

Клинико-морфологические методы исследования ретинального пигментного эпителия

С.А. Борзенок^{1,2}, Л.В. Кактурский³, А.А. Чурилов¹, Д.С. Островский¹, З.М. Исмаилова¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Представлен анализ современной тематической литературы, посвященной основополагающим морфологическим методам исследования ретинального пигментного эпителия. Для диагностики патологии ретинального пигментного эпителия используются гистологические и иммуногистохимические методы, оптическая когерентная томография, метод сегментации проекции изображения сетчатки, а также полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией и морфологическая оценка ретинального пигментного эпителия при аутофлуоресценции. Современные методы направлены на своевременное выявление специфики патологии сетчатки и создание эффективных диагностических протоколов с модернизацией существующих вариантов исследования. В частности, в настоящее время прицельного дополнительного исследования требует малоинвазивная диагностика патологий ретинального пигментного эпителия.

Ключевые слова: ретинальный пигментный эпителий, возрастная макулярная дегенерация, морфологическое исследование ретинального пигментного эпителия

Для корреспонденции: Алексей Александрович Чурилов. E-mail: churilov_aa@mail.ru

Для цитирования: Борзенок С.А., Кактурский Л.В., Чурилов А.А., Островский Д.С., Исмаилова З.М. Клинико-морфологические методы исследования ретинального пигментного эпителия. Клини. эксп. морфология. 2025;14(4):14–21. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.4.14-21.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 05.11.2024. Получена после рецензирования 05.02.2025. Принята в печать 17.02.2025.

Clinical and morphological methods for studying retinal pigment epithelium

S.A. Borzenok^{1,2}, L.V. Kakturskiy³, A.A. Churilov¹, D.S. Ostrovskiy¹, Z.M. Ismailova¹

¹ S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow, Russia

² Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

Abstract. The paper analyzes modern literature on the main morphological methods to study retinal pigment epithelium in cell cultures. To diagnose retinal pigment epithelium pathologies, the following approaches are used: histological and histochemical methods, optical coherence tomography, RPS-Net, RT-PCR test, and morphological evaluation of retinal pigment epithelium with autofluorescence. These tools allow us to determine the main structural and cytogenetic features of the retinal pigment epithelium based on its qualitative and quantitative characteristics. Modern diagnostic techniques focus on early detection of retinal pathology and the development of effective diagnostic protocols, including advancements in existing techniques. In particular, minimally invasive diagnostic tools for assessing retinal pigment epithelium pathology warrant further targeted research.

Keywords: retinal pigment epithelium, age-related macular degeneration, morphological study of retinal pigment epithelium

Corresponding author: Alexey A. Churilov. E-mail: churilov_aa@mail.ru

For citation: Borzenok S.A., Kakturskiy L.V., Churilov A.A., Ostrovskiy D.S., Ismailova Z.M. Clinical and morphological methods for studying retinal pigment epithelium. *Clin. exp. morphology*. 2025;14(4):14–21 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.14-21.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 05.11.2024. **Received in revised form** 05.02.2025. **Accepted** 17.02.2025.

Введение

Строение глазного яблока, в частности глазного дна, имеет ряд отличительных структурно-функциональных особенностей, о которых широкий круг патоморфологов осведомлен недостаточно.

Известно, что ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) как структура представлен неоднородным монослоем, включающим 4–6 млн гексагональных клеток с выраженной пигментацией, находящихся между нейросенсорным апикальным слоем сетчатки и базально расположенной сосудистой оболочкой. Слои соединены между собой плотными контактами [1–6]. Основания клеток РПЭ размещаются на базальной мембране, граничащей с мембраной Бруха сосудистой оболочки [5]. Клетки РПЭ взрослого человека располагаются в пределах сетчатки неоднородно. Они различаются размерами (в среднем около 10 мкм), содержанием пигмента, формой апикальных отростков и синтезом ряда белков (RPE65, Vimentin, CRALBP, PAX6 и др.). Кроме того, важно отметить, что клетки РПЭ обладают низким уровнем митотической активности [7].

Одной из наиболее часто встречающихся патологий РПЭ является возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – хроническое заболевание центральной зоны сетчатки, характеризующееся тенденцией к медленно прогрессирующему снижению зрения [6, 8].

