

УДК 617.735

Экспрессия ростовых, трофических и провоспалительных факторов в эпиретинальных мембранах пациентов с тяжелой формой пролиферативной витреоретинопатии

М.В. Тихонович¹, П.В. Лыскин², Е.Э. Иойлева², М.П. Давыдова¹, С.А. Гаврилова¹¹ ГУНУ «Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова», Москва;² ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) возникает вследствие воспалительных процессов в глазу, осложняющих течение регматогенной отслойки сетчатки. Пролиферацию клеток на поверхности сетчатки и образование эпиретинальных мембран стимулируют ростовые факторы и медиаторы воспаления. Циклооксигеназы (ЦОГ) катализируют продукцию простагландинов из арахидоновой кислоты, что является одним из механизмов инициации и поддержания воспалительной реакции. Фактор роста нервов (NGF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF) обеспечивают жизнеспособность нейронов и глиальных клеток сетчатки. Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) обладает ангиогенными, нейропротекторными, антиапоптотическими эффектами на сетчатку.

Цель. Изучить уровень экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нейротрофинов BDNF и NGF, VEGF в эпиретинальных мембранах пациентов с тяжелой формой пролиферативной витреоретинопатии.

Материал и методы. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в эпиретинальных мембранах, забранных у 11 пациентов, страдающих ПВР, во время хирургического вмешательства на сетчатке определяли экспрессию мРНК ЦОГ первого и второго типов, NGF, BDNF и VEGF.

Результаты. В мембранах была выявлена экспрессия мРНК ЦОГ-1 и ЦОГ-2, VEGF и BDNF. NGF обнаружили в трех образцах. Выявили прямую зависимость количества мРНК ЦОГ-1, VEGF и BDNF.

Обсуждение. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что наличие мембраны, образующейся при ПВР, способствует поддержанию воспаления в глазу и стимулирует собственный рост. С одной стороны, мембраны выполняют нейропротекторную функцию, секретируя факторы роста, что сохраняет жизнеспособность ганглионарных клеток сетчатки, находящихся непосредственно под фиброзированной тканью, с другой – продукция этих факторов обеспечивает жизнеспособность, рост и развитие клеток самой мембраны.

Заключение. В работе впервые выявлено, что в мембранах, образующихся при отслойке сетчатки, осложненной ПВР, экспрессируются ЦОГ-1, ЦОГ-2, BDNF и VEGF. Синтез же NGF наблюдается в 30% случаев. Показано, что в эпиретинальных мембранах, образующихся при ПВР, наблюдается взаимосвязь между экспрессией ЦОГ-1, VEGF и BDNF.

Ключевые слова: циклооксигеназа, VEGF, BDNF, пролиферативная витреоретинопатия. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. – 2015. – № 4. – С. 36-42.

Для корреспонденции:

Давыдова Мария Павловна, канд. биол. наук, ст. преподаватель;

Гаврилова Светлана Анатольевна, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии и общей патологии;

Тихонович Марина Валерьевна, аспирант

ГУНУ «Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова».

Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский просп., 31, корп. 5

Тел.: (495) 932-8814. E-mail: info@fbm.msu.ru

Лыскин Павел Владимирович, канд. мед. наук, хирург-офтальмолог витреоретинального отделения;

Иойлева Елена Эдуардовна, докт. мед. наук, ученый секретарь

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

ABSTRACT

Expression of growth, trophic and inflammation factors in epiretinal membranes in patients with severe proliferative vitreoretinopathyM.V. Tikhonovich¹, P.V. Lyskin², E.Je. Iojleva², M.P. Davydova¹, S.A. Gavrilova¹¹ M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine, Moscow;² The S.N. Fyodorov «Eye Microsurgery» Federal State Institution, Moscow

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) – an ocular pathology is caused by an eye inflammation, complicating the course of rhegmatogenous retinal detachment. Cell proliferation on the surface of the retina and epiretinal membrane formation are stimulated by growth factors and inflammatory mediators. Cyclooxygenase (COX) catalyzes the production of prostaglandins from arachidonic acid, that is one of the mechanisms of initiation and maintenance of the inflammatory reaction. Nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ensure the viability of neurons and glial cells in the retina. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has angiogenic, neuroprotective, anti-apoptotic effects on the retina.

