

*Ахмадиева А.А.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Балашова Е.П.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Золотцев А.А.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Фролова В.С.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ЧЕРЕЗ СЕТЧАТКУ**

*Аннотация:* Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным типом деменции, поражающим пожилых людей во всем мире. Исследования пациентов с БА и трансгенных мышей с БА выявили изменения в сетчатке, аналогичные изменениям, которые происходят в мозге

при БА. Более того, патология сетчатки при БА возникает даже раньше, чем патология головного мозга. Важно отметить, что неинвазивные методы визуализации могут быть использованы для наблюдения за сетчаткой из-за уникальной оптической прозрачности глаза, которая действует как удобное окно, в котором можно отслеживать доклиническую патологию в головном мозге при БА. В данной статье приводится обзор существующей литературы, посвященной различным формам патологии сетчатки при БА.

**Ключевые слова:** сетчатка, болезнь Альцгеймера, доклиническая стадия, патология сетчатки.

**Annotation:** Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia affecting older adults worldwide. Studies of patients with AD and transgenic mice with AD have revealed changes in the retina similar to those that occur in the brain with AD. Moreover, retinal pathology in AD occurs even earlier than brain pathology. Importantly, noninvasive imaging techniques can be used to monitor the retina because of the unique optical transparency of the eye, which acts as a convenient window in which to monitor preclinical pathology in the brain in AD. This article provides a review of the existing literature on the various forms of retinal pathology in AD.

**Key words:** retina, Alzheimer's disease, preclinical stage, retinal pathology.

## Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое является наиболее известным типом деменции у пожилых людей. Пациенты с БА страдают от когнитивного снижения и нейропсихиатрических проблем, таких как тяжелая потеря памяти, измененное поведение, нарушения зрения и сна на ранней стадии, а затем теряют способность выполнять телесные функции, необходимые для повседневной жизни, включая ходьбу и глотание, и в итоге становятся неспособными заботиться о себе. В настоящее время диагноз БА ставится

преимущественно после оценки психического состояния и обследования когнитивных способностей в сочетании с функциональными тестами сосудов и нейронов. Хотя в клинической диагностике БА применяются новые технологии, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), они не получили широкого распространения из-за высокой стоимости, ограниченного разрешения и необходимости использования радиоактивных трассирующих веществ (Rabinovici et al., 2011). Когда диагноз установлен, когнитивные нарушения скорее всего уже есть, и к этому моменту различные патологии мозга, такие как дегенерация нейронов и синапсов, присутствуют не менее десяти лет. Согласно статистике, средний период от постановки диагноза БА до смерти составляет не более 4,7 лет (Burns and Iliffe, 2009). Необходимы новые экономически эффективные методы для точной диагностики БА на ранней стадии.

Сетчатка, незаменимый компонент центральной нервной системы, представляет собой светочувствительную ткань глаза, которая формирует наше образное и не образное зрение. Фоторецепторы сетчатки, включая палочки, колбочки и фоточувствительные ганглиозные клетки (ipRGCs), могут поглощать световые сигналы и преобразовывать их в электрические сигналы. Сигналы, сформированные в палочках и колбочках, передаются на расположенные ниже биполярные клетки, а затем на ганглиозные клетки сетчатки (ГКС). Затем ГКС передают информацию по зрительному нерву в определенные области мозга, связанные со зрением.

Патология БА не ограничивается головным мозгом: также обнаруживается в сетчатке, и с помощью современных методов глазной визуализации было продемонстрировано, что патология сетчатки способствует развитию симптомов, связанных со зрением при БА (Brewer and Barton, 2014; McKee et al., 2006; Mentis et al., 1996). Все больше данных свидетельствуют о том, что ретинальные проявления БА имеют много общего

с проявлениями БА в головном мозге. У пациентов с БА и трансгенных мышей с БА наличие типичных проявлений в мозге, включая отложения  $\beta$ -амилоидных ( $A\beta$ ) бляшек и фосфорилированного tau-белка, наблюдается в сетчатке (Koronyo-Namaoui et al., 2011; Koronyo et al., 2012). Морфологический анализ сетчатки при БА выявил дегенерацию ГКС, аномальный слой нервных волокон сетчатки (RNFL) и распространенную потерю аксонов зрительного нерва (Bayhan et al., 2015; Verisha et al., 2007; Maude et al., 2009). Кроме того, у пациентов с БА были выявлены изменения сосудов сетчатки, такие как снижение кровотока, сужение вен, уменьшение фрактальных размеров артерий и вен (Cheung et al., 2014b; Frost et al., 2013; Williams et al., 2015). Более того, у пациентов с БА и у трансгенных мышей с БА нейровоспалительные реакции в сетчатке приводят не только к повышенной экспрессии воспалительных молекул, сопровождающихся бляшками  $A\beta$ , но и к повышенной активации глиальных клеток сетчатки.

Примечательно, что многие ретинальные проявления были выявлены даже на ранней стадии прогрессирования БА. У трансгенных мышей с АД было показано, что бляшки  $A\beta$  в сетчатке и накопление tau происходят раньше, чем в мозге (Chiasseu et al., 2017; Grimaldi et al., 2018; Koronyo-Namaoui et al., 2011). Кроме того, нейровоспалительный ответ, такой как активация микроглии сетчатки, был обнаружен у трансгенных мышей с пресимптоматической БА (Grimaldi et al., 2018). Также у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКР) были выявлены изменения сосудов сетчатки, такие как снижение кровотока и уменьшение толщины хороидального слоя (Feke et al., 2015, Gharbiya et al., 2014).

Более того, благодаря прозрачности глаза, многие формы патологии сетчатки могут быть выявлены с помощью неинвазивных аппаратов для визуализации сетчатки с высоким разрешением. Что касается преимуществ использования ретинального скрининга для диагностики БА, то сетчатка,

несомненно, представляет большую ценность как окно, через которое можно увидеть патогенез БА, чему и посвящена данная статья.

### **Виды патологии сетчатки при БА**

#### Отложения Аβ и фосфорилированного тау в сетчатке глаза

Спустя столетие после первого описания агрегации Аβ и фосфорилированного тау-белка (pTau) в мозге, были обнаружены белковые агрегаты в сетчатке пациентов с БА и трансгенных мышей с БА.