Об актуальности вопросов диагностики и терапии патологии РПЭ свидетельствуют статистические данные, согласно которым в Российской Федерации более 14% населения старше 40 лет страдает от ВМД. В США в данной возрастной категории у 11,64% населения выявлена ранняя стадия ВМД, у 0,94% – поздняя [9]. В близкой возрастной категории, старше 45 лет, среди населения Китая распространенность ВМД составляет 5,88%, а среди людей старше 65 лет 16,83% [10]. В условиях интенсивного развития современных методов исследования РПЭ и совершенствования протоколов лечения наблюдается стремительное увеличение числа выявленных случаев патологии РПЭ.

Патогенез ВМД в настоящее время по-прежнему остается предметом дискуссий в научном сообществе. Известно, что ВМД характеризуется комплексным мультифакторным патогенезом, связанным с возрастными дегенеративными процессами, экологическим риском и генетической восприимчивостью [11].

Оптимальной тактикой терапии патологии сетчатки, в частности ВМД, является трансплантация культуры клеток РПЭ в форме суспензии или клеточного монослоя на мембране Бруха через трансцилиарный либо транссклеральный доступ [12–17]. Тем не менее в рам-

ках достижения наиболее благоприятных результатов трансплантации необходимо сформировать целостное представление о РПЭ, а именно охарактеризовать культуру клеток и определить присутствие специфических маркеров, подтверждающих наличие истинного функционально активного РПЭ. Представляются значимыми ранняя диагностика заболеваний РПЭ и, как следствие, своевременное начало патогенетически ориентированного лечения.

В связи с интенсивным развитием современных диагностических технологий заболевания пигментного слоя сетчатки диагностируются существенно чаще, что обуславливает высокий научный интерес к данному направлению и требует его активного изучения [8].

Строение РПЭ обладает специфическими характеристиками. РПЭ контактирует с дистальной частью наружных сегментов нейросенсорных клеток. Одна клетка соприкасается с 30–45 наружными сегментами фоторецепторов. Наружный сегмент каждой из палочек окружен отростками пигментных клеток (3–7 штук), содержащими органеллы общего назначения, меланосомы и фагосомы. Наружный сегмент колбочки, в свою очередь, окружен более длинными отростками (30–40 штук), содержащими меланосомы.

На апикальной поверхности клеток РПЭ расположены микроворсинки следующих типов:

- а) длинные – находятся между наружными сегментами нейросенсорных клеток;
- б) короткие – соединены с концами наружных сегментов нейросенсорных клеток [7].

РПЭ обладает депонирующими свойствами. Так, в его клетках осуществляется накопление меланосом, а также липофусцина и меланолипидофусцина, обладающих свойством аутофлуоресценции, что имеет большое диагностическое значение при исследовании глазного дна [9, 18]. Также диагностически значима высокая отражающая способность внешней ограничивающей мембраны и митохондрий внутреннего сегмента описанных клеток, что определяется при спектральной доменной оптической когерентной томографии (spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT) [19].

Кроме того, даже в условиях однослойного строения РПЭ структурно-функциональные особенности клеток варьируют в зависимости от положения объекта относительно макулы [20]. К таким особенностям можно отнести следующие:

- клетки РПЭ, расположенные рядом с центральной ямкой (fovea centralis), характеризуются меньшим диаметром и обладают большим количеством гранул липофусцина [20, 21];

- зачастую клетки РПЭ имеют несколько ядер, что наиболее выражено в области, прилежащей к центральной ямке [22];
- непосредственно в центральной ямке количество клеток РПЭ крайне мало – данная группа практически отсутствует [22].

С целью исследования структурно-функциональных особенностей РПЭ сегодня применяются различные морфологические методы исследования.

Гистологический метод характеризует структурные особенности РПЭ в виде неоднородного однослойного образования, представленного гексагональными поляризованными пигментированными клетками с низкой митотической активностью, кубической или цилиндрической формы, с низким уровнем пролиферативной активности и неодинаковой степенью дифференцировки (более дифференцированными чаще являются клетки центральной области сетчатки) [5].

Флюоресцентный иммуноцитохимический анализ в срезах РПЭ, полученных от плодов человека и взрослых людей, а также в клеточных культурах дедифференцированных клеток РПЭ осуществляли с использованием антител к маркерам ряда белков. Срезы РПЭ берут с заднего сегмента глазного яблока после предварительной фиксации в 10% растворе формалина.

