

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗВИТИЯ КРАЙНЕЙ ПЕРИФЕРИИ СЕТЧАТКИ В ОБЛАСТИ *ORA SERRATA*

© 2018 г. И. Г. Панова^{1,*}, Р. А. Полтавцева², Г. И. Рожкова³

¹ Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 26

² НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова РФ,
Россия, 117997 Москва, ул. Опарина, д. 4

³ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН,
Россия, 127051 Москва, Большой Каретный переулок, д. 19

*E-mail: pinag@mail.ru

Поступила в редакцию 09.04.2018 г.

Приведены результаты гистологического исследования ранних стадий (5.5–20 недель) развития крайней периферии зрительной сетчатки человека (*pars optica retinae*) вблизи зубчатой линии (*ora serrata*), за которой сетчатка переходит в лишенную светочувствительности слепую оболочку (*pars caeca retinae*) под цилиарным телом. Интерес к данной области связан с наличием в ней кольца повышенной плотности колбочек (КППК), загадка возникновения и возможные функции которого обсуждаются в литературе чаще на психофизиологическом, чем на морфологическом уровне. Анализ полученных нами и опубликованных другими авторами данных позволяет предположить, что различные гипотезы, высказываемые относительно роли КППК, могут относиться к разным зонам крайней периферии. “Морфологическая” гипотеза о том, что клетки КППК могут мигрировать от периферии к центру и служить источником материала для остальной сетчатки, по-видимому, имеет отношение к зоне крайней периферии, располагающейся anteriорнее КППК и содержащей незрелые и недифференцированные клетки. Что же касается “психофизиологических” гипотез об участии КППК в механизмах константности цветовосприятия и управлении локомоциями, то они могут относиться только к более постериорной части крайней периферии, содержащей зрелые клетки и имеющей структуру, схожую с основной частью сетчатки.

Ключевые слова: глаз человека, пренатальное развитие, *ora serrata*, крайняя периферия сетчатки, кольцо повышенной плотности колбочек

DOI: 10.1134/S0235009218040091

ВВЕДЕНИЕ

Зубчатый край (*ora serrata*) — это пограничная линия, обозначающая переход зрительной части сетчатки (*pars optica retinae*) в слепую (*pars caeca retinae*). Слепая часть сетчатки соответствует внутреннему эпителию цилиарного тела и радужки. Меридиональный размер зоны перехода от *ora serrata* к сетчатке с нормальными фоторецепторами и характерной для основной ее части структурой у взрослого человека составляет приблизительно 0.28 мм (рис. 1) и несколько различается в темпоральной и назальной половинах глаза (Pei, Smelser, 1968). Анатомические особенности этой зоны были описаны в немногочисленных ранних работах на светооптическом (Wolff, 1954) и электронно-микроскопическом (Pei, Smelser, 1968) уровнях.

Собственно зрительную сетчатку человека (*pars optica retinae*), в соответствии со структурно-

функциональными особенностями, определяющими характер переработки зрительной информации, подразделяют на зоны: фовеальную, макулярную, перимакулярную, парамакулярную, парацентральную, среднюю периферию, дальнюю периферию и крайнюю периферию (рис. 2). В последнее время крайняя периферия сетчатки привлекает все больше внимания в связи с тем, что вдоль ее границы у *ora serrata* располагается кольцо повышенной плотности колбочек (КППК). Морфология КППК и психофизиологические экспериментальные данные указывают на то, что эта область может выполнять важные зрительные функции. Функциональное назначение КППК связывают с предупреждением об опасности в случае неожиданного появления объектов на краю поля зрения, с контролем локомоции за счет оценки оптического потока во время собственных движений наблюдателя, с участием в обеспечении константности цветового

