

УДК: 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

О.М. Панько, І.В. Панько* РОЛЬ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ, ФІБРИНОЛІЗУ, ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”; *Івано – Франківська обласна клінічна лікарня

Панько О.М., Панько І.В. Роль системи згортання, фібринолізу, цитокінів у розвитку діабетичної ретинопатії // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 123-126.

У статті представлені узагальнені дані літератури відносно ролі системи згортання і фібринолізу, а також компонентів цитокінової сітки у взаємозв'язку з іншими порушеннями метаболізму в розвитку діабетичної ретинопатії як одного з важких ускладнень цукрового діабету. Показано значення двох взаємозв'язаних патофізіологічних процесів: структурних і функціональних пошкоджень стінки мікросудин і пошкоджень тромбоцитарно-судинних і гуморальних ланок системи гемостазу в патогенезі захворювання. Проведено аналіз взаємозв'язку між процесами посилення синтезу і секретії прозапальних цитокінів і порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу, що сприяє розвитку пре- і протромботичного стану, а також створює передумови для неоваскуляризації ретинальних судин.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична ретинопатія, система згортання і фібринолізу, цитокіни.

Панько О.М., Панько І.В. Роль системи свертывания, фибринолиза, цитокинов в развитии диабетической ретинопатии // Украинский морфологический альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 123-126.

В статье представлены обобщенные данные литературы относительно роли системы свертывания и фибринолиза, а также компонентов цитокиновой сети во взаимосвязи с другими нарушениями метаболизма в развитии диабетической ретинопатии, как одного из тяжелых осложнений сахарного диабета. Показано значение двух взаимосвязанных патофизиологических процессов: структурных и функциональных повреждений стенки микросудов и поврежденной тромбоцитарно-сосудистой и гуморальной звеньев системы гемостаза в патогенезе заболевания. Проанализирована взаимосвязь между процессами усиления синтеза и секретии провоспалительных цитокинов и нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что способствует развитию пре- и протромботического состояния, а также создает предпосылки для неоваскуляризации ретинальных сосудов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, система свертывания и фибринолиза, цитокины.

Pan'ko O.M., Pan'ko I.V. Role of coagulation, fibrinolysis, cytokines in diabetic retinopathy // Украинский морфологический альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 123-126.

In the article presented generalized information from literary sources in relation to the role of the system of coagulation and fibrinolysis, and also components of cytokine system, in intercommunication with the second violations of metabolism in development of diabetic retinopathy, as one of heavy complications of diabetes mellitus. The value of two associate physiopathology processes is rotined: structural and functional damages of wall of microvessels and the damages of thrombocyto-vascular and humoral links of hemostasis in the pathogenesis of disease. Analyzed the relationship between processes of increasing synthesis and secretion of proinflammatory cytokines and defection of vascular-thrombocytal hemostasis, contributing to the development of pre-and prothrombotical condition, and a background for neovascularization retinal vessels.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, system of coagulation and fibrinolysis, cytokines

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших системних ендокринно-обмінних захворювань [1]. Ураження сітківки розвивається у 90% хворих у різні терміни після виникнення цукрового діабету та спричинює зниження і втрату зорових функцій. У зв'язку з неухильним зростанням чисельності хворих на ЦД, діабетична ретинопатія (ДР) займає провідне місце серед причин слабобачення та сліпоти населення розвинутих країн світу [2]. За свідченнями ВООЗ слабобачення при діабетичній ретинопатії приводить до інвалідизації більш, ніж у 10% випадків, а сліпота реєструється у 80-90% пацієнтів [3].

Основною причиною розвитку ДР є хронічна гіперглікемія, яка сприяє накопиченню інтрацелюлярного сорбітолу і фруктози, глікозилюванню білків крові, зміни реологічних властивостей крові, що веде до підвищення осмотичного тиску, внутрішньоклітинного набряку, потовщення ендотелію капілярів, зміни антиагрегантних властивостей інтими, дегенеративних процесів в ендотеліоцитах, розширення і втрати зв'язків між перницитами капілярів [4, 5]. При цьому порушуються процеси обміну в нейронцитах і гліоцитах, накопичуються продукти перекисного окислення ліпідів, що ще більше погіршує транспорт кисню і інших речовин із мікроциркуляторного русла [6].

