

К.К. Паникян, Ф.Н. Макаров и Е.И. Чумасов

AREA CENTRALIS СЕТЧАТКИ ГЛАЗА МЛЕКОПИТАЮЩИХ: МОРФОЛОГИЯ И ГИСТОГЕНЕЗ

Кафедра гистологии (зав. — проф. В.И. Соколов) Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины; лаборатория нейроморфологии (зав. — д-р мед. наук Ф.Н. Макаров) Института физиологии им. И.П. Павлова РАН; отдел общей и частной морфологии (руков. — академик РАМН В.А. Нагорнев) Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Данный обзор освещает классические и современные литературные данные, касающиеся строения и гистогенеза сетчатки глаза млекопитающих и, в частности, ее специализированного участка — area centralis. В обзоре изложены современные представления о citoархитектонике area centralis, особенностях ее кровоснабжения, а также подробно рассмотрен процесс ее гистогенеза от стадий раннего эмбрионального до постнатального развития.

Ключевые слова: *area centralis, fovea, сетчатка глаза, гистогенез.*

Со времен начала развития гистологии и гистологической техники сетчатка глаза (СГ) животных представляла большой интерес для многих отечественных и иностранных морфологов и физиологов. С появлением световой микроскопии исследователи начали активно изучать строение различных органов и тканей человека и животных, в том числе СГ. Однако поначалу накопленные данные были противоречивы и разрозненны. В период с середины XIX до начала XX в. появились первые обширные морфологические работы, которые легли в основу современных представлений о строении СГ. К таким работам, несомненно, можно отнести труды А.С. Догеля [4], I. Henle [54], S. Ramon-y-Cajal [88], H. Müller [76] и И.Ф. Огнева [12]. Несколько позднее появились также работы S. Polyak [79] и А.А. Заварзина [6].

Таким образом, к середине XX в. сложились основные представления о строении СГ человека и животных. Эти представления были сформулированы в работах Я.А. Винникова [3], Ю.Т. Техвера [18], Е.Г. Школьник-Яррос и А.В. Калининой [22].

Однако, по мнению большинства морфологов, физиологов и патологоанатомов, СГ является настолько сложной в морфофункциональном отношении структурой, что исследования отдельных аспектов ее строения продолжают и в настоящее время [23–25, 48, 75, 78].

Установлено [3, 4, 18, 22, 44, 79, 88], что СГ млекопитающих животных и человека состоит из 10 слоев: 1 — слой пигментного эпителия (пигментный слой), 2 — слой палочек и колбочек (фоторецепторный слой), 3 — наружный пограничный слой, 4 — наружный ядерный слой, 5 — наружный сетчатый слой, 6 — внутренний ядерный слой, 7 — внутренний сетчатый слой, 8 — ганглионарный слой, 9 — слой нервных волокон, 10 — внутренний пограничный слой.

Мы не будем останавливаться на строении дефинитивной СГ, поскольку материалы данного обзора посвящены вопросам особенностей строения и гистогенеза area centralis — специализированного ее участка.

Area centralis СГ

У всех видов животных, за редким исключением, в СГ имеется высокоспециализированная область, обладающая

наивысшей остротой зрения. Эта область совпадает с оптической осью глаза и расположена в постоянном для каждого вида животных месте, которое зависит от взаимного расположения глаз. Наличие и некоторые морфологические особенности данной зоны описаны еще в первых монументальных трудах по строению СГ [3, 5, 54, 76, 79, 88].

Морфологически данный участок существенно отличается от периферических областей СГ. Особенности его строения обусловлены необходимостью восприятия зрительных стимулов с высокой разрешающей способностью [1, 14, 20]. У некоторых видов животных (птицы, приматы) и человека спецификация данной области является наивысшей, и здесь СГ формирует особое образование — центральную ямку — ЦЯ (fovea centralis), которая анатомически представляет собой — углубление с выпуклыми загибающимися внутрь стенками. У других видов животных (многие млекопитающие, в том числе кошка) данная область получила название центрального поля — ЦП (area centralis), которое, в отличие от ЦЯ, характеризуется утолщенными слоями СГ.

Наличие и морфологические особенности ЦП и ЦЯ зависят от образа жизни, который ведет животное. Так, у птиц, схватывающих пищу на лету, и у быстрой ящерицы, поедающей насекомых, в СГ обнаруживаются две ЦЯ, расположенные под углом 45° по отношению друг к другу [22, 68]. У животных, ведущих роющий образ жизни в СГ, не имеется ни ЦЯ, ни ЦП [15, 22]. В СГ ночной обезьяны ЦЯ рудиментарна [112]. Также имеются данные о наличии рудиментарной ЦЯ у собак [22].

Одной из основных отличительных особенностей ЦП и ЦЯ является повышенная плотность расположения нейро-сенсорных (фоторецепторных) клеток. Известно, что палочковые и колбочковые клетки образуют 3 слоя СГ — слой палочек и колбочек, наружный пограничный слой и наружный ядерный слой. Зрительный пигмент фоторецепторов поглощает кванты света (фотоны), что приводит к образованию рецепторного потенциала, под действием которого происходит выделение медиатора, вызывающего появление постсинаптического потенциала в клетках второго порядка — биполярных нейронах [3, 20, 22].

У приматов и человека в ЦЯ расположены только колбочковые клетки, причем плотность их расположения в несколько раз выше, чем в периферической части СГ [22, 74, 82, 88]. У человека плотность расположения колбочковых клеток в зоне ЦЯ составляет в среднем 199 тыс./мм² [38]. У других млекопитающих в ЦП также наблюдается повышенная плотность расположения фоторецепторных клеток, однако, наряду с колбочковыми, встречаются и единичные палочковые клетки [18, 90, 105].

Наружный сетчатый слой представлен многочисленными синаптическими контактами, образованными отростками фоторецепторных клеток и клеток внутреннего ядерного слоя (горизонтальные и биполярные нейроны). В ЦЯ наблюдается утолщение наружного сетчатого слоя за счет увеличения количества синапсов. У кошки один горизонтальный нейрон контактирует здесь с 6–9 колбочковыми клетками, тогда как на периферии — с 30–40 [22].

Во внутреннем ядерном слое СГ можно выделить 4 подслоя: подслой тел горизонтальных клеток, подслой тел биполярных нейронов, подслой тел биполярных нейронов и ядер радиальных (мюллеровых) глиоцитов и подслой тел амакриновых нейронов [22]. Горизонтальные нейроны являются мультифункциональными и образуют наружный подслой внутреннего ядерного слоя. Их тела имеют горизонтальную ориентацию, а длинные аксоны могут состоять в синаптической связи как с колбочковыми, так и с палочковыми клетками [22, 35, 59].

Тела биполярных нейронов имеют веретеновидную или овальную форму, цитоплазма окружает ядро в виде узкого ободка [3]. Их дендриты проникают в наружный сетчатый слой и вступают в синаптические контакты с фоторецепторными клетками, а аксоны направляются во внутренний сетчатый слой, где контактируют или с амакриновыми, или, непосредственно, с ганглионарными нейронами [18].

Амакриновые нейроны расположены во внутренней части внутреннего ядерного слоя. Они имеют грушевидное тело и горизонтально ориентированные дендриты, которые вступают в контакт с дендритами ганглионарных нейронов во внутреннем сетчатом слое [18, 46, 60].

Плотность расположения биполярных и амакриновых нейронов в центральных областях сетчатки повышается, за счет чего утолщается и сам внутренний ядерный слой. Внутренний сетчатый слой образован многочисленными сплетениями отростков ганглионарных, амакриновых и биполярных нейронов. S. Ramon-y-Cajal выделил во внутреннем сетчатом слое 5 подслоев, пронумеровав их от внутреннего ядерного к ганглионарному слою [88]. В зоне ЦП он утолщен и имеет значительно более густую сеть нервных волокон, чем в периферических областях сетчатки.