А) Маркеры РПЭ

- CRALBP – клеточный ретинальдегидсвязывающий белок, характерный маркер РПЭ. При анализе РПЭ плодов человека обнаружен в большинстве клеток эпителиальной морфологии, а при анализе РПЭ взрослых людей наблюдался в единичных клетках первичных и пассируемых культур. Предполагается, что данный белок принимает непосредственное участие в осуществлении сетчаткой фоторецепторной функции, а именно в работе палочек и колбочек [23]. Значимой также представляется связь между экспрессией белка и процессами клеточного глиоза [24].
- RPE65 – маркерный белок для РПЭ, участвующий в регенерации светочувствительного пигмента. В первичной культуре синтез RPE65 практически прекращался [5]. Отсутствие реакции на этот белок демонстрирует утрату клеткой свойств, характерных для эпителиальной группы [25].

Б) Маркеры нейронов и нейроглии

- ВШ-тубулин – маркер ранних нейронов. Реакция на этот белок отмечалась в единичных клетках фибробластоподобной морфологии распластанной и биполярной формы, в некоторых из них были сохранены единичные меланиновые гранулы [5, 26].
- Нейрональный кадгерин (N-cadherin) – кальцийзависимый белок клеточной адгезии. Наблюдалось

позитивное окрашивание в эпителиоподобных клетках культуры, в области межклеточных контактов, цитоплазме фибробластоподобных клеток [5, 27].

- Нестин (Nestin) – белок-маркер нейроэпителиальных и нейральных стволовых клеток. Отмечается позитивное окрашивание многочисленных вытянутых, биполярных клеток во всех случаях. Кроме того, по результатам двойного окрашивания антителами к Ki67 и нестину отмечалась активная пролиферация именно среди нестинпозитивных клеток [5, 28].
- Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – маркер повреждения глиальных клеток, клеточного глиоза. Отмечены немногочисленные популяции позитивно окрашенных глиальных клеток в каждом из образцов культивируемых клеток РПЭ [5, 29].

В) Маркеры пролиферации и регенерации

- Ki67 – белок клеточной пролиферации. Явная положительная реакция с последующим снижением числа окрашенных клеток по мере пассирования. В связи с более интенсивной пролиферацией в группе фибробластоподобных клеток окрашивание более интенсивное в сравнении с эпителиальными [5, 30].
- BDNF (нейротрофический фактор мозга) является регулятором для нейральных стволовых клеток и их дифференцировки в нейральном направлении. В эксперименте было показано, что BDNF значительно увеличивает экспрессию ВШ-тубулина в эпителиоподобных клетках в среде без сыворотки, а с 1% сывороткой FBS клетки приобретают фибробластную структуру [31].
- CNTF (цилиарный нейротрофический фактор) определяет процесс дифференцировки клеток главным образом в глиальном направлении. Не выявлено влияние CNTF на изменение числа ранее описанных GFAP+ клеток, однако отмечено усиление дифференцировки эпителиоподобных клеток в нейроны (вероятно, амакриновые дофаминергические) [32].

Г) Маркеры клеточной адгезии и межклеточных взаимодействий

- Фибронектин (Fibronectin) – маркер клеточной дифференцировки, белок, регулирующий клеточную пролиферацию. Определяется немногочисленная популяция позитивно окрашенных клеток, синтезирующих указанный белок [5, 33].
- Connexin 43 (Cx43) – белок щелевых контактов. При анализе РПЭ у плодов человека этот белок обнаружен в эпителиальных клетках (по всему их контуру), тогда как при анализе РПЭ у взрослых людей его продуцировали лишь единичные фибробластоподобные клетки [5, 34].

Д) Маркеры цитоскелета и клеточной структуры

- Виментин (Vimentin) – белок промежуточных филаментов тканей мезодермального происхождения. Практически все клетки окрашивались позитивно [5, 26]. Фиксировалась тенденция к наиболее высокой экспрессии в клетках Мюллера [35]. Значимым также представляется участие виментина в прогрессировании патологического процесса фибротического ремоделирования [26].

