

Морфофункциональные особенности пигментного эпителия сетчатки в норме и при возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы



Р.Р. Файзрахманов^{1,2} Э.Д. Босов^{1,2}
В.А. Богданова², Е.Е. Ваганова², О.Л. Сехина²

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация

² Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):44-50

Пигментный эпителий сетчатки выполняет ряд высокоспециализированных функций. Актуальность изучения морфологических изменений пигментного эпителия связана с увеличением числа пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), полипозной хориоидальной васкулопатией (ПХВ), центральной серозной ретинопатией и пигментным ретинитом. Рост числа больных с перечисленными видами патологии связан как с общей тенденцией старения населения планеты, так и с современными возможностями массовой диагностики. Пигментный эпителий выполняет целый ряд функций, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность сетчатки. Основной структурной единицей является гексагональная эпителиальная клетка с большим числом меланосом, имеющих в своем составе пигмент меланин. Патоморфологические изменения пигментного эпителия являются важным индикатором развития ВМД. В большинстве случаев формируется элевация или отслойка, в которой выделяют три типа: друзеноидная, фиброваскулярная (геморрагическая) и серозная. По данным проспективного многоцентрового исследования в 19 % случаев друзеноидная форма прогрессирует в атрофию пигментного эпителия. Имеется ряд исследований, в которых представлены предвестники нарушения целостности. Фиброваскулярная отслойка является патоморфологической основой формирования субмакулярного кровоизлияния. Патогенез серозных отслоек при ВМД связан со спектром различных механизмов, начиная от дегенеративных изменений в мембране Бруха и заканчивая образованием хориоидальной неоваскуляризации. В работах ряда авторов представлены сведения об осложнении отслойки в виде развития разрыва пигментного эпителия сетчатки. Ключевым критерием угрожающего разрыва является высота отслойки пигментного эпителия. Нарушение целостности пигментного эпителия в перспективе является фактором снижения или полной потери зрения. Особенно это характерно при формировании разрыва в центральной зоне сетчатки. Ухудшение зрения наблюдается и в случаях субмакулярного кровоизлияния и формирования фиброзного рубца. Важным моментом в настоящее время является разработка протоколов ведения пациентов со случившимся разрывом на фоне основного заболевания.

Ключевые слова: пигментный эпителий сетчатки, возрастная макулярная дегенерация, разрыв пигментного эпителия

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Богданова В.А., Ваганова Е.Е., Сехина О.Л. Морфофункциональные особенности пигментного эпителия сетчатки в норме и при возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2024;21(1):44-50. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-44-50>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Morphofunctional Distinction of Retinal Pigment Epithelium in Normal and Age-related Macular Degeneration. Review of the Literature

R.R. Fayzrakhmanov^{1,2}, E.D. Bosov^{1,2}, V.A. Bogdanova^{1,2}, E.E. Vaganova², O.L. Sekhina²

¹ N.I. Pirogov National Medical Surgical Center

Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

² Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National Medical Surgical Center

Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):44-50

The retinal pigment epithelium performs a number of highly specialized functions. The relevance of studying morphological changes in the pigment epithelium is associated with an increase in the number of patients with age-related macular degeneration (AMD), polypoid choroidal vasculopathy (PCV), central serous retinopathy and retinitis pigmentosa. The increase in the number of patients with these pathologies is associated both with the general trend of aging of the world's population and with modern opportunities for mass diagnostics. The pigment epithelium performs a number of functions that ensure the normal functioning of the retina. The main structural unit is a hexagonal epithelial cell with a large number of melanosomes containing the pigment melanin. Pathomorphological changes in the pigment leaf are an important indicator of the development of AMD. In most cases, an elevation or detachment is formed, in which three types are distinguished: drusenoid, fibrovascular (hemorrhagic) and serous. According to a prospective multicenter study, in 19 % of cases, the drusenoid form progresses into atrophy of the pigment epithelium. There are a number of studies that present harbingers of integrity damages. Fibrovascular detachment is the pathomorphological basis for the formation of submacular hemorrhage. The pathogenesis of serous exfoliation in AMD is associated with a range of different mechanisms, ranging from degenerative changes in the Bruch membrane to the formation of choroidal neovascularization. In the scientific publications of a number of authors, information is presented about the complication of detachment in the form of the development of a rupture of the retinal pigment epithelium. The key criterion for a threatening rupture is the height of the pigment leaf detachment. Damage of the integrity of the pigment leaf in the long term is a factor in reducing or complete loss of vision. This is especially characteristic when a gap is formed in the central area of the retina. Also, visual impairment is observed in cases of submacular hemorrhage and the formation of a fibrous scar. An important point, at present, is the development of protocols for the management of patients with ruptures on the background of the underlying disease.