S. Ramon-y-Cajal [88] предложил классификацию мультиполярных нейронов ганглионарного слоя, основанную на трехмерном характере ветвления их дендритов в подслоях внутреннего сетчатого слоя, которая считается классической и в настоящее время. В соответствии с ней нейроны ганглионарного слоя подразделяются на одно-, многослойные и диффузные. B. Boycott и H. Wässle [29] выделили 3 основные группы ганглионарных нейронов (α , β и γ), каждая из которых имеет четкую функциональную и электрофизиологическую характеристику. В работе Е.Г. Школьник-Яррос и А.В. Калининой [22] дана подробная классификация ганглионарных нейронов СГ различных видов животных по нескольким признакам (по размеру тела, по характеру ветвления дендритов), а также прослежена корреляция между морфологическими и электрофизиологическими типами ган-

глионарных нейронов. Данные, полученные этими авторами, полностью согласуются с данными других исследователей [49, 55, 63].

В ганглионарном слое периферических отделов СГ преобладают нейроны средних и крупных размеров, которые расположены на некотором расстоянии друг от друга. На поперечных срезах хорошо видно, что они располагаются в один ряд [18, 22]. В центральных областях сетчатки ганглионарный слой представлен в основном мелкими нейронами, расположенными в 1–3 ряда [3, 22, 90, 105]. Однако, наряду с мелкими клетками β -типа, в ЦП встречаются и единичные крупные нейроны [22, 29].

В работе M. Rowe и B. Dreher [98] отмечено, что в центральных областях сетчатки кошки у всех β -клеток имеется один первичный дендрит, который идет перпендикулярно к внутреннему сетчатому слою и дает начало дендритному дереву, ветвящемуся непосредственно под телами лежащих нейронов. В периферических и периферических областях в зависимости от кривизны СГ первичные дендриты направляются косо (под углом) к внутреннему сетчатому слою так же как и их дендритное дерево.

В работе A. Weber и соавт. [113] указано, что чем больше плотность расположения клеток ганглионарных нейронов СГ, тем меньше диаметр их дендритного поля. Наивысшую плотность их расположения с наименьшими диаметрами дендритных полей эти авторы обнаружили именно в ЦП у кошки.

Васкуляризация СГ осуществляется по-разному у разных видов животных. У некоторых разновидностей позвоночных СГ полностью или частично лишена сосудов (рыбы, амфибии, рептилии, птицы). У млекопитающих и, в частности, у приматов она богато снабжена кровеносными сосудами. Наиболее густые сосудистые сети обнаруживаются в СГ хищников [21]. В СГ кошки имеются 3 слоя кровеносных сосудов — крупные входят в состав слоя нервных волокон, а капилляры проходят в подслоях тел биполярных и горизонтальных нейронов.

В ЦП крупные кровеносные сосуды в ганглионарном слое отсутствуют. Отмечено, что артериолы и вены окаймляют данную зону и переходят в капилляры, которые образуют густую сеть, пронизывающую внутренний ядерный слой [18, 90, 97, 105].

Исходя из перечисленных особенностей цитоархитектоники и васкуляризации зоны ЦП, можно сделать вывод, что в нем, по сравнению с периферическими отделами СГ, существенно повышена метаболическая активность. Это выражается не только в особенностях васкуляризации данной зоны, но и в особенностях распределения здесь глиальных элементов.

Специфические для СГ радиальные глиоциты (клетки Мюллера, мюллеровы волокна) впервые были открыты H. Müller [76]. Ядро с окружающей его цитоплазмой у этих клеток расположено в толще внутреннего ядерного слоя, а наружные отростки плотно облегают поверхность внутренних сегментов фоторецепторов и образуют множество пальцевидных утолщений. Здесь же их расширенные части формируют наружный пограничный слой. Внутренние отростки этих клеток более мощные. Они пронизывают внутренний сетчатый слой, ганглионарный слой и слой нервных волокон, образуя в последнем утолщения в виде пирамид (так называемые «подшвы») и формируя внутренний пограничный слой [18, 22]. Ножики, сформированные радиальными глиоцитами, плотно прилегают к телам ганглионарных нейронов [11, 107]. Топографические характеристики распределения радиальных глиоцитов в СГ изучены недостаточно. Е.Г. Школьник-Яррос

и А.В. Калинина [22] отмечали, что в СГ лягушек и жаб радиальные глиоциты более многочисленны в периферических ее областях. В работах, выполненных на СГ млекопитающих, получены противоположные данные: наивысшая плотность расположения радиальных глиоцитов отмечена в перифовеальной зоне у приматов и в ЦП у других видов животных [41, 42, 94].

Астроциты в СГ также распределены неравномерно. Большинство исследователей сходятся на том, что наивысшая плотность расположения астроцитов наблюдается в районе диска зрительного нерва [22, 42, 43, 56, 88]. О плотности расположения астроцитов в перифовеальной зоне и в ЦП в литературе имеются противоречивые сведения. В более ранних работах говорится, что плотность расположения астроцитов, как и радиальных глиоцитов, в указанных областях СГ повышена [22, 88], в более поздних — напротив, указывается, что в перифовеальной области астроцитов значительно меньше [42, 43]. Плотность расположения олигодендроцитов, контактирующих, преимущественно, с крупными нейронами, на периферии в несколько раз выше, чем в перифовеальной зоне и зоне ЦП [22].

ЦЯ у птиц, приматов и человека имеет особое строение, отличающееся от строения периферических отделов СГ и ЦП у других классов животных. Как говорилось выше, ЦЯ анатомически представляет собой углубление с выпуклыми, загибающимися внутрь, стенками. Сходство с ЦП заключается лишь в высокой плотности расположения колбочковых фоторецепторных клеток. Наружные ядерный и сетчатый, внутренние ядерный и сетчатый слои, ганглионарный слой и слой нервных волокон в ЦЯ отсутствуют — структурные элементы данных слоев отнесены в стороны и формируют стенки ЦЯ [74, 82, 88]. Цитоархитектоника перифовеальной области сходна с таковой в ЦП — здесь наблюдается повышенная плотность расположения нейронов внутреннего ядерного слоя, а ганглионарный слой представлен в основном мелкими, плотно прилегающими друг к другу нейронами [37]. Кровеносные сосуды в ЦЯ отсутствуют, а в перифовеальной области имеются только петлевидные капилляры [74, 80, 82].

Кроме описанных выше различий в строении центральной и периферической областей СГ, у многих видов животных имеются особенности в строении дорсальной и вентральной, а также назальной и темпоральной частях СГ, что обусловлено образом жизни животного и наиболее отчетливо выражены у тех видов, поля зрения которых преимущественно приходятся на определенные участки СГ (рыбы, рептилии). В этих участках повышена плотность расположения фоторецепторных клеток, амакриновых, биполярных и ганглионарных нейронов. Среди фоторецепторных клеток преобладают колбочковые [69, 118].

Пrenатальное развитие СГ

Общезвестно [3–5, 8, 9, 13, 17, 88], что СГ имеет нейральное происхождение. Материал зачатка глаза располагается в переднем отделе нервной пластинки и на стадии нейрулы он неотличим от остальных ее частей. На ранних стадиях развития нервная трубка представлена радиально ориентированными нейроэпителиальными клетками, имеющими цилиндрическую или грушевидную форму. Нейроэпителиальные клетки, или медуллобласты, являются прародителями всех нервных, глиальных и эпидимальных клеток нервной системы [2, 8]. Морфологическое обособление зачатков глаза в пределах открытой нервной пластинки начинается на стадии

4 сомитов. На стадии 5 сомитов начинается вентральная миграция клеток нервной гребня, которая достигает максимума на стадии 6–7 сомитов [17, 27]. На этой же стадии зачатки глаза начинают выпячиваться в виде глазных пузырей и окружаются клетками головной мезенхимы. Глазные пузыри увеличиваются в размерах и достигают своим дистальным концом эктодермы, при контакте с которой происходит обособление зачатка будущего хрусталика. Дистально-вентральная стенка глазных пузырей инвагинирует, вследствие чего они постепенно превращаются в глазные чаши, имеющие наружный и внутренний листки. Из наружного листка будет дифференцироваться пигментный эпителий, а из внутреннего — зрительная часть СГ. Затем глазные чаши углубляются, и в открытые зародышевые глазные щели вырастают кровеносные сосуды, после чего происходит слияние краев зародышевой щели, и образуется полость стекловидного тела.