Е) Другие маркеры

- Рах6 (транскрипционный фактор) – в норме участвует в поддержании мультипотентного состояния пролиферирующих клеток-предшественников сетчатки. При анализе РПЭ у плодов человека антитела к Рах6 не окрашивали клетки ни в одной из исследованных культур, тогда как в анализе РПЭ у взрослых людей отмечались единичные случаи окрашивания, чаще всего в клетках фибробластоподобной морфологии, реже в клетках с эпителиальным фенотипом [5, 36, 37].
- Рековерин (RCVRN) – фоторецепторный маркер, при двойном окрашивании в некоторых культурах клеток обнаружены β III-тубулин+ клетки, которые окрашивались также антителами на рековерин [5, 33]. В культуре клеток имели место активная пролиферация и утрата пигментации, что приводило к практически полной депигментации клеток с эпителио- и фибробластоподобной морфологией. Реакция на β III-тубулин свидетельствует о способности клеток к дифференцировке в нейрональном направлении, а на рековерин – о способности к дифференцировке в фоторецепторы.
- Регулирование процесса дифференцировки осуществляется bFGF – основным фактором роста фибробластов, ингибирующим дифференцировку и стимулирующим пролиферацию.

Таким образом, по данным иммуногистохимической оценки фенотипических характеристик, в РПЭ человека были отмечены признаки нейральной и глиальной дифференцировки в связи с позитивным диагностическим окрашиванием на глиальный маркер GFAP, нейрональный маркер β III-тубулин, а также специфические маркеры различных постмитотических ретинальных нейронов и рековерин [5, 8].

Оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ-ангиография, выполненная в режиме En Face, предполагающем угловую визуализацию сосудистой структуры сетчатки, позволяет определить специфику морфологической структуры РПЭ в условиях неинвазивного доступа, с четкой топографической локализацией относительно ретинальной сосудистой сети. В РПЭ при помощи указанного метода с использованием флюоресцентной ангиографии определялись точки фильтрации и зоны диффузного просачивания красителя. Следовательно, данный метод позволяет

определить локализацию дефектов и отслоения пигментного эпителия, визуализированных в качестве гипорефлективных участков [34–37].

Морфологическая оценка РПЭ при аутофлюоресценции является одним из значимых методов в диагностике его заболеваний. При помощи аутофлюоресценции через середину центральной ямки сетчатки может быть осуществлена оценка горизонтального и вертикального размера атрофического очага на ретинальном пигментном эпителии. В рамках данного способа исследования дистрофические очаги представляются в виде зон абсолютной гипофлюоресценции. В случае наличия зон частичной атрофии вокруг очага измеряют наибольший размер повреждения. Метод считается существенно более объективным и достоверным в сравнении с офтальмоскопией [1, 37, 38].

Метод RPS-Net – нейронная сеть, предназначенная для субъективной оценки размера, локализации и количественных характеристик ретинального пигментного эпителия. Исследования структурных особенностей сетчатки проводят посредством сегментации изображений при помощи цветовых параметров [39–41].

Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) может быть использован в рамках диагностических исследований для оценки экспрессии генов в тканях глаза живых организмов (например, гена, кодирующего белок VEGF-A) [42, 43]. В основу подхода к изучению механизмов репрограммирования РПЭ и регенерации сетчатки легла гипотеза схождения регуляторных механизмов, контролирующих процессы развития и регенерации одноименных тканей. Впервые с использованием метода ОТ-ПЦР и гибридизации *in situ* в регенерирующей сетчатке взрослых идентифицировали гены *Pax6*, *Prox1* и *Six3*, принадлежащие регуляторной сети, контролирующей процессы развития тканей глаза. С внедрением в исследование методов полимеразной цепной реакции удалось получить более полную картину динамики экспрессии изучаемых генов на последовательных стадиях регенерации, начиная с ранних. Так, с помощью ОТ-ПЦР было показано, что активация генов *Pax6*, *Six3*, *FGF2* происходит на фоне подавления уровня экспрессии мРНК-регуляторного гена *Otx2*, контролирующего исходную меланогенную дифференцировку клеток РПЭ, а также гена-маркера дифференцировки РПЭ – *RPE65* [38, 44–46].

Заключение

Современные способы исследования ретинального пигментного эпителия включают в себя помимо традиционных гистологических методик флюоресцентный цитохимический анализ, оптическую когерентную томографию, изучение аутофлюоресценции ретинального пигментного эпителия, сегментацию проекции изображения сетчатки и полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией. Методы оптической когерентной томографии и сегментации проекции изображения сетчатки считаются высокотехнологичными

