., Gangnon R.E., Klein B.E.K. Oxidized Low-density Lipoprotein and the Incidence of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126(5):752-758. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.026
 13. Jonasson F., Fisher D.E., Eiriksdottir G., Sigurdsson S., Klein R., Launer L.J., Harris T., Gudnason V., Cotch M.F. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology*. 2014;121:1766-1772. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.013
 14. Yanagi Y., Foo V.H.X., Yoshida A. Asian age-related macular degeneration: from basic science research perspective. *Eye (Lond)*. 2019; 33(1):34-49. DOI: 10.1038/s41433-018-0225-x
 15. Algreve P.V., Kvant A., Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for visual deterioration. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(5):427-433. DOI: 10.1111/aos.13011
 16. Cai H., Gong J., Abriola L., Hoyer D., Stem Cell Array Team N.G., Noggle S., Paul D., Del Priore L.V., Fields M.A. High-throughput screening identifies compounds that protect RPE cells from physiological stressors present in AMD. *Exp Eye Res*. 2019. PII: S0014-4835(18)30703-6. DOI: 10.1016/j.exer.2019.04.009
 17. Liang X., Wang Z., Gao M., Wu S., Zhang J., Liu Q., Yu Y., Wang J., Liu W. Cyclic stretch induced oxidative stress by mitochondrial and NADPH oxidase in retinal pigment epithelial cells. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):79. DOI: 10.1186/s12886-019-1087-0
 18. Suzuki M., Kamei M., Itabe H., Yoneda K., Bando H., Kume N., Tano Y. Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in eyes with age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2007;13:772-778.
 19. Ebrahimi K.B., Fijalkowski N., Cano M., Handa J.T. Decreased membrane complement regulators in the retinal pigmented epithelium contributes to age-related macular degeneration. *J. Pathol*. 2013;229:729-742. DOI: 10.1002/path.4128
 20. Gu X., Meer S.G., Miyagi M., Rayborn M.E., Hollyfield J.G., Crabb J.W., Salomon R.G. Carboxyethylpyrrole protein adducts and autoantibodies, biomarkers for age-related macular degeneration. *J Biol Chem*. 2003;278:42027-42035.
 21. Domalpally A., Clemons T.E., Danis R.P., Sadda S.R., Cukras C.A., Toth C.A., Friberg T.R., Chew E.Y. Peripheral Retinal Changes Associated with Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 12 by the Age-Related Eye Disease Study 2 Optos PEripheral Retina (OPERA) Study Research Group. *Ophthalmology*. 2017;124(4):479-487. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.12.004
 22. Fuhrmann S., Zou C., Levine E.M. Retinal pigment epithelium development, plasticity, and tissue homeostasis. *Exp Eye Res*. 2014;123:141-150. DOI: 10.1016/j.exer.2013.09.003
 23. Tserentsoodol N., Szein J., Campos M., Gordiyenko N.V., Fariss R.N., Lee J.W., Fliesler S.J., Rodriguez I.R. Uptake of cholesterol by the retina occurs primarily via a low density lipoprotein receptor mediated process. *Mol Vis*. 2006;12:1306-1318.
 24. van der Schaft T.L., Mooy C.M., de Bruijn W.C., Bosman F.T., de Jong P.T. Immunohistochemical light and electron microscopy of basal laminar deposit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32:40-46.
 25. Balaratnasingam C., Cherepanoff S., Dolz-Marco R., Killingsworth M., Chen F.K., Mendis R., Mrejen S., Too L.K., Gal-Or O., Curcio C.A., Freund K.B., Yanuzzi L.A. Cuticular drusen: clinical phenotypes and natural history defined using multimodal imaging. *Ophthalmology*. 2018;125(1):100-118. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.033
 26. Pikuleva I.A., Curcio C.A. Cholesterol in the retina: the best is yet to come. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 41:64-89. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.03.002
 27. Curcio C.A. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(4):AMD160-AMD181. DOI: 10.1167/iovs.18-24882
 28. Oak A.S., Messinger J.D., Curcio C.A. Subretinal drusenoid deposits: further characterization by lipid histochemistry. *Retina*. 2014;34:825-826. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000121
 29. Ferris F.L., Wilkinson C.P., Bird A., Chakravarthy U., Chew E., Csaky K., Sadra S.R. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-851. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036
 30. Brandstetter C., Patt J., Holz F.G., Krohne T.U. Inflammation primes increases retinal pigment epithelial cell susceptibility to lipofuscin phototoxicity by changing the cell death mechanism from apoptosis to pyroptosis. *J Photochem Photobiol B*. 2016;161:177-183. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.05.018