Вскоре после этого начинается дифференцировка СГ. Как нейральная ее часть, так и пигментный эпителий в эмбриогенезе развиваются из однородных клеток зачатка глаза, которые затем образуют скопление в нейральной части, а в зоне пигментного эпителия располагаются в один слой. Путем культивирования эмбриональных клеток зачатка глаза установлено, что в одних случаях из них формируется нейральная часть сетчатки, а в других — пигментный эпителий [9, 16].

Впервые подробное описание процессов эмбриональной дифференцировки СГ было дано Я.А. Винниковым [3]. Впоследствии полученные им экспериментальные данные были подтверждены другими исследователями [10, 17, 31, 70]. В процессе дифференцировки СГ происходит разделение однородного внутреннего листка глазного бокала на слои. Изначально во внутреннем листке глазного бокала можно выделить две зоны — внутреннюю безъядерную и наружную ядерную. Наружная ядерная зона представляет собой камбиальный слой, т.е. нейроэпителий, в клетках которого наблюдается высокая митотическая активность. Для них характерно крупное ядро с хорошо выраженными хромосомами и небольшой ободок светлой цитоплазмы. Митотическое веретено располагается параллельно поверхности СГ, а делящиеся нейроэпителиальные клетки своей базальной стороной прилегают к будущему наружному пограничному слою. В результате углощения внутреннего листка глазного бокала и отставания его плоскостного роста, а также под влиянием активного передвижения самих клеток, отдельные нейроэпителиальные элементы смещаются внутрь — в пограничную безъядерную зону. Здесь они утрачивают свои эмбриональные связи и располагаются в один ряд, образуя презумптивный ганглионарный слой. Переместившиеся сюда клетки навсегда утрачивают способность к митотическому делению и дальнейшее пополнение ганглионарного слоя происходит только за счет миграции новых нейроэпителиальных элементов из камбия.

После прекращения митотической активности начинается долгий процесс созревания нервных клеток, который подробно описан в монографии А.Г. Кнорре [8].

По данным Я.А. Винникова [3] и других авторов [10, 17, 31, 70], дальнейшая дифференцировка СГ происходит в следующей последовательности. Выселение нейронов из камбия и формирование ганглионарного слоя начинается в области дна глазного бокала или в так называемой желудочковой зоне. В дальнейшем, при созревании СГ, именно здесь будет расположено ЦП. Данный процесс не охватывает весь внутренний листок глазного бокала сразу, а распространяется постепенно, от центра дна глазной чаши к ее краям. В процессе дифференцировки нейробласты презумптивного

ганглионарного слоя приобретают аксоны, которые ориентируются лучеобразно и направляются по внутренней поверхности СГ к месту выхода зрительного нерва. Накладываясь друг на друга, они образуют тонкие безмиелиновые пучки слоя нервных волокон.

Вслед за началом дифференцировки ганглионарных клеток начинают дифференцироваться и радиальные глиоциты. Их отростки, достигая внутренней поверхности СГ, приобретают вид «подопшв» или «ножек», а затем соединяются и образуют внутренний пограничный слой.

После формирования презумптивного ганглионарного слоя из камбия аналогичным образом выселяются клетки будущего внутреннего ядерного слоя. Этот слой долгое время остается неразграниченным от подлежащего камбия. Выселившиеся клетки внутреннего ядерного слоя также утрачивают способность к делению и увеличиваются в размерах. У них образуются аксоны, которые затем, вступая в синаптические контакты с дендритами ганглионарных клеток, формируют внутренний сетчатый слой. На этой стадии окончательно прекращается миграция клеток в ганглионарный слой.

После формирования внутреннего ядерного слоя митотическое деление клеток камбия начинает затухать. Последним из оставшихся здесь клеток дифференцируется наружный ядерный слой. Отростки фоторецепторных клеток, прободая наружный пограничный слой, выходят в первичную полость глаза и вступают в контакт с клетками пигментного эпителия. Постепенно, за счет интенсивного роста отростков и синаптогенеза, формируется наружный сетчатый слой, который отделяет наружный ядерный слой от внутреннего ядерного [3, 10, 17, 31, 70].

Такова, в целом, общая схема дифференцировки слоев СГ. Ниже остановимся более подробно на процессах формирования и дифференцировки отдельных ее элементов.

Нейрогенез и развитие отростков нервных клеток. Как было сказано выше, самыми первыми в СГ появляются клетки презумптивного ганглионарного слоя будущих ЦП или ЦЯ. Область ЦП или ЦЯ развивается быстрее, чем периферические участки СГ и именно с нее начинаются процессы миграции, а затем — прекращения митотического деления и дифференцировки нейробластов всех клеточных слоев [57, 77, 92].

C. Walsh и E. Polley [111] установили, что развитие клеток ганглионарного слоя СГ происходит волнообразно. Самые старшие поколения клеток встречаются в ЦП, затем клетки появляются дорсальнее и назальнее ЦП, и только затем — в вентральной и темпоральной областях. Также имеет значение и размер тела нейронов: самыми ранними появляются клетки средних размеров (будущие нейроны β -типа), а клетки с большим диаметром тела — значительно позже.

Многие авторы указывают на неравномерный рост СГ: процентное отношение площади ЦП к площади периферической части СГ стремительно уменьшается в течение пренатального развития. Это свидетельствует о том, что площадь периферической части СГ увеличивается быстрее, чем центральной [64, 83, 92].

Имеются также данные о том, что относительное расстояние между диском зрительного нерва и ЦП уменьшается в течение пренатального развития, что подтверждает факт неоднородного роста СГ [73].

Как показали автораддиографические и иммуноцитохимические исследования, митотическая активность нейральных клеток наблюдается исключительно в пределах

камбиального слоя [31, 96]. Вскоре после миграции выпешшие из маргинального слоя нейробласты презумптивного ганглионарного слоя утрачивают способность к делению. Первые нейробласты, закончившие пролиферацию, встречаются в ганглионарном слое на небольшом участке СГ, соответствующем будущей ЦП или ЦЯ. Это происходит на 15-е сутки у кролика [100], на 33-и сутки у макака [61, 77] и на 14-й неделе пренатального развития у человека [84]. Так же, как и другие процессы развития нервных клеток в СГ, процесс прекращения митотического деления клеток в презумптивном ганглионарном слое распространяется от центра к периферии.

На фоне продолжения миграции нейробластов в ганглионарный слой, начинается формирование внутреннего ядерного слоя. Клетки будущего внутреннего ядерного слоя, так же как и клетки ганглионарного слоя, выселяются из камбия и мигрируют. Однако, если нейробласты ганглионарного слоя начинают процесс дифференцировки сразу же после прекращения митотической активности, то постмитотические нейробласты внутреннего ядерного слоя долгое время остаются недифференцированными. Например, горизонтальные нейроны А-типа СГ кошки остаются малодифференцированными спустя 10–14 сут после прекращения пролиферации [119].

Процесс дифференцировки нейральных элементов от пронеуробластов до зрелых нейронов начинается одновременно с началом их миграции из камбиального слоя, а заканчивается через несколько недель или месяцев после рождения. По классификации А.Г. Кнорре [8] клетки камбиального слоя СГ являются пронеуробластами. В процессе миграции, утрачивая способность к делению и приобретая нейрит, они превращаются в нейробласты. С этого момента начинается долгий процесс их дифференцировки, роста и созревания. У нейробластов отсутствуют дендриты, синаптические связи и субстанция Ниссля; нейрофибрилярный аппарат развит слабо. При дифференцировке нейробластов в молодые нейроны развивается нейрит, появляются дендриты, происходит рост ядра и клеточного тела, развитие субстанции Ниссля и нейрофибрилярного аппарата, приобретение синаптических связей и появление специфической функции проведения импульсов.

Одновременно с ростом и дифференцировкой нейробластов происходит и рост их аксонов. На начальном этапе формирования слоя нервных волокон и зрительного нерва аксоны ганглионарных нейронов выстраиваются в виде тоненьких безмиелиновых радиальных пучков и направляются по внутренней поверхности СГ к месту выхода зрительного нерва. У кошки после 38-х суток пренатального развития, когда завершается процесс врастания аксонов ганглионарных нейронов в диск зрительного нерва и формируется зрительный нерв, большинство из них все еще имеют незрелый вид и оканчиваются конусами роста. Полное формирование аксонов, составляющих зрительный нерв, заканчивается только между 55-ми сутками пренатального развития и рождением [102, 104].