Keywords: retinal pigment epithelium, age-related macular degeneration, rupture of the pigment epithelium

For citation: Fayzrakhmanov R.R., Bosov E.D., Bogdanova V.A., Vaganova E.E., Sekhina O.L. Morphofunctional Distinction of Retinal Pigment Epithelium in Normal and Age-related Macular Degeneration. Review of the Literature. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):44-50. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-44-50>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) выполняет ряд высокоспециализированных функций [1]. Открытие и изучение данной анатомической структуры началось в XIX веке. Актуальность изучения морфологических изменений ПЭС связана с увеличением числа пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), полипозной хориоидальной васкулопатией (ПХВ), центральной серозной ретинопатией и пигментным ретинитом. Рост числа больных с перечисленными видами патологии связан как с общей тенденцией старения населения планеты, так и с современными возможностями массовой диагностики [2, 3]. Благодаря доступности диагностического поиска в кратчайшие сроки можно своевременно выявить и начать лечение патологии сетчатки. Кроме того, растет число пациентов с безвозвратной утратой зрения на фоне атрофических изменений ПЭС. Каскад метаболических нарушений у пожилых

пациентов сокращает количество клеток ПЭС примерно на 0,3 % в год [4]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о репаративных возможностях клеток пигментного листка. Изучение морфологического состояния ПЭС поможет выявлять предикторы различных заболеваний на ранних сроках.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ

Основной структурной единицей пигментного эпителия сетчатки является гексагональная эпителиальная клетка с большим числом меланосом, имеющих в своем составе пигмент меланин. Размеры и форма клеток варьируют в зависимости от расположения по отношению к центральной зоне сетчатки. Диаметр в центральной ямке в среднем равен 14 мкм, на периферии размер увеличивается до 60 мкм [5]. Плотность меланина выше в центре сетчатки, с самой высокой плотностью в фовеа. Базальная часть ПЭС представлена внутренним слоем мембраны Бруха. В цитоплазме базальной части

преобладают митохондрии. В промежуточной зоне цитоплазмы располагаются ядро, хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, лизосомы [6]. Ядро клеток ПЭС смещено к базальному полюсу. На апикальной поверхности клеток ПЭС расположено множество меланосом с пигментом и микроворсинок длиной 5–7 мкм. Они состоят из строго организованных актиновых филаментов в комплексе с многочисленными актин-связывающими белками (α -актинин, винкулин, анкирин, эзрин, тропомиозин, миозин II, миозин Va, миозин VIIa и др.) [5, 7]. Эти нити белка актина, располагаясь в апикальных отростках, выполняют направляющую функцию для меланиновых гранул. Клетки ПЭС и фоторецепторы синтезируют вещество, заполняющее пространство между микроворсинками и фоторецепторами, именуемое межфоторецепторным матриксом (IPM) [8]. В отличие от классического внеклеточного матрикса, в IPM отсутствует коллагеновая сеть [9]. В составе клеток ПЭС развита сложноорганизованная система цитоскелета, состоящая из микротрубочек, микрофиламентов и промежуточных филаментов. Пучки микротрубочек находятся вдоль апикальной поверхности, при этом положительно поляризованные концы обращены к базальной поверхности, а отрицательно поляризованные — к апикальной [6]. Полярное расположение ионных каналов и насосов на апикальной и базальной мембранах обеспечивают транспортировку необходимых ионов в определенном направлении для нормального функционирования ПЭС. Преобладающими промежуточными филаментами в ПЭС являются цитокератины 8 и 18 [6].

Благодаря вышеописанному актиновому цитоскелету между клетками пигментного эпителия образуются плотные контакты. Плотные соединения являются частью гематоретинального барьера (ГРБ) [5]. Одна из основных функций барьера — предотвращение парацеллюлярного транспорта крупных молекул, токсинов и продуктов метаболизма, переносимых кровотоком [5].