Purpose. To examine the expression level of COX-1 and COX-2, neurotrophins BDNF and NGF, VEGF in epiretinal membranes from patients with a severe proliferative vitreoretinopathy.

Material and methods. The mRNA expression of COX (of the first and second types), NGF, BDNF and VEGF were determined by PCR in epiretinal membranes, taken from 11 patients suffering from the PVR during surgery on the retina.

Results. Membranes were detected to express mRNA of COX-1 and COX-2, VEGF and BDNF. NGF was found in three

samples. We revealed a direct dependence of the amount of mRNA of COX-1, VEGF and BDNF.

Discussion. These data suggest that the presence of membrane, formed under the PVR condition, promotes maintenance of inflammation in the eye and stimulates its own growth. On one side, the membrane performs neuroprotective function by secreting growth factors that preserve the viability of retinal ganglion cells which are situated directly under the fibrous tissue, on the other – the production of these factors ensures the viability, growth and development of membrane cells.

Conclusion. For the first time it is found that COX-1, COX-2, BDNF and VEGF are expressed in the membranes, formed as a result of rhegmatogenous retinal detachment complicated by PVR. NGF synthesis is observed in 30% of cases. Correlations in expression of COX-1, VEGF and BDNF are observed in epiretinal membranes formed in the course of PVR.

Key words: cyclooxygenase, VEGF, BDNF, proliferative vitreoretinopathy. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.– 2015.– No. 4.– P. 36-42.

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) – это тяжелая глазная патология, которая может возникать вследствие регматогенной отслойки сетчатки, травмы, увеита и других воспалительных процессов в глазу, приводящая к снижению зрительных функций. Неконтролируемая ПВР – одна из основных причин возникновения осложнений и неудач витреоретинальной хирургии. ПВР характеризуется пролиферацией клеток пигментного эпителия, макрофагов, глиальных клеток, гиалоцитов и фибробластов на поверхности сетчатки, интраретинально и субретинально, что приводит к образованию бессосудистых мембран. Принято считать, что воспаление является ключевым фактором развития ПВР. Пролиферацию клеток стимулируют ростовые факторы и медиаторы воспаления [2].

Циклооксигеназы (ЦОГ) катализируют продукцию простагландинов из арахидоновой кислоты, что является одним из механизмов инициации и поддержания воспалительной реакции. Существует две изоформы фермента: классически ЦОГ-1 относят к конститутивной, а ЦОГ-2 – к индуцибельной и провоспалительной изоформе. Однако есть факты, показывающие, что воспаление развивается и в отсутствие ЦОГ-2. В этих случаях роль провоспалительного фермента берет на себя ЦОГ-1 [17, 24]. В глазу обе изоформы экспрессируются постоянно. При повреждении глаза и воспалении экспрессия ЦОГ-2 возрастает в несколько раз [28].

Во время болезни нервные и глиальные клетки испытывают функциональное напряжение. Фактор роста нервов (NGF) и мозговой нейротро-

фический фактор (BDNF) обеспечивают взаимосвязь и жизнеспособность нейронов в центральной и периферической частях нервной системы [5], в том числе в сетчатке. В здоровой сетчатке человека BDNF экспрессируется в ганглионарном слое, клетками Мюллера и наружными сегментами фоторецепторов [12]. NGF обнаруживают в тех же слоях сетчатки [20].

В сетчатке в норме [4] и в ответ на повреждение, при ишемии для поддержания роста сосудов клетками экспрессируют эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [27]. В норме VEGF присутствует в слоях сетчатки, находящихся рядом с кровеносными сосудами [16]. VEGF обладает нейротропными и антиапоптотическими эффектами. VEGF стимулирует деление астроцитов и микроглии [11].