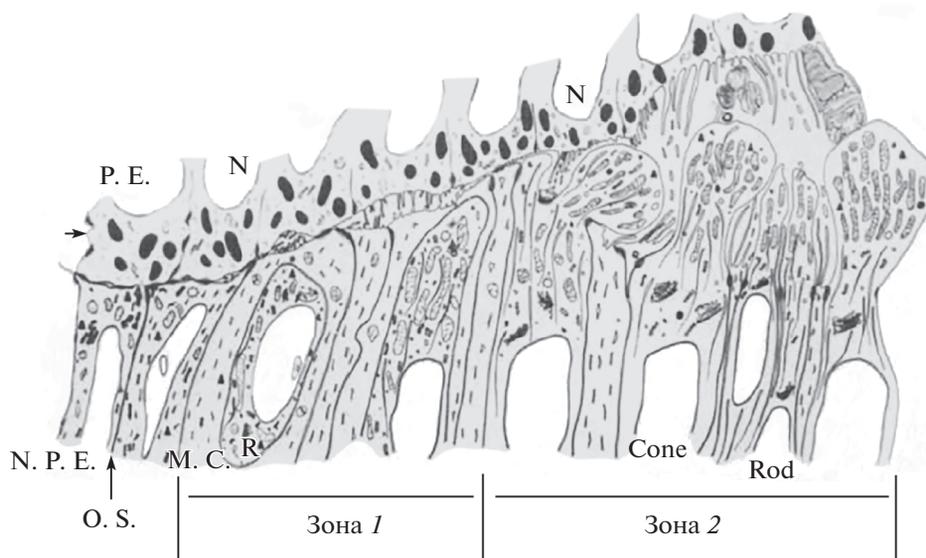


Рис. 1. Схематическое представление структурной организации передней области крайней периферии сетчатки в глазах приматов (Из: Pei, Smelser, 1968).

Зона 1 – область крайней периферии зрительной сетчатки, граничащая с *ora serrata* и содержащая зачаточные (недо-развитые) фоторецепторы.

Зона 2 – более удаленная от *ora serrata* область крайней периферии, содержащая частично развитые фоторецепторы (палочки и колбочки).

o.s. – *ora serrata* (зубчатый край); P.E. – пигментный эпителий сетчатки;

N.P.E. – непигментированный эпителий; M.C. – мюллерова клетка; R – недифференцированный нейрон, вероятно фоторецептор; Cone – колбочка; Rod – палочка; N – ядра клеток пигментного эпителия и фоторецепторов.

восприятия, с управлением физиологическими суточными ритмами (Mollon et al., 1998). В то же время имеется предположение, что наличие КППК на крайней периферии сетчатки объясняется не столько функциональной целесообразностью, сколько анатомическими особенностями развития органа зрения и формирования сетчатки (см. обзор: Рожкова и др., 2016).

К сожалению, информация по развитию и свойствам крайней периферии сетчатки человека и даже более близких к центру частей периферии весьма скудна (см. обзор: Burnat, 2015). Большая часть анатомических исследований посвящена изучению центральной сетчатки (области макулы – желтого пятна), как в развитии (O’Vrien et al., 2003; Cornish et al., 2004; Hendrickson, 2016), так и в зрелых глазах (Ersoy et al., 2014), поскольку именно эта область является наиболее важной для организации процесса зрительного восприятия, и именно она обеспечивает высокую остроту зрения и определяет наиболее критичные для жизни зрительные способности.

У взрослого человека макула занимает около 4% всей площади сетчатки и состоит из следующих концентрических зон: фовеа (*fovea* – центральная ямка), парафовеа (*parafovea*) и перифовеа (*perifovea*). В фовеа выделяют коническую область склона (*foveal slope*, или *clivus*) и располо-

женное в самом ее центре дополнительное углубление – фовеолу (*foveola*) (Hildebrand, Fielder, 2011; Provis, Hendrickson, 2008; Provis et al., 2005).

Перифовеа – наружная зона макулы, граничащая с периферической сетчаткой. Эта зона обильно снабжена кровеносными сосудами и имеет высокое содержание палочек: отношение числа палочек к числу колбочек в разных ее участках составляет (33–130):1. В парафовеа – зоне между перифовеа и фовеа – число сосудов уменьшено по сравнению с перифовеа, соотношение палочек и колбочек составляет 4:1 и отмечается высокая плотность ганглиозных клеток (Provis et al., 2005). Фовеола, обеспечивающая наивысшую остроту зрения, характеризуется наличием только колбочек. Плотность колбочек в этой зоне самая высокая и составляет в среднем 199000 на мм², с высокой индивидуальной вариативностью: от 100000 до 324000 колбочек на мм² (Curgio et al., 1990). В центре фовеа в радиусе 0.5 мм полностью отсутствуют кровеносные капилляры (*foveal avascular zone, FAZ*). На фовеальном склоне с приближением к центру фовеа прослеживается переход от сетчатки, снабженной сосудами, к бессосудистой зоне сетчатки и от зоны с преобладанием палочек к зоне с преобладанием колбочек. В части центральной ямки радиусом около 1° (0.3 мм) палочки отсутствуют, а гангли-

озные клетки и нейроны внутреннего ядерного слоя смещены к краям склона, так что видимое на срезах число слоев там редуцировано. Длинные аксоны фовеолярных колбочек формируют волокнистый слой Генле (*Henle*), который окружает центральную ямку (Hildebrand, Fielder, 2011; Provis, Hendrickson, 2008; Provis et al., 2005).