ФУНКЦИИ ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ

1.1. Антиоксидантная

Клетки ПЭС выполняют функции, обеспечивающие нормальную жизнедеятельность зрительного анализатора. Из-за высокой скорости метаболических процессов сетчатка подвержена воздействию окислительного стресса [10]. В ходе метаболизма постоянно вырабатываются активные радикалы. При этом содержащийся в клетках меланин выполняет защитную функцию и поглощает отраженный и рассеянный свет. Кроме того, меланин способствует выведению активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов, а также нерадикальных форм молекул, способных оказывать повреждающее действие на структуру клетки. Эти вещества

дают начало цепи реакций свободнорадикального окисления, что ведет к накоплению пероксидных радикалов, моно- и димерных, циклических и полимерных перекисей и гидроперекисей [11]. Основным производителем АФК и других веществ в клетках являются митохондрии. Внутренние антиоксидантные свойства ПЭС обусловлены наличием ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и монооксигеназа цитохрома P450, и неферментативных молекул, таких как тиол, аскорбат, тиоредоксин, β -каротин [12]. Наивысшей антиоксидантной активностью среди ферментов обладает СОД, относящаяся к металлоферментам, способствующим выведению анион-радикала супероксида [13]. Другая антиоксидантная система представлена глутатионпероксидазой, относящейся к группе оксидоредуктаз, обладающих свойством восстанавливать органические гидропероксиды [13]. Неферментативные антиоксидантные системы представлены веществами прямого и непрямого действия. Вещества из этой группы осуществляют свои функции посредством ингибирования окисления субстрата [11].

1.2. Фагоцитоз

Клетки ПЭС осуществляют захват и переваривание отработанных наружных сегментов фоторецепторов. Фагоцитоз необходим для поддержания возбудимости фоторецепторов, рециркуляции питательных веществ и предотвращения фотоокисления поврежденного наружного слоя фоторецепторов [10]. Каждая клетка ПЭС ежедневно фагоцитирует 2–4 тысячи отработанных дисков [14]. Высокая освещенность индуцирует накопление поврежденных белков и липидов в фоторецепторах [10]. В регуляции захвата и переваривания наружных сегментов фоторецепторов участвуют, главным образом, три рецептора клеток ПЭС: $\alpha V\beta 5$ интегрин, отвечающий за распознавание и связывание наружных сегментов фоторецепторов, тирозинпротеинкиназа МерТК, способствующая активации процесса фагоцитоза, макрофагальный рецептор CD 36, обеспечивающий захват и поглощение клетками ПЭС наружных сегментов фоторецепторов. Отмечено, что процесс фагоцитоза зависит от суточного цикла [6].

1.3. Метаболизм ретинола (витамин А)

Зрительный цикл представляет собой преобразование проецируемых фотонов в электрические сигналы и зависит от обмена ретиноидов между ПЭС и фоторецепторами [10]. Поглощение света родопсином в наружных сегментах фоторецепторов индуцирует световой цикл [15, 16]. Клетки ПЭС активно участвуют в каскаде биохимических реакций при трансформации неактивной формы родопсина (хромогликопротеида) в активную. Родопсин состоит из опсина, хромофорной части (11-цис-ретиноль) и углеводного остатка [17]. Поглощение фотонов света родопсином запускает зрительный цикл: 11-цис-ретиноль превращается полностью

в транс-ретиаль. Затем дефицит цис-транс-изомеразы в фоторецепторах индуцирует метаболизм полностью транс-ретиальной формы в форму полностью транс-ретинола. Часть ретинола возвращается в клетки ПЭС и повторно изомеризуется в исходный 11-цис-ретиаль, затем транспортируется в фоторецепторы для участия в последующих зрительных циклах [10].