Когда процесс дифференцировки нейробласта закончен и дальнейший метаболизм клетки направлен только на рост, клетка превращается в молодой нейрон. Процесс созревания молодых нейронов также включает в себя несколько этапов. Изменяется структура и химический состав цитоплазмы и ядра, ядерно-цитоплазматическое отношение, происходит дальнейший рост дендритов и образование новых синаптических связей [8]. Этот процесс, как было сказано выше, продолжается и в постнатальный период развития особи.

Из-за неравномерного и волнообразного развития

СГ дифференцировка нейробластов и созревание нейронов также происходит неравномерно. Клетки центральных областей, как возникающие первыми в процессе онтогенеза, созревают раньше, чем периферических. По данным некоторых авторов, незрелые нейроны в периферической части СГ можно встретить и через несколько недель после рождения [26, 87, 91].

По данным J. Maslim и соавт. [71], дифференцировка клеток ганглионарного слоя СГ кошки продолжается до 36-х суток пренатального развития и включает в себя несколько стадий. На первой стадии эмбриональная клетка (пронейробласт) прекращает делиться и мигрирует в ганглионарный слой, где дифференцируется в нейробласт. Здесь нейробласт приобретает аксон, который врастает в слой нервных волокон. После окончания миграции начинается активное образование дендритов, рост которых продолжается и в постнатальный период развития. К концу второй стадии начинают быть различимы главные морфологические классы клеток. Третья стадия характеризуется значительным увеличением морфометрических параметров клеток: увеличением размера тела, размахом ветвления дендритов, толщины аксона и дендритов. Приведенные данные полностью согласуются с данными А.Г. Кнорре [8].

Электрофизиологическими исследованиями установлено, что на 30-е сутки пренатального развития котят только треть клеток ганглионарного слоя могут отвечать потенциалом действия на раздражение, и ни одна из этих клеток не способна на многократные ответы. Период врастания аксонов в зрительный нерв длится с 30-х по 38-е сутки пренатального развития, после чего существенно изменяется потенциал действия, производимый ганглионарными нейронами в ответ на раздражение. На 55-е сутки пренатального развития уже все нейроны ганглионарного слоя могут отвечать потенциалом действия в ответ на раздражение и многие из них — многократно [65, 103].

После 45–46-х суток пренатального развития в СГ котят можно различить 3 основных морфологических типа клеток — α , β и γ [87]. У человека эти же морфологические типы клеток можно различить на 19–20-й неделе пренатального развития [110].

Постепенно, в процессе формирования слоев и роста СГ, устанавливается и центр-периферийный градиент плотности расположения клеток на единице площади. У кошки между 25-ми и 37-ми сутками пренатального развития плотность расположения клеток в центральной области примерно в 2–3 раза выше, чем в периферических областях. На данном этапе это связано с отставанием миграции и дифференцировки клеток на периферии. Постепенно, за счет миграции, плотность расположения нейробластов на периферии увеличивается, и к 40-м суткам пренатального развития она сравнивается с таковой в центре. Затем она снова начинает уменьшаться в центропериферийном направлении, что связано с неравномерным ростом СГ и гибелью части клеток [64, 93]. Хотя увеличение центропериферийного градиента плотности расположения клеток продолжается и после рождения, к 47-м суткам пренатального развития котят этот градиент становится очевидным [114]. По данным B. Lia и соавт. [64], к моменту рождения у котят градиент плотности расположения клеток ганглионарного слоя составляет примерно 20:1 в центропериферийном направлении.

R. Wong и A. Hughes установили, что на 36-е сутки пренатального развития у котят в ганглионарном слое СГ имеются две популяции нейронов. Одна популяция морфологически более зрелая и содержит клетки средних размеров, с

хорошо выраженной субстанцией Ниссля и ядерно-цитоплазмическим отношением, характерным для данного типа клеток (авторы называли эти клетки «классическими нейронами»). Вторая популяция представлена более мелкими клетками — малодифференцированными нейробластами, которые являются предшественниками будущих малых нейронов. Перед рождением около 50% клеток первой популяции исчезают, а количество малых нейронов удваивается. При этом авторы отмечают, что хотя очевидный обильный центропериферийный градиент плотности расположения нейронов ганглионарного слоя устанавливается на 47-е сутки пренатального развития, этот градиент для малых нейронов становится очевидным только при рождении котят [114].

В СГ человека установление центропериферийного градиента происходит к 20-й неделе пренатального развития [81, 83]. В это же время начинает вырисовываться цитоархитектоника перифовальной области, характерная для взрослых особей [36]. Так же, как и у других млекопитающих, у человека ближе к рождению (с 32-й по 40-ю неделю пренатального развития) наблюдается снижение плотности расположения клеток за счет их гибели и роста СГ [83, 108].

По данным многих авторов, гибель нейральных элементов в СГ млекопитающих в течение пренатального развития происходит либо путем апоптоза, либо по некротическому типу [47, 83, 84, 99, 108]. S. Robinson установлено, что в развивающейся СГ у кошки, во внутреннем и наружном ядерных слоях, имеются две волны гибели нейронов. Каждая из этих волн связана с неустановлением синаптических контактов в сетчатых слоях [93]. Наряду с гибелью нейронов, наблюдается и гибель аксонов в составе зрительного нерва, данные об этом коррелируют с данными гибели нейронов [84, 85, 95].

Ангиогенез и астроцитарная глия. До 26-х суток пренатального развития кошки питание развивающейся СГ осуществляется только за счет сосудистой оболочки [7, 33]. Ангиогенез в слое нервных волокон СГ начинается во второй половине пренатального развития, с появления капиллярных петель, которые врастают из сосудистой оболочки глаза в область диска зрительного нерва. Е.В. Капустина описывала их как «артериовенозные петли» [7]. Эти длинные петли растут в радиальном направлении, а их боковые и верхушечные веточки образуют капиллярную сеть. Затем формируется единое узкопетлистое капиллярное сплетение [7, 33]. Иммуноцитохимические исследования показали, что образование сосудов в слое нервных волокон СГ осуществляется за счет клеток-предшественников (ангиобластов), имеющих мезенхимное происхождение. Эти клетки вторгаются в слой нервных волокон и распространяются по нему до того, как начнется ангиогенез [34]. В более поздние сроки пренатального развития первичная узкопетлистая капиллярная сеть в слое нервных волокон замещается системой кровеносных сосудов, характерной для головного мозга млекопитающих [7]. Капиллярная сеть, образуемая магистральными сосудами, развивается, в первую очередь, в тех местах СГ, где происходят усиленная пролиферация и рост клеточных элементов, т.е. в центральной области СГ. Непосредственно перед рождением начинают формироваться ответвления от магистральных сосудов. Развитие сосудистой сети на этом не заканчивается, а продолжается и в постнатальный период [33].

Вслед за началом формирования сосудов в слое нервных волокон СГ начинает образовываться астроцитарная глия. По данным T. Ling и J. Stone [67], впервые скопление пролиферирующих астроцитов можно обнаружить в области диска зрительного нерва на 53-и сутки пренатального разви-

тия кошки. У крысы этот процесс начинается на 18-е сутки пренатального развития, т.е. также незадолго до рождения [66]. Затем астроциты начинают мигрировать в радиальном направлении со скоростью примерно 170–240 мкм/сут, захватывая все большие и большие области СГ. Завершение формирования астроцитарной глии, так же, как и сосудистой сети, происходит в постнатальный период развития. Авторы также указывают на то, что ни в один из исследованных ими периодов развития астроциты не были обнаружены в области ЦП [66, 67]. Тесная связь астроцитов с сосудами обусловлена цитокинами, выделяемыми эндотелиоцитами капилляров, которые индуцируют пролиферацию, рост и дифференцировку астроцитов. Будучи очень чувствительными к гипоксии, растущие астроциты, в свою очередь, выделяют факторы роста, способствующие развитию капиллярного русла [80, 106].