Опираясь на данные литературы, можно предположить, что существует взаимосвязь между силой воспалительной реакции во время альтерации при образовании разрыва сетчатки и процессами пролиферации с образованием фиброно-глиальной ткани на её поверхности. Причем как воспаление, так и репарация определяются ансамблем работающих в месте воспаления медиаторов. В настоящее время в литературе нет данных о синтезе перечисленных выше биологически активных веществ в мембранах, образующихся при ПВР. Мы полагаем, что изучение данной проблемы поможет в разработке и создании патогенетически направленного лечения данной патологии.

ЦЕЛЬ

Изучить уровень экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нейротрофинов BDNF и NGF, VEGF в эпиретинальных мембранах пациентов с тяжелой формой пролиферативной витреоретинопатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова обследовано и прооперировано 11 пациентов (5 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 31 до 74 лет (средний возраст составил $60 \pm 11,7$ года) с регматогенной отслойкой сетчатки и наличием ПВР. Из исследования были исключены пациенты с травмой глаза, сахарным диабетом, окклюзией вен сетчатки, глаукомой. Клинико-функциональные данные глаз пациентов представлены в *табл. 1*. У двоих была первичная отслойка сетчатки, у девяти – рецидив отслойки сетчатки. У всех пациентов локализация разрывов сетчатки – периферическая. В исследования брали пациентов с тяжелым течением заболевания и выраженными эпиретинальными мембранами.

Для определения стадии ПВР использовали международную классификацию отслоек сетчатки по степени ПВР, предложенную в 1983 г. Hilton и соавт. [32]. Отсчет длительности существования отслойки сет-

чатки вели от момента появления жалоб у пациента на резкое снижение зрения или появления «шторки» перед глазом. Острота зрения до операции среди пациентов была низкой: от правильной светопроекции до 0,3. Случаев с повышенным офтальмотонусом не было.

Всем пациентам была выполнена витрэктомия pars plana по стандартной технологии, с поверхности сетчатки удалены эпиретинальные мембраны.

Мембраны, извлеченные во время хирургического вмешательства, сразу помещались в жидкий азот, затем в течение 12 часов их переносили в 500 мкл TRI-реагента (Sigma).

В исследовании применяли метод полуколичественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Тотальную РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции, затем осаждали изопропанолом и дважды промывали 75%-ным этанолом, приготовленным на деионизированной H_2O , обработанной диэтилпиноксикарбонатом. Относительное содержание и целостность РНК в пробах оценивали электрофоретически. РНК растворяли в деионизированной воде, обработанной диэтилпиноксикарбонатом и содержащей ингибитор РНК-аз (2 единицы активности на пробу), ДНК-азную обработку проводили с помощью DNase I, RNasefree согласно инструкции фирмы-производителя (Fermentas). Качество ДНК-азной обработки оценивали по ПЦР на β -актин. Обратную транскрипцию проводили с помощью набора реактивов MMLV RT kit (Fermentas) согласно инструкции фирмы-производителя. Для ПЦР использовали специфические праймеры, синтезированные в ЗАО «Синтол». С помощью программы DNA-Star версии 4,0 нами были определены праймеры к ЦОГ-1, ЦОГ-2, NGF, к девятому кодирующему экзону гена BDNF и VEGF. Для β -актина использовали ранее подобранные праймеры [1] (*табл. 2*).

Результаты ПЦР анализировали электрофоретически, регистрируя яркость полос специфических ампликонов, и нормировали на содержание РНК в пробе. Данные по экспрессии мРНК ростовых факторов и ферментов представлены в условных единицах.

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли в программе «STATISTICA» version 10. Корреляцию между параметрами определяли методом ранговой корреляции по Спирману. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех 11 образцах эпиретинальных мембран пациентов, прооперированных по поводу отслойки сетчатки, осложненной ПВР, методом ПЦР была выявлена экспрессия мРНК ЦОГ-1 и ЦОГ-2, VEGF и BDNF (*табл. 3; рис.*). Экспрессию NGF обнаружили только в трех образцах.