и наименее инвазивными среди других перечисленных подходов. В то же время иммуногистохимические методы предлагают широкий выбор антител, подходящих под различные задачи, и могут использоваться в комбинации с культивированием тканей. Новые методические подходы к изучению ретинального пигментного эпителия позволяют наряду с раскрытием структурно-функциональных особенностей успешно диагностировать варианты его заболеваний, а также ориентировать клиницистов на поиск наиболее адекватных методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Нероева Н.В., Нероев В.В., Илюхин П.А., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Рябина М.В. и др.* Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2020;13(4):58–63. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63.
Neroeva NV, Neroev VV, Ilyukhin PA, Karmokova AG, Losanova OA, Ryabina MV et al. Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium. Russian Ophthalmological Journal. 2020;13(4):58–63 (In Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63.
2. *Харитонов А.Е., Сурдина А.В., Лебедева О.С., Богомазова А.Н., Лагарькова М.А.* Возможности использования плюрипотентных стволовых клеток для восстановления поврежденного пигментного эпителия сетчатки глаза. Acta Naturae. 2018;10(3):30–39. DOI: 10.32607/20758251-2018-10-3-30-39.
Kharitonov AE, Surdina AV, Lebedeva OS, Bogomazova AN, Lagarkova MA. Possibilities for using pluripotent stem cells for restoring damaged eye retinal pigment epithelium. Acta Naturae. 2018;10(3):30–39 (In Russ.). DOI: 10.32607/20758251-2018-10-3-30-39.
3. *Bharti K, den Hollander AI, Lakkaraju A, Sinha D, Williams DS, Finnemann SC et al.* Cell culture models to study retinal pigment epithelium-related pathogenesis in age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2022;222:109170. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109170.
4. *Grierson I, Hiscop P, Hogg P, Robey H, Mazure A, Larkin G.* Development, repair and regeneration of the retinal pigment epithelium. Eye (London). 1994;8(Pt. 2):255–62. DOI: 10.1038/eye.1994.54.
5. *Габдрахманова А.Ф., Каюмов Ф.А., Авхадеева С.Р.* Значение строения и функции органа зрения в клинической практике: Учебное пособие. Уфа: Издательство Башкирского государственного медицинского университета, 2015. 70 с. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30760245> (получено 01.11.2024).
Gabdrakhmanova AF, Kayumov FA, Avkhadeeva SR. Structure and function of the eye in clinical practice: Textbook. Ufa: Bashkir State Medical University Publ., 2015. 70 p. (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30760245> (accessed 01.11.2024).
6. *Гндоян И.А., Петраевский А.В., Дятчина А.И.* Аутофлюоресценция глазного дна в диагностике возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2020;136(5):136–141. DOI: 10.17116/oftalma2020136051136.
Gndoyan IA, Petrayevskiy AV, Dyatchina AI. Fundus autofluorescence in the diagnosis of age-related macular degeneration. Russian Annals of Ophthalmology. 2020;136(5):136–141 (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2020136051136.
7. *Milyushina LA, Poltavtseva RA, Marei MV, Podgornyi OV, Sukhikh GT, Aleksandrova MA.* In vitro phenotypic modification of pigmented epithelium cells from human eye at early stages of development. Bull Exp Biol Med. 2009;148(1):113–119. DOI: 10.1007/s10517-009-0657-1.
8. *Yannuzzi LA, Friedman R, Fine SL, Gass JD, Gitter KA, Orth DH et al.* Symposium on age-related macular degeneration. Bull N Y Acad Med. 1988;64(9):955–1013. PMID: 3077076.
9. *Rein DB, Wittenborn JS, Burke-Conte Z, Gulia R, Robalik T, Ehrlich JR et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the US in 2019. JAMA Ophthalmol. 2022;140(12):1202–8. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.4401.
10. *Huang Y, Luo Y, Chen J, Liu H, Li L.* Effects of Leizumab combined with compound Thrombus capsules on hemorheology and serum VEGF and PDGF in patients with age-related macular degeneration. Progress in Modern Biomedicine. 2022;22 (In Chinese). DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.038.
11. *Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC et al.* Age-related macular degeneration. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):31. DOI: 10.1038/s41572-021-00265-2.
12. *Sugita S, Makabe K, Fujii S, Iwasaki Y, Kamao H, Shiina T et al.* Detection of retinal pigment epithelium-specific antibody in iPSC-derived retinal pigment epithelium transplantation models. Stem Cell Reports. 2017;9(5):1501–15. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.10.003.
13. *Лагарькова М.А., Катаргина Л.А., Измайлова Н.С., Илюхин П.А., Харитонов А.Е., Уткина О.А. и др.* Анализ результатов трансплантации пигментного эпителия сетчатки в эксперименте. Гены и Клетки. 2023;18(2):123–132. DOI: 10.23868/gc346688.
Lagarkova MA, Katargina LA, Izmailova NS, Ilyukhin PA, Kharitonov AE, Utkina OA et al. Analysis of the results of transplantation of the retinal pigment epithelium in the experiment. Genes & Cells. 2023;18(2):123–132 (In Russ.). DOI: 10.23868/gc346688.
14. *Kashani AH.* Stem cell-derived retinal pigment epithelium transplantation in age-related macular degeneration: recent advances and challenges. Curr Opin Ophthalmol. 2022;33(3):211–8. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000838.
15. *Wu A, Lu R, Lee E.* Tissue engineering in age-related macular degeneration: a mini-review. J Biol Eng. 2022;16(1):11. DOI: 10.1186/s13036-022-00291-y.
16. *Bindewald A, Roth F, van Meurs J, Holz FG.* Transplantation of retinal pigment epithelium (RPE) following CNV removal in patients with AMD. Techniques, results, outlook. Ophthalmologie. 2004;101(9):886–94 (In German). DOI: 10.1007/s00347-004-1077-2.
17. *Zhao C, Boles NC, Miller JD, Kawola S, Temple S, Davis RJ et al.* Development of a refined protocol for trans-scleral subretinal