Некоторые структурные аспекты формирования ЦЯ. В процессе эмбриогенеза приматов участок СГ, содержащий ЦЯ, претерпевает ряд существенных изменений. В первой половине пренатального развития, когда слои СГ только начинают формироваться из внутреннего листка глазного бокала, развитие участка СГ, содержащего будущую ЦЯ ничем не отличается от развития ЦП у других млекопитающих (см. выше). Так же, как и ЦП, этот участок идентифицируется в эти сроки по наибольшей плотности расположения ганглионарных клеток, развивающихся из нейроэпителии, и по наилучшему развитию слоев СГ [53, 58]. У мармозеток, на 100-е сутки пренатального развития, участок будущей ЦЯ — единственный, в котором отчетливо идентифицируются 5 слоев СГ. В более поздние сроки, с началом формирования фовеальной углубления (или так называемой фовеальной депрессии), развитие данного участка СГ начинает существенно отличаться от развития ЦП у других млекопитающих. Первые признаки появления фовеальной депрессии обнаруживаются на 112-е сутки пренатального развития у макаков [58] и на 135-е сутки пренатального развития у мармозеток [52]. До начала формирования фовеальной депрессии дендритное дерево ганглионарных нейронов разветвляется непосредственно под их телами или незначительно (на несколько микрон) отгеснено в сторону. Затем нейроны начинают радиально мигрировать в стороны от формирующейся ЦЯ, а дендриты удлиняться, за счет чего значительно увеличивается смещение дендритного дерева и занимаемая им площадь.

Развитие сосудистой сети в СГ приматов сходно с таковым у других млекопитающих. Еще до начала формирования фовеальной депрессии место будущей ЦЯ можно идентифицировать по отсутствию в ней кровеносных сосудов и астроцитов. Фовеальная аваскулярная зона окружена кольцом петлевидных капилляров [52, 80, 86].

При рождении у приматов и человека в ЦЯ еще имеется истонченный ганглионарный слой, внутренний сетчатый и внутренний ядерный слои. Созревание ЦЯ происходит в течение нескольких месяцев после рождения особи, а у человека продолжается до полутора лет [45, 70, 81].

Суммируя изложенные литературные данные, можно сделать следующие выводы. В течение пренатального развития млекопитающих происходит формирование всех слоев центральных областей СГ и дифференцировка ее основных клеточных элементов. Однако, несмотря на это, все млекопитающие рождаются с незрелой СГ. В течение первых недель или месяцев (в зависимости от вида животного) после рождения особи происходит множество процессов, связанных с дальнейшим развитием и созреванием СГ. Сюда вхо-

дят: окончательное формирование слоев СГ на периферии, ее рост, развитие сосудистого русла и астроцитарной глии, созревание нейронов и установление ими новых синаптических контактов, созревание ЦЯ у приматов.

Позднее пренатальное и постнатальное развитие СГ

Созревание нейронов и глимальных элементов. Дифференцировка и созревание нейронов всех слоев СГ в постнатальный период так же, как и в пренатальный, идет от центра к периферии. Митотическая активность клеток наружного ядерного слоя в пределах ЦП у кошки заканчивается на 50-е сутки пренатального развития. В периферических же отделах фигуры митоза встречаются до 10-х суток постнатального периода развития [90]. У мышей увеличение количества фоторецепторных клеток наблюдается до 14-х суток постнатального развития [101].

Топографическое распределение клеток ганглионарного слоя СГ у млекопитающих, характерное для взрослых особей, устанавливается только после рождения. Основным механизмом постнатального перераспределения клеточных элементов данного слоя является рост СГ [114].

Иммунореактивность, свойственная зрелым амакриновым нейронам внутреннего ядерного слоя СГ у кошки, наблюдается на 50-е сутки пренатального развития в центральных областях СГ и на 7-е сутки постнатального развития — в периферических [57]. В СГ у кролика зрелая иммунореактивность амакриновых нейронов наблюдается на 10-е сутки постнатального развития [30]. Биполярные нейроны также созревают после рождения особи и у хорьков достигают дефинитивной иммунореактивности на 15-е сутки постнатального развития [72]. В литературе также можно встретить схожие данные, касающиеся радиальных глиоцитов. Их дефинитивная иммунореактивность в СГ крысы появляется только на 14-е сутки постнатального развития особи [105].

Иммуноцитохимически также установлено, что добавление новых нейронов в ганглионарный слой на периферии СГ наблюдается до 3-й недели постнатального развития кошки [57], что может свидетельствовать о наличии миграции клеток в пределах данного слоя. Дифференцировка нейронов ганглионарного слоя интенсивно протекает в первые дни после рождения и, по данным некоторых авторов, заканчивается к моменту открытия глаз, что соответствует 12-м суткам постнатального развития у мышей и сусликов [19, 118]. Однако это, вероятно, касается только основной массы клеток. Если принять во внимание данные топографических, электрофизиологических и иммуноцитохимических исследований, можно сделать предположение, что отдельные нейроны ганглионарного слоя продолжают дифференцировку до 3 нед постнатального развития.

Развитие различных классов ганглионарных нейронов происходит неравномерно. Так, S. Ault и A. Leventhal [26] установили, что при рождении γ -клетки СГ у кошки имеют распределение, подобное таковому у взрослых особей, и, в течение постнатального развития практически не увеличиваются в размерах. Установление характерной для зрелой СГ плотности распределения клеток α - и β -типов происходит в постнатальный период развития. Кроме того, клетки указанных типов значительно увеличиваются в размерах в течение первых месяцев после рождения особи.

На процесс развития нейронов СГ после открытия глаз существенное влияние оказывает наличие адекватных зри-

тельных стимулов. Так, у животных, выросших в условиях зрительной депривации до момента открытия глаз, развитие нейронов ничем не отличается от такового у животных, выросших в нормальных условиях. После открытия глаз нахождение в условиях зрительной депривации оказывало существенное тормозящее воздействие на развитие нейронов и, в первую очередь, на установление ими новых синаптических контактов [118].

К 5-м суткам постнатального развития только некоторые нейроны ганглионарного слоя отвечают потенциалом действия на слабую стимуляцию. На 10-е сутки отвечать на слабую стимуляцию способны уже все нейроны. В течение этого переходного периода ответный потенциал действия часто бывает очень слабым и не всегда возникает при повторной стимуляции. На период открытия глаз у кошки (7–10-е сутки постнатального развития) нейроны ганглионарного слоя отвечают на зрительную стимуляцию взрывоподобными потенциалами действия, сменяющимися периодами покоя, которые могут длиться до нескольких десятков секунд. К концу 2–3-й недели после рождения эти импульсы сменяются более плавными и равномерными, что также свидетельствует о созревании нейронов [109].

Постнатальная дифференцировка и созревание нейронов СГ, в сочетании с ее ростом, влияет также и на толщину ее слоев. Так, имеются данные, что в течение постнатального развития кролика отмечается снижение абсолютной и относительной толщины всех ядерных слоев, тогда как относительная толщина сетчатых слоев и слоя нервных волокон увеличивается. Этот процесс отчетливо выражен на периферии, и в меньшей степени — в центральной области, или в так называемой «зрительной полосе» [91]. Схожие данные получены и при изучении постнатального развития СГ млекопитающих: рост СГ сопровождается отчетливым утончением ее периферических слоев [52].

Рост и стратификация отростков нервных клеток. Рост отростков нервных клеток и их послойное распределение продолжают и в постнатальный период развития особи. Созревание наружного и внутреннего сетчатых слоев и слоя нервных волокон напрямую связано с продолжающейся после рождения дифференцировкой и созреванием нейронов. Непосредственно перед рождением аксоны ганглионарных клеток СГ у кошки еще очень тонкие и иногда раздвоенные. Их рост продолжается иногда в течение 1 мес после рождения. Ветвления дендритов также сильно усложняются перед рождением и продолжается их активное распространение в пределах различных слоев до 7-х суток постнатального развития. Затем эти процессы начинают затухать, однако картины, характерной для взрослых особей, ветвления дендритов достигают только к концу 1-го месяца постнатального развития [39, 87]. Это справедливо и для других видов животных — крысы и кролика [30, 40, 106]. S. Bodnarenko и соавт. отмечают, что в СГ у хорька дифференцировка дендритов в значительной степени завершается к моменту открытия глаз [28].

Формирование наружного сетчатого слоя также происходит, большей частью, в постнатальный период развития. Наиболее интенсивный рост и разрастание отростков, обеспечивающие формирование основных элементов наружного сетчатого слоя, наблюдаются в первые дни после рождения, но зрелости данный слой достигает также только к концу 1-го месяца после рождения [101].