Зависимости между тяжестью заболевания, частотой рецидивов, исходом лечения и количеством экспрессируемых в мембранах ЦОГ-1, ЦОГ-2 и трофических и ростовых факторов выявлено не было.

Впервые в мембранах, образующихся при ПВР, обнаружена прямая зависимость количества мРНК ЦОГ-1, VEGF и BDNF в пробах пациентов: чем больше в мембране экспрессируется ЦОГ-1, тем больше в ней обнаруживается VEGF (Spearman $R=0,71$; $p < 0,05$) и BDNF (Spearman $R=0,74$; $p < 0,01$). Уровни продукции мРНК VEGF и BDNF также положительно связаны (Spearman $R=0,61$; $p < 0,05$).

В работах 2009 и 2010 гг. была обнаружена экспрессия ЦОГ-2 в человеческих хориоидальных неоваскулярных мембранах [22] и васкуляризированных эпиретинальных мембранах при диабетической ретинопатии; идиопатические эпиретинальные мембраны также экспрессируют ЦОГ-2 [14], что стимулирует рост мембран и поддерживает процесс воспаления в глазу.

Нами впервые выявлено, что в эпиретинальных мембранах, образующихся при пролиферативной витреоретинопатии, сопровождающей отслойку сетчатки, экспрессируются ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (*табл. 3; рис.*). На исследованном материале показано, что количественно ЦОГ-2 в мембранах меньше, чем ЦОГ-1 (*табл. 3*). Следует учитывать, что ЦОГ-2 работает при меньшей концентрации арахидоновой кис-

Таблица 1

Клинико-функциональные данные глаз пациентов

№ пациента	Возраст (годы)	Пол	Длина глаза, мм	Острота зрения до операции	Внутриглазное давление, мм рт.ст.	Хрусталик	Стадия ПВР	Период наблюдения (мес.)	Количество рецидивов отслойки сетчатки	Острота зрения при последнем осмотре	Исход заболевания
1	56	муж	25,83	0,05	15	артифакция	C2	10	2	0	увеит
2	66	муж	26,5	0,01	18	артифакция	D3	18	6	светоощущение	отслойка сетчатки, увеит
3	58	муж	22,8	0,02	16	катаракта	C2	36	0	0,01	увеит
4	59	муж	24,61	0,01	6	артифакция	D3	4	2	0	отслойка сетчатки
5	31	жен	23,26	0,06	28	артифакция	D2	15	3	счет у лица	отслойка сетчатки
6	74	жен	25,69	счет у лица	20	катаракта	C2	15	1	0,1	сетчатка прилежит
7	67	муж	25,54	счет у лица	18	прозрачный	C1	5	1	0,05	сетчатка прилежит
8	60	жен	23,79	0,05	17	катаракта	D1	10	1	0,02	сетчатка прилежит
9	61	жен	22,81	0,01	19	артифакция	D2	6	2	0	отслойка сетчатки
10	54	муж	27,34	0,04	20	артифакция	C3	12	2	0,05	отслойка сетчатки
11	74	жен	23,81	0,03	11	артифакция	B	14	0	0,03	сетчатка прилежит

Таблица 2

Используемые последовательности праймеров

Ген	Нуклеотидная последовательность праймера		Длина продукта (п.н.)	t° C отжига
ЦОГ-1	прямая	GCTCCAACSTTATCCCCAGTCCC	462	60
	обратная	CATCAACACAGGCGCCTTTCTAC		
ЦОГ-2	прямая	CCTGATGATTGCCCGACTCCC	439	60
	обратная	ATACATCATCAGACCAGGCACCAGAC		
NGF	прямая	CAGCGTCCGGACCCAATAACAG	462	59,3
	обратная	GTGGAAGATGGGATGGGATGATG		
BDNF	прямая	TGGCTGGCGATTTCATAAGGATAGAC	324	59,5
	обратная	GGCAACGGCAACAACCACAA		
VEGF	прямая	GGAGGAGGGGGAGGAGGAAGAAGA	515	62,5
	обратная	AGCCCCGCATCGCATCAG		
β-актин	прямая	AGGCCAACCGGAGAAGATGAC	278	60
	обратная	TCGGCCGTGGTGGTGAAGC		

Таблица 3

Экспрессия мРНК циклооксигеназы-1, циклооксигеназы-2, VEGF, BDNF и NGF в условных единицах (у.е.)

№ пациента	Стадия ПВР	Экспрессия ЦОГ-1, у.е.	Экспрессия ЦОГ-2, у.е.	Экспрессия VEGF, у.е.	Экспрессия BDNF, у.е.	Экспрессия NGF
1	C2	0,44	0,06	0,53	0,63	+
2	D3	0,43	0,14	0,52	0,71	-
3	C2	1,01	0,29	0,55	1,13	-
4	D3	0,86	0,07	0,86	1,78	-
5	D2	0,51	0,05	0,38	0,46	-
6	C2	1,66	0,13	0,72	2,96	-
7	C1	0,35	0,09	0	1,53	-
8	D1	1,79	0,76	1,66	2,17	-
9	D2	1,94	0,30	0,69	6,92	-
10	C3	0,35	0,17	0,61	0,62	+
11	B	0,60	0,24	0,62	0,67	+

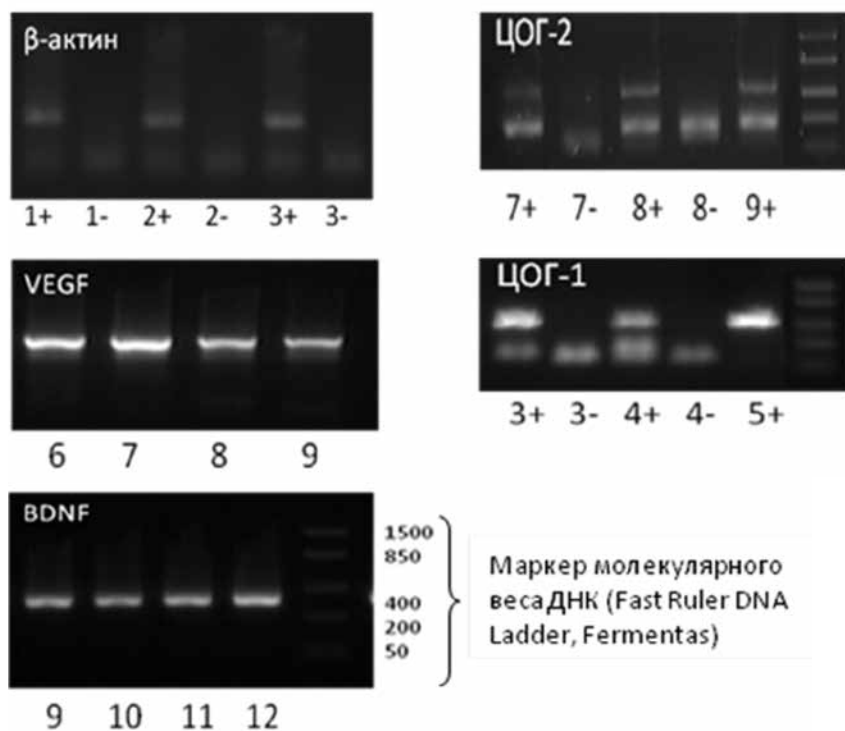


Рис. Примеры электрофореграмм результатов ПЦР. Цифрами обозначены номера проб; «+» – проба после обратной транскрипции, «-» – проба отрицательного контроля (без обратной транскрипции)

лоты и обладает менее выраженной специфичностью к производным арахидоновой кислоты, чем ЦОГ-1. Например, ЦОГ-2 может метаболизировать эфирные и амидные производные арахидоновой кислоты, что недоступно для ЦОГ-1 [29]. Поэтому низкое содержание ЦОГ-2 мо-

жет сопровождаться высокой продукцией простагландинов.

Все пробы мембран, кроме 7-й (табл. 3; рис.), содержали мРНК VEGF. В литературе VEGF рассматривают как маркер гипоксии и ишемии. В бессосудистых мембранах, образующихся при ПВР, увеличение про-

дукции VEGF может быть следствием отека сетчатки.

В исследованных нами мембранах впервые удалось выявить прямую зависимость между экспрессией VEGF и ЦОГ-1. Bryant С.Е. и соавт. [7] в своей работе показали, что VEGF самостоятельно способен стимулировать экспрессию ЦОГ-1 в эндотелиальных клетках. Транскрипцию VEGF стимулируют: IL-1β, инсулин-подобный фактор роста, PDGF, TNF-α, TGF-α, TGF-1β [26]. Литературные данные свидетельствуют о том, что в сетчатке глаза может формироваться замкнутый контур положительной обратной связи и TGFβ, IL-1β способны стимулировать экспрессию как VEGF, так и циклооксигеназ. Интересно, что VEGF обладает собственным нейропротекторным действием. Он способен увеличивать жизнеспособность глиальных клеток, входящих в состав мембран, и оказывать антиапоптотическое действие на ганглионарные клетки сетчатки, находящиеся непосредственно под мембраной, уменьшая их дегенерацию при гипоксии [6], что может способствовать уменьшению дегенерации ганглионарного слоя сетчатки. Также VEGF значительно уменьшает апоптоз клеток Мюллера и фоторецепторов [30]. Из выше изложенных фактов следует, что VEGF может синтезироваться в проблемной области не только вследствие ишемических

процессов в сетчатке, но и как регуляторный фактор, осуществляющий защитную функцию.

Как экспрессия VEGF, так и продукция ЦОГ-2 возрастают при ишемии, что влечет за собой увеличение проницаемости сосудов и запускает ангиогенез [34]. В нашей работе не удалось выявить зависимости между экспрессией этих двух белков.

Нейротрофические факторы действуют не так согласованно (*табл. 3; рис.*): NGF был обнаружен всего в трех образцах из одиннадцати, BDNF – во всех образцах. При отслойке сетчатки, сопровождающейся развитием ПВР, на фоне нарушения архитектоники всех слоев наблюдается экспрессия BDNF во всех слоях сетчатки [12] и в образующейся мембране. В экспериментах на крысах было выявлено, что BDNF и NGF являются мощными факторами, увеличивающими жизнеспособность ганглионарных клеток сетчатки [23, 31], стимулируя пролиферацию глиальных клеток, они вовлечены в процесс развития постишемического глиоза [33]. BDNF снижает гипертрофию и пролиферацию клеток Мюллера, уменьшает дегенерацию фоторецепторов [13], но не влияет на общую клеточную гибель при отслойке сетчатки [19].

Секреция нейротрофических факторов резко уменьшается при глаукоме и сахарном диабете [8], что сопровождается дегенерацией ганглионарного слоя сетчатки. Этот факт значительно отличает мембраны, образующиеся при ПВР, от мембран, развивающихся в глазу при сахарном диабете. В последних не обнаруживают ни BDNF, ни NGF [3].

Анализ полученных в эксперименте данных показал, что в эпиретинальных мембранах, образующихся при развитии ПВР, наблюдается коэкспрессия между VEGF и BDNF.

Известно, что VEGF активированные эндотелиальные клетки выделяют различные факторы роста, в том числе и мозговой нейротрофический фактор [21].

NGF, BDNF и VEGF имеют перекликающиеся ангиогенную и нейротрофическую активности [15, 18]. Их концентрация в тканях организма человека увеличивается при ишемии и повреждении сосудов. BDNF экспрессируется клетками сосудов

в перинатальном и взрослом состоянии организма [10]. BDNF и NGF вызывают миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток [9, 15]. NGF и VEGF могут активировать общие внутриклеточные сигнальные каскады, продлевающие жизнь клетки или способствующие её пролиферации [25].

Таким образом, у VEGF и BDNF существуют общие функции, и экспрессия данных ростовых факторов в эпиретинальных мембранах, образующихся на поверхности поврежденной сетчатки, взаимообусловлена.