- transplantation of human retinal pigment epithelial cells into rat eyes. *J Vis Exp*. 2017;(126):55220. DOI: 10.3791/55220.
18. AK Klettner, S Dithmar (eds.). *Retinal pigment epithelium in health and disease*. Springer Cham, 2020. 357 p. DOI: 10.1007/978-3-030-28384-1.
 19. Wang H, van Patten Y, Sugino IK, Zarbin MA. Migration and proliferation of retinal pigment epithelium on extracellular matrix ligands. *J Rehabil Res Dev*. 2006;43(6):713–22. DOI: 10.1682/jrrd.2005.06.0114.
 20. Pollreisz A, Messinger JD, Sloan KR, Mittermueller TJ, Weinhandl AS, Benson EK et al. Visualizing melanosomes, lipofuscin, and melanolipofuscin in human retinal pigment epithelium using serial block face scanning electron microscopy. *Exp Eye Res*. 2018;166:131–9. DOI: 10.1016/j.exer.2017.10.018.
 21. Litts KM, Messinger JD, Dellatorre K, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Clinicopathological correlation of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(5):609–12. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.126.
 22. Starnes AC, Huisinigh C, McGwin G Jr, Sloan KR, Ablonczy Z, Smith RT et al. Multi-nucleate retinal pigment epithelium cells of the human macula exhibit a characteristic and highly specific distribution. *Vis Neurosci*. 2016;33:E001. DOI: 10.1017/S0952523815000310.
 23. Bassetto M, Kolesnikov AV, Lewandowski D, Kiser JZ, Halabi M, Einstein DE et al. Dominant role for pigment epithelial CRALBP in supplying visual chromophore to photoreceptors. *Cell Rep*. 2024;43(5):114143. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114143.
 24. Kohno RI, Hata Y, Kawahara S, Kita T, Arita R, Mochizuki Y et al. Possible contribution of hyalocytes to idiopathic epiretinal membrane formation and its contraction. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1020–6. DOI: 10.1136/bjo.2008.155069.
 25. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Куцев С.И. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаλληльными мутациями в гене *RPE65*. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(3):78–82. DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82.
Neroev VV, Katargina LA, Kadyshchev VV, Zolnikova IV, Kutsev SI. Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):78–82 (In Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82.
 26. Винер М.Е., Атаршичиков Д.С., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Демчинский А.М., Барх Д. и др. Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(1):80–88. DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88.
Weener ME, Atarshchikov DS, Kadyshchev VV, Zolnikova IV, Demchinsky AM, Barh D et al. Pathophysiological features of the visual cycle, cascade and metabolic pathways in retinitis pigmentosa. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(1):80–88 (In Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88.
 27. Reid RA, Hemperly JJ. Human N-cadherin: nucleotide and deduced amino acid sequence. *Nucleic Acids Res*. 1990;18(19):5896. DOI: 10.1093/nar/18.19.5896.