Непосредственно перед рождением особи в зрительном нерве стремительно уменьшается количество аксонов. После рождения этот процесс начинает затухать, однако у кроли-

ка число аксонов становится таким как у взрослых особей только к концу 2-го месяца после рождения [95]. Это также может являться свидетельством гибели нейронов в ганглионарном слое.

Ангиогенез и астроцитарная глия. Отдельное внимание хочется уделить постнатальному ангиогенезу в СГ. Хотя этот вопрос малоизучен, в литературе можно встретить сведения, касающиеся постнатального развития сосудов и астроцитарной глии в СГ.

Путем автордиографических и иммуноцитохимических исследований установлено наличие митотической активности клеточных элементов в пределах ганглионарного слоя и слоя нервных волокон, которая присутствует вплоть до 1 мес постнатального развития у кошек. Наличие данной митотической активности напрямую связано с развитием эндотелия формирующихся сосудов [31, 89]. Е.В. Капустина [7] отмечает, что образование капиллярной сети во внутренних слоях СГ продолжается в течение 1 мес после рождения котят. Вростание же капилляров во внешние слои СГ целиком происходит во внеутробной жизни.

Начало формирования внутреннего капиллярного слоя от существующих сосудов происходит между 7-ми и 10-ми сутками постнатального развития котят, т.е. приходится на момент открытия глаз. Данный процесс, как и прочие процессы развития СГ, начинается в области ЦП и распространяется к периферии [31]. Стимулом для образования внутреннего капиллярного слоя является возросшая метаболическая активность тканей [33]. T. Chan-Ling и соавт. [32] установили, что повышенная оксигенация развивающейся СГ в постнатальный период приводит к торможению процессов васкулогенеза. При этом условия повышенной оксигенации тканей СГ не оказывают существенного влияния на нейро- и астроцитогенез [31]. Стимулом для нормального васкулогенеза в СГ различных видов млекопитающих, по данным многих авторов, является переходный, но физиологический уровень гипоксии, обусловленный усиливающимся метаболизмом нейронов СГ [31, 32, 117].

Созревание ЦЯ у приматов. Приматы, как и другие млекопитающие, рождаются с незрелой СГ. У них в первые месяцы после рождения, кроме описанных выше процессов созревания СГ, происходят также сложные специфические процессы созревания ЦЯ. Слой нервных волокон истончается, ганглионарный, внутренний сетчатый и внутренний ядерный слои исчезают. Их структурные элементы оттесняются в стороны и формируют стенки ЦЯ [45, 51, 62]. При этом из всех приматов с самой незрелой ЦЯ рождается человек. Окончательное созревание ЦЯ у различных видов обезьян происходит примерно к 12 нед внеутробной жизни. У человека же основные процессы ее созревания заканчиваются только к 11–15-му месяцу после рождения, а полной зрелости ЦЯ достигает только к 4–5 годам [50].

ЛИТЕРАТУРА

1. Блум Ф., Лейзерсон А. и Хофстедтер Л. Мозг, разум и поведение. М., Мир, 1988.
2. Будко К.П., Гладкович Н.Г., Максимова Е.В. и др. Нейроонтогенез. М., Наука, 1985.
3. Винников Я.А. Сетчатка глаза позвоночных. Экспериментальные исследования развития и строения. М., Медгиз, 1947.
4. Догель А.С. К вопросу о строении сетчатой оболочки у человека. В кн: Гистологический кабинет профессора

- К.А. Арнштейна в Казани. Киев, Типография Е.Я. Федорова, 1884, с. 113–146.
5. Догель А.С. Строение нервных клеток сетчатки. СПб., Типография Императорской Академии наук, 1895.
6. Заварзин А.А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы. Т. 3. Л., Изд-во АН СССР, 1950.
7. Капустина Е.В. Начальные этапы развития сосудистой сети в сетчатке млекопитающих. *Арх. анат.*, 1960, т. 39, вып. 9, с. 16–23.
8. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез. Л., Медицина, 1971.
9. Лопашов Г.В. Механизмы развития зачатков глаз в эмбриогенезе позвоночных. М., Изд-во АН СССР, 1960.
10. Лопашов Г.В. и Строева О.Г. Развитие глаза в свете экспериментальных исследований. М., Изд-во АН СССР, 1963.
11. Макаров Ф.Н., Холлендер Х. и Стоун Дж. Структура взаимоотношений нейроглии и ганглиозных клеток сетчатки. *Морфология*, 1999, т. 116, вып. 4, с. 18–22.
12. Огнев И.Ф. Гистологическое развитие ретины: Дис. на степень доктора мед. лекаря Ив. Огнева. М., 1884.
13. Оленев С.Н. Развивающийся мозг. Л., Наука, 1978.
14. Основы сенсорной физиологии. Под ред. Р. Шмидта. М., Мир, 1984.
15. Соколова С.А. Приспособительные особенности строения глаза насекомых в связи с роющим образом жизни. *Журн. общ. биол.*, 1962, т. 23, № 2, с. 135–144.
16. Строева О.Г. Роль натяжения в дифференцировке сетчатки. *Арх. анат.*, 1965, т. 68, вып. 5, с. 39–45.
17. Строева О.Г. Морфогенез и врожденные аномалии глаза млекопитающих. М., Наука, 1971.
18. Техвер Ю.Т. Гистология органов чувств домашних животных. Тарту, изд. Эстонск. сельскохозяйственной акад., 1978.
19. Фельдман Б.В. и Асфандияров Р.И. Структура развивающейся и дефинитивной сетчатки глаза малого суслика. *Морфология*, 2003, т. 124, вып. 4, с. 53–56.
20. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. М., Мир, 1990.
21. Шибкова С.А. О взаимоотношениях сосудов и нервных структур в сетчатке. *Арх. анат.*, 1960, т. 38, вып. 2, с. 39–47.
22. Школьник-Яррос Е.Г. и Калинина А.В. Нейроны сетчатки. М., Наука, 1986.
23. Ahnelt P., Schubert C., Kübber-Heiss A. et al. Independent variation of retinal S and M cone photoreceptor topographies: A survey of four families of mammals. *Vis. Neurosci.*, 2006, v. 23, № 3–4, p. 429–435.
24. Altunay H. Fine structure of the retinal pigment epithelium, Bruch's membrane and choriocapillaris in the horse. *Anat. Histol. Embryol.*, 2000, v. 29, № 3, p. 135–139.
25. Altunay H. Fine structure of the retinal pigment epithelium, Bruch's membrane and choriocapillaris in the camel. *Anat. Histol. Embryol.*, 2007, v. 36, № 2, p. 116–120.
26. Ault S. and Leventhal A. Postnatal development of different classes of cat retinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.*, 1994, v. 339, № 1, p. 106–116.
27. Bartelmez G. Neural crest from the forebrain in mammals. *Anat. Rec.*, 1960, v. 138, p. 269–281.
28. Bodnarenko S., Yeung G., Thomas L. et al. The development of retinal ganglion cell dendritic stratification in ferrets. *Neuroreport*, 1999, v. 10, № 14, p. 2955–2959.
29. Boycott B. and Wässle H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *J. Physiol.*, 1974, v. 240, № 2, p. 397–419.
30. Casini G., Rickman D., Trasati L. et al. Postnatal development of parvalbumin immunoreactive amacrine cells in the rabbit retina. *Brain. Res. Dev. Brain. Res.*, 1998, v. 111, № 1, p. 107–117.
31. Chan-Ling T. Glial, vascular, and neuronal cytotogenesis in whole-mount cat retina. *Microsc. Res. Tech.*, 1997, v. 36, № 1, p. 1–16.
32. Chan-Ling T., Gock B. and Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that «physiological hypoxia» in the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995, v. 36, № 7, p. 1201–1214.
33. Chan-Ling T., Halasz P. and Stone J. Development of retinal vasculature in the cat: processes and mechanisms. *Curr. Eye Res.*, 1990, v. 9, № 5, p. 459–478.
34. Chan-Ling T., McLeod D., Hughes S. et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2004, v. 45, № 6, p. 2020–2032.
35. Connaughton V., Graham D. and Nelson R. Identification and morphological classification of horizontal, bipolar, and amacrine cells within the zebrafish retina. *J. Comp. Neurol.*, 2004, v. 477, № 4, p. 371–385.
36. Cornish E., Hendrickson A. and Provis J. Distribution of short-wavelength-sensitive cones in human fetal and postnatal retina: early development of spatial order and density profiles. *Vision Res.*, 2004, v. 44, № 17, p. 2019–2026.
37. Curcio C. and Allen K. Topography of ganglion cells in human retina. *J. Comp. Neurol.*, 1990, v. 300, № 1, p. 5–25.
38. Curcio C., Sloan K., Kalina R. et al. Human photoreceptor topography. *J. Comp. Neurol.*, 1990, v. 292, № 4, p. 497–523.
39. Dann J., Buhl E. and Peichl L. Postnatal dendritic maturation of alpha and beta ganglion cells in the cat retina. *J. Neurosci.*, 1988, v. 8, № 5, p. 1485–1499.
40. Deich C., Seifert B., Peichl L. et al. Development of dendritic trees of rabbit retinal alpha ganglion cells: relation to differential retinal growth. *Vis. Neurosci.*, 1994, v. 11, № 5, p. 979–988.
41. Distler C. and Dreher Z. Glia cells of the monkey retina. II. Müller cells. *Vision Res.*, 1996, v. 36, № 16, p. 2381–2394.
42. Distler C. and Kopatz K. Macrogia cells in the macaque monkey retina. *Rev. Bras. Biol.*, 1996, v. 1, № 1, p. 53–67.
43. Distler C., Weigel H. and Hoffman K. Glia cells of the monkey retina. I. Astrocytes. *J. Comp. Neurol.*, 1993, v. 333, № 1, p. 134–147.
44. Dowling J. The Retina. An Approachable Part of the Brain, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1987.
45. van Driel D., Provis J. and Billson F. Early differentiation of ganglion, amacrine, bipolar, and Müller cells in the developing fovea of human retina. *J. Comp. Neurol.*, 1990, v. 291, № 2, p. 203–219.
46. Famiglietti E. and Kolb H. A Bistratified amacrine cells and synaptic circuitry in the inner plexiform layer of the retina. *Brain Res.*, 1975, v. 84, № 2, p. 293–300.
47. Farah M. Neurogenesis and cell death in the ganglion cell layer of vertebrate retina. *Brain. Res. Rev.*, 2006, v. 52, № 2, p. 264–274.
48. Filipek S. Organization of rhodopsin molecules in native membranes of rod cells — an old theoretical model compared to