1.4. Транспортная функция

Тесный контакт между клетками ПЭС и фоторецепторами облегчает трансцеллюлярный транспорт питательных веществ, ионов, воды и продуктов метаболизма [5]. В процессе активного метаболизма фоторецепторов вырабатывается большое количество воды. Одновременно из стекловидного тела в сторону сетчатки также продуцируется определенное количество жидкости, способствующее гидродинамическому давлению на сетчатку [18]. Транспортировка воды зависит от движения ионов хлора, калия и натрия. Трансэпителиальный транспорт осуществляется посредством Na^+/K^+ -АТФазы на апикальной стороне благодаря аквапоринам, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}$ котранспортерам, H^+ /лактат котранспортерам, Cl -каналам на базальной стороне клетки ПЭС [19]. Важно, что доставка питательных веществ, включая глюкозу, аскорбат и жирные кислоты, из сосудистой сети хориоидеи к фоторецепторам происходит через иные транспортеры в мембранах клеток пигментного эпителия [5].

Пигментный эпителий сетчатки является одной из частей ГРБ, отвечающего за избирательный обмен необходимых питательных веществ. ГРБ образуется посредством плотного контакта ПЭС с мембраной Бруха. Кроме того, между клетками ПЭС имеются тесные белковые контакты для герметизации взаимосвязанных областей. Эти соединения имеют решающее значение для образования ГРБ, блокируя свободное движение токсинов, крупных молекул, продуктов, передающихся через кровь, и даже воды [5].

1.5. Защитная

ПЭС выполняет основную функцию в поддержании иммунной защиты зрительного анализатора. Важно отметить, что иммунная система глаза существует изолированно от иммунной системы организма. Это осуществляется, во-первых, с помощью ГРБ. Создается специфическое микроокружение, позволяющее контролировать попадание в слои сетчатки компонентов иммунной системы. Во-вторых, клетки ПЭС способны секретировать иммуносупрессивные факторы: трансформирующий фактор роста бета (TGF β), интерлейкин 11 и интерферон β , а также белки и регуляторы комплемента [18].

1.6. Гомеостаз

ПЭС активно секретирует различные цитокины и факторы роста для поддержания гомеостаза системы глаза. Эти факторы включают фактор роста, полученный

из пигментного эпителия (PEDF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста, полученный из эпителия хрусталика (LEDGF), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и членов семейства интерлейкинов [20, 21]. PEDF является антиангиогенным фактором, секретруемым апикальным слоем клеток ПЭС для поддержания фенестрированной структуры хориокапилляра [20]. Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) регулирует воспаление и секрецию внеклеточного матрикса. Кроме того, TGF- β и TIMP вместе регулируют обменные процессы во внеклеточном матриксе, в то время как PDGF регулирует рост и восстановление клеток. В качестве нейропротекторных факторов роста выделяют PEDF, CNTF, FGF и LEDGF. Гиперсекреция VEGF является ключевой для процесса хориоидальной неоваскуляризации, и ее изучение — основное направление исследований, касающихся неоваскулярной ВМД (нВМД) [20].

ИЗМЕНЕНИЯ ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ ВМД

Очевидно, что целостность ПЭС — одна из важнейших элементов нормального функционирования сетчатой оболочки глаза. Патоморфологические изменения пигментного листка — важный индикатор развития ВМД. В большинстве случаев формируется элевация или отслойка, в которой выделяют три типа: друзеноидная, фиброваскулярная (геморрагическая) и серозная.

1.1. Друзеноидная

Этот вид встречается у 8 % пациентов с ВМД [22] и связан с накоплением продуктов обмена веществ между ПЭС и мембраной Бруха. В результате снижается скорость обменных процессов в сетчатке. Формируется порочный круг, исходом которого может стать формирование центральной географической атрофии. По данным проспективного многоцентрового исследования, в 19 % случаев друзеноидная форма прогрессирует в атрофию ПЭС [22]. В течение 5 лет в 40 % наблюдений отмечалось достоверное снижение максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) [22]. В настоящее время не существует стандартизированного подхода к лечению данной формы элевации.

1.2. Фиброваскулярная

Патогенез этого вида отслойки связан с формированием патологических сосудов, способствующих выходу жидкости и форменных элементов из сосудистого русла. Фиброваскулярная элевация по результатам ряда исследований выявляется в 62–80 % при ВМД [22, 23] и является патоморфологической основой формирования субмакулярного кровоизлияния [24]. Возникают необратимые повреждения слоев сетчатки, в частности,

в результате воздействия токсических продуктов распада гема, образования соединительнотканых отложений и формирования механических преград для обменных процессов [25].