 28. Кузнецова А.В., Куринов А.М., Ржанова Л.А., Александрова М.А. Механизмы дедифференцировки клеток ретинального пигментного эпителия глаза взрослого человека *in vitro*. Морфологический и молекулярно-генетический анализ. *Цитология*. 2018;60(12):996–1007. DOI: 10.1134/S0041377118120064.
Kuznetsova AV, Kurinov AM, Rzhanova LA, Aleksandrova MA. Mechanisms of dedifferentiation of the adult human retinal pigment epithelial cells *in vitro*. Morphological and molecular-genetic analysis. *Tsitologiya = Cytology*. 2018;60(12):996–1007 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0041377118120064.
 29. Кузнецова А.В., Григорян Э.Н., Александрова М.А. Ретинальный пигментный эпителий глаза взрослого человека – потенциальный источник клеток для восстановления сетчатки. *Цитология*. 2011;53(6):505–512. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16449438> (получено 01.11.2024).
Kuznetsova AV, Grigoryan EN, Aleksandrova MA. Adult human retinal pigment epithelial cells – a potential source of cells for regeneration retina. *Tsitologiya = Cytology*. 2011;53(6):505–512 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16449438> (accessed 01.11.2024).
 30. Sales Gil R, Vagnarelli P. Ki-67: more hidden behind a “classic proliferation marker”. *Trends Biochem Sci*. 2018;43(10):747–8. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.08.004.
 31. Mattern L, Otten K, Miskey C, Fuest M, Izsvák Z, Ivics Z et al. Molecular and functional characterization of BDNF-overexpressing human retinal pigment epithelial cells established by Sleeping Beauty transposon-mediated gene transfer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12982. DOI: 10.3390/ijms232112982.
 32. Wen R, Tao W, Li Y, Sieving PA. CNTF and retina. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(2):136–51. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.005.
 33. Тахчиди Х.П., Гаврилова Н.А., Комова О.Ю., Ланевская Н.И., Иванова З.Г., Сабурин И.Н. и др. Экспериментальное изучение эффективности клеточной трансплантации при наследственной пигментной дегенерации сетчатки. *Dental Forum*. 2010;1-2(34):56–62. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15561658> (получено 01.11.2024).
Tahchidi ChP, Gavrilova NA, Komova OYu, Lanevskaya NI, Ivanova ZG, Saburina IN et al. Effectiveness of stem cells transplantation in inherited pigmented retinal degeneration. Experimental study. *Dental Forum*. 2010;1-2(34):56–62 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15561658> (accessed 01.11.2024).
 34. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Лизунов А.В., Жданов А.Е., Долганов А.Ю., Борисов В.И. Современная роль и перспективы электрофизиологических методов исследования в офтальмологии. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(4):669–675. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-669-675.
Kazaykin VN, Ponomarev VO, Lizunov AV, Zhdanov AE, Dolganov AYU, Borisov VI. The current role and prospects of electrophysiological research methods in ophthalmology. Literature review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):669–675 (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-669-675.
 35. Володин П.Л., Иванова Е.В., Фомин А.В., Полякова Е.Ю. Спектральная ОКТ-ангиография в режиме En Face в выяв-