 31. Wu T., Tian J., Cutler R.G., Telljohann R.S., Bernlohr D.A., Mattson M.P., Handa J.T. Knockdown of FABP5 mRNA decreases cellular cholesterol levels and results in decreased apoB100 secretion and triglyceride accumulation in ARPE-19 cells. *Lab Invest*. 2010;90:963-965. DOI: 10.1038/abinvest.2010.87
 32. Storti F., Raphael G., Griesser V., Klee K., Drawne F. Regulated efflux of photoreceptor outer segment-derived cholesterol by human RPE cells. *Exp. Eye Res*. 2017;165:65-77. DOI: 10.1016/j.exer.2017.09.008
 33. Alamri A., Biswas L., Watson D.G., Shu X. Deletion of TSPO resulted in change of metabolic profile in retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6). PII: E1387. DOI: 10.3390/ijms20061387
 34. Mitter S.K., Song C., Qi X., Mao H., Rao H., Akin D., Lewin A., Grant M., Dunn W. Jr., Ding J., Bowes Rickman C., Boulton M. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD. *Autophagy*. 2014;10(11):1989-2005. DOI: 10.4161/auto.36184
 35. Hyttinen J.M.T., Blasiak J., Niittymäkoski M., Kinnunen K., Kauppinen A., Salminen A., Kaarniranta K. DNA damage response and autophagy in the degeneration of retinal pigment epithelial cells-Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev*. 2017;36:64-77. DOI: 10.1016/j.arr.2017.03.006
 36. Qin S., De Vries G.W. alpha2 but not alpha1 AMP-activated protein kinase mediates oxidative stress-induced inhibition of retinal pigment epithelium cell phagocytosis of photoreceptor outer segments. *J Biol Chem*. 2008; 283(11):6744-6751. DOI: 10.1074/jbc.M708848200
 37. Mitchell C.H. Release of ATP by a human retinal pigment epithelial cell line: potential for autocrine stimulation through subretinal space. *J Physiol*. 2001;534(Pt 1):193-202.
 38. Reigada D., Zhang X., Crespo A., Nguyen J., Liu J., Pendrak K., Stone R.A., Laties A.M., Mitchell C. Stimulation of an alpha1-adrenergic receptor downregulates ecto-5' nucleotidase activity on the apical membrane of RPE cells. *Purinergic Signal*. 2006;2(3):499-507. DOI: 10.1007/s11302-005-3980-7
 39. Guha S., Baltazar G.C., Coffey E.E., Tu L.A., Lim J.C., Beckel J.M., Patel S., Eysteinsontu T., Lu W., O'Brien-Jenkins A., Laties A.M., Mitchell C.H. Lysosomal alkalization, lipid oxidation, and reduced phagosome clearance triggered by activation of the P2X7 receptor. *FASEB J*. 2013; 27(11):4500-4509. DOI: 10.1096/fj.13-236166
 40. Sanderson J., Dartt D.A., Trinkaus-Randall V., Pintor J., Civan M.M., Delamere N.A., Fletcher E.L., Salt T.E., Grosche A., Mitchell C.H. Purines in the eye: recent evidence for the physiological and pathological role of purines in the RPE, retinal neurons, astrocytes, Müller cells, lens, trabecular meshwork, cornea and lacrimal gland. *Exp Eye Res*. 2014;127:270-279. DOI: 10.1016/j.exer.2014.08.009
 41. Madeira M.H., Rashid K., Ambrósio A.F., Santiago A.R., Langmann T. Blockade of microglial adenosine A2A receptor impacts inflammatory mechanisms, reduces ARPE-19 cell dysfunction and prevents photoreceptor loss in vitro. *Sci Rep*. 2018;8(1):2272. DOI: 10.1038/s41598-018-20733-2
 42. Cherepanoff S., McMenamin P., Gillies M.C., Kettle E., Sarks S.H. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:918-925. DOI: 10.1136/bjo.2009.165563
 43. Ban N., Lee T.J., Sene A., Choudhary M., Lekwuwa M., Dong Z., Santeford A., Lin J.B., Malek G., Ory D.S., Apte R.S. Impaired monocyte cholesterol clearance initiates age-related retinal degeneration and vision loss. *JCI Insight*. 2018;3(17). PII: 120824. DOI: 10.1172/jci.insight.120824
 44. Sene A., Khan A.A., Cox D., Nakamura R.E., Santeford A., Kim B.M., Sidhu R., Onken M.D., Harbour J.W., Hagbi-Levi S., Chowes I., Edwards P.A., Baldan A., Parks J.S., Ory D.S., Apte R.S. Impaired cholesterol efflux in senescent macrophages promotes age-related macular degeneration. *Cell Metab*. 2013; 17:549-561. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.009
 45. Biswas L., Farhan F., Reilly J., Bartholomew C., Shu X. TSPO Ligands Promote Cholesterol Efflux and Suppress Oxidative Stress and Inflammation in Choroidal Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12). PII: E3740. DOI: 10.3390/ijms19123740

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
 Баринов Эдуард Федорович
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
 пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина

ABOUT THE AUTHOR

M. Gorky Donetsk State Medical University
 Barinov Eduard F.
 MD, Professor, Head of the Histology, Cytology and Embryology Department
 Il'icha ave., 16, Donetsk, 83003, Ukraine