В 2011 году Koronyo-Namaoui et al. впервые удалось обнаружить отложения Аβ в сетчатке у пациентов с БА: β-амилоидные бляшки были помечены Аβ-специфическими моноклональными антителами и куркумином/тиофлавином-с, что в конечном счете привело к появлению положительных сигналов в плоских препаратах сетчатки пациентов с ранней стадией БА. Результаты показали, что морфология бляшек Аβ сетчатки представлена характерными одиночными или множественными компактными глобулами, отличающимися от классической формы центральных бляшек с Аβ-ядром и расходящимися фибриллами.

Также важно отметить, что эти и последующие результаты показали, что бляшки Аβ в сетчатке могут быть распределены вдоль кровеносных сосудов, более того, региональное распределение Аβ в сетчатке, оцененное с помощью иммуногистологического анализа посмертных тканей от клинически подтвержденных пациентов с БА, показало, что в сетчатке при БА больше отложений Аβ в среднепериферической области, чем в центральной (Lee et al., 2020). Также оценка уровня Аβ42 в посмертных тканях пациентов с БА методом ИФА показала, что повышенный уровень пептида Аβ42 коррелирует с дефицитом врожденного иммунного репрессора – фактора комплемента Н (CFH) вдоль пути сетчатка, верхний колликулус, первичная зрительная кора, что указывает на то, что повышенный провоспалительный ответ в нейронах сетчатки или центральной системе обработки зрительного сигнала сопровождается отложением бляшек Аβ в сетчатке (Alexandrov et al., 2011).

В 2016 году La Morgia выявил агрегаты А $\beta$  вокруг меланопсиновых ГКС (mRGC), подтипа фоторецепторов, которые регулируют циркадный ритм и зрачковый рефлекс. Наряду с отложением А $\beta$  у пациентов с БА были обнаружены аномальная морфология и размер дендритов, а также дегенерация аксонов mRGC, что указывает на токсичность А $\beta$  для нейронов сетчатки. В одной из последних работ Koronyo et al. была создана *in-vivo* визуализация ретинальных А $\beta$ -бляшек у пациентов с БА: авторы использовали амилоидный зонд на основе куркумина для маркировки и модифицированный сканирующий лазерный офтальмоскоп для наблюдения за ретинальными А $\beta$ -бляшками, и результаты показали, что количество ретинальных амилоидных бляшек у пациентов с БА было в 2,1 раза больше по сравнению со здоровым контролем. Другое инновационное исследование, в котором гиперспектральная (ГС) визуализация использовалась для прямого обнаружения А $\beta$  в сетчатке у пациентов с БА без маркировки, показало, что ГС визуализация сетчатки может успешно прогнозировать нагрузку накопленных А $\beta$ -бляшек в мозге (Hadoux et al., 2019). Эти исследования подчеркивают потенциал визуализации А $\beta$  в сетчатке для диагностики БА.

В дополнение к бляшкам А $\beta$  в сетчатке, pTau также был обнаружен в сетчатке пациентов с БА. Например, Schon et al. обнаружили pTau во внутреннем слое сетчатки пациентов с БА. Более того, они обнаружили AT8-позитивный pTau, но не фибриллярный Tau в сетчатке. В исследовании den Naan et al. было показано, что общее содержание тау-белка сопровождается pTau, распределенным во внутреннем плексиформном слое (IPL) и диффузно в наружном плексиформном слое (OPL), в то время как фибриллярного tau в сетчатке больных БА не наблюдалось. Более того, pTau-позитивные сигналы были обнаружены в основном в периферической сетчатке, что может дать полезную информацию для дальнейших исследований *in-vivo*, направленных на визуализацию патогенеза БА через сетчатку.

О накоплении А $\beta$  сообщалось в различных созданных трансгенных мышинных моделях БА. Alexandrov et al. использовали биохимические и гистологические методы для анализа уровней белка-предшественника  $\beta$ -амилоида (APP), пептидов А $\beta$ 40 и А $\beta$ 42 и даже репрессора врожденного иммунитета CFH в сетчатке четырех различных трансгенных мышинных моделей БА: Tg2576, PSAPP, 3 $\times$ Tg-AD и 5 $\times$ FAD. В 2011 году они обнаружили, что начало образования старческих бляшек на сетчатке у этих трансгенных моделей мышей происходило в разном возрасте, причем у мышей 5 $\times$ FAD это начало было самым ранним (в 2 месяца), а у мышей Tg2576 самым продолжительным, т.е. в 10 месяцев. Самое высокое соотношение пептидов А $\beta$  в сетчатке и мозге было у мышей Tg2576 и 5 $\times$ FAD. Кроме того, количество пептидов А $\beta$ 40 и А $\beta$ 42 в сетчатке у мышей 5 $\times$ FAD наиболее близко соответствовало таковому у пациентов с БА, причем у мышей 5 $\times$ FAD наблюдалось самое высокое количество пептидов А $\beta$ 40 и А $\beta$ 42 в сетчатке по сравнению с другими трансгенными линиями мышей. Более того, в сетчатке возрастных мышей Tg2576 и 5 $\times$ FAD наблюдалась отрицательная корреляция между пептидами А $\beta$ 42 и нагрузкой CFH вдоль пути «сетчатка, верхний колликулус, первичная зрительная кора», что было аналогично тому, что было обнаружено в зрительном пути пациентов с БА.

Кроме пептидов А $\beta$  и бляшек А $\beta$ , растворимые олигомеры А $\beta$ , которые являются основным пусковым механизмом патофизиологии БА, были обнаружены в сетчатке трансгенных мышей с БА в исследовании Nabiba et al. в 2020 году. У мышей 5 $\times$ FAD растворимые олигомеры А $\beta$  были обнаружены в нейронах сетчатки и, как правило, со-локализованы с LAMP2-положительными поздними эндосомами, что указывает на нарушение эндоцитарного пути процесса накопления А $\beta$ . Более того, количество олигомеров А $\beta$  в сетчатке уменьшалось с возрастом, в отличие от накопления бляшек А $\beta$ . У мышей APP/PS1 олигомер А $\beta$  был обнаружен с помощью специфических нанотел в сетчатке и крови при отсутствии бляшек А $\beta$  в

сетчатке и до его накопления в мозге и даже до возникновения явных когнитивных нарушений.

Помимо обилия ретинального Аβ в различных моделях мышей, многие исследователи показали различное распределение ретинальных Аβ-пептидов и бляшек. Например, у мышей Tg2576 APP-позитивные клетки распределены в основном во внутреннем ядерном слое (INL) и слое ганглиозных клеток (GCL).