- лении морфологических изменений ретинального пигментного эпителия до и после селективного микроимпульсного лазерного воздействия у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией. *Офтальмология*. 2019;16(2):192–201. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-192-201.
- Volodin PL, Ivanova EV, Fomin AV, Polyakova Elu*. Spectral OCT-angiography in En Face mode for detection of morphological changes in retinal pigment epithelium before and after selective micro-pulse laser exposure in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(2):192–201 (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-192-201.
36. *Shirazi MF, Brunner E, Laslandes M, Pollreisz A, Hitzemberger CK, Pircher M*. Visualizing human photoreceptor and retinal pigment epithelium cell mosaics in a single volume scan over an extended field of view with adaptive optics optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2020;11(8):4520–35. DOI: 10.1364/BOE.393906.
37. *Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Микаелян А.А., Жоржоладзе Н.В., Плюхова А.А., Киселев С.Л.* Морфофункциональные показатели ретинального пигментного эпителия и фоторецепторного аппарата при наследственных заболеваниях сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):183–192. DOI: 10.17116/oftalma2020136042183.
- Sheremet NL, Ronzina IA, Mikaelyan AA, Zhorzholadze NV, Plyukhova AA, Kiselev SL*. Morphological and functional indicators of retinal pigment epithelium and photoreceptor apparatus in inherited retinal diseases. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):183–192. (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2020136042183.
38. *Григорян Э.Н., Маркитантова Ю.В.* Молекулярные стратегии трансдифференцировки клеток ретинального пигментного эпителия у амфибий и млекопитающих *in vivo*. *Онтогенез*. 2021;52(4):260–286. DOI: 10.31857/S0475145021040030.
- Grigoryan EN, Markitantova YuV*. Molecular strategies for transdifferentiation of retinal pigment epithelial cells in amphibians and mammals *in vivo*. *Ontogenез = Russian Journal of Developmental Biology*. 2021;52(4):260–286 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0475145021040030.
39. *Эфендиева М.Х., Будзинская М.В.* Сопоставление характеристик патологических изменений при сухой форме возрастной макулярной дегенерации по данным оптической когерентной томографии и аутофлюоресценции глазного дна. *Практическая медицина*. 2017;3(104):108–110. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30037726> (получено 01.11.2024).
- Efendieva MKh, Budzinskaya MV*. Comparison of the characteristics of pathological features of dry age-related macular degeneration according to optical coherence tomography and fundus autofluorescence. *Practical Medicine*. 2017;3(104):108–110 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30037726> (accessed 01.11.2024).
40. *Борзенко С.А., Колесник С.В., Миридонова А.В., Островский Д.С., Арбуханова П.М., Соболева М.А.* Механизм прогрессирования фиброзного процесса на примере ретинального пигментного эпителия. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;1:115–118. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-2-115-118.
- Borzenok SA, Kolesnik SV, Miridonova AV, Ostrovsky DS, Arbukhanova PM, Soboleva MA*. The mechanism of progression of the fibrous process on the example of retinal pigment epithelium. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020;1:115–118 (In Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2020-2-115-118.
41. *Li W, Zhang H, Li F, Wang L*. RPS-Net: an effective retinal image projection segmentation network for retinal vessels and foveal avascular zone based on OCTA data. *Med Phys*. 2022;49(6):3830–44. DOI: 10.1002/mp.15608.
42. Н.В. Нероева, Н.Б. Чеснокова, Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, П.А. Илюхин, О.А. Уткина. Способ выявления активного деструктивного процесса в сетчатке в эксперименте. Патент Российской Федерации 2768588. Заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России – № 2021138308. Заявлено 22.12.2021; опубликовано 24.03.2022. Бюллетень № 9. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48376608> (получено 01.11.2024)
- NV Neroeva, NB Chesnokova, LA Katargina, TA Pavlenko, OV Beznos, PA Ilyukhin, OA Utkina*. Method of detection of active destructive process in the retina in experiment. Patent No. 2768588 Russian Federation. Applicant and patent holder is FGBU “NMITS GB im. Gelmgoltsa” Minzdrava Rossii – No. 2021138308. Application 22.12.2021; publ. 24.03.2022, Bul. No. 9. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48376608> (accessed 01.11.2024).
43. *Arsalan M, Baek NR, Owais M, Mahmood T, Park KR*. Deep learning-based detection of pigment signs for analysis and diagnosis of retinitis pigmentosa. *Sensors (Basel)*. 2020;20(12):3454. DOI: 10.3390/s20123454.
44. *Kuo C, Green CR, Rupenthal ID, Mugisho OO*. Connexin43 hemichannel block protects against retinal pigment epithelial cell barrier breakdown. *Acta Diabetol*. 2020;57(1):13–22. DOI: 10.1007/s00592-019-01352-3.
45. *Buckingham M, Relaix F*. The role of Pax genes in the development of tissues and organs: Pax3 and Pax7 regulate muscle progenitor cell functions *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:645–73. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123438.
46. *Hynes RO*. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*. 1992;69(1):11–25. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90115-s.

Информация об авторах

Сергей Анагольевич Борзенко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», профессор кафедры офтальмологии Российского университета медицины.

Лев Владимирович Кактурский – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Алексей Александрович Чурилов – младший научный сотрудник лаборатории трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Дмитрий Сергеевич Островский – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Зури Муслимовна Исмаилова – ординатор 2-го года кафедры офтальмологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Author information

Sergey A. Borzenok – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”; Professor, Ophthalmology Department, Russian University of Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

Lev V. Kakturskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Alexey A. Churilov – Junior Researcher, Laboratory of Transplantology and Cell Biology, Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0003-1018-8257>

Dmitriy S. Ostrovskiy – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Transplantology and Cell Biology, Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

Zuri M. Ismailova – 2nd-year Resident, Department of Ophthalmology, S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”.

<https://orcid.org/0009-0007-7503-2444>