Важную информацию для понимания морфофункциональных особенностей изучаемой структуры дает анализ ее развития на разных этапах эмбриогенеза и постнатального онтогенеза. Такой анализ позволяет лучше понять взаимосвязь между специфическими деталями строения и определенными функциями. По-видимому, можно считать правилом, что многие особенности строения сетчатки имеют разностороннее “назначение”, отражая адаптацию к осуществлению информационных, метаболических, опорных, соединительных и иных функций. Такая разносторонность нередко затрудняет определение первичности и вторичности, причин и следствий. Не вдаваясь в подробности, перечислим некоторые детали развития центральной сетчатки, которые могут иметь значение для понимания развития интересующей нас крайней периферии.

Развитие макулы – процесс длительный, начинается он на ранних стадиях пренатального развития, и в основном заканчивается к четырем годам жизни ребенка (Mann, 1949; Provis et al., 2005). Уже на ранних стадиях эмбрионального развития (6–7 нед.) в центре сетчатки из наружного нейробластического слоя мигрируют клетки-нейробласты, которые дифференцируются в ганглиозные клетки. В этой области обозначается будущая макула (Mann, 1949). Приблизительно в тот же период (6–8 нед. пренатального развития) аксоны ганглиозных клеток центральной области сетчатки начинают прорастать в глазной нерв и на восьмой неделе отчетливо наблюдаются в глазном стебельке. В этом процессе определяющая роль отводится факторам, направляющим рост аксонов, гены которых экспрессируются в области развивающейся макулы. На этих ранних стадиях в развивающейся макуле было идентифицировано 25 аксон-направляющих генов, ответственных за направленный рост аксонов из ганглиозных клеток макулы в глазной нерв. Это – гены семейств *Ephrin*, *Semaphorin*, *Slit*, *Netrin* (Kozulin, Provis, 2009; Kozulin et al., 2009).

При помощи световой и электронной микроскопии на стадии 10–11 недель гестации выявлено увеличенное содержание колбочек в области будущей фовеа (Hollenberg, Spira, 1973).

Следующим событием, предшествующим развитию фовеолярного углубления, является формирование аваскулярной зоны фовеа и перемещение клеток сетчатки. Выделение аваскулярной зоны является одним из ключевых моментов в

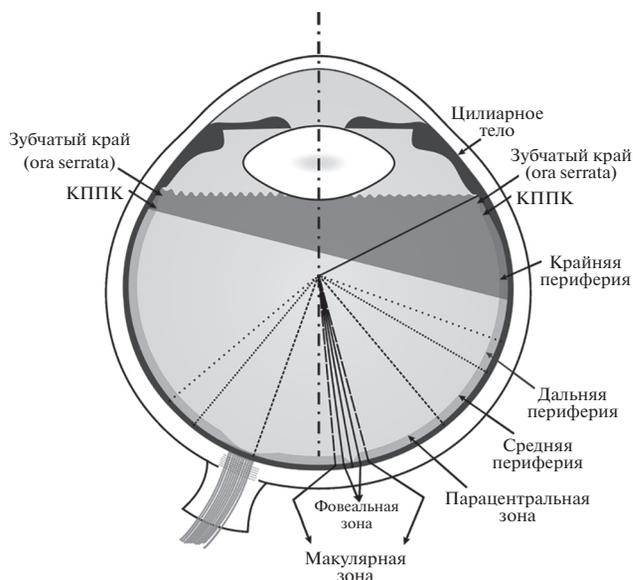


Рис. 2. Схема подразделения сетчатки на зоны по морфологическим и функциональным особенностям (правый глаз взрослого человека). Серым треугольником условно показана начинающаяся от зубчатой линии слепая часть зрительной сетчатки, как бы видимая не только в горизонтальном сечении, но и на нижней поверхности глазного дна (по эскизу А.Л. Ярубса, приведенному в обзоре (Рожкова и др., 2016)).

определении границ фовеа во время развития. Клинические наблюдения показывают – если аваскулярная зона фовеа отсутствует, то фовеальное углубление также отсутствует. В норме фовеальная область никогда не васкуляризуется (Provis et al., 2005; Provis, Hendrickson, 2008; Provis et al., 2013).

Ретинальные сосуды и связанные с ними астроциты начинают проникать в сетчатку из диска зрительного нерва на стадии 14 нед. пренатального развития и по направлению к развивающейся макуле сосуды растут медленнее, чем нейронные элементы сетчатки. Только после формирования аваскулярной области FAZ происходит окончательное формирование фовеа (Provis, Hendrickson, 2008; Provis et al., 2013).