Результаты анализа иммунореактивности Аβ с использованием Аβ-специфического моноклонального антитела выявили значительное накопление бляшек Аβ от GCL до ONL. В редких случаях бляшки Аβ также откладывались в наружном сегменте фоторецепторов или зрительного нерва. У мышей 5xFAD бляшки Аβ накапливались в пигментном эпителии сетчатки (RPE) и между RPE и мембраной Бруха (Park et al., 2014; Parthasarathy et al., 2015), способствуя ослаблению плотных соединений между клетками RPE. Кроме того, было показано, что внеклеточные бляшки Аβ распределяются в INL, IPL и GCL, а внутринейрональные олигомеры Аβ откладываются в ядерных слоях (INL и ONL) и GCL в сетчатке мышей 5xFAD (Habiba et al., 2020). У мышей APP/PS1 иммуногистохимический анализ сетчатки показал зависящее от возраста увеличение экспрессии APP в INL и GCL и отложение бляшек Аβ в INL, IPL, GCL и RNFL, а также широко распространенные олигомеры Аβ, распределенные в INL, ONL и GCL сетчатки (Habiba et al., 2021). Кроме традиционных моделей мышей БА со сверхэкспрессией вариантов APP, в изучение патологий сетчатки была включена модель APP<sup>NL-G-F</sup>, в которой с помощью метода knock-in экспрессируется гуманизированный APP на эндогенном уровне. У мышей APP<sup>NL-G-F</sup> растворимые Аβ40 и Аβ42 в сетчатке можно было обнаружить уже в 3 месяца с помощью ИФА, в то время как бляшки Аβ откладывались с 18 месяцев. Более того, бляшки Аβ распределялись в основном в периферической сетчатке и тесно локализовались с микроглией в IPL. В соответствии с данными, полученными

у пациентов с БА, некоторые бляшки Аβ в сетчатке были связаны с кровеносными сосудами в RNFL. Кроме того, олигомеры Аβ в сетчатке были обнаружены в IPL и GCL при иммуноокрашивании антителом A11 в ассоциации с биполярными клетками, амакриновыми клетками, а также ганглиозными клетками.

Многие важные результаты свидетельствуют о возможности того, что отложения Аβ в сетчатке могут служить биомаркером ранней стадии для неинвазивной диагностики БА. Исследование Koronyo-Namaoui et al., 2011 года на мышах APP<sub>SWE</sub>/PS1<sub>ΔE9</sub> продемонстрировало *in-vivo* неинвазивное обнаружение бляшек в сетчатке. Они использовали непрерывные инъекции куркумина в течение пяти дней для успешного мечения бляшек Аβ как в сетчатке, так и в мозге мышей APP<sub>SWE</sub>/PS1<sub>ΔE9</sub>. Важно отметить, что бляшки Аβ в сетчатке наблюдались в возрасте 2,5 месяцев, обычно на 2-3 месяца раньше, чем в мозге, что указывает на то, что бляшки Аβ в сетчатке предшествуют бляшкам в мозге. Кроме того, в том же исследовании с помощью микроскопа для визуализации грызунов Micron II наблюдались бляшки Аβ в сетчатке у живых трансгенных мышей с БА, которым вводили куркумин, но не у контрольных мышей WT, которым вводили куркумин, или у трансгенных мышей с БА, которым вводили PBS. Кроме того, Sidiqi et al., использовали флуоресцентную сканирующую лазерную офтальмоскопию для обнаружения меченных куркумином ретинальных Аβ-бляшек у мышей APP/PS1 *in vivo*, обнаружив, что флуоресценция сетчатки коррелирует с кортикальными иммуногистологическими мечеными Аβ-бляшками. Этот результат указывает на то, что ретинальный Аβ может быть использован для оценки степени бляшек Аβ в мозге и даже выступать в качестве потенциальной мишени для обнаружения прогрессирования БА *in-vivo*.

Патология Аβ в сетчатке сопровождается патологией pTau и нейрофибриллярных клубков, которые наблюдаются в сетчатке трансгенных мышей с БА. У мышей Tg2576 иммуногистохимия срезов сетчатки с

использованием антитела AT8 показала, что иммунореактивность pTau распространяется от GCL до ONL, что соответствует отложениям A $\beta$  (Liu et al., 2009). У мышей APP<sub>SWE</sub>/PS1 $\Delta$ E9 pTau наблюдался в цитоплазме ipRGCs (Yang et al., 2013), а фосфорилирование tau и NFTs были значительно повышены (Zhao et al., 2013). P35 является критическим регулятором активации циклин-зависимой киназы 5, которая может вызывать фосфорилирование tau. У мышей APP/PS1 повышенная экспрессия p35 и его кальпаин-расщепляемого продукта p25 сопровождалась повышенным фосфорилированием tau, что указывает на кальпаин-опосредованное гиперфосфорилирование tau в сетчатке при БА (Zhao et al., 2013). У мышей 3xTg было показано, что повышенная экспрессия гиперфосфорилированных белков tau распределяется в цитоплазме и внутриретиальных аксонах ipRGCs, что приводит к дефициту аксонального транспорта и даже гибели ipRGCs. Важно отметить, что накопление tau в сетчатке происходило раньше и даже предшествовало поведенческому дефициту и патологии tau в мозге у мышей 3xTg, что указывает на раннее начало патологии tau в сетчатке при БА (Chiasseu et al., 2017).

Кроме pTau и нейрофибрилярных клубочков, в мозге при БА накапливаются посттрансляционные модификации tau, особенно расщепление tau в N-концевом домене, которые способствуют синаптической дисфункции и когнитивным нарушениям при БА и других тауопатиях. У мышей Tg2576 N-концевой расщепленный tau был обнаружен в сетчатке и в основном распределен в GCL, что согласуется с локализацией pTau. Примечательно, что после системного введения специфического антитела, направленного на N-концевое расщепление tau, патологии сетчатки, включая гиперфосфорилирование tau, а также амилоидогенный процесс APP/A $\beta$ , уменьшились, что указывает на то, что расщепление tau может играть важную роль в патогенезе сетчатки при БА (Latina et al., 2021).

В целом, различные исследования показали количественные характеристики отложения патологических бляшек Аβ и тау в сетчатке как пациентов с БА, так и трансгенных мышей с БА. Примечательно, что накопление бляшек Аβ и тау в сетчатке предшествовало накоплению в мозге, что позволяет предположить, что эти патологические признаки могут служить полезными биомаркерами для *in-vivo* и неинвазивного выявления БА.

