

С.А. Борзенок^{1,2}, Д.С. Афанасьева¹, М.Б. Гущина¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Жировая ткань глазницы: амортизационная подушка, или *Terra incognita* в офтальмологии

Представление о роли жировой ткани в организме человека за последние десятилетия претерпело значительные изменения. Знание о ее участии в эндокринных и иммунных процессах открыло новые стороны патогенеза и терапии различных заболеваний, перспективные возможности регенеративной медицины. Дальнейшим направлением исследований становится более детальное изучение строения и функций отдельных жировых скоплений. Наибольший интерес в этом аспекте представляет жировая ткань глазницы, отличающаяся своим нейроэктодермальным происхождением. В данной обзорной статье приведены данные об анатомии, структуре, клеточном и биохимическом составе орбитального жира. Уделено внимание отдельным типам клеток: адипоцитам и мезенхимальным стволовым клеткам. Обобщены данные о таких характеристиках стволовых клеток орбитальной клетчатки, как поверхностные CD-маркеры и способность к дифференцировке. Данные об особенностях жировой клетчатки глазницы в зависимости от состояния органа зрения и его вспомогательного аппарата позволяют предположить ее участие в формировании разнообразной глазной патологии. В статье перечислены возможные направления дальнейшего изучения и практического использования орбитального жира и входящих в его состав клеток в офтальмологии, реконструктивно-пластической хирургии и регенеративной медицине.

Ключевые слова: стволовые клетки, адипоциты, ретробульбарная клетчатка, трансплантация клеток.

(Для цитирования: Борзенок С.А., Афанасьева Д.С., Гущина М.Б. Жировая ткань глазницы: амортизационная подушка, или *Terra incognita* в офтальмологии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (4): 464–467. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1413)

464

Актуальность

В последние десятилетия изменилось отношение к роли жировой ткани в физиологии и патологии человека. Многочисленными научными группами показано, что эта разновидность соединительной ткани, составляющая более 3 кг массы тела [1], представляет собой не только энергетическое депо и опору для внутренних органов, но и участвует в иммунных реакциях [2]. При этом разнообразные адипокины, продуцируемые клетками жировой ткани, оказывают не только локальное воздействие (факторы роста VEGF, FGF-2, IGF-1 и HGF) [3], но и влияют на формирование системной патологии [4], в частности,

компонентов метаболического синдрома [5]. Кроме того, жировая ткань является общепризнанным источником стволовых клеток у взрослых ввиду доступности и простоты выделения клеточной популяции по сравнению с костномозговой фракцией [6].

Жировые подушки окружают многие органы человека, в т.ч. и глазное яблоко. Однако в современных фундаментальных руководствах по анатомии органа зрения дается сравнительно скудное описание глазничной клетчатки [7]. Тем не менее жировая ткань этой локализации привлекает внимание уже своим нейроэктодермальным происхождением в отличие от других жировых депо, формирующихся из мезодермы

S.A. Borzenok^{1,2}, D.S. Afanasyeva¹, M.B. Gushchina¹

¹ S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Orbital Adipose Tissue: Just a Fat Pad or *Terra Incognita* in Ophthalmology

Our understanding of the role of adipose tissue has been completely changed during the past decades. The knowledge of its contribution to endocrine and immune pathways opened the new insights on the pathogenesis and therapy of many diseases and new perspectives for the regenerative medicine. The further researches should be provided to study anatomy and functions of local fat depots in more details. Of the most interest is the orbital adipose tissue due to its origin from the neural crest. This review represents the current data about anatomy, structure, cell composition and biochemistry of orbital fat. The main attention is put to such cell types as adipocytes and adipose derived mesenchymal stem cells. The foreign authors' findings on such characteristics of stem cells from orbital adipose tissue as CD markers and differential capacity are reviewed. The found evidences of interaction between orbital adipose tissue, eyeball and associated structures allow us to hypothesize that this fat depot may contribute to various ocular pathology. In this paper, we outlined the possible directions for further investigation and clinical application of orbital fat and cells its composing in ophthalmology, reconstructive and plastic surgery and regenerative medicine.

Key words: stem cells, adipocytes, retrobulbar adipose tissue, cell transplantation.