Приблизительно к двадцать пятой неделе аваскулярная зона фовеа четко выделена, и начинает развиваться фовеальное углубление. Фовеа развивается путем двух противоположных процессов – центробежного перемещения клеток внутреннего ядерного слоя и ганглиозных клеток, и центростремительного перемещения колбочковых фоторецепторов. В результате этой миграции фовеальная сетчатка утончается и образуется центральное углубление – фовеола. Фовеола содержит только колбочковые фоторецепторы и незначительное число Мюллеровских клеток. По мере передвижения колбочек к центру их аксональные волокна остаются в контакте с биполяр-

ными и горизонтальными клетками и становятся значительно удлиненными. Обусловленная перемещением колбочек радиальная ориентация аксональных волокон на фовеальном склоне определяет появление волокнистого слоя Генле. Из-за плотной упаковки в области фовеа колбочки сжимаются, сокращаясь в диаметре приблизительно до 1–1.5 мкм и удлиняясь до 70 мкм (Provis et al., 2013).

Что касается крайней периферии зрительной сетчатки, то ее слабая изученность объясняется не только отсутствием к ней большого интереса из-за ложного мнения о ее незначительной роли в зрительном процессе (Polyak, 1941), но и относительно большими трудностями получения качественного гистологического материала. Несмотря на то, что развитие цилиарного тела, *pars plana* которого начинается от *ora serrata*, было описано на гистологическом уровне на стадиях как эмбрионального, так и плодного периодов развития человека (Mann, 1949; Peces-Pena et al., 2013), а также у детей на протяжении первых лет после рождения (Aiello et al., 1992), область крайней периферии сетчатки, расположенная в тесном соседстве с *ora serrata*, практически не исследована.

Цель настоящей работы – описание морфогенеза крайней периферии сетчатки человека в раннем пренатальном периоде развития в свете имеющихся в литературе данных, полученных в разноплановых и масштабных исследованиях развития фовеальной области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Для гистологического исследования были использованы глаза человека ранних стадий пренатального онтогенеза – 5.5–20 нед. развития, полученные из НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, с соблюдением всех требований медицинской этики. Возраст плодов соответствовал срокам, установленным врачом-акушером.

Для приготовления гистологических препаратов, глаза фиксировали в 10%-ном формалине (рН 7.4), отмывали в 70%-ном спирте, проводили по спиртам восходящей концентрации до ксилола и заливали в парафин. Серийные поперечные срезы толщиной 5 мкм окрашивали азокармином с докраской по Маллори. Анализ и фотосъемку препаратов проводили при помощи светового микроскопа Olimpus (Германия), оснащенного цифровой камерой, с передачей изображения на компьютер. Объектом изучения была область крайней периферии зрительной сетчатки, граничащая с цилиарным телом.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследо-

вательской этике и Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическую картину развития крайней периферии сетчатки отражают фотографии, представленные на рис. 3, последовательность которых соответствует стадиям 5.5 (а), 10 (б), 12 (в) и 20 (г) недель развития. Как и вся остальная сетчатка, на стадии 5.5 нед. развития данная зона сетчатки состоит из двух слоев: наружного нейробластического слоя, сформированного нейробластами, и внутреннего – краевой вуали, практически лишенной нейробластов (рис. 3, а). На данном этапе развития в центре сетчатки начинается миграция нейробластов в краевую вуаль, и этот процесс от центра распространяется к периферии. В той области периферии сетчатки, где краевая вуаль оканчивается, по-видимому, обозначается область будущей зоны *ora serrata*, кпереди от которой находится край глазного бокала – зачаток цилиарного тела и радужки.

На стадии 10 нед. развития основная часть зрительной сетчатки состоит из двух слоев – наружного ядерного слоя и слоя ганглиозных клеток. Между *ora serrata* и основной сетчаткой выделяется узкая область плотно расположенных ядер – продолжение наружного нейробластического слоя (рис. 3, б).

На стадии 12 нед. развития область плотно расположенных ядер хорошо выражена и несколько утолщена (рис. 3, в). Она устойчиво сохраняется на всех исследованных стадиях пренатального развития человека, и в ней полностью отсутствуют характерные слои зрительной сетчатки и нервные волокна. В связи с этим, очевидно, что область плотно расположенных ядер является абсолютно слепой областью, смежной со зрительной областью крайней периферии сетчатки. Центральнее по отношению к области плотно расположенных ядер в сетчатке крайней периферии начинает прослеживаться слой ганглиозных клеток и слой фоторецепторов, что хорошо выражено на гистологическом препарате глаза 20 нед. развития (рис. 3, г). При этом наружный и внутренний слои сетчатки и слой нервных волокон находятся еще в зачаточном состоянии, вследствие чего в этой области еще не наблюдается характерного для сетчатки подразделения на слои. Учитывая дальнейшее развитие, можно предположить, что в этой области крайней периферии зрелая сетчатка будет способной реагировать на световые стимулы.

По всей вероятности, область плотно расположенных ядер крайней периферии сетчатки в пренатальном развитии соответствует зоне I из цити-

рованной выше работы (Pei, Smelser, 1968) (см. рис. 1, зона 1), смежной с кольцом повышенной плотности колбочек (КППК), расположенным в зоне 2 ближе к центру (рис. 1, зона 2). Именно в зоне 1 на электронно-микроскопическом уровне авторы показали сосредоточение недифференцированных мюллеровских (прогинеторных и стволовых) клеток и недифференцированных палочек и колбочек, которые пополняют зону 2, где уже отчетливо прослеживается начало дифференцировки фоторецепторов. Если это действительно так, то совокупность клеток пограничной зоны 1 крайней периферии сетчатки может служить источником материала для пересадки в дефектную сетчатку. Таким образом, зона 1, смежная с КППК со стороны *ora serrata*, в пренатальном развитии привлекательна с точки зрения возможного использования ее для протезирования – имплантации в сетчатку при макулярных дистрофиях, пигментном ретините и других заболеваниях, приводящих к нарушению нормальной структуры сетчатки (см. обзор: Максимова, 2008).

В данной работе мы коснулись характеристики самой дистальной области крайней периферии. Дифференцировка сетчатки в области дальней периферии к концу исследованного периода развития более продвинута: здесь уже появляются типичные слои сетчатки (рис. 3, з). Обращает на себя внимание следующий любопытный факт: описываемая нами область крайней периферии сетчатки практически лишена кровеносных сосудов, и периферическая граница сосудистой системы сетчатки приблизительно на 1 мм не доходит до *ora serrata* (Зальцман, 1913).

Вполне вероятно, что отсутствие сосудов является одним из факторов (по аналогии с *fovea*), способствующих сосредоточению колбочек в этой области или закономерно связанных с данным процессом. Кровоснабжение сетчатки этой области обеспечивается только сосудистой обо-

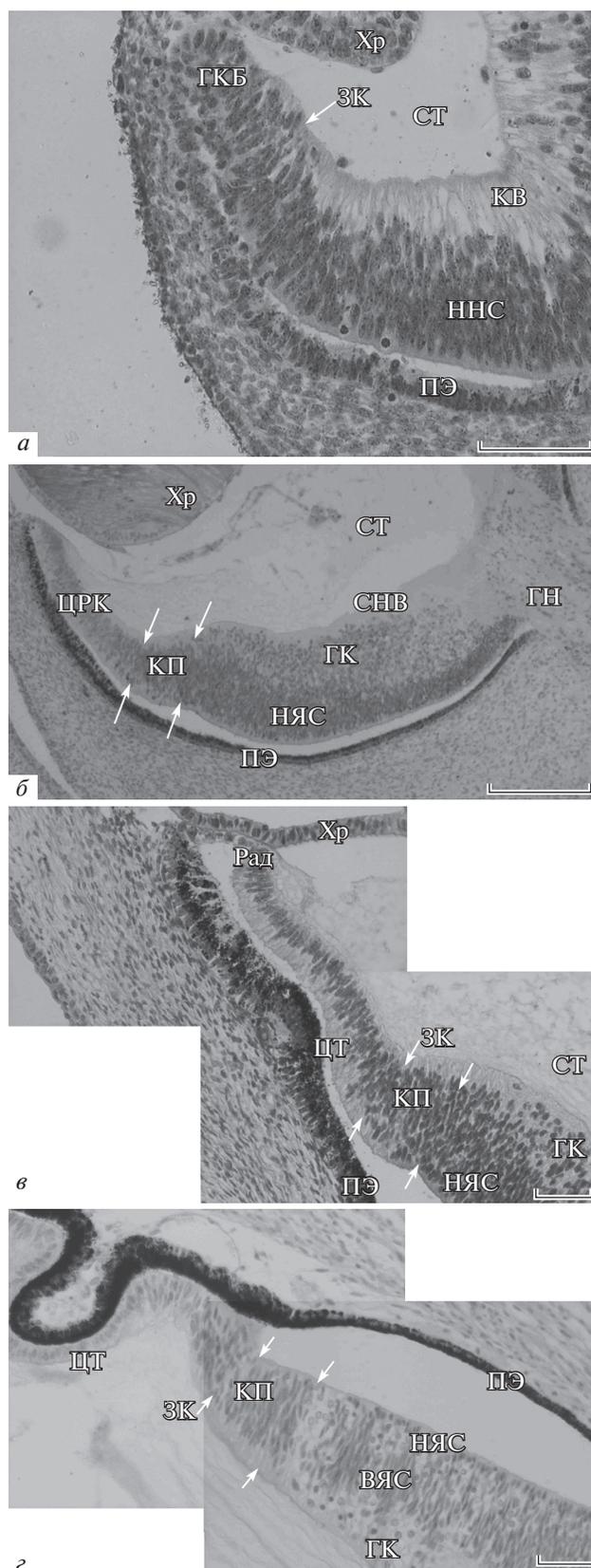


Рис. 3. Меридиональные срезы глаз, характеризующие гистогенез крайней периферии сетчатки на стадиях 5.5 (а), 10 (б), 12 (в) и 20 (г) недель развития: (а, б, в) – окраска азокармином с докраской по Маллори, (г) – окраска гематоксилином по Караччи.

Обозначения: КП – область плотно расположенных ядер на крайней периферии сетчатки (между стрелками); ЗК – зубчатый край (*ora serrata*); Хр – хрусталик; ГБК – глазного бокала край; ННС – наружный нейроробластический слой; КВ – краевая вуаль; НЯС – наружный ядерный слой; ВЯС – внутренний ядерный слой; ГК – слой ганглиозных клеток; СНВ – слой нервных волокон; ПЭ – пигментный эпителий сетчатки; ЦТ – цилиарное тело; Рад – радужка; СТ – стекловидное тело. Масштаб: а, в, г – 50 мкм, б – 200 мкм.

лочкой глаза. Как бы то ни было, отсутствие кровеносных сосудов внутри сетчатки в любом случае устраняет экранирование света, направляющегося к фоторецепторам, что считается важным для фовеального зрения, и, возможно, способствует улучшению восприятия световых стимулов, появляющихся на самом краю поля зрения. Формальное сходство между фовеа и КППК в отношении отсутствия кровеносных сосудов, повышенной плотности фоторецепторов и наличия исключительно или преимущественно фоторецепторов колбочкового типа представляет интерес, независимо от обсуждаемых нами вопросов.

Возвращаясь к перечисленным во введении гипотезам относительно роли крайней периферии сетчатки теперь уже с учетом изложенного материала, можно предположить, что разные гипотезы относятся к разным участкам данной области, границы которой точно не определены. Самая крайняя зона с редуцированной структурой и недоразвитыми клетками, действительно, может играть важную роль в формировании сетчатки и восполнении утраченных клеток за счет миграции фоторецепторных и Мюллеровских клеток к центру. Эта зона может быть практически слепой. Центростремительное движение клеток в сетчатке — более характерное явление для периода пренатального развития, но по данным исследования фовеальной области, оно наблюдается и в постнатальный период, так что рассматриваемая гипотеза не представляется слишком революционной. Что же касается КППК — кольца с повышенной плотностью полноценных клеток, которое обсуждается в контексте моделей цветовосприятия и управления локомоциями, то более вероятно, что оно располагается несколько центральнее. В психофизических экспериментах самые крайние зоны поля зрения, стимуляция которых приводит к зрительным реакциям, по видимому, должны соответствовать КППК.

Авторы выражают благодарность Е.Н. Крутцовой за техническую помощь.

Работа проводилась при частичной поддержке РФФИ (для И.Г. Пановой и Г.И. Рожковой, грант РФФИ № 16-04-01421а) и частично выполнялась И.Г. Пановой в рамках государственной программы фундаментальных научных исследований ИБР РАН № 0108-2018-0005.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Зальцман М. *Анатомия и гистология человеческого глаза в нормальном состоянии, его развитие и увядание*. М.: Изд-во "Я. Данкин и Я. Хомутов". 1913. 252 с.

Максимова Е.М. Нейромедиаторы сетчатки и перестройки в нервных слоях сетчатки при дегенерации фоторецепторов. *Сенсорные системы*. 2008. Т. 22. № 1. С. 36–51.

Рожкова Г.И., Белокопытов А.В., Грачева М.А. Загадка слепой зоны и кольца повышенной плотности колбочек на крайней периферии сетчатки. *Сенсорные системы*. 2016. Т. 30. № 4. С. 263–281.

Aiello A.L., Tran V.T., Rao N.A. Postnatal development of the ciliary body and pars plana. A morphometric study in childhood. *Arch Ophthalmol*. 1992. V. 110. P. 802–805.

Burnat K. Are Visual Peripheries Forever Young? *Neural Plasticity*. 2015. V. 2015, Article ID 307929, 13 p. doi 10.1155/2015/307929

Cornish E.E., Hendrickson A.E., Provis J.M. Distribution of short-wavelength-sensitive cones in human fetal and postnatal retina: early development of spatial order and density profiles. *Vision Research*. 2004. V. 44. P. 2019–2026.

Curcio C.A., Sloan K.R., Kalina R.E., Hendrickson A.E. Human photoreceptor topography. *J. Comp. Neurol*. 1990. V. 292. P. 497–523.