Нами выявлена прямая корреляция между экспрессией BDNF и ЦОГ-1 в эпиретинальных мембранах, образующихся при ПВР. Однако литературных данных, проливающих свет на эту зависимость, найдено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ собственных результатов и данных литературы позволяет сделать вывод о том, что наличие мембраны, осложняющей течение регматогенной отслойки сетчатки, способствует поддержанию воспаления в глазу и росту самой мембраны. Вопрос о пользе продукции нейротрофических факторов остается не решенным. С одной стороны, мембраны выполняют нейропротекторную функцию, секретирова факторы роста, сохраняя жизнеспособность ганглионарных клеток сетчатки, находящихся непосредственно под фиброзированной тканью, с другой – продукция этих факторов обеспечивает жизнеспособность, рост и развитие клеток самой мембраны.

В работе впервые выявлено, что в мембранах, образующихся при отслойке сетчатки, осложненной ПВР, экспрессируются ЦОГ-1, ЦОГ-2, BDNF и VEGF. Синтез же NGF наблюдается в 30% случаев. Показано, что в эпиретинальных мембранах, образующихся при ПВР, наблюдается взаимосвязь между экспрессией ЦОГ-1, VEGF и BDNF. Теоретически подавление синтеза или активности данных белков может быть одним из способов борьбы с ПВР, осложняющей течение отслойки сетчатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов А.В., Сосулина Л.Ю., Курбанова Д. Экспрессия генов цитокинов в мононуклеарных клетках крови у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки // Бюл. экспер. биол. – 2002. – Т. 134, № 11. – С. 555-559.
2. Тихонович М.В., Иойлева Е.Э., Гаврилова С.А. Роль воспаления в развитии пролиферативной витреоретинопатии // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 7. – С. 14-20.
3. Abu El-Asrar A.M., Mobammad G., de Hertogh G. et al. Neurotrophins and Neurotrophin Receptors in Proliferative Diabetic Retinopathy // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 12-17.
4. Alon T., Hemo I., Itin A. et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity // Nat. Med. – 1995. – Vol. 1, № 10. – P. 1024-1028.
5. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived Neurotrophic Factor // Growth Factors. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 123-131.
6. Böcker-Meffert S., Rosenstiel P., Röhl C. et al. Erythropoietin and VEGF promote neural outgrowth from retinal explants in postnatal rats // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2002. – Vol. 43, № 6. – P. 2021-2026.
7. Bryant C.E., Appleton I., Mitchell J.A. Vascular endothelial growth factor upregulates constitutive cyclooxygenase 1 in primary bovine and human endothelial cells // Life Sci. – 1998. – Vol. 62, № 24. – P. 2195-2201.
8. Colafrancesco V., Coassin M., Rossi S., Aloe L. Effect of eye NGF administration on two animal models of retinal ganglion cells degeneration // Ann. Ist. Super Sanita. – 2011. – Vol. 47, № 3. – P. 284-289.
9. Dolle J., Rezvan A., Allen F. et al. Nerve Growth Factor-Induced Migration of Endothelial Cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2005. – Vol. 315, № 3. – P. 1220-1227.
10. Donovan M.J., Lin M., Wiegand P. et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization // Development. – 2000. – Vol. 127, № 21. – P. 4531-4540.
11. Forstreuter F., Lucius R., Mentlein R. Vascular endothelial growth factor induces chemotaxis and proliferation of microglial cells // J. Neuroimmunol. – 2002. – Vol. 132, № 1-2. – P. 93-98.
12. Ghazi-Nouri S., Ellis J., Moss S. et al. Expression and localisation of BDNF, NT4 and TrkB in proliferative vitreoretinopathy // Exp. Eye Res. – 2008. – Vol. 86, № 5. – P. 819-827.
13. Harada C., Guo X., Namekata K. et al. Glia- and neuron-specific functions of TrkB signalling during retinal degeneration

and regeneration // Nat. Commun. Nature Publishing Group. – 2011. – Vol. 2. – P. 189.

14. *Kase S., Saito W., Obno S., Isbida S.* Cyclo-oxygenase-2 expression in human idiopathic epiretinal membrane // *Retina*. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 719-723.