1.3. Серозная

Основной причиной накопления жидкости является нарушение оттока через мембрану Бруха. Патогенез серозной отслойки при ВМД связан со спектром различных механизмов, начиная от дегенеративных изменений в мембране Бруха и заканчивая образованием ХНВ. Серозная элевация обнаруживается примерно у 10 % пациентов с ВМД [26].

В работах ряда авторов представлены сведения об осложнении отслойки пигментного эпителия в виде развития разрыва ПЭС, описанные Hoskin и соавт. [23, 27, 28]. Общая частота нарушения целостности пигментного листка в крупных многоцентровых исследованиях варьирует в широких пределах — от 1,6 до 24 % [23, 29]. Предполагают, что это связано с формированием дефекта в листке ПЭС в результате накопления содержимого, что приводит к перерастяжению купола отслоенного листка. Резкое сокращение ХНВ вызывает усиление поверхностного натяжения и нарушение целостности структуры на стыке неизмененного ПЭС и участка элевации. Данная тенденция показана в исследовании С.Р. Clemens и соавт., в котором в 81,8 % случаев разрыв локализовался в месте максимального натяжения пигментной ткани [30].

ПРЕДИКТОРЫ РАЗРЫВА ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ

Имеется ряд исследований, в которых описаны предвестники нарушения целостности ПЭС.

Ключевым критерием угрожающего разрыва является высота отслойки пигментного листка. М. Leitritz и соавт. одними из первых отметили зависимость элевации и высокой вероятности нарушения структурной целостности в пигментном слое [28]. С.К. Chan и соавт. указывают, что отслойка свыше 400 мкм достоверно связана с развитием разрывов ПЭС [27]. Кроме того, отмечена прямая зависимость риска разрыва с 0,5 до 14,8 % при возрастании элевации от 100 до 600 мкм соответственно [31–33]. В свою очередь, S. Doguizi и S. Ozdek определили, что статистически значимая высота элевации составляет более 580 мкм [34]. D. Sarraf и соавт. описали подъем выше 550 мкм как фактор высокого риска последующего развития разрыва ПЭС [31].

В настоящее время выделяют ряд дополнительных предикторов угрожающего разрыва ПЭС. В исследовании Chiang и соавт. предположили, что увеличенная площадь поверхности, а также большой линейный диаметр отслойки пигментного листка является прямым фактором риска для нарушения его целостности [35, 36]. По данным ряда авторов, частота разрывов повышается на фоне применения анти-VEGF

препаратов при нВМД с подъемом ПЭС [35–37]. S. Doguizi и S. Ozdek сообщили об обратной зависимости между продолжительностью существующей отслойки и разрывом ПЭС, а вероятность разрыва ПЭС при антивазопролиферативной терапии повышается до 27 % [34]. По заключению S. Doguizi и S. Ozdek, при недавно возникшей отслойке ПЭС сформированная незрелая ХНВ более восприимчива к анти-VEGF терапии [34]. Острый антивазопролиферативный эффект приводит к резкому сокращению ХНВ и усилению поверхностного натяжения ткани фиксированного пигментного листка [34]. Стоит отметить, что в настоящее время нет клинических данных, достоверно доказывающих связь между риском разрыва ПЭС и использования анти-VEGF терапии. Так, в работе P. Mitchell и соавт. средняя частота развития разрывов ПЭС в период применения анти-VEGF составила менее 1 % [38]. Для глаз с высоким риском формирования разрывов были предложены альтернативные протоколы лечения анти-VEGF, предполагающие применение низких доз и частых инъекций. Однако не существует проверенного метода прогнозирования развития разрывов ПЭС [39, 40].

ЗРИТЕЛЬНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Нарушение целостности ПЭС в перспективе является фактором снижения или полной потери зрения. Особенно это проявляется при формировании разрыва в центральной зоне сетчатки [38, 41]. Ухудшение зрения наблюдается и в случаях субмакулярного кровоизлияния и формирования фиброзного рубца. Кроме того, в исследованиях отечественных авторов представлено, что наличие разрывов ПЭС не позволяет добиться хороших зрительных результатов даже после применения комбинированного лечения [42, 43].