### **Нейрональная дегенерация сетчатки при БА**

Помимо двух основных биомаркеров, дегенерация нейронов сетчатки была обнаружена не только у пациентов с БА, но и у трансгенных мышей с БА. В этом разделе рассматриваются клеточные и структурные изменения в сетчатке при БА. Впервые о нейрональной дегенерации сетчатки сообщили Hinton и его коллеги в 1986 году: гистологические исследования посмертной сетчатки пациентов с БА показали дегенерацию ганглиозных клеток и волокон зрительного нерва. Более того, анализ морфометрических данных показал, что чаще поражаются ГКС, которые проецируют волокна большего калибра к зрительному нерву (Sadun and Bassi, 1990). Впоследствии было сообщено, что уменьшение толщины RNFL может привести к низкой пространственной, высокой временной контрастной чувствительности и двигательным нарушениям у пациентов с БА (Blanks et al., 1996). Фоточувствительные ГКС, уникальный подтип ганглиозных клеток, также нарушены у пациентов с БА. Например, сообщалось, что плотность ipRGCs в сетчатке пациентов с БА была меньше, чем у здоровых людей, а левосторонние ipRGCs имели измененную морфологию и аномальную функцию, что может дополнительно вызывать дисфункцию циркадного ритма у пациентов с БА (La Morgia et al., 2016).

Примечательно, что дегенерация сетчатки может быть успешно оценена с помощью методов *in-vivo*, включая оптическую когерентную томографию (ОКТ) и запись паттерновой электроретинограммы (ПЭРГ). Результаты ОКТ показали, что толщина RNFL и параметры ПЭРГ, включая время и амплитуду неявных импульсов, были значительно снижены в группе пациентов с БА по

сравнению с контрольной группой. Более того, толщина RNFL значительно коррелировала со временем неявного восприятия и амплитудой ПЭРГ (Parisi et al., 2001). Оценка наружной сетчатки, включая RPE и ONL, с помощью ОКТ показала, что толщина наружной сетчатки у пациентов с БА не отличается от контроля (Uchida et al., 2018), а в другом исследовании использовался адаптированный протокол спектральной доменной ОКТ (SD-ОКТ), позволяющий получать изображения наружной сетчатки в условиях многократного включения и выключения света, и было обнаружено снижение отражающей способности внутренних и наружных сегментов фоторецепторов на световой стимул у пациентов с ранним началом БА по сравнению с соответствующим по возрасту контролем (Bissig et al., 2020). Кроме того, многие исследования подтвердили, что обнаружение нейродегенерации сетчатки *in-vivo* может быть использовано для мониторинга прогрессирования БА. Результаты SD-ОКТ у пациентов с БА показали, что уменьшение толщины RNFL и GCL отрицательно коррелирует с тяжестью БА, которая основана на оценке по мини-экзамену психического состояния (MMSE) (Garcia-Martin et al., 2016). Кроме того, в исследовании Mutlu et al. более тонкая RNFL на исходном уровне, оцененная с помощью ОКТ, была связана с повышенным риском развития деменции, включая болезнь Альцгеймера. Более того, Santangelo et al. в 2020 году продемонстрировали, что толщина сетчатки, оцененная с помощью ОКТ, положительно коррелировала с биомаркерами спинномозговой жидкости при БА. У пациентов с БА толщина перипапиллярной RNFL и объем макулярной GCL были значительно снижены. Интересно, что толщина RNFL отрицательно коррелировала с CSF A $\beta$ 42 и положительно с CSF tau и pTau в ЦСЖ, а когнитивные способности были положительно связаны с объемом GCL. Последовательно, кросс-секционное исследование подтвердило ассоциацию между структурными и функциональными нарушениями сетчатки и центральными биомаркерами нейровизуализации при доклинической БА (Byun et al., 2021). В исследовании

толщина RNFL и GCL оценивалась с помощью ОКТ с развернутым источником, а функция сетчатки оценивалась с помощью записи электроретинограммы (ЭРГ). Участники с когнитивной нормой и с отложением A $\beta$  показали уменьшенную толщину RNFL, а также увеличенное время имплицитности ЭРГ по сравнению с лицами с когнитивной нормой без отложения A $\beta$ . Более того, нейродегенерация в головном мозге, наблюдаемая с помощью МРТ, коррелировала с толщиной GCL, что может помочь точно отличить пациентов с доклинической стадией БА. Дегенерация нейронов сетчатки также была зарегистрирована у различных трансгенных мышей, больных БА, и сопровождалась отложениями A $\beta$  и pTau, что указывает на токсичность неправильно сформированных белков в сетчатке при БА. У мышей APP<sub>SWE</sub>/PS1 $\Delta$ E9 процент TUNEL-позитивных апоптозных клеток был значительно повышен (Ning et al., 2008), и распределение этих клеток было более редким в GCL трансгенных мышей, чем у контрольных мышей (Gao et al., 2015; Gupta et al., 2016). Последовательно исследование in-vivo с использованием ЭРГ и ОКТ у мышей APP/PS1 каждые 3 месяца с 3 до 12 месяцев показало, что функция и структура внутренней сетчатки ухудшается с возрастом. Важно отметить, что функциональные нарушения начались с 3 месяцев, раньше, чем структурное истончение, начавшееся в 9 месяцев, которое предшествовало нарушению познания. Полученные данные указывают на раннее начало дегенерации нейронов сетчатки при БА (Georgevsky et al., 2019). У мышей 5 $\times$ FAD прогрессирующая дегенерация сетчатки была продемонстрирована с помощью ОКТ в сочетании с ЭРГ. По сравнению с мышами WT, толщина RNFL значительно уменьшилась с 6 месяцев, что сопровождалось ухудшением световой чувствительности ганглиозных клеток (Lim et al., 2020). По мере прогрессирования заболевания функциональные нарушения наружной сетчатки (Lim et al., 2020) и крупные вакуоли и гипопигментация в слое RPE были обнаружены у трансгенных мышей, но не у мышей WT (Park et al., 2014). Более того, физиологические