Ersoy L., Ristau T., Lechanteur Y.T., Hahn M., Hoyng C.B., Kirchhof B., den Hollander A.I., Fauser S. Nutritional Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration. *BioMed Research International*. 2014. Article ID 413150. 6 pages. <http://dx.doi.org/doi 10.1155/2014/413150>

Hendrickson A. Development of Retinal Layers in Prenatal Human Retina. *Am. J. Ophthalmol*. 2016. V. 161. P. 29–35. doi 10.1016/j.ajo.2015.09.023

Hildebrand G.D., Fielder A.R. *Anatomy and Physiology of the Retina. Pediatric Retina*. Eds J. Reynolds, S. Olitsky. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011. V. VIII. P. 39–65.

Hollenberg M.J., Spira A.W. Human retinal development: ultrastructure of the outer retina. *Am. J. Anat*. 1973. V. 137. № 4. P. 357–385.

Kozulin P., Provis J.M. Differential gene expression in the developing human macula: microarray analysis using rare tissue samples. *J. Ocul. Biol. Dis. Inform*. 2009. V. 2. P. 176–189.

Kozulin P., Natoli R., O'Brien K.M.B., Madigan M.C., Provis J.M. Differential expression of anti-angiogenic factors and guidance genes in the developing macula. *Molecular Vision*. 2009. V. 15. P. 45–59.

Mann I. *The development of the human eye*. London. Brit. Med. Assoc. 1949. 313 p.

Mollon J.D., Regan B.C., Bowmaker J.K. What is the function of the cone-rich rim of the retina. *Eye*. 1998. V. 12 (Pt 3b). P. 548–552.

O'Brien K.M.B., Schulte D., Hendrickson A.E. Expression of photoreceptor-associated molecules during human fetal eye development. *Molecular Vision*. 2003. V. 9. P. 401–409.

Peces-Pena M.D., de la Cuadra-Blanco C., Vicente A., Mérida-Velasco J.R. Development of the Ciliary Body: Morphological Changes in the Distal Portion of the Optic Cup in the Human. *Cells Tissues Organs*. 2013. V. 198. P. 149–159.

Pei Y.F., Smelser G.K. Some fine structural features of the ora serrata region in primate eyes. *Investigative Ophthalmology*. 1968. V. 7. № 6. P. 672–688.

Polyak S.L. *The retina*. University of Chicago Press. Chicago. 1941. 720 p.

- Provis J.M., Hendrickson A.E. The foveal avascular region of developing human retina. *Arch. Ophthalmol.* 2008. V. 126. № 4. P. 507–511.
- Provis J.M., Penfold P.L., Cornish E.E., Sandercoe T.S., Madigan M.C. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin. Exp. Optom.* 2005. V. 88. № 5. P. 269–281.
- Provis J.M., Dubis A.M., Maddess T., Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: Cones, the fovea and the avascular zone. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2013. V. 35. P. 63–81.
- Wolff E. *Anatomy of the eye and orbit.* ed. 4. H.K. LEWIS & Co. Ltd. London. 1954. 440 p.

Characteristics of morphological development of the extreme retinal periphery near *ora serrata*

I. G. Panova^{a, #}, R. A. Poltavtseva^b, and G. I. Rozhkova^c

^a N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, ul. Vavilova 26, Russia

^b V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Public Health of Russia, 117997 Moscow, ul. Akademika Oparina 4, Russia

^c Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences, 127051 Moscow, Bolshoi Karetny lane, 19, Russia

[#]e-mail: pinag@mail.ru

The histological data presented in this paper characterize the early stages of development (5.5–20 weeks) of the extreme visual retinal periphery in human (*pars optica retinae*) near *ora serrata* where retina undergoes transformation into blind tunic under ciliary body (*pars caeca retinae*) lacking photosensitivity. This area attracted attention of investigators due to a cone-enriched rim (CER) whose origin and functions had been most often discussed in psychophysical but not morphological literature. The analysis of our data and the data published by other investigators allows suggestion that different hypotheses about the role of CER could have relation to different zones of the extreme periphery. The “morphological” hypothesis implying that CER cells could migrate from the peripheral to the central area and could serve as a source of material for the rest of the retina might be related to the area of the extreme periphery occupying more anterior position than CER and containing immature not differentiated cells. As for the “psychophysical” hypotheses on the participation of CER in the mechanisms of color constancy and locomotion control, these hypotheses might only be related to the more posterior part of the extreme periphery containing mature cells and similar in structure to the main part of the retina.