- new experimental data. *J. Mol. Model*, 2005, v. 11, № 4–5, p. 385–391.
49. Fucuda Y., Hsiao C., Watanabe M. et al. Morphological correlates of physiologically identified Y-, X-, and W-cells in cat retina. *J. Neurophysiol.*, 1984, v. 52, № 6, p. 999–1013.
 50. Hendrickson A. A morphological comparison of foveal development in man and monkey. *Eye*, 1992, v. 6, № 2, p. 136–144.
 51. Hendrickson A., Djajadi H., Erickson A. et al. Development of the human retina in the absence of ganglion cells. *Exp. Eye Res.*, 2006, v. 83, № 4, p. 920–931.
 52. Hendrickson A., Troilo D., Rossin D. et al. Development of the neural retina and its vasculature in the marmoset *Callithrix jacchus*. *J. Comp. Neurol.*, 2006, v. 497, № 2, p. 270–286.
 53. Hendrickson A. and Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*, 1984, v. 91, № 6, p. 603–612.
 54. Henle I. Ueber die aussere Kornerschicht der Retina. Univ. zu Gottingen, 1864.
 55. Holden A. Classifying and comparing retinal ganglion cells. *Brain Behav. Evol.*, 1981, v. 18, № 4, p. 188–193.
 56. Holländer H., Makarov F., Dreher Z. et al. Structure of the macroglia of the retina: sharing and division of labour between astrocytes and Müller cells. *J. Comp. Neurol.*, 1991, v. 313, № 4, p. 587–603.
 57. Hutsler J. and Chalupa L. Development of neuropeptide Y immunoreactive amacrine and ganglion cells in the pre- and postnatal cat retina. *J. Comp. Neurol.*, 1995, v. 361, № 1, p. 152–164.
 58. Kirby M. and Steinke T. Morphogenesis of retinal ganglion cells during formation of the fovea in the Rhesus macaque. *Vis. Neurosci.*, 1992, v. 9, № 6, p. 603–616.
 59. Kolb H., Mariani A. and Gallego A. A second type of horizontal cells in the monkey retina. *J. Comp. Neurol.*, 1980, v. 189, № 1, p. 31–44.
 60. Kolb H., Nelson R. and Mariani A. Amacrine cells, bipolar cells and ganglion cells of the cat retina: A Golgi study. *Vision Res.*, 1981, v. 21, № 11, p. 1081–1114.
 61. La Vail M., Rapaport D. and Rakic P. Cytogenesis in the monkey retina. *J. Comp. Neurol.*, 1991, v. 309, № 5, p. 86–114.
 62. Levental A., Ault S., Vitek D. et al. Extrinsic determinants of retinal ganglion cell development in primates. *J. Comp. Neurol.*, 1989, v. 286, № 2, p. 170–189.
 63. Li Z., Da F. and Costa L. Investigating shape function relationship in retinal ganglion cells. *J. Integr. Neurosci.*, 2002, v. 1, № 2, p. 195–215.
 64. Lia B., Williams R. and Chalupa L. Formation of retinal ganglion cell topography during prenatal development. *Science*, 1987, v. 236, № 4803, p. 848–851.
 65. Liets L. and Chalupa L. Glutamate-mediated responses in developing retinal ganglion cells. *Prog. Brain Res.*, 2001, v. 134, p. 1–16.
 66. Ling T., Mitrofanis J. and Stone J. Origin of retinal astrocytes in the rat: evidence of migration from the optic nerve. *J. Comp. Neurol.*, 1989, v. 286, № 3, p. 345–352.
 67. Ling T. and Stone J. The development of astrocytes in the cat retina: evidence of migration from the optic nerve. *Brain. Res. Dev. Brain. Res.*, 1988, v. 44, № 1, p. 73–85.
 68. Makarets M. and Levine R. A light microscopic study of the bifoveate retina in the lizard *Anolis carolinensis*: General observation and convergence ratios. *Vision Res.*, 1980, v. 20, № 8, p. 679–686.
 69. Mangrum W., Dowling J. and Cohen E. A morphological classification of ganglion cells in the zebrafish retina. *Vis. Neurosci.*, 2002, v. 19, № 6, p. 767–779.
 70. Mann I. The Development of the Human Eye, 3rd ed. London, British Medical Association, 1964.
 71. Maslim J., Webster M. and Stone J. Stages in the structural differentiation of retinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.*, 1986, v. 254, № 3, p. 382–402.
 72. Miller E., Tran M., Wong G. et al. Morphological differentiation of bipolar cells in the ferret retina. *Vis. Neurosci.*, 1999, v. 16, № 6, p. 1133–1144.
 73. Milleret C., Buisseret P. and Gary-Bobo E. Area centris position relative to optic disc projection in kittens as a function of age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1988, v. 29, № 8, p. 1299–1305.
 74. Missotén L. Estimation of the ratio of cones to neurons in the fovea of the human retina. *Invest. Ophthalmol.*, 1974, v. 13, № 12, p. 1045–1049.
 75. Miyake E., Imagawa T. and Uehara M. Fine structure of the retino-optic nerve junction in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, 2004, v. 66, № 12, p. 1549–1554.
 76. Müller H. Zur Histologie der Netzhaut. *Z. wiss. Zool.*, 1851, Bd. 3, № 2, S. 234–277.
 77. O'Brien K., Schulte D. and Hendrickson A. Expression of photoreceptor-associated molecules during human fetal eye development. *Mol. Vis.*, 2003, v. 28, № 9, p. 401–409.
 78. Pan F. and Massey S. Rod and cone input to horizontal cells in the rabbit retina. *J. Comp. Neurol.*, 2007, v. 500, № 5, p. 815–831.
 79. Polyak S. The Retina. Chicago, Univ. Press, 1941.
 80. Provis J. Development of the primate retinal vasculature. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2001, v. 20, № 6, p. 779–821.
 81. Provis J., Billson F. and Russel P. Ganglion cell topography in human fetal retinae. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1983, v. 24, № 9, p. 1316–1320.
 82. Provis J., Diaz C. and Dreher B. Ontogeny of the primate fovea: a central issue in retinal development. *Prog. Neurobiol.*, 1998, v. 54, № 5, p. 549–580.
 83. Provis J. and van Driel D. Retinal development in humans: the roles of differential growth rates, cell migration and naturally occurring cell death. *Aust N. Z. J. Ophthalmol.*, 1985, v. 13, № 2, p. 125–133.
 84. Provis J., van Driel D., Billson F. et al. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *J. Comp. Neurol.*, 1985a, v. 233, № 4, p. 429–451.
 85. Provis J., van Driel D., Billson F. et al. Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. *J. Comp. Neurol.*, 1985, v. 238, № 1, p. 92–100.
 86. Provis J., Sandercoe T. and Hendrickson A. Astrocytes and blood vessels define the foveal rim during primate retinal development. *Invest. Ophthalmol.*, 2000, v. 41, № 10, p. 2827–2836.
 87. Ramoa A., Campbell G. and Shatz C. Dendritic growth and remodeling of cat retinal ganglion cells during fetal and postnatal development. *J. Neurosci.*, 1988, v. 8, № 11, p. 4239–4261.
 88. Ramon-y-Cajal S. The structure of the retina. Springfield, Thomas, 1972.