изменения ганглиозных клеток у мышей 5xFAD были продемонстрированы с помощью многоэлектродной решетки (МЭА) в изолированной сетчатке (Araya-Arriagada et al., 2021). Из полученных результатов видно, что у 2-3-месячных бессимптомных мышей 5xFAD наблюдается гиперактивность ГКС, а у 6-7-месячных мышей с симптомами 5xFAD - гипоактивность ГКС. Интересно, что эти физиологические изменения ГКС коррелировали с повышенной экспрессией нейромедиатора глутамата в GCL молодых и старых мышей 5xFAD, а также с повышенной экспрессией ГАМК в INL и IPL старых мышей 5xFAD, что соответствует тому, что изменения нейромедиаторов вызывают нарушение баланса нейронного возбуждения/торможения в мозге при БА (Quevenco et al., 2019). У мышей Tg2576 иммуноблот-анализ сетчатки показал более низкую экспрессию пресинаптических и постсинаптических белков, а также более высокую экспрессию расщепленной каспазы-6 (маркер нейродегенерации) по сравнению с контролем WT, что свидетельствует о дегенерации нейронов у трансгенных мышей (Latina et al., 2021). Дегенерация сетчатки также была продемонстрирована у мышей с нокаутом APP. По результатам SD-ОКТ мышей APP<sup>NL-F-G</sup>, значительное истончение RNFL наблюдалось в 6 месяцев (Salobrar-Garcia et al., 2020). А у мышей APP<sup>NL-F-G</sup> результаты ОКТ показали, что толщина наружного ядерного слоя, но не внутренней сетчатки, включая RNFL, GCL, IPL и INL, была уменьшена в 12 месяцев, что подтверждает дисфункцию фоторецепторов, оцененную с помощью ЭРГ (Vandenabeele et al., 2021). Как описано выше, дегенерация нейронов сетчатки была продемонстрирована методами *in-vitro* и *in-vivo* в различных типах трансгенных моделей мышей. Кроме того, была подтверждена корреляция между дегенерацией нейронов сетчатки и прогрессирующим в мозге БА. Исследование *in-vivo* на мышках 3xTg показало, что истончение внутренней сетчатки, оцененное с помощью ОКТ, коррелирует с выявленным на МРТ уменьшением объема серого вещества зрительной коры (Chiquita et al., 2019).

В целом, приведенные выше исследования пациентов с БА и различных трансгенных мышей с БА позволяют предположить, что в сетчатке произошла дегенерация нейронов. Обнаружение *in vivo* дегенерации нейронов сетчатки и даже функции сетчатки указывает на возможность неинвазивной диагностики патологии сетчатки при БА.

### **Сосудистые проявления сетчатки при БА**

Недавно Gorelick et al. высказали предположение, что развитие когнитивного расстройства может быть связано с цереброваскулярными явлениями, такими как церебральный инфаркт, поражения белого вещества и микрососудистые кровоизлияния, что указывает на важную роль сосудистых факторов в патогенезе БА. Несмотря на отсутствие средств для визуализации микроциркуляции в мозге, сосудистая сеть сетчатки, как легко доступная модель для неинвазивной визуализации церебральной микроциркуляции, привлекла к себе большое внимание.

Кровеносные сосуды сетчатки имеют барьерную функцию, схожую с сосудистой системой головного мозга, которая имеет относительно низкий кровоток и высокое содержание кислорода, также кровеносные сосуды сетчатки могут саморегулироваться по данным нескольких исследований. Кровеносно-ретиальный барьер (КРБ) структурно похож на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), то есть КРБ состоит из внутренних эндотелиальных клеток сосудов сетчатки и наружных эпителиальных клеток сетчатки, с плотными соединениями и поддерживающими перицитами, что важно для поддержания гомеостаза сетчатки (Campbell and Humphries, 2012). В исследованиях пациентов с БА, а также трансгенных мышинных моделей с БА, описано нарушение работы ГЭБ (Ma et al., 2018), а также КРБ (Shi et al., 2020), в последнем указаны потенциальные механизмы патологии сосудов сетчатки. В исследовании с иммунным окрашиванием изолированных кровеносных сосудов сетчатки пациентов с БА и УКР была выявлена потеря перицитов, связанная с отложением А $\beta$  в сосудах. Кроме того, перициты

сетчатки подвергаются апоптозу, а недостаточная экспрессия маркера перицитов PDGFR $\beta$  коррелировала с выраженностью САА, центральными АВ бляшками и когнитивными способностями. Кроме нарушения КРБ, несколько крупных когортных исследований, включая исследование сердечно-сосудистого здоровья и Роттердамское исследование, обнаружили, что сосудистая оболочка сетчатки пострадала при проявлениях деменции, включая БА. Оценка сосудистой оболочки сетчатки с помощью лазерного доплеровского прибора показала, что у пациентов с БА кровоток был низким, а вены сетчатки были относительно узкими (Berisha et al., 2007). Нарушения кислородного обмена сетчатки у пациентов с БА оценивались с помощью спектрофотометрического неинвазивного ретинального оксиметра (Einarsdottir et al., 2016). Результаты показали, что насыщение кислородом крови в артериолах и венулах было существенно выше у пациентов с БА, чем у здоровых людей. В то же время, кровоток сетчатки, измеренный с помощью доплеровской ОКТ у пациентов с БА и УКР, был ниже, чем у здоровых людей. Последующий анализ сосудов сетчатки с помощью анализатора состояния сосудов показал уменьшение артериального диаметра, а также артериовенозной разницы в насыщении кислородом у пациентов с БА и УКР, по сравнению с контрольной группой (Szegedi et al., 2020).

Сосудистая оболочка (хороид) жизненно важна для кровоснабжения сетчатки. Толщина хороидального слоя у пациентов с БА относительно мала. В работе Gharbiya et al. для наблюдения за хороидом использовались оптическая когерентная томография в спектральной области (SD-OCT) и методы расширенной глубинной визуализации (EDI), и в результате было обнаружено, что толщина хороидального слоя у пациентов с БА значительно тоньше, чем у здоровых людей. В другом исследовании Vulut et al. оценивали толщину хороидального слоя с помощью EDI у пациентов с БА, с УКР и у здоровой контрольной группы и обнаружили, что толщина хороидального слоя у пациентов с БА и УКР была значительно тоньше, чем у здоровой

контрольной группы. Важно отметить, что недавнее исследование Asanad et al. продемонстрировало послонные и регионально-специфические различия хороида у пациентов с БА, то есть хороид был толще в макулярной области и сильно коррелировал с количеством сосудов в стромальном слое.