Key words: human eye, prenatal development, *ora serrata*, extreme retinal periphery, cone-enriched rim

REFERENCES

- Salzmann M. *Anatomiya i gistologiya chelovecheskogo glaza v normal'nom sostoyanii, ego razvitiye i uvyadanie* [Anatomy and histology of human eye in normal condition, its development and aging]. Moscow, “Ya. Dankin i Ya. Khomutov”. 1913. 252 p. (in Russian)
- Maximova E.M. Neiromediatorny setchatki i perestroiki v nervnykh sloyakh setchatki pri degeneratsii fotoretseptorov [Neurotransmitter Interaction of Retinal neurons and Retinal Remodeling after Degeneration of Photoreceptors]. *Sensornye sistemy* [Sensory Systems]. 2008. V. 22(1). P. 36–51 (in Russian)
- Rozhkova G.I., Belokopytov A.V., Gracheva M.A. Zagadki slepoi zony i kol'tsa povyshennoi plotnosti kolbochek na krainei periferii setchatki [Mysteries of the blind zone and cone-enriched rim at the periphery of the human retina]. *Sensornye sistemy* [Sensory systems]. 2016. V. 30(4). P. 263–281 (in Russian)
- Aiello A.L., Tran V. T., Rao N.A. Postnatal development of the ciliary body and pars plana. A morphometric study in childhood. *Arch Ophthalmol.* 1992. V. 110. P. 802–805.
- Burnat K. Are Visual Peripheries Forever Young? *Neural Plasticity.* 2015. V. 2015, Article ID 307929, 13 p. DOI: 10.1155/2015/307929
- Cornish E.E., Hendrickson A.E., Provis J.M. Distribution of short-wavelength-sensitive cones in human fetal and postnatal retina: early development of spatial order and density profiles. *Vision Research.* 2004. V. 44. P. 2019–2026.
- Curcio C.A., Sloan K.R., Kalina R.E., Hendrickson A.E. Human photoreceptor topography. *J. Comp. Neurol.* 1990. V. 292. P. 497–523.
- Ersoy L., Ristau T., Lechanteur Y.T., Hahn M., Hoyng C.B., Kirchhof B., den Hollander A.I., Fauser S. Nutritional Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration. *BioMed Research International.* 2014. Article ID 413150. 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/413150>
- Hendrickson A. Development of Retinal Layers in Prenatal Human Retina. *Am. J. Ophthalmol.* 2016. V. 161. P. 29–35. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.023.
- Hildebrand G.D., Fielder A.R. *Anatomy and Physiology of the Retina. Pediatric Retina.* Eds J. Reynolds, S. Olitsky. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. V. VIII. P. 39–65.

- Hollenberg M.J., Spira A.W. Human retinal development: ultrastructure of the outer retina. *Am. J. Anat.* 1973. V. 137. No. 4. P. 357–385.
- Kozulin P., Provis J.M. Differential gene expression in the developing human macula: microarray analysis using rare tissue samples. *J. Ocul. Biol. Dis. Inform.* 2009. V. 2. P. 176–189.
- Kozulin P., Natoli R., O'Brien K.M.B., Madigan M.C., Provis J.M. Differential expression of anti-angiogenic factors and guidance genes in the developing macula. *Molecular Vision.* 2009. V. 15. P. 45–59.
- Mann I. *The development of the human eye.* London. Brit. Med. Assoc. 1949. 313 p.
- Mollon J.D., Regan B.C., Bowmaker J.K. What is the function of the cone-rich rim of the retina. *Eye.* 1998. V. 12 (Pt 3b). P. 548–552.
- O'Brien K.M.B., Schulte D., Hendrickson A.E. Expression of photoreceptor-associated molecules during human fetal eye development. *Molecular Vision.* 2003. V. 9. P. 401–409.
- Peces-Pena M.D., de la Cuadra-Blanco C., Vicente A., Mérida-Velasco J.R. Development of the Ciliary Body: Morphological Changes in the Distal Portion of the Optic Cup in the Human. *Cells Tissues Organs.* 2013. V. 198. P. 149–159.
- Pei Y.F., Smelser G.K. Some fine structural features of the ora serrata region in primate eyes. *Investigative Ophthalmology.* 1968. V. 7. No. 6. P. 672–688.
- Polyak S.L. *The retina.* University of Chicago Press. Chicago. 1941. 720 p.
- Provis J.M., Hendrickson A.E. The foveal avascular region of developing human retina. *Arch. Ophthalmol.* 2008. V. 126. No. 4. P. 507–511.
- Provis J.M., Penfold P.L., Cornish E.E., Sandercoe T.S., Madigan M.C. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin. Exp. Optom.* 2005. V. 88. No. 5. P. 269–281.
- Provis J.M., Dubis A.M., Maddess T., Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: Cones, the fovea and the avascular zone. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2013. V. 35. P. 63–81.
- Wolff E. *Anatomy of the eye and orbit.* ed. 4. H.K. LEWIS & Co. Ltd. London. 1954. 440 p.