(For citation: Borzenok S.A., Afanasyeva D.S., Gushchina M.B. Orbital Adipose Tissue: Just a Fat Pad or *Terra Incognita* in Ophthalmology. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (4): 464–467. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1413)

[8]. В отечественных изданиях нами обнаружено лишь незначительное число публикаций о жировой ткани глазницы. Наиболее часто она рассматривается в связи с эндокринной (аутоиммунной) офтальмопатией [9]. Более детальному изучению ретробульбарной клетчатки посвящены исследования Г.А. Шилкина и соавт., проведенные в конце прошлого века [10–12]. Напротив, в зарубежной печати постоянно появляются все новые публикации, в которых всесторонне изучают клетки жировой ткани глазницы.

Целью настоящего обзора было представить читателю обобщенные данные о структуре орбитальной жировой клетчатки и ее роли в физиологии и патологии органа зрения.

Общая характеристика жировой ткани глазницы

Согласно данным руководств по топографической анатомии, жировая клетчатка глазницы располагается в пространстве между мышечными, сосудистыми и нервными структурами, окружающими глазное яблоко [7, 13]. Тарзоорбитальная фасция разделяет жировое тело на две части. Позади нее жировая ткань заполняет всю мышечную воронку, а впереди с центральной стороны формирует преапоневротическую жировую подушку, с назальной стороны — медиальную жировую подушку. Выделение последних двух образований обусловлено несколькими факторами. Во-первых, они значительно отличаются по цвету. Медиальная жировая подушка имеет более светлую окраску по сравнению с насыщенно желтым жиром центральной части. Во-вторых, формирование медиального и центрального жира в эмбриогенезе происходит, вероятно, из различных листков. Центральный жир напоминает белую жировую ткань туловища и, судя по всему, также происходит из мезодермы [14]. В свою очередь, медиальная жировая подушка продолжается жировой тканью мышечной пирамиды и имеет схожую морфологию. Подобно остальным соединительнотканным образованиям глазницы, эти фракции жировой ткани характеризуются нейроэктодермальным происхождением [8, 15].

Особое внимание изучению анатомии и гистологии орбитальной жировой ткани человека было уделено в работах научной группы, возглавляемой D. Bremond-Gignas и H. Copin [16]. В своих исследованиях, проведенных на трупном материале, эти авторы показали наличие двух морфофункциональных топографических вариантов орбитальной жировой ткани. Первый представлен толстыми соединительнотканными перегородками с мелкими адипоцитами. Располагаясь в области мышц и слезной железы, он играет роль поддерживающей ткани, дающей точки вращения. Второй, содержащий крупные адипоциты и тонкие перегородки между ними, локализуется в задних отделах орбиты, окружает зрительный нерв и позволяет ему совершать движения в орбите.

Клеточный состав

Клеточный состав жировой ткани глазницы качественно не отличается от жировой ткани другой локализации. Несмотря на то, что в подавляющем большинстве изученных публикаций орбитальный жир относят к белой жировой ткани [17, 18], существует мнение, что орбиталь-

ный жир имеет многие характеристики бурой жировой ткани [19].

По данным С. Onyimba и соавт., адипоциты орбитального жира в целом мельче и менее дифференцированы, чем аналогичные клетки подкожной жировой клетчатки и сальника [20]. Кроме того, уровень экспрессии 11 β -HSD1 у них ниже, а GRa H6PDH — выше. Орбитальная жировая клетчатка имеет значительную популяцию CD68+ клеток. Все это свидетельствует о том, что данная разновидность жировой ткани способна активно участвовать в воспалительных заболеваниях орбиты.

Под руководством V. Plankovан был выполнен сравнительный морфометрический анализ глазничной, буккальной и подкожной жировой клетчатки туловища. Согласно опубликованным ими данным, по таким параметрам, как относительные объемы коллагена, эндотелиальные клетки и показатель количественной плотности тучных клеток, жировая ткань глазницы близка к буккальному жиру и значительно отличается от подкожной жировой клетчатки туловища [21].