15. *Kermani P., Rafii D., Jin D. et al.* Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB + endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 653-663.

16. *Kim I., Ryan A., Roban R. et al.* Constitutive Expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in Normal Eyes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40. – P. 2115-2121.

17. *Langenbach R., Morham S., Tiano H. et al.* Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration // *Cell*. – 1995. – Vol. 83, № 3. – P. 483-492.

18. *Lazarovici P., Marcinkiewicz C., Lelkes P.* Cross talk between the cardiovascular and nervous systems: neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenic effects of nerve growth factor (NGF)-implications in drug development // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12, № 21. – P. 2609-2622.

19. *Lewis G.P., Linberg K.A., Geller S.F. et al.* Effects of the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor in an experimental model of retinal detachment // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40, № 7. – P. 1530-1544.

20. *Liu X., Wang D., Liu Y. et al.* Neuronal-driven angiogenesis: role of NGF in retinal

neovascularization in an oxygen-induced retinopathy model // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51, № 7. – P. 3749-3757.

21. *Louissaint A., Rao S., Leventhal C., Goldman S.A.* Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34, № 6. – P. 945-960.

22. *Maloney S.C., Fernandes B.F., Castiglione E. et al.* Expression of cyclooxygenase-2 in choroidal neovascular membranes from age-related macular degeneration patients // *Retina*. – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 176-180.

23. *Mansour-Robaey S., Clarke D.B., Wang Y.C. et al.* Effects of ocular injury and administration of brain-derived neurotrophic factor on survival and regrowth of axotomized retinal ganglion cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1994. – Vol. 91, № 5. – P. 1632-1636.

24. *Morham S.G., Langenbach R., Loftin C.D. et al.* Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse // *Cell*. – 1995. – Vol. 83, № 3. – P. 473-482.

25. *Nico B., Mangieri D., Benaglio V. et al.* Nerve growth factor as an angiogenic factor // *Microvasc. Res.* – 2008. – Vol. 75, № 2. – P. 135-141.

26. *Pagès G., Pouysségur J.* Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene – A concert of activating factors // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 65, № 3. – P. 564-573.

27. *Pierce E.A., Avery R.L., Foley E. et al.* Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization // *Proc. Natl.*

Acad. Sci. U.S.A. – 1995. – Vol. 92, № 3. – P. 905-909.

28. *Radi Z.A., Render J.A.* The pathophysiologic role of cyclo-oxygenases in the eye // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 141-151.

29. *Rouzer C.A., Marnett L.J.* Cyclooxygenases: structural and functional insights // *J. Lipid. Res.* – 2009. – Vol. 50 – P. 29-34.

30. *Saint-Geniez M., Maharaj A., Walsbe T.E. et al.* Endogenous VEGF is required for visual function: Evidence for a survival role on Muller cells and photoreceptors // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 11. – P. 1-13.

31. *Sivilia S., Giuliani A., Fernández M. et al.* Intravitreal NGF administration counteracts retina degeneration after permanent carotid artery occlusion in rat // *BMC Neurosci.* – 2009. – Vol. 10, № 52. – P. 1-14.

32. The Retina Society Terminology Committee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy // *Ophthalmology*. – 1983. – Vol. 90. – P. 121-125.

33. *Tonchev A.B.* Brain ischemia, neurogenesis, and neurotrophic receptor expression in primates // *Arch. Ital. Biol.* – 2011. – Vol. 149, № 2. – P. 225-231.

34. *Wilkinson-Berka J.* Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10, № 27. – P. 3331-3348.

Поступила 28.08.2015

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-01318А.

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ / НОВОЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Подписные индексы

по каталогу «Газеты и журналы» агентства «Роспечать»

70689 – теоретический и научно-практический журнал «Офтальмохирургия»

72173 – реферативно-информационный журнал «Новое в офтальмологии»

по каталогу «Пресса России», каталогу Украины и каталогу Казахстана

87917 – «Офтальмохирургия» • **87916** – «Новое в офтальмологии»