Sarraf и соавт. разработали схему классификации разрывов ПЭС, которые возникли после анти-VEGF-терапии, и отметили, что визуальный прогноз был лучшим при 1-й степени разрывов — максимальный линейный диаметр менее 200 мкм при флуоресцентной ангиографии и 2-й степени — максимальный линейный диаметр от 200 мкм до 1 диаметра, с осторожным визуальным прогнозом для разрывов 3-й степени — диаметр более 1 диска, но без вовлечения центральной ямки, неблагоприятный прогноз при 4-й степени — диаметр более 1 диска и с вовлечением центральной ямки [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ВМД приводит к ряду функциональных и морфологических изменений ПЭС. Нарушение структурной организации, в частности нарушение целостности пигментного листка, является причиной безвозвратной потери зрения. С появлением оптической когерентной томографии обнаружение разрывов ПЭС стало более легким и доступным. На данный момент

есть целый ряд основных предикторов развития данного патологического состояния. Важным является разработка протоколов ведения пациентов со случившимся разрывом ПЭС на фоне основного заболевания. Лечение анти-VEGF препаратами должно быть направлено на восстановление пигментного эпителия сетчатки и ограничение степени рубцевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Файзрахманов Р.Р. — разработка концепции, научное редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи;
Босов Э.Д. — разработка концепции, сбор данных и их интерпретация, научное редактирование статьи;
Богданова В.А. — сбор данных и их интерпретация, написание текста, оформление библиографии;
Ваганова Е.Е. — техническое редактирование текста, оформление библиографии;
Сехина О.Л. — техническое редактирование текста, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lakkaraju A, Umapathy A, Tan LX, Daniele L, Philp NJ, Boesze-Battaglia K, Williams DS. The cell biology of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res.* 2020 Feb 24;100:846. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100846.
- Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):473–491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
- Hua R, Zhang M. Imaging Characteristics of Neovascular and Atrophic Pachycho-roidal Spectrum Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 4;9:891397. doi: 10.3389/fmed.2022.891397.
- Baraas RC, Pedersen HR, Knoblauch K, Gilson SJ. Human Foveal Cone and RPE Cell Topographies and Their Correspondence With Foveal Shape. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 Feb 1;63(2):8. doi: 10.1167/iovs.63.2.8.
- Ao J, Wood JP, Chidlow G, Gillies MC, Casson RJ. Retinal pigment epithelium in the pathogenesis of age-related macular degeneration and photobiomodulation as a potential therapy? *Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Aug;46(6):670–686. doi: 10.1111/ceo.13121.
- Caceres PS, Rodriguez-Boulán E. Retinal pigment epithelium polarity in health and blinding diseases. *Curr Opin Cell Biol.* 2020 Feb;62:37–45. doi: 10.1016/j.ccb.2019.08.001.
- Vázquez-Domínguez I, Li CHZ, Fadaie Z, Haer-Wigman L, Cremers FPM, Garanto A, Hoyng CB, Roosing S. Identification of a Complex Allele in IMPG2 as a Cause of Adult-Onset Vitelliform Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 May 2;63(5):27. doi: 10.1167/iovs.63.5.27.
- Ishikawa M, Sawada Y, Yoshitomi T. Structure and function of the interphotoreceptor matrix surrounding retinal photoreceptor cells. *Exp Eye Res.* 2015 Apr;133:33–18. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.017.
- Kim J, Lee YJ, Won, JY. Molecular Mechanisms of Retinal Pigment Epithelium Dysfunction in Age-Related Macular Degeneration. *International journal of molecular sciences.* 2021;22(22):12298. doi:10.3390/ijms222212298
- Hughes BA, Gallemlere RP, Miller SS. Transport mechanisms in the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ (eds) *The retinal pigment epithelium.* Oxford University Press, New York Oxford, 1998. P 103–134. doi:10.1007/s00231-013-1267-z
- Handa JT. How does the macula protect itself from oxidative stress? *Mol. Asp. Med.* 2012;33:418–435. doi: 10.1016/j.mam.2012.03.006.
- Taurone S, Ralli M, Artico M, Madia VN, Scarpa S, Nottola A, Maconi A, Betti M, Familiari P, Nebbioso M, Costi R, Micera A. Oxidative stress and visual system: a review. *EXCLI J.* 2022 Mar 1;21:544–553. doi: 10.17179/excli2022-4663.
- Alexander P, Thomson HA, Luff AJ, Lotery AJ. *Eye.* 2015;29:992–1002. doi: 10.1038/eye.2015.89.
- Hargrave PA. Rhodopsin structure, function, and topography the Friedenwald lecture. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42:3–9. doi: 10.1073/pnas.97.7.3016.
- Bavik C, Henry SH, Zhang Y, Mitts K, McGinn T, Budzynski E, Pashko A, Lieu KL, Zhong S, Blumberg B, Kukus V, Orme M, Scott I, Fawzi A, Kubota R. Visual Cycle Modulation as an Approach toward Preservation of Retinal Integrity. *PLoS One.* 2015 May 13;10(5):e0124940. doi: 10.1371/journal.pone.0124940.
- Gragg M, Park PS. Detection of misfolded rhodopsin aggregates in cells by Förster resonance energy transfer. *Methods Cell Biol.* 2019;149:87–105. doi: 10.1016/bs.mcb.2018.08.007.
- McConnell HL, Mishra A. Cells of the Blood-Brain Barrier: An Overview of the Neurovascular Unit in Health and Disease. *Methods Mol Biol.* 2022;2492:3–24. doi: 10.1007/978-1-0716-2289-6_1.
- Yang S, Zhou J, Li D. Functions and Diseases of the Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 28;12:727870. doi: 10.3389/fphar.2021.727870.
- Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Nebbioso M. Antioxidant and Biological Properties of Mesenchymal Cells Used for Therapy in Retinitis Pigmentosa. *Antioxidants (Basel).* 2020 Oct 13;9(10):983. doi: 10.3390/antiox9100983.
- Slomiany MG, Rosenzweig SA. Autocrine effects of IGF-I-induced VEGF and IGFBP-3 secretion in retinal pigment epithelial cell line ARPE-19. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004;287:C746–C753. doi: 10.1152/ajpcell.00568.2003.
- Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):473–491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cyst degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015;122:822–832. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.11.017.
- Cunningham ET, JR, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelium tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011;118:2447–2452. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.026.
- Файзрахманов РР, Шишкин ММ, Босов ЭД., Суханова ОВ.. Патоморфология субмакулярного кровоизлияния (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2021;17(1):28–32.
- Fayzrakhmanov RR, Shishkin MM, Bosov ED, Suhanova OV. Pathomorphology of submacular hemorrhage (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research = Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2021;17(1):28–32 (In Russ.).
- Файзрахманов РР, Босов ЭД, Шишкин ММ, Воропаев ВЮ, Суханова АВ, Чехонин ЕС, Миронов АВ. Современные аспекты терапии субмакулярных кровоизлияний на фоне макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(2):87–93.
- Fayzrakhmanov RR, Bosov ED, Shishkin MM, Voropaev VYu, Sukhanova AV, Chekhonin ES, Mironov AV. Modern aspects of the treatment of submacular hemorrhages secondary to macular degeneration. *Vestnik Oftalmologii.* 2022;138(2):87–93 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213802187.
- Gass JDM. Idiopathic central serous chorioretinopathy. In: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment.* St. Louis: Mosby, 1997:52–70.
- Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rausser ME, Gross JG, Nuthi AS, Lin SG, Daher NS. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina.* 2010 Feb;30(2):203–211. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181818181.
- Leitritz M, Gelissen F, Inhoffen W, Voelker M, Ziemssen F. Can the risk of retinal pigment epithelium tears after bevacizumab treatment be predicted? An optical coherence tomography study. *Eye.* 2008;22:1504–1507. doi: 10.1038/eye.2008.145.
- Sastre-Ibáñez M, Martínez-Rubio C, Molina-Pallete R, Martínez-López-Corell P, Wu L, Arévalo JE, Gallego-Pinazo R. Retinal pigment epithelial tears. *J Fr Ophtalmol.* 2019 Jan;42(1):63–72. doi: 10.1016/j.jfo.2018.04.017.
- Clemens CR, Bastian N, Alten F, Milojevic C, Heiduschka P, Eter N. Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmologica.* 2014;92:e50–e56. doi: 10.1111/aos.12234.
- Au A, Santana A, Abraham N, Levin ME, Corradetti G, Sada S, Sarraf D. Relationship Between Drusen Height and OCT Biomarkers of Atrophy in Non-Neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 Oct 3;63(11):24. doi: 10.1167/iovs.63.11.24.
- Karamelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2020;9:739–756. doi: 10.1007/s40123-020-00291-5.
- Joyiga A, Newsom RSB. Giant retinal epithelium rip secondary to subretinal proliferative vitreoretinopathy. *Eye.* 2004;18:960–962. doi: 10.1038/sj.eye.6701376
- Doguzi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina.* 2014;34:1156–1162. doi: 10.1097/IAE.0000000000000056.
- Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D. Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina.* 2008;28:1265–1269. doi: 10.1097/IAE.0b013e31817d5d03.
- Yoshida M, Hosoda Y, Akimoto M. Coughing-induced retinal pigment epithelial tear after trabeculectomy combined with pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 Jul 13;27:101663. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101663.
- Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium. *Retina.* 2007;27(5):523–534. doi: 10.1097/iae.0b013e3180a032db.
- Mitchell P, Rodriguez FJ, Jousens AM, Koh A, Eter N, Wong DT, Korobelnik JF, Okada AA. Management of retinal pigment epithelium tear during anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2021 Apr 1;41(4):671–678. doi: 10.1097/IAE.0000000000003083.
- Romano F, Parrulli S, Battaglia Parodi M, Lupidi M, Cereda M, Staurenghi G, Invernizzi A. Optical coherence tomography features of the repair tissue following RPE tear and their correlation with visual outcomes. *Sci Rep.* 2021 Mar 16;11(1):5962. doi: 10.1038/s41598-021-85270-x.
- Tai YC, Huang JC, Sun CC, Yeung L. Bilateral retinal pigment epithelial rips in hypertensive choroidopathy. *Taiwan J. Ophthalmol.* 2016;6:150–154. doi: 10.1016/j.tjo.2015.08.001.
- Daiei V, Finger RP, Talks JS, Mitchell P, Wong TY, Sakamoto T, Eldem BM, Korobelnik JF. Evolution of treatment paradigms in neovascular age-related macular degeneration: a review of real-world evidence. *Br J Ophthalmol.* 2021 Nov;105(11):1475–1479. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317434.
- Босов ЭД, Калинин МЕ, Карпов ГО, Богданова ВА. Влияние изменений пигментного листка сетчатки на морфофункциональные результаты после хирургии субмакулярных кровоизлияний. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2022;17(5):25–27.

[Bosov ED, Kalinin ME, Karpov GO, Bogdanova VA. Influence of changes in the retinal pigment layer on morphofunctional results after surgery for submacular hemorrhages. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2022;17(S4):25–27 (In Russ.). doi: 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_25.

43. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, Wykrota H, Sharma S, Dunger-Baldauf C, Lacey S, Macfadden W, Mitchell P Ranibizumab treatment

in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. Retina 2020;40:1673–1685. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670.

44. Sarraf D, Joseph A, Rahimy E. Retinal pigment epithelial tears in the era of intravitreal pharmacotherapy: risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2014;112:142–159.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Файзрахманов Ринат Рустамович
доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующий кафедрой
глазных болезней института усовершенствования врачей;
заведующий Центром офтальмологии
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Босов Эдуард Дмитриевич
врач-офтальмолог Центра офтальмологии; аспирант кафедры
глазных болезней института усовершенствования врачей
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Богданова Виолетта Анатольевна
клинический ординатор кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0353-9074>

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ваганова Елена Евгеньевна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2234-0914>

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сехина Ольга Леонидовна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Fayzrakhmanov Rinat R.
MD, professor of Eye diseases department, head of Department of eye diseases
Institute of Advanced Training of Physicians, head of Center of Ophthalmology
Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Bosov Eduard D.
ophthalmologist of Center of Ophthalmology, postgraduate student
of Department of Eye Diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Bogdanova Violetta A.
resident of Department of eye diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0353-9074>

Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Vaganova Elena E.
postgraduate student of Department of eye diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2234-0914>

Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Sekhina Olga L.
postgraduate student of Department of eye diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation