

Д.Г. Марченко
А.В. Похил

Дніпровський державний
медичний університет,
Дніпро, Україна

Надійшла: 12.09.2025
Прийнята: 26.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.113-120>

УДК 617.735-002-007.61

МІКРОСТРУКТУРА СІТКІВКИ ТА ПА- ТОГЕНЕЗ ЇЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ

Marchenko D.G. , Pokhyl A.V.  Retinal microstructure and pathogenesis of its degeneration.
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. The article is devoted to the study of the microstructure of the retina and the mechanisms of its degeneration. The multilayered organization of the retina, which includes photoreceptors, glial cells and vascular structures that provide visual perception, is considered in detail. Particular attention is paid to the role of the pigment epithelium, metabolic and barrier functions. The pathogenetic mechanisms of age-related macular degeneration, hereditary dystrophies and diabetic retinopathy are described. The key role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammatory processes is emphasized. Modern diagnostic methods, including optical coherence tomography, are considered, as well as the prospects for therapy: anti-VEGF, gene therapy, cell technologies and prevention through the control of systemic risk factors.

Key words: retina, microstructure, pigment epithelia, photoreceptors, macular degeneration, diabetic retinopathy, mitochondrial dysfunction, inflammation, anti-VEGF, gene therapy.

Marchenko DG, Pokhyl AV. [Retinal microstructure and pathogenesis of its degeneration]. *Morphologia*. 2025;19(4):113-20. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.113-120>

 Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613

 Pokhyl A.V. 0009-0002-2510-0676

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Сітківка ока є унікальною біологічною структурою, що грає ключову роль у сприйнятті зорової інформації. Вона є не лише світлочутливим екраном, на який проектується зображення зовнішнього світу, але й складною нейросенсорною тканиною, що перетворює електромагнітні коливання світла на нервові імпульси. Ці імпульси далі передаються в зорові центри головного мозку, де формується усвідомлена картина навколишньої дійсності. Таким чином, сітківка виступає як центральний елемент зорового аналізатора, визначаючи якість і повноту зорового сприйняття.

Актуальність вивчення сітківки зумовлена її багаторівневою організацією та високою вразливістю до різних патологічних процесів. На відміну від багатьох інших тканин організму, сітківка не має значного регенеративного потенціалу: пошкодження її клітин часто незворотні, що призводить до стійкого зниження або повної втрати зору. З урахуванням того, що зір є провідним сенсорним каналом людини, збереження функціональної активності сітківки набуває найважливішого соціального та медичного значення.

Однією з найсерйозніших проблем офтальмології залишаються захворювання, пов'язані з

дегенерацією сітківки. Серед них виділяються кілька найбільш поширених та клінічно значущих. Насамперед це вікова макулярна дегенерація (ВМД) – патологія, що вражає центральну зону сітківки (макулу) і призводить до втрати центрального зору, такого необхідного для читання, письма, водіння автомобіля та інших повсякденних завдань. ВМД вважається однією з основних причин незворотної сліпоти в осіб похилого віку у розвинених країнах.

Другу групу складають спадкові дистрофії сітківки, що включають пігментний ретиніт, конусні та паличкові дистрофії та ряд рідкісних синдромів. Ці захворювання мають генетичну природу, часто проявляються у молодому віці та характеризуються прогресуючим зниженням зору. Їх вивчення як важливо для клінічної практики, а й відкриває перспективи у розвиток генної і клітинної терапії.

Не менш значущою проблемою є діабетична ретинопатія, що розвивається на тлі цукрового діабету. Хронічна гіперглікемія викликає пошкодження судин сітківки, що призводить до ішемії, крововиливів, набряку макули та патологічного новоутворення судин. Цей стан являє собою одну

з провідних причин втрати зору у людей працездатного віку в усьому світі. Всі вони наголошують на важливості комплексного вивчення механізмів дегенерації сітківки для розробки ефективних методів профілактики та лікування.

Мета цієї статті полягає у розгляді мікроструктури сітківки та аналізу основних патогенетичних механізмів її дегенерації. Вивчення ультраструктурної організації сітківки дозволяє глибше зрозуміти процеси трансдукції зорових сигналів, взаємодії між нейронами та гліальними клітинами, а також роль судинного та метаболічного забезпечення. У той же час аналіз механізмів дегенерації дає можливість виявити ключові ланки, які можуть стати мішенями для фармакологічного та генетичного втручання. У зв'язку з цим розгляд мікроструктури сітківки та механізмів її дегенерації є актуальним та перспективним завданням сучасної науки.

Сітківка ока – це надзвичайно складна за своєю мікроструктурою тканина, яка виконує не тільки функцію світлосприйняття, але й забезпечує первинну обробку зорових сигналів, формуючи потік інформації для подальшої передачі в головний мозок. Її анатомо-гістологічна організація унікальна: у межах дуже тонкої пластинки товщиною близько 0,2–0,5 мм співіснують та тісно взаємодіють високоспеціалізовані нейрональні та гліальні клітини, судинні елементи та структури, що утворюють бар'єрні системи. Головною особливістю сітківки є її багатошарова будова, що включає десять різних шарів, кожен із яких виконує певну функцію, але разом вони забезпечують цілісність зорового процесу.

Багатошарова організація сітківки, описана ще в XIX столітті при використанні світлової мікроскопії, підтверджена та уточнена сучасними методами електронної мікроскопії та молекулярної біології. Зовні всередину виділяють такі шари: пігментний епітелій, шар фоторецепторів (зовнішні і внутрішні сегменти), зовнішню прикордонну мембрану, зовнішній ядерний шар, зовнішній сплетений шар, внутрішній ядерний шар, внутрішній сплетений шар, шар гангліозних клітин, шар гангліозних клітин. Кожна з цих структур тісно пов'язана з сусідніми та забезпечує передачу та трансформацію сигналів від уловлювання фотонів до формування електричних імпульсів, що надходять у зоровий нерв.

Фоторецептори сітківки займають особливе місце у її структурі. Вони представлені двома основними типами клітин – паличками та колбочками. Палички призначені для сприйняття слабкого світла, забезпечуючи скотопічний зір, тобто можливість бачити при низькій освітленості. Їхньою ключовою особливістю є висока чутливість до світлових квантів за відносно низької роздільної здатності та відсутності сприйняття кольору.

Колбочки, навпаки, функціонують в умовах

достатньої освітленості та забезпечують фотопічний зір – чітке та кольорове сприйняття. У людини існує три типи колб, що розрізняються за спектральною чутливістю та відповідальним за три основні канали кольорового сприйняття: синьо-, зелено- та червоночутливі. Будова цих клітин суворо спеціалізована: зовнішній сегмент містить диски з фотопігментами (родопсин у паличках і різні опсини в колбочках), а внутрішній сегмент багатий на мітохондрії, що забезпечують енергетичну підтримку процесу фототрансдукції. Фоторецептори тісно взаємодіють з пігментним епітелієм сітківки. Клітини цього епітелію відіграють критичну роль у життєдіяльності сенсорних елементів: вони здійснюють фагоцитоз дисків зовнішніх сегментів, які постійно оновлюються, беруть участь у регенерації зорових пігментів та забезпечують транспорт метаболітів між хоріокапілярами та фоторецепторами. Крім того, пігментний епітелій виконує бар'єрну функцію та захищає сітківку від окислювального стресу, поглинаючи надмірне світло і перешкоджаючи розсіюванню фотонів усередині ока. Таким чином, взаємодія фоторецепторів та пігментного епітелію – це динамічна та безперервна система, порушення якої призводить до важких дегенеративних процесів, включаючи вікову макулярну дегенерацію. Передача сигналу від фоторецепторів до гангліозних клітин здійснюється через систему проміжних нейронів. Біполярні клітини утворюють пряму лінію зв'язку, приймаючи сигнали від паличок і колб і передаючи їх до гангліозних клітин. При цьому існує поділ за функціональною спеціалізацією: одні біполярні клітини активуються зі збільшенням освітленості (ON-біполярні), інші – за її зниження (OFF-біполярні). Це дозволяє сітківці здійснювати первинний аналіз контрастів та спрямованості зміни світлового потоку.

Горизонтальні клітини розташовуються у зовнішньому сплетеному шарі та здійснюють латеральні зв'язки між фоторецепторами та біполярними клітинами. Вони забезпечують механізм латерального гальмування, завдяки якому сітківка здатна підвищувати просторову контрастність зображення та виділяти межі об'єктів. Амакринові клітини, що знаходяться у внутрішньому сплетеному шарі, відрізняються величезною різноманітністю морфологічних типів та функціональних властивостей. Вони беруть участь у регуляції тимчасових характеристик зорових сигналів, модуляції активності гангліозних клітин та формуванні складних патернів відповіді на рух та мерехтіння. Багато з них використовують специфічні нейромедіатори, що свідчить про хімічну та функціональну спеціалізацію.

Гангліозні клітини є фінальним нейронним рівнем сітківки. Їхні тіла розташовані у внутрішньому ядерному шарі, а аксони формують шар нервових волокон, який збирається в диск зорового нерва і далі прямує в латеральне колінчасте тіло

та інші підкоркові структури. У людини налічується понад двадцять різних типів гангліозних клітин, які різняться за морфологією, полями рецепції та функціональною спеціалізацією. Серед них виділяють клітини типу Р, що забезпечують високу просторову та колірну чутливість, і клітини типу М, які відповідають за сприйняття руху та низькоконтрастних стимулів. Таким чином, вже на рівні сітківки здійснюється поділ зорових сигналів на паралельні канали, які надалі будуть інтегровані в зоровій корі.

Гліальні клітини сітківки — це допоміжні елементи, а повноцінні учасники її функціонування. Найчисленніші серед них — клітини Мюллера, які пронизують усю товщу сітківки від внутрішньої до зовнішньої прикордонної мембрани. Вони виконують трофічну функцію, регулюють іонний та водний гомеостаз, беруть участь у утилізації нейромедіаторів та забезпечують метаболічну підтримку нейронів. Крім того, вони відіграють роль оптичних волокон, спрямовуючи світло до фоторецепторів, мінімізуючи розсіювання. При патологічних процесах клітини Мюллера беруть участь у реактивному гліозі, що може захищати нейрони, так і посилювати дегенерацію.

Іншим важливим компонентом гліального апарату сітківки є мікроглії. Вона відноситься до імунної системи центральної нервової системи та відіграє ключову роль у підтримці тканинного гомеостазу та імунного нагляду. У фізіологічних умовах мікроглії перебуває у стані спокою, маючи витягнуті відростки, з допомогою яких вона сканує мікросередовище. При пошкодженні або запаленні мікроглії активується, набуває амебоїдної форми і починає фагоцитувати пошкоджені клітини та чужорідні елементи. Однак надмірна активація мікроглії може сприяти розвитку хронічного запалення та нейродегенерації, що є важливим патогенетичним механізмом при багатьох захворюваннях сітківки.

Судинне забезпечення сітківки організовано особливим чином. Вона живиться з двох джерел: внутрішні шари одержують кров із центральної артерії сітківки, гілки якої формують капілярну мережу в межах нервової тканини, а зовнішні шари, включаючи фоторецептори, забезпечуються кровотоком хоріокапілярів судинної оболонки. Таке подвійне харчування необхідне для задоволення високих енергетичних потреб сітківки, особливо фоторецепторів, які є одними з найбільш метаболічно активних клітин організму.

Ключовим елементом судинної системи сітківки є гемато-ретинальний бар'єр, який забезпечує вибіркового транспорту речовин та захищає нейрони від токсичних впливів. Він поділяється на внутрішній, утворений ендотеліальними клітинами ретинальних судин із щільними контактами, і зовнішній, що формується клітинами пігментного епітелію. Порушення цілісності гемато-ретинального бар'єру спостерігається при діабетичній

ретинопатії, запальних процесах та дегенеративних захворюваннях, що призводить до набряку, інфільтрації та прогресуючої втрати функції сітківки.

Патогенез дегенерації сітківки - це багатокомпонентна, тісно переплетена сукупність вік-залежних, молекулярних, генетичних, судинних і системно-метаболічних процесів, в яких первинні порушення на рівні пігментного епітелію сітківки (ПЕМ), фоторецепторів і хоріокапілярів підтримують один одного міжклітинного матриксу. Одним із концептуальних зрушень останніх десятиліть стало усунення «точки докладання» від локальної дистрофії до мереж взаємодій — ліпідно-білкових відкладень у мембрані Бруха, комплекс-залежного запалення, гіпоксично індукованої неоваскуляризації та збоїв у мітохондріальному метаболізмі ПЕМ. Великі оглядові роботи Олафа Штрауса про фізіологію ПЕМ переконливо показали, наскільки вразливий цей моношар до порушень трансепітеліального транспорту, фагоцитозу зовнішніх сегментів та іонного гомеостазу; саме «поломка» цих функцій часто запускає каскади дегенерації фоторецепторів та кровотворних мікромереж хоріокапілярів [1].

Вікові зміни вносять насамперед накопичення світлочутливих та хемореактивних молекул у клітинах ПЕМ та у субепітеліальному просторі. Ліпофусцин, ключовий маркер клітинного «зносу», збагачується біс-ретиноїдами, серед яких А2Е — фотосенсибілізатор, що посилює перекисне окиснення ліпідів та пошкодження мембран під дією синього світла. Сучасні моделі "старіння ПЕМ" прямо навантажують клітини А2Е, а потім опромінюють синьою смугою, отримуючи типові сигнатури мітохондріального стресу, роз'єднання дихального ланцюга і загибель клітин - ця експериментальна логіка детально розібрана у Marie і співавт., а також в оглядах Джанет Сперроу; клінічно вона узгоджується із підвищеною аутофлюоресценцією зон, схильних до географічної атрофії. Nature На рівні позаклітинних відкладень вік накопичує в мембрані Бруха складні ліпопротеїдні агрегати - від базальних лінійних депозитів до м'яких друзів. Роботи Крістін Курчо і Майкла Джонсона показали, що це не «випадкове сміття», а результат «відповіді-на-утримання» апоВ-часток, що містять, багатих ефірами холестерину; цим пояснюють і «масляну плівку» (oil-spill) на Бруху, і гідралічну «жорсткість» бар'єру, що погіршує обмін води та розчинених речовин між ПЕМ та хоріокапілярами. Пізні морфологічні та хімічні дослідження Курчо, Рудольфа та співавт. картирували високу концентрацію естерифікованого холестерину в Бруху та друзах макули, прямо пов'язуючи ліпідизацію з порушенням транспорту через бар'єр [2].

Друзи — не лише ліпіди: у них стабільно знаходяться компоненти системи комплементу, білки

стресу та модифіковані (в т.ч. гліковані та окислені) білки, що співзвучно з гіпотезою запальної природи ранніх стадій вікової макулодистрофії (ВМД). Класичні роботи Хагемана і колег, а потім серія генетичних досліджень 2005 року в групах Хейнса і Кляйна показали центральну роль варіанта Y402H в гені фактора Н комплементу (CFH) як великого детермінанта ризику ВМД і тригера неадекватної регуляції альтернативного шляху комплементу на інтерфейсі. Наступні функціональні експерименти у Ландовського та співавт. підтвердили, що Y402H дійсно веде до патології типу AMD in vivo, поглибивши механістичну зв'язку генетики і морфології.

Порушення обміну в ПЕМ при старінні має власну динаміку: зменшення ефективності фагоцитозу дисків зовнішніх сегментів, навантаження лізосом, зсув редокс-балансу, зміна ліпідного складу мембран та зниження пластичності мітохондріальної мережі. Штраус підкреслював, що ПЕМ одночасно формує зовнішній гематоретинальний бар'єр і обслуговує метаболічні потреби фоторецепторів; Будь-яка затримка транспорту (вода, іони, ретиноїди, холестерин) по обидва боки епітелію перетворюється на хронічну «хвилю затримки», де ПЕМ вже не справляється з фоторецепторним «снігопадом» дисків. Саме тому «жиріння» Бруха та дрюзогенез логічно є сусідами з гранулометричними та біохімічними ознаками перевантаження лізосом ПЕМ, а потім і з локальною загибеллю ПЕМ, яка клінічно маніфестує географічною атрофією.

На молекулярному рівні стрижнем патологічних подій залишається оксидативний стрес. Високе споживання кисню, інтенсивні потоки фотонів і постійне окислення поліненасичених ліпідів створюють у макулі ідеальне середовище для реактивних форм кисню. Класичні огляди Бітті, Боултона і колег ще на початку 2000-х формалізували цю «окислювальну тезу» ВМД, а пізні роботи Джарретт і Боултона систематизували наслідки для ПЕМ і сітківки: пошкодження мтДНК, дисфункція дихального ланцюга, накопичення ліпофу відповідей, але за виснаження резерву — вхід у шлях апоптоза/ферроптоза. Порівняно недавні огляди Datta-Handa та Bellezza розширили карту до крос-струмів із запаленням, показуючи, як антиоксидантні мережі та аутофагія (p62/Keap1/Nrf2) у ПЕМ тримають «кришку» на прозапальних каскадах, поки ресурси не вичерпані. Експериментальні моделі з А2Е демонструють фотосенсибілізацію синім світлом та посилення мітохондріальних ушкоджень — прямий місток від «ліпофусцинового старіння» до загибелі ПЕМ [3].

Мітохондріальна дисфункція в ПЕМ - не другорядна деталь, а рання точка біфуркації для виходу в атрофію. Порушення динаміки мітохондрій, окислення кардіоліпіну, роз'єднання та втрата мембранного потенціалу ведуть до зниження β-

окислення та енергетичного забезпечення фагоцитозу, що замикає порочне коло «неперетравлених» зовнішніх сегментів, зростання ліпофусцину та хронічного запалення. Нещодавні зведені роботи про старіння ПЕМ та роль мітохондрій підкреслюють, що саме тут зустрічаються редокс-стрес, накопичення біс-ретиноїдів та ліпідні пероксиди, а також метаболічне перевантаження.

Запальні каскади та цитокіни «вшити» у тканинну тканину ВМД: комплемент активований локально у дрюзах; мікро- і макрофаги мігрують у субретинальний простір; ПЕМ починає експресувати прозапальні медіатори. Робота Sennlaub та колег показала накопичення CCR2+ моноцитів у субретинальному просторі у пацієнтів з атрофічною ВМД та підвищення CCL2 в оці, що рамково пояснює хронізацію малосимптомного запалення з нейротоксичним потенціалом. Огляд Tan та співавт. пов'язав TGF-β-, TNF-α- та VEGF-залежні шляхи у розвитку хоріоїдальної неоваскуляризації; клінічні спостереження вказують на підвищений TNF-α у склоподібному тілі при «вологій» ВМД та потенційну роль цього цитокіну у резистентності до анти-VEGF. У ретинальному ендотелії багаторівневі відповіді на цитокіни змінюють проникність та підтримують запальний фенотип, що робить судинну стінку активним учасником патогенезу.

Генетичні чинники спадкових дистрофій сітківки дають ще одну опору розуміння вразливих вузлів клітинної фізіології. Класична «тріада» Хартонг-Берсон-Драйя в огляді по ретинітам пігментним звела різномірні клініки до загальних шляхів загибелі паличок і подальшої вторинної втрати колб, показавши, що дефекти фоторецепторних білків трансдукції, диска-біогенезу і самопідтримують структур. Стівен Дайгер та колеги ґрунтовно простежили «ландшафт» RP-генів, підкреслюючи генетичну гетерогенність та алейний континуум фенотипів. Для фундаментальних макулопатій стала робота Рандо Алікетса, що відкрила ABCA4 як ключ до хвороби Старгардта; дисфункція водяного білка ABCA4 порушує очищення фоторецепторних дисків від ретиноїдів, веде до накопичення біс-ретиноїдів (включаючи А2Е) та раннього «згоряння» макули [4].

ВМД у плані схильності — це переважно полігенна історія з великими вкладниками у локусах комплементу (CFH, C2/CFB, C3, CFI) та області 10q26 (ARMS2/HTRA1). Після початкових робіт 2005 року (Кляйн, Хейнс) мета-аналізи Міжнародного консорціуму з генетики ВМД підтвердили широту впливу комплемент-пов'язаних варіантів, а дослідження з рідкісними рекомбінантними гаплотипами звузили причинну роль до ARMS2, а не HTRA1, принаймні.

Функціонально варіанти CFH (включаючи Y402H) змінюють зв'язування з гепараносульфатами та CRP на поверхні Бруха/ПЕМ, що підвищує локальну активність комплементу; мишачі

моделі з «олюдненим» CFH демонструють AMD-подібні риси, зміцнюючи причинність. Ці результати ставлять комплемент та мікрозапалення до центру патогенезу ВМД, пояснюючи і клінічні асоціації із системними запальними маркерами. Судинні механізми поєднують дві осі — перфузійну та ангиогенну. Перша - це поступова втрата капілярів хоріокапілярису, особливо в областях під і навколо друзів і зон географічної атрофії.

Друга вісь — гіпоксія-індукована неоваскуляризація. У гіпоксичних умовах HIF-1/2 активують експресію VEGF-A та ряду проангіогенних факторів; фундаментальні роботи Семенці описали цей універсальний кисневий датчик, а Пітер Кампокьяро та Наполеоне Феррара довели «VEGF-догму» до клініки, показавши, що саме VEGF — головний драйвер патологічної проникності та неоваскуляризації у сітківці та судинній оболонці. Блокада VEGF радикально змінила прогноз «вологої» ВМД та діабетичної ретинопатії; при цьому гіпоксія залишається першопричиною, а стійкість до анти-VEGF та фіброз пояснюються супутніми шляхами (PDGF, ANG/Tie, TGF- β) та клітинними агентами (мікроглія/макрофаги) [5].

Сучасні огляди наголошують, що HIF-1/2 діють частково надмірно; інгібування обох факторів у моделях краще запобігає неоваскуляризації, ніж таргет одного. Ці дані підтримують комплексні стратегії "вище за течією" від VEGF, особливо в ішемічних фенотипах.

Гематоретинальний бар'єр ще одна необхідна перспектива. У класичних роботах Кун'ї-Ваза диференційовані внутрішній (ендотелій ретинальних капілярів із щільними контактами) та зовнішній (моношар ПЕМ) бар'єри; їхня цілісність визначає, чи проникнуть плазмові білки і вода в сітківку. В умовах хронічного запалення та гіпоксії цитокіни, включаючи TNF- α , порушують трансепітеліальний опір ПЕМ та підвищують судинну проникність; це особливо помітно при діабетичній ретинопатії, де «розгерметизація» бар'єру є первинним механізмом макулярного набряку.

Метаболічні та системні фактори посилюють та прискорюють локальні каскади депонування, запалення та гіпоксії. Діабет відкриває цілий фронт молекулярних ушкоджень - від гіперглікемічних шляхів (поліоловий цикл, активація РКС, гексозаміновий шлях) до посиленого утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs) та окислювального стресу. Огляд Антонетті, Клайна та Гарднера у NEJM акцентував, що діабетична ретинопатія — не лише мікросудинна хвороба, а й нейродегенерація з ранніми порушеннями нейроглії та ПЕМ; саме AGE-індукована токсичність через рецептор RAGE, активація запальних шляхів та розбирання щільних контактів ендотелію пояснюють підвищену проникність та схильність до набряку. Паралельно, AGEs відкладаються в мембрані Бруха та друзів при ВМД: Ішибасі та колеги першими показали імунореактивність CML у

Бруху та м'яких друзах, а епідеміологічні дані пов'язують циркулюючі AGEs з ризиком ВМД у літніх. Цей «солодкий» слід доповнює ліпідну та комплемент-залежну осі, показуючи, як системний метаболічний дисбаланс перепрошує локальні матриксні та клітинні мережі макули [6].

Діабетичний VEGF-шквал - закономірний результат гіпоксії через неперфузію капілярів та перичитарної втрати; саме VEGF-залежна проникність та проангіогенез лежать в основі проліферативної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку. Дослідження показали підвищення VEGF у рідинах ока та переконали клініку в ефективності анти-VEGF проти проліферативних форм DR; разом з тим «петля» гіпоксія → VEGF → неперфузія → гіпоксія робить хворобу самопідтримується, і тому тривала супресія VEGF прогнозно необхідна, але не завжди достатня.

Артеріальна гіпертензія та атеросклероз — ще два великі системні модифікатори. Огляди Вонга і Мітчелла в NEJM і The Lancet описали цілий спектр мікроциркуляторних ретинальних ознак гіпертонії — від генералізованого звуження артерій до артеріовенозних перехрестів — та їх цінність як предикторів інсульту та серцево-судинної смертності. Для макули це означає, що хронічне підвищення тиску та ремоделювання судин погіршують перфузію хоріокапілярів, посилюють окислювальний стрес ендотелію та прискорюють «дрейф» до ішемії ПЕМ [7, 8].

Атеросклероз та дисліпідемія корелюють із добовим та довгостроковим дефіцитом кровотоку; в системі «ПЕМ-Брух-хоріокапіляри» це матеріалізується як прискорене накопичення ліпідів у Бруху та ризик «масляної плівки», описаної Курчо. Тому хронічні судинні фактори — це не тло, а «підсилювачі» всіх трьох осей патогенезу: депонування (ліпіди/AGEs), запалення (комплемент/цитокіни) та гіпоксії (HIF-VEGF). Якщо пов'язати всі нитки, то вікова макулярна дегенерація та інші форми дегенерації сітківки проявляються як «вузол» механізмів, що перетинаються. Старіння ПЕМ та Бруха через ліпофусцин та ліпопротеїдні депозити підвищує редокс-уразливість та знижує трансепітеліальний транспорт; комплемент та субретинальне залучення моноцитів підтримують низькорівневе запалення; DICER1-дефіцит та Alu-PHK можуть локально «підпалювати» атрофічні вогнища; втрата капілярів хоріокапілярів та зниження перфузії посилюють гіпоксію, активуючи HIF та VEGF; неоваскуляризація, навіть будучи стриманою анти-VEGF, залишає після себе фіброз та стійкі фенотипи проникності.

Метаболічний синдром, діабет, гіпертензія та атеросклероз прискорюють кожен з цих кроків через AGEs/RAGE, оксидативне та ендотеліальне запалення, ремоделювання судин та ліпідний дисметаболізм ПЕМ. У цій системі координат не дивно, що дослідження, розпочаті з «однієї молекули» (A2E, CFH, VEGF), в результаті сходяться

в полімережевій моделі, де ефективні втручання адресують вузли - анти-VEGF для HIF-гілки, антикомплементні підходи для запальної осі, модулятори мітохондрій бар'єр- та матрикс-орієнтовані стратегії, що враховують гідравліку мембрани Бруха та обмін ПЕМ. Саме така зв'язкова перспектива — від молекул і генів до тканин і системних факторів — сьогодні визначає неспішну, але послідовну еволюцію уявлень про патогенез дегенерацій сітківки і пояснює, чому клінічні фенотипи настільки різноманітні, а терапевтичні відповіді залежать від того, який з каскадів домінує у конкретного пацієнта.

Сучасна методологія вивчення та діагностики дегенеративних захворювань сітківки будується на «мультимодальному» синтезі морфології, судинних карт, електрофізіології та молекулярної валідації. Оптична когерентна томографія стала фундаментом: ще в класичній роботі групи Джеймса Фуджимото і Девіда Хуанга була показана можливість безконтактної мікрометрової візуалізації внутрішніх ретинальних шарів за принципом низькокогерентної інтерферометрії, що одразу зробило ГКТ «ультразвуком офтальмології» з позовжнім дозріванням. 10^{-10} від падаючої потужності світла; Наступні огляди (Габріеле, Дрекслер, Фуджимото) деталізували апаратні та алгоритмічні основи методу та його еволюцію до спектральної та swep-source архітектур, які сьогодні дозволяють сегментувати зовнішні ретинальні смуги, мембрану Бруха та ПЕМ, кількісно вимірювати об'єм друзів та товщину зовнішнього ядерного. Проривом другого порядку стала ОКТ-ангіографія: розроблений в Орегоні алгоритм SSADA (Ялі Цзя та співавт.) підвищив відношення сигнал/шум у детекції потоку та дозволив без контрасту картувати капілярні сплетення сітківки та хоріокапілярис; огляди Річарда Спайде та подальші мета-аналітичні зведення показали цінність пошарового аналізу і разом з тим підкреслили вразливість методу до артефактів сегментації, проєкційних тіней та впливу помутнінь середовища, що важливо при моніторингу діабетичної ретинопатії, ВМД та оклюзії. флюоресцентна ангіографія: з моменту перших знімків Новотни та Елвіса (1959–1960) ФФА стала клінічним стандартом оцінки витоків, заповнення та «вікна» дефектів; доповнення індоціаніно-зеленою ангіографією, просунутою в клініку групами Слактора і Яннудзі, розширило візуалізацію хоріоїдального русла і уможливило верифікацію поліпної хоріоїдальної васкулопатії та прихованих неоваскулярних комплексів під ПЕМ [9, 10].

Критично важливий і функціональний 2022 (Робсон та співавтори) дає сумарну оцінку стрижнево-колбочкової функції та дозволяє відрізнити генералізовану дисфункцію при спадкових дистрофіях від локальної макулярної патології; mfERG по оновленню ISCEV 2021 (Хоффманн, Бах та ін.) картує 61/103 локальних відповідей і

корисний при токсичних ретинопатіях і ранніх змінах макули; PERG за стандартом 2024 (Томпсон і співавт.) вибірково тестує гангліозні клітини і макулярну функцію, допомагаючи диференціювати макулопатію та нейропатію. велика серія Едвіна Стоуна (n?1000 пацієнтів) показала діагностичну чутливість таргетних NGS-панелей >75% з приростом при поетапній стратегії; практичні рекомендації ААО фіксують показання до тестування і підкреслюють необхідність генетичного консультування, а сучасні роботи вказують на внесок CNV і необхідність розширених методів (WES/WGS) у негативних випадках. На терапевтичному полі антиоксидантна профілактика спирається на двоетапну базу AREDS/AREDS2 статистично краще гальмує перехід до пізньої ВМД та знижує ризик раку легень у курців; роль дієтичних патернів посилюється даними про медитеранський раціон та його асоціацію з більш повільною динамікою географічної атрофії в поданаліз AREDS2 [11-14].

Для неоваскулярних форм стандарт задали інгібітори VEGF: MARINA/ANCHOR з ранібізумабом продемонстрували не лише запобігання втратам, а й середній приріст гостроти зору; афліберцепт показав неінферіорність з можливістю переходу на режим q8w після трьох завантажувальних ін'єкцій, знизивши ін'єкційне навантаження; нові молекули розширюють арсенал - біспецифічний фарицимаб (антитіло до VEGF-A і Ang-2) по TENAYA/LUCERNE підтримує інтервал до 16 тижнів при порівнянній ефективності, тоді як бролуцизумаб продемонстрував високу «сушити» здатність ціною дискусій про безпеку. моніторингу ризику. У діабетичній ретинопатії анти-VEGF-підхід став альтернативою панфокальної коагуляції: у протоколі DRCR.net Protocol S ранібізумаб виявився не гіршим за ППК за зір на 2 і 5 роках при меншій втраті поля зору та меншому ризику ДМО, проте вимагав високої; клініцист повинен балансувати між довготривалою комплаєнтністю та профілем ускладнень проліферації. Генотерапія перейшла з концепції в практику: в ортодоксально-моноваріантній моделі biallelic RPE65 замісна AAV-терапія в дослідженнях Расселла, Магуайра та колег покращувала функціональний зір по ML; регуляторні огляди FDA підтвердили користь та окреслили план нагляду. Паралельно розвивається оптогенетика: в Nature Medicine (Сахель та співавт.) вперше у сліпого пацієнта з РП вдалося домогтися часткового відновлення зорової функції після експресії ChrimsonR у гангліозних клітинах та тренінгу з підсилювальними окулярами, що відкриває шлях для «ген-незалежних» стратегій.

Клітинні технології – трансплантація ПЕМ – пройшли рубіж безпеки: серія Шварца та співавт. показала середньострокову переносимість hESC-RPE у пацієнтів з атрофічною ВМД/Старгардом,

а інженерний моношар ПЕМ на париленовій мембрані додав принцип тканинної опори, що нагадує мембрану Бруха, і був імплантований субретинально з анатомічною інтеграцією; сучасні огляди систематизують уроки виживання ПЕМ на «старій» мембрані і вказують на важливість кондиціювання матриксу. Лазерні та хірургічні методи не втратили значущості [15].

Для діабетичного макулярного набряку та ПДР історично валідовані ETDRS-підходи: фокальна/сітчаста коагуляція різко зменшує ризик помірної втрати зору при «клінічно значущому» ДМО, а панретинальна коагуляція залишається наріжним каменем при високоризиковій ПДР і непередбачуваної компла; в епоху анти-VEGF роль лазера змістилася до ад'ювантної та «страхової». Для ВМД фотодинамічна терапія вертепорфіном історично сповільнювала втрату зору при переважно класичній ХНВ, але була витіснена анти-VEGF. Субпороговий мікропульс довів безпеку та корисність як «біомодулятор» ПЕМ при ДМО та ЦСГР, особливо в стратегіях, що знижують ін'єкційне навантаження [16].

Вітреоретинальна хірургія критична при ускладнених проліферативних станах (гемоптальм, ТРА), а також при субмакулярних крововиливах та відшарування, але її місце – в ар'єргарді після вичерпання медикаментозних та лазерних опцій. Зрештою, профілактика – це дисципліна контролю факторів ризику на системному рівні.

Куріння залишається одним з найбільш відтворюваних факторів, що підвищують ризик ВМД в 2-3 рази за даними мета-аналізів і когорт, з ефектом «дози» і частковим зниженням ризику після відмови; дієтологічна частина «піраміди» включає докази AREDS2 і зростаючий корпус даних про медитеранський раціон, асоційований з повільним розширенням географічної атрофії [18-20].

Для діабету докази рівня А демонструють, що інтенсивний контроль глікемії (DCCT/EDIC) та тиску (UKPDS 38) зменшує ризик прогресії ретинопатії та погіршення зору; додатково системні ліпідомодифікатори типу фенофібрату у FIELD та

ACCORD-Eye знижували потребу в лазерному лікуванні та гальмували прогресування при легкій/помірній ретинопатії, ймовірно, за рахунок плейотропних протизапальних ефектів. У сукупності ця «матриця діагностики та втручання» — ГКТ/ОКТА для морфо-судинних біомаркерів, ФФА/ІКГА для динаміки витоку та хоріоїдальних фенотипів, ЕРГ для глобальної та локальної функції, та NGS для генетичної верифікації — забезпечує стратифікацію ризику та персоналізацію клітинні підходи, лазер та хірургія комбінуються під конкретний біологічний профіль пацієнта та його системний контекст.

Дегенерація сітківки – це зрив нейроваскулярного гомеостазу, де вік-залежні накопичення ліпофусцину та біс-ретиноїдів, ліпідизація мембрани Бруха та дисфункція пігментного епітелію запускають оксидативний стрес, мітохондріальну недостатність, активацію комплементів та інф; гіпоперфузія хоріокапілярів та гіпоксія через HIF-VEGF посилюють проникність бар'єрів, неоваскуляризацію та фіброз, а реактивні клітини Мюллера та мікроглія підтримують хронічне запалення та загибель фоторецепторів. Перспективи спираються на мультиомні та просторові технології, одноклітинну транскриптоміку та інтеграцію ОКТ/ОКТА, ЕРГ та рідинних біомаркерів у платформи системної біології; націлені втручання включають комплемент-інгібітори, мітохондріальні стабілізатори, модулятори аутофагії, інгібітори ферроптозу та нейрозапалення, а також тривали анти-VEGF/Ang-2 схеми. Генотерапія (AAV, редагування основ/prime-editing), РНК-терапія та трансплантація моношарів ПЕМ та фоторецепторних пластів на біоінженерних заміниках Бруха поєднуються з пристроями пролонгованої доставки та II-стратифікацією ризиків. Профілактика через відмову від куріння, контроль глікемії та тиску, корекцію харчування залишається такою ж критичною, як і інновації.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005;85(3):845–81. doi:10.1152/physrev.00021.2004.
2. Alaimo A, Di Santo MC, Domínguez Rubio AP, Chaufan G, García Liñares G, Pérez OE. Toxicity of blue LED light and A2E is associated to mitochondrial dynamics deregulation in RPE cells. *Arch Toxicol.* 2019;94(2):553–72. doi:10.1007/s00204-019-02409-6.
3. Reichhart N, Strauss O. Ion channels and transporters of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res.* 2014;126:27–37. doi:10.1016/j.exer.2014.05.005.
4. Wimmers S, Coeppicus L, Rosenthal R. Expression profile of voltage-dependent Ca^{2+} channel subunits in the human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(5):685-92. doi:10.1007/s00417-008-0778-7.
5. Wimmers S, Strauss O. Basal calcium entry in retinal pigment epithelial cells is mediated by TRPC channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1874–84. doi:10.1167/iovs.07-0412.

6. Lopes VS, Ramalho JS, Owen DM, et al. The ternary Rab27a–Myrip–Myosin VIIa complex regulates melanosome motility in the retinal pigment epithelium. *Traffic*. 2007;8(5):486–99. doi: 10.1111/j.1600-0854.2007.00548.x.
7. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*. 2010;10(9):802–23. doi: 10.2174/156652410793937813.
8. Haines JL, Klein RJ, et al. A common coding variant (Y402H) in the complement factor H gene strongly increases risk for age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385–9. doi:10.1126/science.1109557.
9. Gangnon RE, Lee KE, Klein BEK, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. Effect of the Y402H Variant in the Complement Factor H Gene on the Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration: Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1169–76. doi:10.1001/archophthalmol.2012.693.
10. Beatty S, Boulton M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(2):115–34. PMID: 11033038
11. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A randomized, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for AMD and vision loss. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–36. doi:10.1001/archophth.119.10.1417.
12. (AREDS2 version): AREDS2 Research Group; Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report no. 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282–9. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.027.
13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–31. doi:10.1056/NEJMoa054481.
14. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al.; AREDS2 Research Group. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report no. 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282–9. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.027.
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; ANCHOR and MARINA Study Groups. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
16. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration (ANCHOR). *N Engl J Med*. 2006;355:1432–44.
17. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD011346. doi: 10.1002/14651858.CD011346.pub2.
18. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al.; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration: The TENAYA and LUCERNE trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729–40. doi:10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
19. Khanani AM, Heier JS, et al. Two-Year results of TENAYA and LUCERNE: Treat-and-Extend Faricimab in nAMD. *Ophthalmology*. 2024;131(8): 914–26.
20. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al.; HAWK and HARRIER Study Investigators. Brolucizumab versus aflibercept for neovascular age-related macular degeneration (HAWK and HARRIER). *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.

Марченко Д.Г., Похил А.В. Мікроструктура сітківки та патогенез її дегенерації.

РЕФЕРАТ. Стаття присвячена вивченню мікроструктури сітківки ока та механізмів її дегенерації. Детально розглядається багатошарова організація сітківки, що включає фоторецептори, гліальні клітини та судинні структури, що забезпечують зорове сприйняття. Особливу увагу приділено ролі пігментного епітелію, метаболічним та бар'єрним функцій. Описано патогенетичні механізми вікової макулярної дегенерації, спадкових дистрофій та діабетичної ретинопатії. Підкреслено ключову роль окислювального стресу, мітохондріальної дисфункції та запальних процесів. Розглядаються сучасні методи діагностики, включаючи оптичну когерентну томографію, а також перспективи терапії: анти-VEGF, генотерапія, клітинні технології та профілактика через контроль системних факторів ризику.

Ключові слова: сітківка, мікроструктура, пігментний епітелій, фоторецептори, макулярна дегенерація, діабетична ретинопатія, мітохондріальна дисфункція, запалення, анти-VEGF, генотерапія.