

Иммунное картирование периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва

В. Г. Лихванцева ¹Н. А. Кузьмин ¹М. В. Соломатина ²Е. В. Коростелёва ¹А. Бен Режеб ²

¹ ФГБОУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова, кафедра офтальмологии, Ломоносовский просп., 31, корпус 5; Москва, 119192, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», кафедра глазных и ЛОР болезней, ул. Высоковольная, 9, г. Рязань, 390024, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 38–44

Цель: проведение иммунного картирования периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва для выявления потенциальных антигенных мишеней аутоиммунной агрессии. **Методы.** Исследовали энуклеированные глаза пациентов с терминальной болящей открытоугольной глаукомой (n = 30). Проводили иммуногистохимическое исследование (ИГХ) на парафиновых срезах препаратов изолированной сетчатки и зрительного нерва с использованием широкого спектра антител: моноклональных мышинных антител Myelin Basic Protein (MBP), поликлональных кроличьих антител Anti-Alpha Fodrin (α -fodrin), моноклональных мышинных антител NSE2 (NSE), моноклональных мышинных антител Anti-GFAP (GFAP), поликлональных кроличьих антител S-100p (S100). Для визуализации ИГХ реакции использовали специальную систему детекции (Mouse and Rabbit Specific HRP/AEC (ABC) Detection IHC Kit). Негативным контролем служила ИГХ реакция без добавления первичных антител (АТ). Отрицательной считали реакцию при отсутствии специфического окрашивания клеток или при наличии менее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра. Слабо положительной реакцию считали в случае окрашивания от 10 до 30% клеток. Умеренно положительной считали реакцию в случае экспрессии маркера в 30–75% клеток. Экспрессию маркера более 75% клеток расценивали как выраженную реакцию. Наряду с этим, отмечали интенсивность окраски: +1 (слабая окраска), +2 (умеренная окраска), +3 (выраженная окраска), +4 (интенсивное окрашивание). **Результаты.** Иммунное картирование с широкой панелью моноклональных антител позволило выявить структуры глаза, окрашенные ИГХ-маркерами. Сетчатка окрашивалась практически всеми используемыми маркерами нейрональной дифференцировки (антителами к NSE, GFAP и S100), а также антителами к α -fodrin. Исключение составили антитела к MBP. Интенсивность ИГХ-реакции в различных ее слоях и структурах варьировала и зависела от маркера. Цитоплазма отростков глиальных элементов зрительного нерва умеренно (2+) окрашивалась антителами к MBP, NSE, GFAP, S100 и более выражено (3+) – антителами к α -fodrin. **Заключение.** Проведена полноценная маркировка структур сетчатки, в которой три вида зрительных нейронов, зрительные аксоны, интернейроны, клетки микроглии получили ИГХ-профиль. Выявленные особенности ИГХ-профиля слоев сетчатки и структур зрительного нерва могут быть полезны в качестве маркеров серологической иммунодиагностики глазных болезней.

Ключевые слова: иммунное картирование, нейроспецифические белки, маркеры, глаукома, иммунодиагностика, сетчатка, зрительный нерв, аутоантитела, аутоантигены.

Исследования проведены при грантовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований РАН (Регистрационный номер гранта 09-04-12123-офи_м)

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов: отсутствует.

Заболевания сетчатки и зрительного нерва являются одной из основных причин зрительных дисфункций. Оценка тяжести и прогноза таких заболеваний порой не возможна на основе только электрофизиологических методов исследований. При гипоксии/ишемии мозга в качестве маркеров патологических про-

цессов в неврологии уже давно с успехом применяют нейроспецифические белки (НСБ), как у нас в стране, так и за рубежом [1,2,3,4].