В то же время, возможность того, что изменения в сосудах сетчатки служат неинвазивным биомаркером в диагностике БА, была подтверждена различными исследованиями. Сочетание параметров сосудов сетчатки, включая диаметр кровеносного столба, скорость движения крови и кровотока, может быть полезным для установления различий между пациентами с УКР и с БА (Feke et al., 2015). Исследование 52-х человек (10 пациентов с БА, 21 пациент с УКР и 21 человек контрольной группы) с помощью лазерной доплеровской флоуметрии сетчатки показало, что диаметр столба крови у пациентов с БА был меньше, чем у пациентов с УКР и здоровых пациентов в контрольной группе, а скорость кровотока значительно отличалась между тремя группами, скорость крови у пациентов с БА и УКР была ниже, чем в контрольной группе. Другое исследование показало, что параметры сосудов сетчатки могут быть использованы для оценки риска развития БА. Среди 136 пациентов, страдавших БА и участвовавших в этом исследовании, лица с аномалиями сосудов сетчатки, такими, как: более низкий калибр и фрактальные показатели, а также аномальная извилистость артериол и венул, чаще страдали БА, независимо от того, были ли у пациентов, включенных в это исследование, цереброваскулярные заболевания в анамнезе или нет (Cheung et al., 2014). Примечательно то, что в результате исследования было продемонстрировано, что некоторые изменения сосудов сетчатки были связаны с отложением кортикального Аβ. Анализ артериального давления в сетчатке и скорости пульсовой волны от сонной артерии до бедренной показал, что амплитуда венозной пульсации коррелировала положительно с кортикальным Аβ, а амплитуда артериальной пульсации – отрицательно с кортикальным Аβ, который был измерен методом <sup>18</sup>F-флорбетабен-ПЭТ.

Аномалии сосудов сетчатки также были обнаружены в сетчатке трансгенных мышинных моделей с БА. У мышей APP<sub>SWE</sub>/PS1<sub>ΔE9</sub> дегенерация сосудов сетчатки, особенно повреждение капилляров, были обнаружены уже в 4 месяца. Прогрессирующая дегенерация микрососудов сетчатки определялась у трансгенных мышей с БА в 8-и и 12-и месячном возрасте, по сравнению со здоровыми мышами в контрольной группе, сопоставимыми с ними по возрасту и полу. Было показано, что снижение уровня PDGFRβ сильно связано с дегенерацией сосудов сетчатки. Важно отметить, что у мышей с APP/PS1 было обнаружено нарушение целостности КРБ, включающее снижение уровня белков плотных соединений и повышенную проницаемость КРБ (Shi et al., 2020). В другом исследовании APP/PS1 мышей, олигомеры Аβ были обнаружены только в сетчатке и в крови на ранней стадии, а высокие уровни Аβ олигомеров были представлены в крови, что является веским доказательством того, что олигомеры Аβ сетчатки могут происходить из крови (Habiba et al., 2021). У мышей 3xTg была исследована зависимость изменений сосудов сетчатки от возраста. В молодом возрасте не было различий сосудов сетчатки в поверхностном (SVP), промежуточном (IVP) и глубоком (DVP) сосудистых сплетениях у 3xTg мышей, и сопоставимых с ними по возрасту WT мышей. С возрастом плотность сосудов сетчатки в этих трех слоях у мышей 3xTg уменьшилась, тогда как у мышей WT уменьшились только параметры IVP и DVP, при этом у мышей 3xTg были обнаружены более низкие параметры сосудов сетчатки SVP и DVP в сравнении с мышами WT. Эти результаты показали, что БА и нормальное старение приводят к различным изменениям сосудов сетчатки, которые могут служить потенциальными маркерами для диагностики БА (Nazari et al., 2021). В то же время количественная визуализация сосудов сетчатки была использована для выявления сосудистых аномалий у 6-месячных 5xFAD мышей. Для визуализации сетчатки использовалась система ОКТ-ангиографии (ОКТ-А), были измерены ширина и плотность сосудов. Результаты показали сужение

артерий и снижение плотности капилляров у 5xFAD мышей по сравнению с WT мышами (Kim et al., 2021).

Как было отмечено выше, аномалии сосудов сетчатки присутствовали и у пациентов с БА, и у трансгенных моделей мышей с БА. Поскольку сосуды сетчатки можно легко получить с помощью фотографических методов и автоматически проанализировать с помощью программного обеспечения для анализа изображений, они имеют большое значение для диагностики БА.

### **Повышенная микроглиальная реакция в сетчатке при БА**

При постепенном развитии БА еще одним типичным патологическим проявлением является сильная нейровоспалительная реакция. Микроглиальные клетки играют важную роль во врожденном иммунном ответе центральной нервной системы и реагируют на различные типы стрессовых сигналов, исходящих от нейронов, астроцитов и микроглии (Saijo and Glass, 2011). Микроглиальные клетки могут быть двух различных типов в зависимости от их реакции после активации (Tang and Le, 2016). Один тип микроглиальных клеток высвобождает провоспалительные цитокины и хемокины, такие как интерлейкин-1 бета (ИЛ1- $\beta$ ), TNF- $\alpha$  и индуцируемая синтетаза оксида азота (iNOS). В некоторых ситуациях активация этого типа микроглиальных клеток происходит неконтролируемо и вызывает хроническое воспаление, которое приводит к гибели нейронов. Другой тип микроглиальных клеток играет вспомогательную роль в центральной нервной системе, генерируя противовоспалительный ответ (Tang and Le, 2016).

В мозге людей, страдающих БА, отложение A $\beta$  приводит к активации микроглиальных клеток, а также астроцитов, которые также были обнаружены в посмертной сетчатке пациентов с БА (Grimaldi et al., 2019). Микроглия, меченная анти-Iba1 антителом, показала повышенную активность и распределение в IPL и OPL в сетчатке пациентов с БА. Кроме того, в сетчатке больных БА была исследована экспрессия белков, связанных с микроглией, ассоциированной с заболеванием, и с активацией астроцитов A1, вызванной

микроглией (Grimaldi et al., 2019). Результаты показали, что экспрессия микроглиального ИЛ1-β и его нисходящего астроцитарного С3, а также регулятора активации микроглии TREM2 в сетчатке больных БА сильно повышена, в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов, что указывает на увеличение микроглии, провоспалительной и ассоциированной с болезнью, в сетчатке пациентов с БА.

В сетчатке различных штаммов трансгенных мышей с БА наблюдались повышенное количество микроглиальных клеток и активация микроглии. Ning и др. обнаружили, что микроглиальные реакции в сетчатке мышей APP/PS1 сопровождаются накоплением Аβ и нейрональной дегенерацией (Ning et al., 2008). Они обнаружили, что у этих трансгенных мышей с БА экспрессия хемотаксических белков моноцитов, включая MCP-1 и F4/80, была повышена в ответ на отложение Аβ, а затем повышенная экспрессия MCP-1 привела к пролиферации активированной микроглии. Более того, наряду с отложением Аβ и дегенерацией RPE, ИФА плоских срезов RPE с антителом Iba1 показал, что количество микроглиальных клеток значительно увеличилось, и у мышей APP/PS1 в возрасте 20 месяцев и старше они имели больше дендритов (Dong et al., 2018). Эти результаты показали, что реактивация микроглиальных клеток может быть связана с дегенерацией RPE в сетчатке при БА. У Tg2576 мышей иммунореактивность Iba1 была повышена по сравнению с WT мышами, а вакцинация против Аβ еще больше усиливала инфильтрацию микроглии, демонстрируя связь между амилоидной патологией и активацией клеток микроглии (Liu et al., 2009). Долгосрочное исследование 3хТg мышей показало, что клетки микроглии сетчатки распределялись в основном в IPL и OPL и демонстрировали противовоспалительный фенотип с увеличенным количеством ветвей, точек ветвления и тройных соединений на доклинической стадии. По мере прогрессирования заболевания, микроглиальные клетки сетчатки демонстрировали провоспалительный фенотип с повышенной экспрессией нейротоксических генов, таких как ИЛ1-β, iNOS, а также

связанного с нейродегенеративным заболеванием микроглиального маркера TREM2 (Grimaldi et al., 2018). Более того, исследование цельных срезов сетчатки 3xTg мышей также продемонстрировало активацию микроглиальных клеток, характеризующуюся увеличением массы и количества клеток в различных секторах сетчатки, а также в слоях сетчатки, включая OPL, IPL и даже GCL (Salobrar-Garcia et al., 2020c). Более важно, что экспрессионные профили микроРНК были продемонстрированы в качестве потенциальной мишени для сдерживания нейровоспалительного ответа сетчатки у 3xTg мышей (Burgaletto et al., 2021). MiR-155, в сочетании с TNF-related apoptosis-inducing ligand (TNFSF10), действуют как ключевые регуляторы апоптического и воспалительного сигнального путей, что было продемонстрировано в мозге при БА (Burgaletto et al., 2020; Guedes et al., 2014). После хронического лечения анти-TNFSF10 антителом экспрессия Iba1 и TNF- $\alpha$  в микроглиальных клетках была ослаблена, а экспрессия противовоспалительного цитокина ИЛ-10 увеличилась, что указывает на ингибирование микроглиального воспаления путем ослабления miR-155/TNFSF10 (Burgaletto et al., 2021).

### **Неинвазивные методы визуализации сетчатки для наблюдения за БА**

Неинвазивные оптические методы визуализации, такие как сканирующий лазерный офтальмоскоп в сочетании с безвредным амилоидным зондом на основе куркумина, могут быть использованы для обнаружения амилоидных бляшек на сетчатке *in vivo* (Koronyo-Namaoui et al., 2011, 2017), а изменения слоя ГКС и RNFL можно наблюдать с помощью ОКТ, которая является неинвазивным методом без известных побочных эффектов (Frohman et al., 2008). Кроме того, микроциркуляцию сосудистой сетчатки можно определить с помощью лазерной доплеровской технологии. Технология лазерной доплерографии (ДГ) в сочетании с ретинальным сосудистым анализатором может быть использована для быстрого анализа параметров сосудов сетчатки, включая ширину сосудов сетчатки и сосудистые ветви,

предлагая точный подход к выявлению микрососудистых аномалий сетчатки, которые могут представлять цереброваскулярную патологию. Более того, в последние несколько десятилетий ОКТ-ангиография (ОКТА) широко применяется для скрининга сосудистых аномалий сетчатки при БА. На сегодняшний день продемонстрированы аномальные показатели ОКТА, включая увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны (FAZ) и снижение плотности сосудов, а также фрактальной размерности и кровотока в различных областях в поверхностных и глубоких слоях сетчатки у пациентов с БА и даже УКР. Во-первых, в исследованиях Bulet et al. и O`Bryhim et al. с использованием Optovue ОКТА была продемонстрирована значительно увеличенная площадь FAZ, обнаруженная в группе пациентов с БА и УКР. Однако ряд исследований показали отсутствие разницы между группой пациентов с БА или УКР и контрольной группой. Это исследования, в которых использовался Zeiss ОКТА (Chua et al., 2020; Yoon et al., 2019) или в исследовании участвовала более ранняя стадия БА (Salobrar-Garcia et al., 2020), чем в исследовании, в котором было обнаружено значительное увеличение площади FAZ при БА, что может вызвать вариации результатов исследования площади FAZ и в дальнейшем повлиять на выводы, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований с большим количеством участников и лучшим контролем этих параметров, включая возраст, пол, длину оси и толщину центральной сетчатки и хороида, для подтверждения изменений площади FAZ при БА.

Во-вторых, измерение плотности сосудов проводилось с помощью ОКТА в различных слоях сетчатки, особенно в поверхностном и глубоком слоях. Чаще всего плотность сосудов, измеренная в поверхностном слое сетчатки парафовеальной области, у пациентов с БА была значительно ниже, чем у здоровых людей, а исследование Wu et. al. показало, что разница в плотности сосудов у пациентов с БА ограничивалась верхним сектором поверхностного парафовеального слоя. Стабильное значительное снижение

плотности поверхностных сосудов наблюдалось у пациентов с доклинической БА и УКР по сравнению со здоровым контролем. Однако другие исследования показали, что между пациентами (включая группы БА или УКР) и здоровым контролем не было разницы, а плотность поверхностных сосудов у пациентов с БА была ниже, чем у пациентов с УКР (Yoon et al., 2019). Также была измерена плотность поверхностных сосудов в перифовеальной области, обнаружили значительную разницу между группой доклинической БА и контрольной группой (van de Kreeke et al., 2020), в то время как другие исследования не показали никакой разницы по сравнению с контрольной группой. Кроме того, измерение плотности поверхностных сосудов по всему лицу показало значительное снижение у пациентов с БА и УКР по сравнению со здоровым контролем, в то время как Lahme et al. не обнаружили доказательств значительной разницы в плотности сосудов в перифовеальной области. У пациентов с БА и ЕКР фрактальная размерность сосудов сетчатки в поверхностном и глубоком слое была ниже, чем в контрольной группе (Chua et al., 2020). Кровоток, оцененный в наружной сетчатке и хороиде, был ниже у пациентов с БА по сравнению со здоровым контролем в исследовании Vulut et al., 2018. Важно отметить, что в поверхностном слое сетчатки у пациентов с УКР наблюдалась значительно более низкая скорость кровотока в парафовеальном сосуде по сравнению с контролем (Zhang et al., 2019). Эти результаты описывают ранние изменения параметров сосудов сетчатки, которые могут рассматриваться как мишени *in-vivo* для диагностики БА.

В то же время, с развитием техники, методы обнаружения сетчатки *in-vivo* были усовершенствованы для быстрого получения изображений и хорошего пространственного разрешения до нескольких микрометров, что позволяет анализировать больше параметров сетчатки. Важно отметить, что эти эффективные методы визуализации, такие как ОКТ и фундус-камеры, в настоящее время являются привычными инструментами в клинической офтальмологии. В будущем необходимо провести исследования,

направленные на методологическую стандартизацию выявления патологий сетчатки при БА, что будет способствовать высокой чувствительности и точности ретинальных биомаркеров и сделает сетчатку окном, через которое можно увидеть патогенез БА.

### **Заключение**

Современные исследования подчеркивают потенциал сетчатки как окна, через которое можно наблюдать за развитием БА. Во-первых, исследования *ex-vivo* и *in-vivo* на мышах с БА и пациентах с БА показали проявления в сетчатке, сопутствующие прогрессированию БА. Различные патологии сетчатки, такие как отложения А $\beta$  и тау-белка, нейрональная дегенерация, сосудистые проявления и микроглиальная активация, являются теми же типами патологий, которые происходят в мозге, пораженном БА. Во-вторых, мозг имеет сложную сеть, в то время как сетчатка относительно проще, и ее уникальная прозрачная структура облегчает неинвазивное обнаружение. В-третьих, патологии сетчатки предшествуют возникновению патологии мозга, что потенциально дает больше шансов обнаружить патологию БА как можно раньше.

Однако следует обратить внимание на то, что другие заболевания сетчатки у пожилых людей, включая возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) и глаукому, имеют некоторые проявления, общие с проявлениями БА. Основное сходство между БА и ВМД заключается в отложении А $\beta$ , повреждении нейронов сетчатки, окислительном и метаболическом стрессе, а также активации глиальных клеток. Важно отметить, что диск зрительного нерва повреждается именно у пациентов с глаукомой, в то время как RPE и фоторецепторы чаще повреждаются у пациентов с БА. В сетчатке пациентов с БА и в других местах мозга активированные ГКС накапливаются и окружают бляшки А $\beta$ . Более того, когнитивные нарушения являются отличительным критерием между БА и глаукомой или ВМД. Аналогичным образом, повышенное внутриглазное давление специфически ассоциируется с

глаукомой. В заключение следует отметить, что для разграничения трех различных заболеваний необходимо проводить скрининг на наличие более чем одного типа патологии сетчатки для постановки точного диагноза.

Развитие методов визуализации сетчатки и создание новых биомаркеров сетчатки делают возможным широкомасштабный скрининг населения и раннюю диагностику БА, что даст максимальное время для терапевтического вмешательства. Сетчатка, являясь специализированной тканью ЦНС, доступна для неинвазивной визуализации и заслуживает внимания.

#### **Использованные источники:**

1. J. Araya-Arriagada, F. Bello, G. Shivashankar, D. Neira, C. Duran-Aniotz, M.L. Acosta, M.J. Escobar, C. Hetz, M. Chacon, A.G. Palacios. Retinal ganglion cells functional changes in a mouse model of alzheimer's disease are linked with neurotransmitter alterations. *J. Alzheimers Dis.*, 82 (2021), pp. S5-S18
2. M. Bulut, F. Kurtulus, O. Gozkaya, M.K. Erol, A. Cengiz, M. Akidan, A. Yaman. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br. J. Ophthalmol.*, 102 (2018), pp. 233-237
3. M.S. Byun, S.W. Park, J.H. Lee, D. Yi, S.Y. Jeon, H.J. Choi, H. Joung, U.H. Ghim, U.C. Park, Y.K. Kim, S.A. Shin, H.G. Yu, D.Y. Lee, K.R. Group. Association of retinal changes with alzheimer disease neuroimaging biomarkers in cognitively normal individuals. *JAMA Ophthalmol.*, 139 (2021), pp. 548-556
4. M. Chiasseu, L. Alarcon-Martinez, N. Belforte, H. Quintero, F. Dotigny, L. Destroismaisons, C. Vande Velde, F. Panayi, C. Louis, A. Di Polo. Tau accumulation in the retina promotes early neuronal dysfunction and precedes brain pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.*, 12 (2017), p. 58
5. J. Chua, Q. Hu, M. Ke, B. Tan, J. Hong, X. Yao, S. Hilal, N. Venketasubramanian, G. Garhofer, C.Y. Cheung, T.Y. Wong, C.L. Chen, L.

- Schmetterer. Retinal microvasculature dysfunction is associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimers Res. Ther.*, 12 (2020), p. 161
6. Z.Z. Dong, J. Li, Y.F. Gan, X.R. Sun, Y.X. Leng, J. Ge. Amyloid beta deposition related retinal pigment epithelium cell impairment and subretinal microglia activation in aged APPswePS1 transgenic mice. *Int J. Ophthalmol.*, 11 (2018), pp. 747-755
  7. D. Georgevsky, S. Retsas, N. Raoufi, O. Shimoni, S.M. Golzan. A longitudinal assessment of retinal function and structure in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Transl. Neurodegener.*, 8 (2019), p. 30
  8. J. den Haan, S.F. Janssen, J.A. van de Kreeke, P. Scheltens, F.D. Verbraak, F.H. Bouwman. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls. *Alzheimers Dement.*, 10 (2018), pp. 49-55
  9. T.H. Kim, T. Son, D. Klatt, X. Yao. Concurrent OCT and OCT angiography of retinal neurovascular degeneration in the 5XFAD Alzheimer's disease mice. *Neurophotonics*, 8 (2021), Article 035002
  10. V. Latina, G. Giacobazzo, F. Cordella, B.O. Balzamino, A. Micera, M. Varano, C. Marchetti, F. Malerba, R. Florio, B.B. Ercole, F. La Regina, A. Atlante, R. Coccurello, S. Di Angelantonio, P. Calissano, G. Amadoro. Systemic delivery of a specific antibody targeting the pathological N-terminal truncated tau peptide reduces retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol. Commun.*, 9 (2021), p. 38