Що стосується інтраокулярних факторів, то по-

рушення метаболізму при різних офтальмопатологіях є додатковими факторами розвитку ДР. Так, при міопії високого ступеня, глаукомі, атрофії хоріоїдеї відбувається зменшення постачання кисню та поживних речовин до сітківки, екстракція катаракти та інші хірургічні втручання, призводять до посилення перекисного окислення ліпідів та загострення місцевих імунопатологічних процесів у тканинах ока, що запобігає розвитку проліферативної ДР.

Деякі ланки патогенезу ДР до теперішнього часу залишаються нез'ясованими, але вважається, що він складається з двох взаємозв'язаних патофізіологічних процесів: структурних і функціональних порушень стінки мікросудин і порушень тромбоцитарно-судинної і гуморальної ланок системи гемостазу [7].

При циркуляції крові з високим вмістом глюкози виникають структурно-функціональні зміни капілярів сітківки з порушенням гемато-ретинального бар'єру. Підвищенню судинної проникності, виникненню твердих, м'яких ексудатів і геморагій сприяє підвищення перфузного тиску в поєднанні зі змінами базальної мембрани і потовщенням судинної стінки через пропотівання її елементами плазми, збільшення утворення ліпопротеїдів, глікопротеїдів і колагену II типу, а також облітерації дрібних судин. У результаті цих змін відбувається порушення гемато-офтальмічного бар'єру та оксигенація тканин. Оксиг-

дантний стрес, який при цьому виникає, є основною причиною пошкодження ендотелію судин, що порушує адгезію лейкоцитів та альтерує коагуляцію і запалення [8, 9].

На моделі ЦД у щурів були встановлені ознаки альтерації ендотеліоцитів поряд із ранніми компенсаторними адаптивними процесами, зокрема потовщенням базальної мембрани, а в її внутрішніх шарах відмічено набряк нервових волокон і зменшення кількості нервових елементів сітківки.

У патогенезі діабетичних мікроангіопатій особливе значення надається порушенню ліпідного обміну. Зміни метаболізму жирних кислот при ЦД та активація процесу пероксидації ліпідів зумовлюють порушення структури і функції ендотелію судин. Зниження синтезу простагландинів, що виникає внаслідок цього, приводить до підвищення агрегаційної здатності формених елементів крові та посилення процесів тромбогенезу [10, 11].

На фоні цих змін ендотелій втрачає свою гладку антитромбогенну поверхню, в інших капілярів знижується концентрація простагліну, у крові знижується активність активатора плазміногену і фібринолітична активність. Підвищення агрегатної здатності тромбоцитів, збільшення синтезу тромбоксану А₂ приводить до спонтанного згортання крові в найменших судинах і капілярній оклюзії з вивільненням тромбоцитарних факторів росту і інших, які погіршують реологічні властивості крові та підвищують проникність капілярів для моноцитів і фібриногену. Оскільки стан мембран тромбоцитів визначає їх мікрореологічні властивості, виявлені зміни молекулярної організації мембрани тромбоцитів можна розглядати в якості патогенетичної ланки розвитку мікроангіопатій при ЦД 1 типу [12]. Виникає гіперкоагуляційний зсув у системі гемостазу, який є важливим фактором розвитку діабетичного мікроангіопатії та тромбоутворення. У нормі між згортальною і фібринолітичною системами крові існує баланс, який запобігає утворенню тромбів. Якщо відбувається пошкодження ендотелію, цей баланс змінюється в сторону коагуляції і формується тромб, як початок системи заживлення. Щоб уникнути надмірного формування тромбів активується протизгортальна система. Виражений дисбаланс у системі протеази – інгібітори та зростання протеолітичної активності вказують на активацію системи протеолізу поряд із прогресуванням діабетичного пошкодження стінки. Відомо, що внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів є першим етапом утворення тромбу, що відбувається при контакті кров'яних пластин із судинною стінкою, яка втратила ендотелій. У процесі агрегації тромбоцитів суттєву роль відіграють простагландини і тромбоксани, які синтезуються та вивільняються із змінених кров'яних пластин. У судинній стінці з нормальним ендотелієм між утворенням простаглінів і тромбоксанів існує рівновага, в той час як при розвитку ДР ця рівновага порушується, що призводить до гіперкоагуляції крові і мікротромбозу [13, 14].