НСБ — это тканеспецифические белки-маркеры нервной системы. Гистогенетически они относятся к нейроэпителиальной ткани, то есть к нейронам

Immune mapping of the peripheral part of the visual analyzer and optic nerve

V. G. Likhvantseva¹, H. A. Kuzmin¹, M. V. Solomatina², E. V. Korosteleva¹, A. Ben Regeb²

¹The Department of Fundamental medicine of Moscow State University of M. V. Lomonosov, The Department of ophthalmology, Lomonosovskii ave., 31/5, Moscow, 119192; Russian Federation; ²Ryazan State Medical University, The Department of eye and ENT diseases, 9 Vysokovoltynaya st., Ryazan, 390026, Russian Federation

SUMMARY

Aim. To perform immune mapping of the peripheral part of visual analyzer and optic nerve in order to identify potential antigenic targets of autoimmune attack. **Methods.** Eyes enucleated for terminal painful glaucoma (n = 30) were studied. Immunohistochemistry (IHC) was performed on paraffin-embedded sections of isolated retina and optic nerve using a broad panel of antibodies, i.e., monoclonal murine anti-MBP (myelin basic protein) antibodies, polyclonal rabbit anti-alpha fodrin antibodies, monoclonal murine anti-NSE2 (neuron-specific enolase) antibodies, monoclonal murine anti-GFAP (glial fibrillary acidic protein), and polyclonal rabbit anti-S100 antibodies. IHC reaction was visualized using Mouse and Rabbit Specific HRP/AEC Detection IHC Kit. IHC reaction without primary antibodies included was a negative control. IHC reaction was considered as follows: negative – no specific cellular staining or less than 10% of cells are stained; mild – 10-30% of cells are stained (+); moderate – 30-75% of cells are stained (++); marked – more than 75% of cells are stained (+++); overexpression – 100% of cells intensively express markers. Additionally, staining intensity was considered as mild (+1), moderate (+2), strong (+3) and intense (+4). **Results.** Immune mapping with a broad panel of monoclonal antibodies identified ocular structures which were stained with IHC markers. Retina was stained with almost all markers of neural differentiation (i.e., antibodies against NSE, GFAP, S100, and α -fodrin) excepting anti-MBP autoantibodies. IHC reaction intensity in retinal layers and structures varied and depended on markers. Moderate (2+) staining with antibodies against MBP, NSE, GFAP, and S100 and marked (3+) staining with antibodies against alpha-fodrin was detected in the cytoplasm of optic nerve glia. **Conclusion.** Complete labelling of retina structures was performed. As a result, IHC profiles of retinal neurons, optic nerve axons, interneurons, and microglial cells were described. IHC profiles of retinal layers and optic nerve are useful markers which can be applied in serological diagnostics of various ocular disorders.

Keywords: immune mapping, neurospecific proteins, markers, glaucoma, immune diagnostics, retina, optic nerve, autoantibodies, autoantigens.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 38–44

и глиальным компонентам нервной системы. Идентифицировано более 30 НСБ, в том числе: А2-глобулин мозга (экспрессируют олигодендроглиоциты), S-100, клатрин, тубулин, кальмодулин, глиальный фибриллярный кислый протеин — GFAP (экспрессируют астроциты), нейронспецифическая енолаза — NSE (экспрессируют нейроны), основной белок миелина — MBP (экспрессируют олигодендроциты). Особенности метаболизма нейронов и астроцитов определяют разную чувствительность этих клеток к повреждающему фактору, например, к гипоксии/ишемии [5]. Полагают, что астроциты более устойчивы к гипоксическому повреждению клетки [6,7]. Особенности функционирования митохондрий нейронов и глиальных клеток заключаются в большей устойчивости последних к повреждающему действию гипоксии: степень подавления активности дыхательной цепи в глиальных митохондриях значительно меньше, чем в митохондриях нейронального происхождения [8,9,10].

Ряд авторов представили результаты исследования по изучению уровня НСБ в сыворотке крови больных с различной офтальмопатологией. Инструментом для серологического скрининга маркеров признан метод Western Blotting, позволяющий обнаружить даже небольшие количества специфических аутоантител к НСБ при заболеваниях, сопровождающихся их образованием. Технология Western Blotting дает возможность одновременно просматривать широкий спектр различных аутоантигенов (аутоАГ), выявлять минимальные изменения в их репертуаре и наборе комплекментарных к ним аутоантител (аутоАТ).

Большинство исследований последнего десятилетия оценивает один или несколько антител (АТ), специфически связанных с тем или иным заболеванием глаз. В ходе таких исследований у пациентов с глаукомой выявлены повышенные серологические уровни АТ к глутатион-S-трансферазе [11], антифосфатидилсерину [12], NSE [13,14], гликозаминогликанам [15],

Таблица 1. Панель использованных антител

| Антитела | Производитель | Разведение |
|---|------------------|--------------|
| Моноклональные мышьиные антитела Myelin Basic Protein | Santa Cruz | 1:100 |
| Поликлональные кроличьи антитела Anti-Alpha Fodrin | Abcam | 1:100 |
| Моноклональные мышьиные антитела NSE2 | Leica Biosystems | ready to use |
| Моноклональные мышьиные антитела Anti-GFAP | BioGenex | 1:200 |
| Поликлональные кроличьи антитела S-100p | Leica Biosystems | ready to use |

Таблица 2. Иммуногистохимическая оценка экспрессии нейроспецифических белков-маркеров в сетчатке и зрительном нерве

| Анализируемый объект | ИГХ-маркеры | | | | |
|---|-------------|------|------|------|------------------|
| | MBP | NSE | GFAP | S100 | α -fodrin |
| Сетчатка: | | | | | |
| Фоторецепторы: | - | + | - | + | +/- |
| наружные сегменты (1) | - | 3-4+ | - | 4+ | - |
| внутренние сегменты (2) | - | 3-4+ | - | 4+ | 3+ |
| наружная пограничная мембрана (3) | - | 4+ | 4+ | 3+ | 4+ |
| Клетки наружного ядерного слоя (4) 1 нейрон | - | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ |
| Наружный плексиформный (5) | - | 4+ | 3+ | 3+ | 4+ |
| Клетки внутреннего ядерного слоя (6) 2 нейрон | - | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ |
| Внутренний плексиформный слой (7) | - | 4+ | 3+ | 3+ | 4+ |
| Слой ганглиозных клеток (8) 3 нейрон | - | 3+ | 3+ | 4+ | 3+ |
| Слой нервных волокон (9) | - | 3+ | 3+ | 3+ | 1+ |
| Внутренняя пограничная мембрана (10) | - | 2+ | - | 3+ | 3+ |
| Зрительный нерв (11) | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 3+ |

родопсину [16], α -фодрину (α -fodrin) [17], фактору некроза опухоли [18,19], и γ -синуклеину [20]. При этом многие исследователи отмечают серьезные трудности при расшифровке результатов, связанных с отсутствием сведений об антигенном профиле клеточных структур периферического зрительного анализатора и зрительного нерва. Единичные исследования в этой области не покрывают всего спектра серологических маркеров [21,22,23,24]. Кроме того, прямым доказательством роли того или иного антигена (АГ) в патогенезе изучаемого заболевания, наряду с избыточным или недостаточным (по сравнению с донорским) серологическим уровнем аутоАГ, может служить только экспрессия комплементарных к ним аутоАГ в зрительном нерве и/или нейронах сетчатки в глазах с анализируемой патологией. В связи с этим, мы попытались устранить имеющийся дефицит знаний, проведя собственные исследования.

Цель работы: проведение иммунного картирова-

ния периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва для выявления потенциальных антигенных мишеней аутоиммунной агрессии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из-за технических сложностей получения донорского материала post mortem, объектом нашего исследования служили энуклеированные глаза больных с терминальной болящей открытоугольной глаукомой (n = 30). Иммунное картирование проводили на изолированной сетчатке и зрительном нерве. Исследования выполняли в несколько этапов.

На первом этапе удаленные ткани подвергали обязательному морфологическому исследованию с целью верификации диагноза и уточнения характера патоморфологических изменений. С этой целью блок иссеченных тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение суток. После фиксации материала проводили макроскопический осмотр объекта исследования. Далее блоки, содержащие ткань, заливали в парафин по традиционной методике. С каждого блока выполняли по 10 срезов толщиной 4-5 микрон, окрашивали их гематоксилин-эозином. Просмотр препаратов и фоторегистрацию осуществляли под микроскопом «Orthon» с телевизионной приставкой при увеличении $\times 40$, $\times 125$, $\times 400$.

На втором этапе на парафиновых срезах, предназначенных для стандартного морфологического исследования, проводили иммуногистохимический (ИГХ) анализ. Спектр первичных антител и их разведения представлены в таблице 1.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили путем 45-минутного прогревания срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95-99°C цитратном буфере. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15-20 минут и переносили в фосфатный буфер на 5 минут. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 минут с 3% перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 минут в фосфатном буфере.

Для блокирования неспецифического связывания

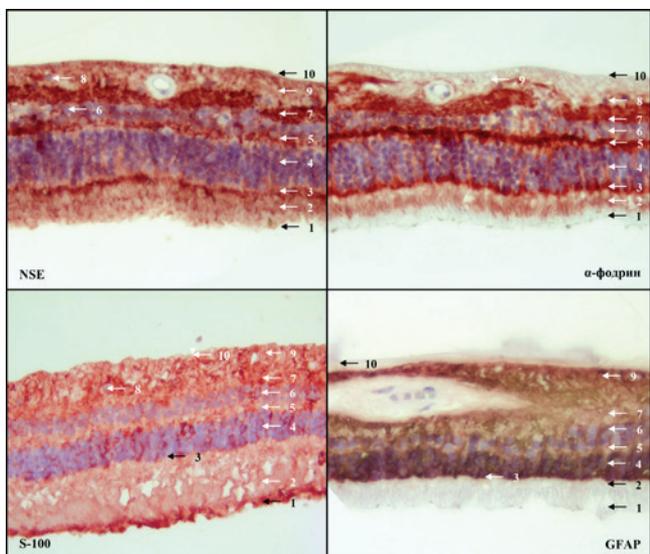


Рис. 1. Иммуногистохимический профиль сетчатки. 1-наружные сегменты фоторецепторов, 2-внутренние сегменты фоторецепторов, 3-наружная пограничная мембрана, 4-наружный ядерный слой, 5-наружный плексиформный слой, 6-внутренний ядерный слой, 7-внутренний плексиформный слой, 8-слой ганглиозных клеток, 9-слой нервных волокон, 10-внутренняя пограничная мембрана

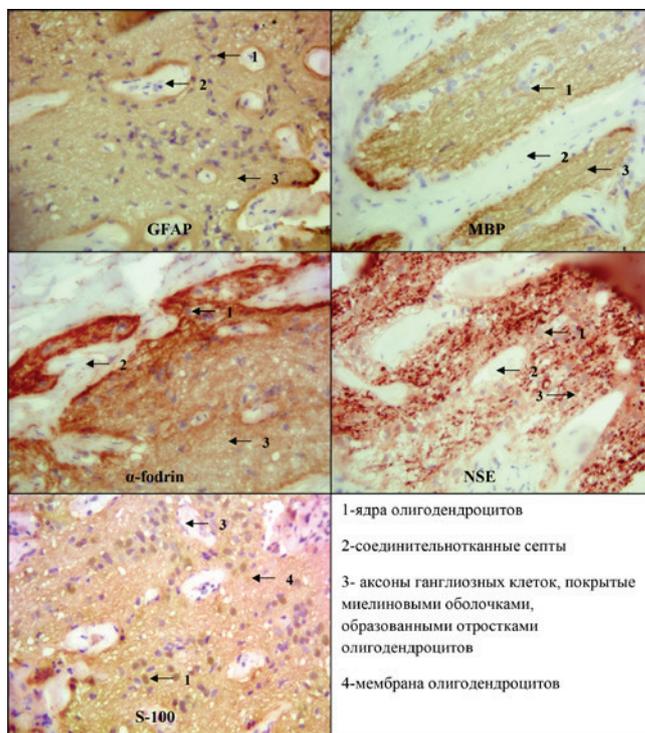


Рис. 2. Иммуногистохимический профиль зрительного нерва.

АТ срезы инкубировали 15 минут с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными АТ проводили при комнатной температуре в течение 40 минут. После первичных АТ стекла промывали дважды по 5 минут в фосфатном буфере.

Инкубацию с вторичными АТ [LSAB*+kit, DAKO] выполняли при комнатной температуре в течение 20 минут, затем срезы промывали дважды по 5 минут. Инкубацию с АТ, мечеными стрептавидином [LSAB*+kit, DAKO], проводили при комнатной температуре в течение 20 минут, затем срезы промывали три раза по 5 минут. Для визуализации ИГХ реакции использовали специальную систему детекции (Mouse and Rabbit Specific HRP/АЕС (АВС) Detection IHC Kit, фирмы Abcam, Англия). Реакцию выполняли в течение 5-10 минут. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в среду заводского приготовления на водной основе.

Негативным контролем служила ИГХ реакция без добавления первичных АТ.

Результаты окрашивания оценивали под увеличением x10, x20, x40 светового микроскопа «Carl Zeiss» №984557 axiolab E-re (Германия). Для всех маркеров отмечали локализацию ИГХ-окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Кроме того, отмечали конкретную структуру (слой) сетчатки (фоторецепторы, ганглиозный слой, биполярный и т.д.), фиксированную антителами.

ИГХ реакцию оценивали следующим образом: отрицательной считали реакцию при отсутствии специфического окрашивания клеток или при наличии ме-

нее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра. Слабо положительной считали реакцию в случае окрашивания от 10 до 30% клеток. Умеренно положительной считали реакцию в случае экспрессии маркера в 30-75% клеток. Экспрессию маркера более 75% клеток расценивали как выраженную реакцию, гиперэкспрессию — в случае интенсивной экспрессии маркеров в 100% клеток. Кроме того, фиксировали интенсивность окраски: +1 (слабая окраска), +2 (умеренная окраска), +3 (выраженная окраска), +4 (интенсивное окрашивание).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Иммуно картирование с широкой панелью моноклональных антител позволило выявить структуры глаза, окрашенные ИГХ-маркерами (рис. 1). Во всех тестируемых образцах сетчатки локализация и интенсивность окрашивания ИГХ-маркерами повторялись от случая к случаю. Однотипность результатов объяснялась одной стадией заболевания исследуемых глаз (терминальной), в связи с этим, результаты, представленные в сводной таблице 2, идентичны для всех изучаемых образцов.

Согласно представленным данным, сетчатка, как главный периферический воспринимающий отдел зрительного анализатора, окрашивалась практически всеми используемыми маркерами нейрональной дифференцировки (антителами к NSE, GFAP и S100), а также антителами к α-fodrin. Исключение составили антитела к MBP. Интенсивность ИГХ-реакции в различных

ее слоях и структурах варьировала и зависела от маркера.

Фоторецепторы

Наружные отделы фоторецепторов интенсивно окрашивались маркерами NSE (3-4+) и S100 (4+), но были негативны по отношению к GFAP и α -fodrin. Их внутренние отделы интенсивно прокрашивались антителами к S100 (4+), NSE (3-4+) и α -fodrin (3+), но были иммунонегативны по отношению к GFAP и MBP.

Наружная пограничная мембрана

Наружная пограничная мембрана сетчатки интенсивно окрашивалась маркерами NSE (4+), GFAP (4+), S100 (3+) и α -fodrin (4+). Наружный и внутренний ядерные слои были ИГХ-позитивны по отношению к маркерам нейрональной дифференцировки NSE (3+), GFAP (3+), S100 (3+) и α -fodrin (3+), но иммунонегативны по отношению к MBP. По сравнению с ядерными слоями, наружный и внутренний плексиформный слои более интенсивно окрашивались NSE (4+), и α -fodrin (4+), интенсивность ИГХ-реакции с GFAP и S100 была аналогичной ИГХ-реакции в ядерных слоях. Ганглиозные клетки интенсивно окрашивались антителами к S100 (4+), менее интенсивно — NSE (3+), GFAP (3+) и α -fodrin (3+), как и все предыдущие структуры сетчатки, сохраняли иммунонегативность по отношению к MBP. Слой нервных волокон интенсивно окрашивался маркерами NSE (3+), GFAP (3+), S100 (3+), ИГХ-реакция с α -fodrin была слабо положительной (1+). Сохранялась иммунонегативность по отношению к MBP. Внутренняя пограничная мембрана была ИГХ-позитивна по отношению к маркерам S100 (3+) и NSE (2+), умеренно (3+) окрашивалась АТ к α -fodrin, не окрашивалась маркерами MBP и GFAP. Цитоплазма отростков глиальных элементов зрительного нерва умеренно (2+) окрашивалась антителами к MBP, NSE, GFAP, S100 и более выражено (3+) окрашивалась АТ к α -fodrin.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что сетчатка человека состоит из трех иерархически организованных клеточных слоев: наружного ядерного слоя, представленного ядрами фоторецепторов (1 нейрон); внутреннего ядерного слоя, состоящего из биполярных клеток (2 нейрон) и слоя ганглиозных клеток (3 нейрон). Вполне очевидно (рис. 1), что ИГХ-профиль первого зрительного нейрона принципиально отличается от второго и третьего нейронов сетчатки. Свою принадлежность к тканям нейрональной дифференцировки палочки и колбочки демонстрируют иммунопозитивной реакцией с маркерами NSE и S100, но при этом они негативны к GFAP и основному белку миелина. Более того, различаются ИГХ-профили наружных и внутренних отделов

фоторецепторов. Заметим, принципиально, эти отделы различаются по функциональной нагрузке. Структура наружных сегментов эволюционно приспособлена к осуществлению фотохимических процессов. Внутренние сегменты сосредоточены на энергетическом обмене клетки. Морфологически этот сегмент палочек и колбочек характеризуется густым скоплением митохондрий, функционирование которых предполагает сохранность цитоскелета. Это объясняет экспрессию α -fodrin (пептид-регуляторного опорного цитоскелета) внутренними сегментами фоторецепторов и ее отсутствием в наружных сегментах.

Второй нейрон представлен биполярными клетками [25], составляющими внутренний ядерный слой. Каждый биполярный нейронит с помощью своих отростков-дендритов контактирует одновременно с несколькими фоторецепторами.

Тела третьих нейронов представлены крупными ганглиозными (мультиполярными) клетками и лежат в ганглиозном слое. Обычно, одна ганглиозная клетка (ганглиозный нейронит) контактирует с несколькими биполярными клетками.

Второй и третий нейроны имеют идентичный ИГХ-профиль: экспрессируют нейроспецифические белки-маркеры: NSE и S100. Их анатомо-функциональная сохранность возможна при целостности цитоскелета, в поддержании которого участвует, кроме GFAP, α -fodrin. Так же, как и первый нейрон, второй и третий нейроны зрительного анализатора не экспрессируют основной белок миелина (MBP).

Аксоны ганглиозных клеток формируют слой нервных волокон в сетчатке, затем, сближаясь, образуют ствол зрительного нерва и направляются в мозг. Заметим, эти аксоны также лишены миелиновой оболочки, что позволяет им обеспечить прозрачность сетчатки. Их ИГХ-профиль подтвердил отсутствие экспрессии MBP, положительную экспрессию NSE, S100, GFAP.

В иерархической организации зрительного пути — фоторецепторы, биполяры и ганглиозные клетки — выделяют два типа интернейронов: горизонтальные клетки, находящиеся в наружном плексиформном слое и амакриновые клетки — во внутреннем плексиформном слое. Горизонтальные клетки имеют синаптические контакты друг с другом и биполярными нейронитами, а также обратную связь с фоторецепторами. Амакриновые клетки, богатые нейромедиаторами, обладают синапсами с другими амакриновыми и ганглиозными клетками, а по системе обратной связи — с биполярными нейронитами.

Наружный и внутренний плексиформный слои сетчатки обладают идентичным ИГХ-профилем. Интернейроны, расположенные в них, подтверждают свою принадлежность к высоко дифференцированным нейрональным тканям позитивной экспрессией NSE, S100 и GFAP. Структура данных клеток зависит от при-

сутствия белка, контролирующего сохранность их цитоскелета — α -fodrin, поэтому они интенсивно его экспрессируют. Аксоны этих клеток «безмякотные», поэтому они ИГХ-негативны к основному белку миелина.

Известно, что опорный «скелет» сетчатки или ее архитектуру формируют клетки нейроглии. Они вытянуты радиально через всю ее толщину и образуют структурные ограничения — наружную и внутреннюю пограничные мембраны. Их роль состоит в осуществлении опорной, буферной и трофической функции. К клеткам нейроглии традиционно относят 4 вида: клетки Мюллера (КМ), астроциты, олигодендроциты, микроглию. Внеклеточное пространство занимают большие глиальные клетки Мюллера (МК), проходящие радиально через все слои — от фоторецепторов до стекловидной мембраны сетчатки. Их тела расположены во внутреннем ядерном слое, откуда простираются толстые и тонкие отростки в направлении к наружной и внутренней пограничным мембранам. МК — доминирующая популяция глиальных клеток сетчатки. Известно, что МК выполняют опорную, буферную, трофическую функции, играя важную роль в поддержании стабильности всех нейрональных функций в центральной нервной системе. Клетки Мюллера объ-

единены с нейронами в единую систему, определяя их участие в модулировании специфической функциональной активности.

Микроглия ограничена проксимальной сетчаткой до внутреннего плексиформного слоя включительно. Основная функция микроглии заключается в стимуляции макрофагов и обеспечении процессов фагоцитоза дегенерирующих нейронов сетчатки.

Астроциты чаще располагаются в слое нервных волокон (но могут быть локализованы и в других частях сетчатки). Тесно прилегая к ретинальным сосудам, они также облегают аксоны ганглиозных клеток. Полагают, что они принимают важную роль в гематоэнцефалическом и гематоофтальмическом барьере, содержат гликоген и могут обеспечивать нейроны глюкозой.

Доказаны тесные взаимодействия микроглии и астроглии в сетчатке в норме и в условиях ретинальной патологии.

Известно, что у приматов радиальная глия иммунореактивна к GFAP в самый активный период нейромиграции. В постнатальном периоде клетки радиальной глии на время останавливают митотическую активность, выполняя лишь роль направляющих для мигрирующих нейронов. Для поддержания строе-



РАЗ! ДВА! ТРИ! с Preloaded AquaFree



Желтые и бесцветные гидрофобные, асферические интраокулярные линзы с гепариновым покрытием и модифицированной гапстикой

Преимущества ИОЛ с гепариновым покрытием

- «Антиадгезивный» эффект между гапстикой и оптикой во время имплантации ИОЛ.
- При наличии гепаринового покрытия снижается эффект «налипания» клеток на оптику ИОЛ.
- Гепарин обладает противовоспалительным действием.
- ИОЛ AquaFree Preloaded предустановлена в одноразовую, инъекторную систему Assujet.
- Минимальный разрез 2,0 мм.
- Трехшаговая система имплантации позволяет провести все манипуляции по подготовке и имплантации в более короткое время и с большей безопасностью для хирурга и пациента.



Официальный представитель ООО «Эр Оптикс»

123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8

Тел.: (495)780-92-55

info@r-optics.ru

www.r-optics.ru

* by **medicel**
BEST TECHNOLOGY FOR SURGERY
SWISS TECHNOLOGY FOR SURGERY



ния и функции такой сложной структуры как сетчатка, требуются устойчивые, дифференцированные клетки поддержки. В нашем случае, когда в качестве объекта взяты глаза с терминальной глаукомой, клетки радiallyйной микроглии, расположенные в слое нервных волокон, иммунонегативны по отношению к MBP и дают слабую окраску с антителами к α -fodrin.

Глиальные клетки проводящего аппарата органа зрения, представленного зрительным нервом, умеренно экспрессировали MBP, NSE, S100, GFAP и выражено — α -fodrin. Антителами к S100 фиксировались 70% ядер и мембран олигодендроцитов зрительного нерва. Аксоны ганглиозных клеток, формирующие зрительный нерв, покрытые миелиновыми оболочками, окрашивались антителами к MBP (рис. 2).

Если перевести результаты проведенных нами ИГХ-исследований в русло практической офтальмологии, то их трактовка должна быть следующей: была проведена полноценная маркировка структур сетчатки, в которой все три вида зрительных нейронов сетчатки, аксоны, интернейроны, клетки микроглии получили ИГХ-профиль. Выявленные особенности ИГХ-профиля этих структур на глазах с терминальной стадией глаукомы позволяют считать, что эти маркеры могут быть полезны в серологической иммунодиагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва, оценке сохранности гематоофтальмического барьера. Вместе с тем, раскрываются возможности более точной детальной расшифровки серологических данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chekhonin V.P., Lebedev S.V., Blinov D.V., Turina O.I., Semenova A.V., Lazarenko I.P., Petrov S.V., Ryabukhin I.L., Rogatkin S.O., Volodin N.N. [Pathogenetic role of the permeability disorder of the blood-brain barrier to neurospecific proteins with perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in newborns]. *Patogeneticheskaya rol' narusheniy pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era dlya neyrospetsificheskikh belkov pri perinatal'nykh gipoksicheskikh narusheniyakh tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh*. [Questions of gynecology, obstetrics and perinatology]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2004; 3: 50-61 (in Russ.).
2. Ilyenko L.I., Zubareva E.A., Kholodova I.N. [Modern approaches to diagnostics and treatment of hypoxic-ischemic CNS lesions in term infants of the first year of life]. *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu gipoksicheskikh-ishemicheskikh povrezhdeniy TsNS u detey pervogo goda zhizni*. [Pediatrics]. *Pediatriya*. 2003; 2: 87-92 (in Russ.).
3. Goncharova O.V., Bakanov M.I., Mutalov A.G., Greshilov A.A., Dzhumagaziev A.A., Yusupova E.S. [Modern biochemical criteria of diagnosis of perinatal hypoxic CNS lesions in infants]. *Sovremennye biokhimicheskie kriterii diagnostiki perinatal'nykh gipoksicheskikh narusheniy TsNS*. [Russian pediatric journal]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2007; 4: 13-18 (in Russ.).
4. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovascular Disease*. 2005; 20: 213-219.
5. Zovein A., Flowers-Ziegler J., Thamocharan S., Shin D., Sankar R., Nguyen K., Gambhir S., Devaskar S.U. Postnatal hypoxic-ischemia brain injury alters mechanisms mediating neuronal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286: 273-282.
6. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Chinnery P.F. Mitochondrial optic neuropathies — disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30 (2): 81-114.
7. Tezel G., Yang X., Luo C., Kain A., Powell D., Kuehn M.H., Kaplan H.J. Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (10): 5071-5082.
8. Bambrick L., Kristian T., Fiskum G., Bambrick L. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection. *Neurochemical Research*. 2004; 29: 601-608.
9. Lukyanova L.D. [Role of bioenergy disorders in the pathogenesis of hypoxia]. *Rol' bioenergeticheskikh narusheniy v patogeneze gipoksii*. [Pathological physiology and experimental therapy]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2004; 2: 2-11 (in Russ.).
10. Kann O, Kovacs R. Mitochondria and neuronal activity. *American Journal of Physiology — Cell Physiology*. 2007; 292: 641-657.
11. Yang J., Tezel G., Patil R.V., Romano C., Wax M.B. Serum autoantibody against glutathione S-transferase in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 1273-1276.
12. Kremmer S., Kreuzfelder E., Klein R., Bontke N., Henneberg-Quester K.B., Steuhl K.P. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. *Clin Exp Immunol*. 2001; 125: 211-215.
13. Ikeda Y., Maruyama I., Nakazawa M., Ohguro H. Clinical significance of serum antibody against neuron-specific enolase in glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46: 13-17.
14. Maruyama I., Ohguro H., Ikeda Y. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against gamma-enolase found in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 1657-1665.
15. Tezel G, Edward DP, Wax M.B. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 917-924.
16. Romano C., Barrett D.A., Li Z., Pestronk A., Wax M.B. Anti-rhodopsin antibodies in sera from subjects with normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 1968-1975.
17. Grus F.H., Joachim S.C., Bruns K., Lackner K.J., Pfeiffer N., Wax M.B. Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 968-976.
18. Tezel G., Li L.Y., Patil R.V., Wax M.B. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 1787-1794.
19. Wax M.B., Tezel G. Immunoregulation of RGC fate in glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2009; 88: 825-830.
20. Surgucheva I., McMahan B., Ahmed F., Tomarev S., Wax M.B., Surguchov A. Synucleins in glaucoma: implication of gamma-synuclein in glaucomatous alterations in the optic nerve. *J Neurosci Res*. 2002; 68: 97-106.
21. Tezel G., Seigel G.M., Wax M.B. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 2277-2287.
22. Tezel G., Hernandez R., Wax M.B. Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 511-518.
23. Wax M.B. The case for autoimmunity in glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2011; 93 (2): 187-190.
24. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am J Pathol*. 2012; 180 (6): 2386-2403.
25. Pascale A., Drago F., Govoni S. Protecting the retinal neurons from glaucoma: Lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacological Research*. 2012; 66 (1): 19-32.