По результатам биохимического анализа, представленного в работе B.S. Sires и соавт. (1998), орбитальная жировая клетчатка содержит пальмитиновую (22–24,6%), олеиновую (45–51,5%) и линоленовую (15–18,6%) кислоты. При этом значимых отличий в содержании жирных кислот и протеинов между различными жировыми подушками глазницы не обнаружено [22]. Тем не менее показано, что центральный жир содержит больше β -каротина и лютеина, чем медиальная жировая подушка [23]. Однако следует отметить, что физиологическое значение этого различия до сих пор не известно.

В настоящее время можно считать хорошо известным факт высокого содержания стволовых клеток в подкожной и висцеральной жировой ткани. Были предприняты попытки выделить и изучить аналогичные клеточные популяции из орбитального жира. Суммарное число регенераторных клеток, полученных из жира медиальной и центральной жировых подушек, составило $7,1 \times 10^5$ и $15,6 \times 10^5$ клеток/грамм, соответственно. Клетки из обеих фракций характеризовались экспрессией набора CD-маркеров, характерных для стволовых клеток, полученных из жировой ткани другой локализации, в т.ч. имели типичные маркеры стволовых клеток взрослых CD90 и CD105 [23]. При этом в медиальном жире оказалось в 2 раза больше CD34+ клеток (маркер HSCs, эндотелиальных и некоторых мезенхимальных стволовых клеток). В то же время клетки, полученные из медиального и центрального жира, различались по интенсивности экспрессии маркеров нервных клеток. По данным B.S. Kohn, стволовые клетки, выделенные из медиального жира, позитивно окрашивались на маркеры зрелых нейронов NeuN, TH и β -тубулин III, астроцитарные маркеры GFAP и маркеры олигодендроцитов O4 и CNPase. Окраска на Nestin, маркер нейрональных стволовых клеток была положительной только у клеток из центральной жировой ткани глазницы [23].

Не осталась без внимания исследователей и возможность направленной дифференцировки стволовых клеток медиальной и центральной жировых подушек *in vitro*. Установлено, что при добавлении в культуральную среду соответствующих факторов мультипотентные клетки, выделенные из орбитального (назального и центрального) жира, приобретают морфологию зрелых адипоцитов, гладких миоцитов и клеток нервной ткани (нейрональных и глиальных) и экспрессируют характерные CD-маркеры [23]. Показано, что из медиального и

центрального жира можно выделить различные прогениторные клетки, способные к дифференцировке *in vitro* в клетки эндотелия сосудов, хондроциты и остеоциты [24]. Однако способность к адипогенной дифференцировке у клеток обеих фракций оказалась значительно ниже, чем у стволовых клеток абдоминальной жировой ткани. При этом менее 1% клеток позитивно окрашивались на маркеры гладких миоцитов после инкубации в соответствующей дифференциальной среде.

Согласно данным I.H. Но и W.H. Ма, при сокультивировании с эпителиоцитами роговицы стволовые клетки орбитальной жировой клетчатки меняли свою морфологию и становились округлыми, полигональными, утрачивали экспрессию CD105 и приобретали маркеры эпителиальных клеток [25].

Роль в формировании патологии органа зрения

Одним из первых предположения о связи изменений ретробульбарной клетчатки с патологией органа зрения высказал Г.А. Шилкин [10]. Им были описаны случаи, когда при осевой миопии в ретробульбарной клетчатке определялись бессосудистые пустоты и тяжи, но при этом она оставалась рыхлой. В свою очередь, у пациентов с гиперметропией, микрофтальмом, колобомами хориоидеи и энтофтальмом наблюдали бессосудистое уплотнение жировой клетчатки глазницы. Позднее возможность взаимосвязи объема орбитальной клетчатки с повышением внутриглазного давления была рассмотрена в работе О. Stojanov и соавт. [18]. Они показали, что у тучных людей больше объем ретробульбарной жировой ткани (6,23 против 4,85 см³; $p < 0,01$) и выше внутриглазное давление (15,96 против 12,99 мм рт.ст.; $p < 0,01$) по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. При этом установлена положительная корреляция между значением показателя внутриглазного давления и объемом ретробульбарной жировой ткани.

У пациентов с глаукомой обнаружены изменения орбитальной жировой клетчатки после использования простагландинсодержащих капель [26]. Инстиляции латанопроста, биматопроста или травопроста у таких пациентов сопровождалась снижением средней плотности адипоцитов центральной жировой подушки по сравнению с контрольной группой.

При проведении спектрофотометрического анализа в группе пациентов с приобретенным птозом инволютивного характера была выявлена тенденция к меньшему содержанию каротиноидов в преапоневротическом жире [27].

Перспективы использования орбитальной жировой клетчатки в офтальмологии и регенеративной медицине

Нельзя исключать, что дальнейшее изучение орбитальной жировой клетчатки может пролить свет на этиологию и патогенез патологии органа зрения. Принимая во внимание общее нейроэктодермальное происхождение глазного яблока и орбитального жира, стволовые клетки орбитальной жировой клетчатки могут стать прекрасным источником лечения врожденной и приобретенной патологии глаза [28]. Так, стволовые клетки, выделенные из орбитальной жировой ткани, могут применяться для регенерации поврежденных клеток при патологии сетчатки (например, макулярная дегенерация, врожденная абнотрофия и пр.), глаукоматозных, травматических и дегенеративных повреждениях зрительного нерва, инфекционных и ожоговых повреждениях глазной поверхности [23, 29].

Использование стволовых клеток орбитальной клетчатки нам представляется перспективным и для целей реконструктивно-пластической офтальмохирургии. Например, они могли бы использоваться для обогащения трансплантатов жировой ткани при липофилинге. Помимо местного использования в офтальмологии, орбитальную жировую клетчатку нельзя не рассматривать и как возможный источник стволовых клеток для достижения противовоспалительного эффекта при системном применении [30].

Заключение

Анализ данных литературы о жировой клетчатке глазницы показал, что в отношении строения и функции этой ткани остается много неизученных вопросов. Достижения в изучении свойств подкожной и висцеральной жировой ткани туловища определяют и перспективы поиска новых звеньев патогенеза глазных болезней, учитывая возможную роль клеток орбитального жира. Единое нейроэктодермальное происхождение клетчатки глазницы и глазного яблока делает ее одним из предпочтительных источников стволовых клеток для регенеративной медицины, а также поиска новых терапевтических мишеней в офтальмологии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tran T.T., Kahn C.R. Transplantation of adipose tissue and adipose-derived stem cells as a tool to study metabolic physiology and for treatment of disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6: 195–213.
2. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы. *Цитокины и воспаление.* 2009; 4. URL: <http://www.cytokines.ru/2009/4/Art1.php>. (дата обращения 10.04.2015).
3. Planat-Benard V., Silvestre J.S., Cousin B., André M., Nibelink M., Tamarat R. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells — Physiological and therapeutic perspectives. *Circulation.* 2004; 109 (5): 656–663.
4. Schäffler A., Müller-Ladner U., Schölmerich J., Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr. Rev.* 2006; 27 (5): 449–467.
5. Осихов И.А., Беспалова И.Д., Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Каложин В.В., Афанасьева Д.С. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2013; 34 (4): 51–58.
6. Salgado A.J., Reis R.L., Sousa N., Gimble J.M. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2010; 5: 103–110.
7. Вит В. Строение зрительной системы человека. *Одесса: Астропринт.* 2010. 587 с.
8. Johnston M.C., Noden D.M., Hazelton R.D., Coulombre J.L., Coulombre A.J. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp. Eye Res.* 1979; 29: 27–43.

9. Сорожкина Е.С., Сирмайс О.С. Роль иммунологических факторов в патогенезе эндокринной офтальмопатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 3: 106–112.
10. Шилкин Г.А., Гемонов В.В., Андрейцев А.Н., Иванова З.Г., Калинин Ю.Ю., Шилкин А.Г. Эмбриогенез и функции ретробульбарной клетчатки и ее связь с клинической офтальмологией. *Актуальные вопросы детской офтальмологии*. М. 1990. С. 154–160.
11. Шилкин Г.А., Чабров А.Е., Давыдов Д.В., Науменко Н.А., Иванова З.Г., Андрейцев А.Н. Морфологические особенности ретробульбарной клетчатки у человека в раннем возрастном периоде. *Актуальные вопросы детской офтальмологии*. М. 1990. С. 161–165.
12. Шилкин Г.А., Михайлова Г.Д., Климов Н.И., Харизов А.А. Ультразвуковая характеристика ретробульбарной клетчатки. Лазерные методы лечения и ангиографические исследования в офтальмологии. М. 1983. С. 266–271.
13. Turney T.A., Golden B.A. Orbital anatomy for the surgeon. *Oral Maxillofacial Surg. Clin. North Am.* 2012; 24: 525–536.
14. Ahmadi A.J., Saari J.C. Decreased carotenoid content in preaponeurotic orbital fat of patients with involutional ptosis. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2005; 21 (1): 46–51.
15. Meier S. The distribution of cranial neural crest cells during ocular morpho-genesis. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1982; 82: 1–15.
16. Bremond-Gignac D., Copin H. Anatomical histological and mesoscopic study of the adipose tissue of the orbit. *Surg. Radiol. Anat.* 2004; 26 (4): 297–302.
17. Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007; 131 (2): 242–256.
18. Stojanov O., Stokić E., Sveljo O., Naumović N. The influence of retrobulbar adipose tissue volume upon intraocular pressure in obesity. *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70 (5): 469–476.
19. Wiersinga W.M., Kahaly G. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach: questions and answers. *Karger Medical and Scientific Publishers*. 2007. 260 p.
20. Onyimba C., Bujalska I., Durrani O., Abbott J., Khosla P., Moosavi A. Glucocorticoid metabolic pathways in human orbital adipose tissue: a comparison with subcutaneous and omental depots. *Endocrine Abstracts*. 2007; 13: 115.
21. Ilankovan V., Soames J.V. Morphometric analysis of orbital, buccal and subcutaneous fats: their potential in the treatment of enophthalmos. *Brit. J. Oral Maxillofac Surg.* 1995; 33(1): 40–42.
22. Sires B.S., Lemke B.N., Dortzbach R.K., Gonnering R.S. Characterization of human orbital fat and connective tissue. *Ophthalm Plast Reconstr. Surg.* 1998; 14 (6): 403–414.
23. Korn B.S., Kikkawa D.O., Hicok K.C. Identification and characterization of adult stem cells. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2009; 25 (1): 27–32.
24. Chen S.Y., Mahabole M., Horesh E., Wester S., Goldberg J.L., Tseng S.C. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from human orbital adipose tissue. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (8): 4842–4852.
25. Ho I.H., Ma W.H., Tseng T.C., Chen Y.F., Chen M.H., Lee O.K. Isolation and characterization of multi-potent stem cells from human orbital fat tissues. *Tissue Eng. Part A.* 2011; 1–2: 255–266.
26. Park J., Cho H.K., Moon J.I. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2011; 55 (1): 22–27.
27. Ahmadi A.J., Saari J.C., Mozaffarian D., Garwin G.G., Tarbet K.J., Orcutt J.C. Decreased carotenoid content in preaponeurotic orbital fat of patients with involutional ptosis. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2005; 21 (1): 46–51.
28. Wester S.T. Orbital stem cells. *Curr. Ophthalmol. Rep.* 2014; 2: 107–115.
29. Lin K.J., Loi M.X., Lien G.S., Cheng C.F., Pao H.Y., Chang Y.Ch. Topical administration of orbital fat-derived stem cells promotes corneal tissue regeneration. *Stem Cell Res. Ther.* 2013; 4 (3): 72.
30. Chien M.H., Bien M.Y., Ku C.C., Chang Y.C., Pao H.Y., Yang Y.L. Systemic human orbital fat-derived stem/stromal cell transplantation ameliorates acute inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1245–1253.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Борзенко Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, академик РАЕН, заведующий Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова, профессор кафедры глазных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А, **тел.:** +7 (499) 488-85-58, **e-mail:** borzenok@mntk.ru

Афанасьева Дарья Сергеевна, клинический ординатор МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А, **e-mail:** ada-tomsk@yandex.ru

Гущина Марина Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А, **тел.:** +7 (499) 488-85-25, **e-mail:** mbg1411@yandex.ru