Прискорення склерозування стінок мікросудин при ЦД супроводжується звуженням просвіту артерій, зниженням кров'яного тиску в артеріолах і сповільненням чи повним припиненням поступання крові в капіляри сітківки. Змінюються рецептори ендотеліальних клітин судин сітківки, губиться здатність ендотеліоцитів до розповсюдження, міграції, знижуєть-

ся можливість до відновлення. Ендотеліальні клітини капілярів стають порозними і багато речовин проникає трансендотеліально через цитоплазму [7].

Попшкоджені тканини в ділянках великих ішемічних зон вивільняють цитокіни, білкові або поліпептидні продукти активованих клітин імунної системи, які регулюють і можуть визначати природу імунних відповідей [15]. Цитокіни беруть участь у всіх основних місцевих та системних реакціях, які забезпечують процеси запалення, репарації та ангіогенезу. В тому числі ці імуномедіатори ініціюють і регулюють неангіогенез, який часто прогресує в сітківці та призводить до розвитку проліферації [6].

Виділяють наступні групи цитокінів:

- 1) інтерлейкіни – секреторні регуляторні білки імунної системи, що забезпечують медіаторну взаємодію і зв'язок її з іншими системами організму;
- 2) фактори некрозу пухлин – цитокіни з цитотоксичною і регуляторною дією: ФНП- α і ФНП- β ;
- 3) колонієстимулюючі фактори – стимулятори росту і диференціювання гемопоетичних клітин;
- 4) хемокіни – хемоатрактанти для лейкоцитів;
- 5) фактори росту – регулятори росту, диференціювання і функціональної активності клітин різної клітинної приналежності: фактори росту фіробластів (ФРФ), фактор росту ендотелію судин (ФРЕС), фактор росту тромбоцитів (ФРТ- β), фактор росту епідермісу, трансформуючий фактор росту (ТФР) [16].

Прозапальні цитокіни виділяються кардіоміоцитами, тучними клітинами і макрофагами периферичної крові, Т-лімфоцитами та нейтрофілами [17], ендотеліоцитами і контролюють ріст, диференціювання і функціональну активність фіробластів, остеокластів, хондроцитів, клітин ендотелію, нервової тканини. Ці речовини діють через рецептори на поверхні клітин-мішеней. Зв'язування клітин із відповідними рецепторами приводить, до активації клітини, її проліферації, диференціюванні або загибелі. У більшості випадків цитокіни діють локально, як аутокрини, паракрини, у меншому ступені – дистантно, як ендокрини.

Великою групою серед цитокінів виділяють сімейство інтерлейкінів (ІЛ). ІЛ-1 при взаємодії з ендотеліоцитами стимулює проліферацію клітин, ініціює прокоагулянтну активність, сприяє синтезу інших прозапальних цитокінів, керує взаємовідношенням ендотеліоцитів із системою коагуляції, фібринолізу і активністю тромбоцитів при гемодинамічному ушкодженні. Стимуляція ендотеліальних клітин ІЛ-1 приводить до синтезу сироваткових і тканинних факторів, які мають про- та антикоагуляційну дію [18].

Відомо, що активація прозапальних цитокінів, порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу створюють пре- і протромботичний стан, частково асоційований з артеріальною гіпертензією. Підвищення активності ІЛ-1 в цьому випадку розглядається як імунозапальна відповідь пошкодженого ендотелію в умовах підвищеного артеріального тиску. Зниження рівня ІЛ-1 по мірі прогресування захворювання вказує на можливе виснаження адаптаційних властивостей організму. З іншого боку, при підвищенні рівня ІЛ-1 знижується концентрація фібронектину. Це можна пояснити тим, що ІЛ-1 сприяє активації функціональних властивостей тромбоцитів.

Крім того, підтверджено залежність між парамет-

рами гемодинаміки і активацією процесів агрегації тромбоцитів, коли гемодинамічні фактори є одними з механізмів пошкодження ендотелію судинної стінки, при яких посилюються процеси агрегації і адгезії тромбоцитів до оголеного колагену [18].

Припускається, що при інсулінозалежному ЦД зменшується фібринолітична активність при дефіциті тканинного активатора плазміногену, чим викликається схильність до розвитку тромбоемболічних ускладнень, що може бути причиною оклюзії ретинальних капілярів [20]. Дуже важливе місце в розвитку фібринозного синдрому у хворих ЦД відводиться наявним порушенням гемостазу, особливо, зниженню рівня антитромбіна III і загальної фібринолітичної активності. При ЦД метаболізм антитромбіну може бути порушений з двох причин. По-перше, рівень антитромбіна може бути низьким через ниркову втрату в пацієнтів із протеїнурією; по-друге, через зменшення його продукції, в результаті чого гемостаз зміщується в сторону гіперкоагуляції [21, 22].

Активіація макрофагів, що виникає при гіперглікемії, приводить до посилення синтезу і секреції ФНП, ІЛ-1, які, в свою чергу, стимулюють проліферацію гладко-м'язевих клітин, фібробластів, збільшують утворення ендотеліна-1, тромбоксана А₂ і тромбоцитарного фактору росту [23].

В ішемізованій сітківці виділення ростових факторів розглядається як стимул для ретинальної неоваскуляризації, при чому на ангіогенні потенції сітківки впливають інсуліноподібний фактор росту, ФРФ, соматотропний гормон, тромбоцит-активуєчий фактор, ФРГ-β, ФНП-α, інсуліноподібний ростовий фактор-1, ретинальний ангіогенний фактор [24]. Деякі автори вважають, що неоваскуляризація при ДР виражається в системності імунітету, а не в локальних змінах (локальному ангіогенезі) [25].

Паралельно з метаболічними та проліферативними змінами в ендотеліоцитах під впливом інших факторів росту, цитокінів - ІЛ-1β, ФНП-α та інтерферона-λ, що проникають із плазми та виробляються місцево у сітківці, у клітинах Мюллера та пігментних епітеліоцитах також активуються проліферативні процеси. Клітини ретинального пігментного епітелію секретують кілька ангіогенних цитокінів, включаючи ФРФ, ІЛ-1, ТФР-β, ФНП-α, що мають регуляторну дію на ендотеліальні клітини через систему активації плазміногену [26].

Однак, на сьогоднішній день, найбільш вірогідним кандидатом на роль ключового медіатора ангіогенезу дослідниками виділений ФРЕС („васкулотропін”), який утворюється в оці в нормі і при патології [27]. Він є головним регулятором ендотеліальної клітинної проліферації, ангіогенезу, васкулогенезу і судинної проникності [28, 29]. ФРЕС виділяється гангліонарними, гліальними клітинами, клітинами Мюллера, ендотеліоцитами, клітинами пігментного епітелію і перицитами сітківки і хоріоїдеї. Крім того, встановлено, що прозапальні цитокіни (ІЛ-1 і ІЛ-6) і деякі ростові фактори (епідермальний фактор росту, ТФР) посилюють продукцію васкулотропіну. Другою важливою біологічною властивістю ФРЕС є його здатність підвищувати проникність судинної стінки [30].

У хворих із проліферативного діабетичного ретинопатією спостерігали достовірне підвищення

рівня ростових факторів не тільки в скловидному тілі, але і в крові. Було виявлено і значне підвищення (в 3-5 раз) рівня інших цитокінів у скловидному тілі пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією [31], а О.С. Слеповой і ін., проводячи порівняльне дослідження ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α, ростових факторів та інтерферону- α, виявили значне підвищення ФНП-α та ТФР-β у крові при пре-проліферативній ретинопатії, що може бути маркером подальшої маніфестації захворювання [19].

Були доведені кореляційні зв'язки між ФРЕС, TNF-α, ІЛ-6 та розвитком діабетичної ретинопатії у дітей з ЦД 1 типу. Збільшення рівня цих факторів у сироватці крові вказує на можливість ранніх змін у тканинах ока [32, 33].

На сьогоднішній день особливою цікавістю також викликає і ФНП-α („кахексин”), який являє неглікозильований білок. Назва цього білка походить від його протипухлинної активності, що пов'язана з геморагічним некрозом. Синтезується моноцитами/макрофагами, еозинофілами, ендотеліальними, тучними і мієлоїдними клітинами, клітинами нейроглії, в особливих випадках – активованими Т – лімфоцитами. у сироватці здорових людей цей показник практично не визначається. Він бере участь у розвитку імунної відповіді, зумовлюючи проліферацію В- і Т-лімфоцитів і запобігаючи виникненню імунологічної толерантності. Існує три основних напрямки дії ФНП-α: цитотоксичний, направлений на клітини пухлин та клітини уражені вірусами; імуномодулюючий і протизапальний, що викликається активацією макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів та ендотеліальних клітин; вплив на метаболізм, що може призвести до гіперглікемії, резорбції кістки і збільшення м'язевого глікогенолізу, тобто кахексії.

ФНП-α і ІЛ-1β – прозапальні цитокіни, які частково володіють перекресною, синергічною і адитивною активністю, у фізіологічних концентраціях відіграють важливу роль у регуляції імунної відповіді і тканинного гомеостазу, а у високих – патологічну ендокриноподібну дію.

У результаті вивільнення ФНП-α підвищується проникність капілярів, пошкоджується ендотелій судин, збільшується мікроваскулярна проникність, що викликає активування системи гемостазу і компонента, що веде до виникнення внутрішньосудинного тромбозу. Одночасно прозапальні цитокіни активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів і клітин епітелію, що має важливе значення для заживлення пошкоджень і відновлення цілісності тканини [34].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Бездетко П.А. Пути медикаментозной коррекции ретинальной неоваскуляризации при диабетической ретинопатии / П.А.Бездетко, Я.В. Добраца // Офтальмолог. журн.- 2003.- №6.- С. 88-93.
2. Dodson P.M. Diabetic retinopathy: treatment and prevention / P.M. Dodson // Diab. Vasc. Dis. Res.- 2007.- Vol.4 №3:Р.9-11.
3. Добраца Я.В. Динамика содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных с диабетической ретинопатией при включении лаферона в комплексную медикаментозную терапию / Я.В. Добраца // Проблемы экологической та

- медичної генетики і клінічної імунології.- 2003.-№4.- С. 165-173.
4. Ангел В.И. Эффективность препарата Мильгамма в комплексном лечении больных с офтальмологической патологией при сахарном диабете / В.И.Ангел, С.С.Комарова // Новые медицинские технологии.- 2005.- №1.- С. 5-9;
5. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy /M.B. Grant, A. Afzal, P. Sponeri [et al] // Expert Opin Investig Drugs.- 2004.- Vol. 13, Na10.- P. 1275-93
6. Жабоедов Г.Д. Иммунопатологические процессы в сетчатке при развитии ДР/ Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, Р.А. Сидорова //Вестн. офтальмологии.- 2000.- Т.116, №6.- С. 36-39.
7. Салдан Й.Р. Патогенез діабетичної ретинопатії: сучасний погляд /Й.Р. Салдан, О.С. Асачева // Офтальмол. журн.- 2005.- №4.- С. 47-52.
8. Camera A. Diabetic microangiopathy: physiopathological, clinical and therapeutic aspects/А. Camera, E. Hopps, G. Caimi //Minerva Endocrinol.- 2007.- Vol. 32, Na 3.- P. 209-29.
9. Leukocytes in diabetic retinopathy / R. Chibber, B.M. Ben-Mahmud, S. Chibber [et al] // Curr Diabetes Rev.- 2007.- 3(1).- P. 3-14.
10. Гогіна І.Ф. Діабетичні ангіо-, ретино-, нейропатії: патогенез, клініка, лікування /І.Ф. Гогіна, Л.В. Андришок, О.Є. Огранович -Львів: Ліга Пресс, 2000.- 186с.
11. Кашинцева А.Т. Вплив внутрішньовенного низькоенергетичного лазерного опромінення крові на стан гемомікроциркуляторного русла ока у хворих з діабетичними змінами очного дна / А.Т. Кашинцева, Г.Я. Павловські // Офтальмол. журн.- 2001.- №1.- С. 20-23.
12. Патология мембран тромбоцитов при сосудистых осложнениях диабета 1-го типа / Е.Б. Кравец Н.В. Рязанцев Н.М. Яковлева [и др.] // Проблемы эндокринологии.- 2006.- Т. 52, №6.- С. 65-77.
13. Муха А.И. Изучение содержания Д-динмера в периферической крови при тромбгеморрагических заболеваниях сетчатки / А.И. Муха // Вестн. офтальмол.- 2004.- Т.120, №6.- С. 14-16.
14. Недзвецька О.В. Клінічні прояви і патогенетичні механізми ретинопатії у хворих на ювенільний цукровий діабет, методи лікування: / О.В. Недзвецька автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.08. Київ, 2003.- 32 с.
15. Шанмова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз / В.А.Шанмова // Офтальмохирургия и терапия.- 2004.- Т.4, №3.- С. 30-32.
16. Кочемасова Т.В. Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете / Т.В. Кочемасова // Сахарный диабет.- 2000.- №3.-С. 35-38.
17. Naldini A.Role of inflammatory mediators in angiogenesis /A. Naldini, F. Carraro // Curr Drug Targets Inflamm Allergy.- 2005.- Vol.4(1).- P. 3-8.
18. Ковалева О.Н. Взаимосвязь активности тромбоцитов и провоспалительных цитокинов при артериальной гипертензии / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова // Кровообіг та гемостаз.- 2004. №2-3- С. 35-39.
19. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 2. Диабетическая ретинопатия /О.С. Слепова, В.Л. Герасименко Г.Ю. Захарова Т.И. Новикова-Билак // Вестн. офтальмол.- 2001.- №3.- С. 35-37.
20. Ермакова Н.А. Характер изменений местной и общей фибринолитической активности у больных ангиитами сетчатки различного генеза / Н.А. Ермакова // Вестн. офтальмол.- 2005.- Т.121, №3.- С.9-12.
21. Изменения общего гемостаза у больных диабетической ретинопатией /В.Ю. Евграфов, О.А. Маркова, В.А. Гришшин, В.С. Ефимов // Вестн. офтальмол.- 2004.- Т. 120, №3.- С. 29-31.
22. Особенности лечения диабетической ретинопатии, осложненной внутриглазным фибринообразованием после витрэктомии / Родион С.С., Левицкая Г.В., Махмуд Гхоним [и др.] // Офтальмол. журн.- 2004.- №4.- С. 31-35.
23. Цисельский Ю.В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий (обзор литературы) /Ю.В. Цисельский //Эндокринология.- 2005.- Т.10, №1.- С. 92-104.
24. TGF-beta1, IL-1beta, and Th2 cytokines stimulate vascular endothelial growth factor production from conjunctival fibroblasts / Naoko Asano-Kato, Kazumi Fukagawa, Naoko Okada [et al] // Experimental Eye Research.- 2005.- Vol.80.-Na4.- P. 555-560.
25. Lee I.G. Involvement of circulating endothelial progenitor cells and vasculogenic factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy / I.G. Lee, S.L. Chae, J.C. Kim // Eye.- 2006.- Vol. 20, Na5.- P. 546-52.
26. Сидорова М.В. Діабетична ретинопатія: патогенез, клініка, лікування/ М.В. Сидорова - К.:СМП "АВЕРС", 2006.- 156с.
27. Скрипник Р.А. Влияние панретинальной лазерной коагуляции сетчатки на уровень ростового фактора васкулотропина при диабетической ретинопатии / Р.А. Скрипник // Офтальмол. журн.- 2003.- №4.- С. 66-68.
28. Regulation of Angiogenesis in Diabetic Retinopathy /Noma Hidetaka, Funatsu Hideharu, Yamashita Hidetoshi [et al] // Arch.Ophthalmol.- 2002.- Vol. 120, P. 1075-1080.
29. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization / S. Ishida, T. Usui, K. Yamashiro [et al] // Exp.Med.- 2003.- Vol. 198, Na3.- P. 483-489.
30. Крутлый стол. Роль эндотелиального сосудистого фактора роста в развитии заболеваний сетчатки // Новое в офтальмологии.- 2005.- №3.- С. 56-61.
31. Mitamura Y.Role of cytokines and trophic factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy / Y. Mitamura, C. Harada, T. Harada // Curr. Diabetes Rev.- 2005.- Na1(1).- P. 73-81.
32. The assessment of the correlation between vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), glycaemic control (HbA1c) and the development of the diabetic retinopathy in children with diabetes mellitus type 1 /M. Mysliwiec, A. Balcerska, K. Zorena // Klin. Oczna.- 2007.- 109 (4-6).- P. 150-4.
33. The role of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in pathogenesis of diabetic retinopathy / Mysliwiec M., Balcerska A., Zorena K. [et al] // Diabetes Res Clin Pract.- 2008.- Vol 79(1).- P. 141-6.
34. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.- 2002.- №1.

Надійшло 19.09.2013 р.
Рецензент: доц. Г.В. Лук'янцева