89. Rapaport D., Robinson S. and Stone J. Cytogenesis in the developing retina of the cat. *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.*, 1985, v. 13, № 2, p. 113–124.
90. Rapaport D. and Stone J. The area centralis of the retina in the cat and other mammals: focal point for function and development of the visual system. *Neuroscience*, 1984, v. 11, № 2, p. 289–301.
91. Reichenbach A., Schnitzer J., Friedrich A. et al. Development of the rabbit retina. I. Size of eye and retina, and postnatal cell proliferation. *Anat. Embryol. (Berlin)*, 1991, v. 183, № 3, p. 287–297.
92. Robinson S. Ontogeny of the area centralis in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1987, v. 255, № 1, p. 50–67.
93. Robinson S. Cell death in the inner and outer nuclear layers of the developing cat retina. *J. Comp. Neurol.*, 1988, v. 267, № 4, p. 507–515.
94. Robinson S. and Dreher Z. Müller cells in adult rabbit retinae: morphology, distribution and implications for function and development. *J. Comp. Neurol.*, 1990, v. 292, № 2, p. 178–192.
95. Robinson S., Horsburgh G., Dreher B. et al. Changes in the numbers of retinal ganglion cells and optic nerve axons in the developing albino rabbit. *Brain Res.*, 1987, v. 432, № 2, p. 161–174.
96. Robinson S., Rapaport D. and Stone J. Cell division in the developing cat retina occurs in two zones. *Brain Res.*, 1985, v. 351, № 1, p. 101–109.
97. Rodger J., Dunlop S., Beaver R. et al. The development and mature organization of the end-artery retinal vasculature in a marsupial, the dunnart *Sminthopsis crassicaudata*. *Vision Res.*, 2001, v. 41, № 1, p. 13–21.
98. Rowe M. and Dreher B. Functional morphology of beta cells in the area centralis of the cat's retina: a model for evolution of central retinal specialisations. *Brain Behav. Evol.*, 1982, v. 21, № 1, p. 1–23.
99. Sengelaub D., Dolan R. and Finlay B. Cell generation, death, and retinal growth in the development of the hamster retinal ganglion cell layer. *J. Comp. Neurol.*, 1986, v. 246, № 4, p. 527–543.
100. Sharma R. and Ehinger B. Mitosis in developing rabbit retina: an immunohistochemical study. *Exp. Eye Res.*, 1997, v. 64, № 1, p. 97–106.
101. Sharma R., O'Learly T., Fields C. et al. Development of the outer retina in the mouse. *Brain. Res. Dev. Brain. Res.*, 2003, v. 145, № 1, p. 93–105.
102. Shatz C. Competitive interactions between retinal ganglion cells during prenatal development. *J. Neurobiol.*, 1990, v. 21, № 1, p. 197–211.
103. Skaliya I., Scobey R. and Chalupa L. Prenatal development of excitability in cat retinal ganglion cells: action potentials and sodium currents. *J. Neurosci.*, 1993, v. 13, № 1, p. 313–323.
104. Stretavan D. and Shatz C. Prenatal development of retinal ganglion cells axons: segregation into eye-specific layers within the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.*, 1986, v. 6, № 1, p. 234–251.
105. Stone J. A quantitative analysis of the distribution of ganglion cells in the cat's retina. *J. Comp. Neurol.*, 1965, v. 124, № 3, p. 337–352.
106. Stone J., Itin A., Alon T. et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J. Neurosci.*, 1995, v. 15, № 7, p. 4738–4747.
107. Stone J., Makarov F. and Hollneder H. The glial ensheathment of the soma and axon hillock of retinal ganglion cells. *Vis. Neurosci.*, 1995, v. 12, № 2, p. 273–279.
108. Tetsumoto K., Sugiura S., Asai T. et al. Retinal ganglion cell topography during prenatal development. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.*, 1990, v. 94, № 10, p. 941–950.
109. Tootle J. Early postnatal development of visual function in ganglion cells of the cat retina. *J. Neurophysiol.*, 1993, v. 69, № 5, p. 1645–1660.
110. Wadhwa S., Jotwani G. and Bijlani V. Human retinal ganglion cell development in early prenatal period using carbocyanine dye Dil. *Neuroscience*, 1993, v. 157, № 2, p. 175–178.
111. Walsh C. and Polley E. The topography of ganglion cell production in the cat's retina. *J. Neurosci.*, 1985, v. 5, № 3, p. 741–750.
112. Webb S. and Kaas I. The sizes and distribution of ganglion cells in the retina of the owl monkey, *Aotus trivirgatus*. *Vision Res.*, 1976, v. 16, № 11, p. 1247–1254.
113. Weber A., Kalil R. and Stanford L. Dendritic field development of retinal ganglion cells in the cat following neonatal damage to visual cortex: evidence for cell class specific interactions. *J. Comp. Neurol.*, 1998, v. 390, № 4, p. 470–480.
114. Wong R. and Hughes A. Developing neuronal populations of the cat retinal ganglion cell layer. *J. Comp. Neurol.*, 1987, v. 262, № 4, p. 473–495.
115. Yamasaki E., Krupnik V. and Chun L. Developmental study of Müller cells in the rat retina using a new monoclonal antibody, RT10F7. *Neuroscience*, 1998, v. 85, № 2, p. 627–636.
116. Yamasaki E. and Ramoa A. Dendritic remodeling of retinal ganglion cell during development of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 1993, v. 329, № 2, p. 277–289.
117. Zhang W., Ito Y., Berlin E. et al. Role of hypoxia during normal vessel development and in experimental retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol.*, 2003, v. 44, № 7, p. 3119–3123.
118. Zhang J., Yang Z. and Wu S. Development of cholinergic amacrine cells in visual activity-dependent in the postnatal mouse retina. *J. Comp. Neurol.*, 2005, v. 484, № 3, p. 331–343.
119. Zimmerman R., Polley E. and Fortney R. Cell birth rate of differentiation of ganglion and horizontal cells of the developing cat's retina. *J. Comp. Neurol.*, 1988, v. 274, № 1, p. 77–90.

Поступила в редакцию 19.03.08

THE AREA CENTRALIS OF THE MAMMALIAN RETINA: MORPHOLOGY AND HISTOGENESIS

K.K. Panikyan, F.N. Makarov and Ye.I. Chumasov

This review summarises both classical and current literature data on the structure and the histogenesis of the retina of the mammalian eye and, in particular, of its specialized region – area centralis. The review describes the modern concepts of cytoarchitecture of area centralis, as well as the peculiarities of its blood supply, and presents the details of its histogenesis from early embryonic stages to postnatal development.

Key words: *retina, area centralis, fovea, histogenesis.*

Department of Histology and General Biology, St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine; Laboratory of Neuromorphology, RAS I.P. Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg; Department of General and Special Morphology, RAMS Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg.