

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, глікований гемоглобін, цукровий діабет 2 типу

P. Bezdetko, S. Adzhadzh, Y. Plyina
Kharkiv National Medical University

The relationship between the progress of diabetic retinopathy and level of glycosylated hemoglobin (HbA1) in diabetes mellitus type 2

Summary. This study is about the relationship between subcompensated level of glycosylated hemoglobin and progress of nonproliferative diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of type 2.

The vision acuity, light sensitivity of the retina, local defects in the vision field, hyper and hypo fluorescein areas, average thickness of the retina and macular volume, electric sensitivity to phosphors were analysed to identify the quality and quantity of microaneurysm, small point and fire-shaped intraretinal haemorrhages, hard and soft exudates, macular edema. The patients were observed during the year, they received a drug therapy with antioxidants and angioprotectors.

Positive correlation was revealed between subcompensated level of glycosylated hemoglobin and progress of nonproliferative diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of type 2. So, the risk of transition from one stage to another increases in two times because of increasing of small point haemorrhages, hard exudates.

Keywords: nonproliferative diabetic retinopathy, glycosylated hemoglobin, diabetes mellitus of type 2



УДК 616.735-092

Ю. А. Дёмин¹, П. В. Белецкая²

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕТЧАТКИ

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Резюме. В течение эмбриогенеза развитие и дифференцировка тканей глаза требует соответствующего формирования глиальных элементов и плотной сосудистой сети. Сетчатка взрослого человека получает кровоснабжение из двух сосудистых систем: собственные сосуды сетчатки и сосуды хориоидеи. Эти два источника различаются не только своей характерной эмбриональной дифференцировкой, но также и функциями во взрослом организме. Сосудистая сеть сетчатки имеет барьерные свойства, в то время как стенки сосудов хориоидеи fenestрированы. Высокая зависимость ткани сетчатки от кровоснабжения делает ее крайне подверженной малейшим сосудистым изменениям, что, в конечном итоге, приводит к патологии органа зрения – пролиферативной ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации. Многочисленные факторы вовлечены в процессы эмбрионального и патологического формирования сосудов, включая фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста эндотелия, фактор роста эндотелия сосудов и др.

Знания о молекулярных и клеточных взаимодействиях, вовлеченных в формирование, стабилизацию и регресс новообразованных сосудов позволит

идентифицировать потенциальные точки приложения новых методов лечения.

Ключевые слова: ангиогенез, васкуляризация, пролиферативная ретинопатия

На сегодняшний день учеными всего мира активно изучаются вопросы ангиогенеза, возникновения и развития неоваскулярной патологии в офтальмологии.

Большая часть заболеваний сетчатки, приводящих к слепоте, в своем патогенезе проходят через фазу неоваскуляризации. К этим заболеваниям относятся диабетическая ретинопатия, влажная форма возрастной макулярной дегенерации, ретинопатия недоношенных, а также неоваскуляризация вследствие окклюзий центральных сосудов сетчатки. Принято считать, что патологический ангиогенез в своем развитии проходит те же этапы, что и физиологический. Локальная гипоксия, ишемия и ацидоз вызывают экспрессию ряда факторов, что приводит к формированию нестабильной структуры сосудистой стенки. Таким образом, определение механизмов регуляции ангиогенеза будет способствовать развитию новых, инновационных направлений в

лечении ретинальной неоваскуляризации.

Кровеносные сосуды развиваются из мезодермы и являются одними из первых развивающихся органов [11]. Стенки сосудов, в большинстве своем, состоят из нескольких слоев. Внутренняя оболочка – интима – сформирована слоем эндотелиальных клеток. Средний слой – медиа – состоит из нескольких слоев париетальных клеток, гладкомышечных клеток в крупных сосудах и тонкого слоя перicyтов и микрососудов. Наружный слой крупных сосудов – адвентиция – состоит из свободной соединительной ткани, содержит в себе мелкие кровеносные сосуды и нервы.

Развитие васкулярной системы осуществляется в ходе двух процессов, называемых васкулогенезом и ангиогенезом. Васкулогенез, происходящий в течение эмбриогенеза, начинается с преобразования кластеров гемангиобластов в трубкообразные эндотелиальные структуры, которые определяют структуру и конфигурацию сосудов. Ткани, получающие кровоснабжение таким образом, как правило эндодермального происхождения: легкие, поджелудочная железа, сердечная трубка и дорсальная аорта [27].

В процессе ангиогенеза новые сосуды возникают в виде ростков из уже существующих сосудов, обычно из венул. Считается, что кровоснабжение тканей эктодермального и мезодермального происхождения, таких как почки, мозг и сетчатка, берет начало из ангиогенеза.

Кроме того, ангиогенез является преобладающим механизмом в процессе неоваскуляризации вследствие повреждений, например при заживлении раны, а также при различных патологиях, таких как

пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Кроме физиологических процессов, ангиогенез является ключевым звеном при многих патологических состояниях, в том числе, при неоваскулярной патологии глаза [11, 28, 33]. Избыточный ангиогенез возникает в случае, когда пораженные клетки продуцируют аномальное количество ангиогенных факторов, подавляющих действие естественных ингибиторов ангиогенеза. Учитывая тот факт, что вновь образованные сосуды принимают участие в процессе заживления ран, они, обычно, не восстанавливают целостность ткани, но, чаще, приводят к нарушениям зрения, когда локализируются в аваскулярных тканях глаза, таких как роговица и стекловидное тело. Терапевтической стратегией ингибирования ангиогенеза является блокирование каскада ангиогенеза на различных стадиях [3, 28].

Все кровеносные сосуды выстланы эндотелиальными клетками (ЕС), которые формируют интерфейс между циркулирующей кровью в просвете сосуда и остальной сосудистой стенкой. В нормальных условиях ЕС, находясь в состоянии покоя, подвергается делению приблизительно каждые 1000 дней, а в состоянии активности деление может возникать каждые 1-2 дня [8]. В ходе ангиогенеза прорастание сосудов в окружающую ткань требует отделения эндотелиальной клетки от существующего сосуда. Клетка будет активирована и образует новый сосуд, в то же время соседние клетки остаются в состоянии покоя на своем прежнем месте. Последние исследования показали, что в процессе ангиогенеза ЕС дифференцируются в клетки трех различных фенотипов: верхушечные, стебельковые и фаланговые (рис. 1) [1, 9, 20].



Рис. 1. Модель прорастания сосудов.

Ангиогенез строго контролируется тесными взаимодействиями ангиогенных и ангиостатических факторов, баланс которых определяет, где и когда запустится биохимический каскад, результатом которого станет образование новых сосудов [1].

В последнее десятилетие были обнаружены многочисленные индукторы ангиогенеза, включая разные формы фактора роста эндотелия сосудов, ангиопоэтины, трансформирующий фактор роста (TGF), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза

опухолей- α (TNF- α), инсулиноподобный фактор роста (IGF), сосудистый эндотелиальный кадгерин (VE-cadherin), интерлейкины, факторы роста фибробластов (FGF) (табл. 1). Стоит отметить, что исследователями было обнаружено множество ростовых факторов, гормонов и метаболитов, которые прямо или опосредовано, стимулируют процессы физиологического и патологического ангиогенеза [23, 10]. Протеины семейства VEGF являются наиболее важными в контроле формирования сосудов.

Таблица 1

Основные ангиогенные факторы

Протеин (семейство)	Ангиогенный фактор	Функции
Ангиогенин		Пролиферация ЕС
Ангиопоэтин	Ang 1	Созревание сосудов, накопление перицитов
	Ang 2	Прорастание и миграция ЕС, только в присутствии VEGF
Хемокиновые лиганды (С-С линия)	CCL1 (1-309)	Хемотаксис и дифференцирование ЕС
Хемокиновые лиганды (С-Х-С линия)	CXCL6, CXCL12	Пролиферация ЕС
Эфриновые рецепторы, эфриновые лиганды	EphB4/ephrinB2	Артериальное и венозное дифференцирование
Эпидермальный ростовой фактор	EGF	Миграция и пролиферация ЕС
Эритропоэтин	EPO	Пролиферация ЕС
Фактор роста фибробластов	aFGF, bFGF	Пролиферация и миграция ЕС, ремоделирование ECM
Гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор	GM-CSF	Пролиферация и миграция ЕС
Факторы, вызванные гипоксией	HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α	Увеличение концентрации VEGF
Инсулиноподобный фактор роста	IGF-1	Пролиферация ЕС, увеличение концентрации VEGF
Интерлейкины	IL-1, IL-6, IL-8, IL-13	Пролиферация ЕС, увеличение MMP
Матричные металлопротеиназы	MMP-1, MMP-2, MMP-9	Деградация базальной пластины, ремоделирование ECM
Активатор плазминогена	PA1	Миграция ЕС
Тромбоцитарный фактор роста	PDGF-BB	Накопление перицитов
Тромбин		Увеличение PDGF, ремоделирование ECM
Трансформирующий фактор роста	TGF- α , TGF- β	Пролиферация ЕС, ремоделирование ECM
Фактор некроза опухоли	TNF- α	Пролиферация ЕС, формирование трубки ЕС
Сосудистый эндотелиальный кадгерин	VE-cadherin	Адгезия и пролиферация ЕС
Факторы роста эндотелия сосудов	VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF	Увеличение проницаемости сосудов, прорастание, миграция и пролиферация ЕС

К семейству факторов роста эндотелия сосудов относятся: VEGF-A, VEGF-B, плацентарный фактор роста (PlGF), VEGF-C, VEGF-D. Эти факторы селективно связываются с пятью различными рецепторами: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, нейропиплин-1 (NRP-1) и NRP-2 [33, 30, 18]. Считается, что VEGFR-2 является главным рецептором, ответственным за ангиогенные эффекты VEGF-A.

Роль VEGFR-1 в ангиогенезе остается спорной, так как в разных исследованиях было показано, что его активация стимулирует и угнетает ангиогенез. Однако растворимый VEGFR-1 ингибирует ретинальный ангиогенез *in vivo* [2]. VEGFR-3 проявляет высокую активность в прорастании эндотелиальных клеток *in vivo* и его индукция, как и VEGFR-2 стимулирует ангиогенез [32].

Наиболее изученным представителем семейства факторов роста эндотелия сосудов является VEGF-A, который изначально описывали как фактор проницаемости сосудов, т. к. он увеличивает проницаемость эндотелия путем формирования интрацеллюлярных разрывов и фенестраций [30, 18].

Широко известно, что VEGF-A крайне важен в процессах ангиогенеза и васкулогенеза: потеря даже одного аллельного гена этого фактора у мышей приводит к значительным сосудистым дефектам и сердечным порокам [7]. VEGF-A проявляет свою биологическую активность через взаимодействие с VEGFR-1 и VEGFR-2, а также с NRP-1 и NRP-2 [30].

VEGF-B выделяется в различных тканях, в том числе и в сетчатке, однако его чрезвычайно много в сердце и скелетной мускулатуре. VEGF-B способен непосредственно стимулировать рост EC и их миграцию *in vitro* и *in vivo* [30]. Несмотря на это, точная роль VEGF-B в настоящее время неизвестна. Генетические исследования показали, что мыши с дефицитом VEGF-B являются здоровыми и фертильными, у них не развивается кардиоваскулярная патология, что говорит о том, что VEGF-B не вовлечен в процессы ангиогенеза [30, 18].

PlGF преимущественно выделяется в плаценте, сердце и в легких и связывается с VEGFR-1 and

NRP-1 [18]. Связь между PlGF и VEGFR-1 ведет к формированию комплекса VEGFR-1 и VEGFR-2, который усиливает передачу сигнала VEGF-A и стимулирует ангиогенез [30]. PlGF регулирует экспрессию VEGF-A, FGF-2, PDGF-B, матричных металлопротеиназ (MMP) и других ангиогенных факторов, что говорит о способности эндотелиальных клеток увеличивать их собственную реактивность в отношении VEGF-A путем продукции PlGF. Кроме того, PlGF могут содействовать созреванию сосудов путем привлечения и накопления париетальных клеток [30].

VEGF-C и VEGF-D связывают VEGFR-2, но с меньшим сродством чем с VEGFR-3; они способны стимулировать миграцию и пролиферацию EC *in vitro* and *in vivo* [30].

Эндогенные ингибиторы ангиогенеза являются протеинами или фрагментами протеинов, которые способны угнетать формирование кровеносных сосудов [29]. Они определяются в циркулирующей крови, что подтверждает их функцию в качестве эндогенных ангиостатических регуляторов в физиологических условиях. В организме человека были обнаружены многочисленные ингибиторы ангиогенеза, а именно тромбоспондин, ангиостатин, эндостатин и фактор, выделенный из пигментного эпителия (PEDF) [10, 29] (табл. 2).

Таблица 2

Основные эндогенные ангиостатические факторы

Протеин (семейство)	Ангиостатический фактор	Функции
Ангиопоэтин	Ang2	Антагонист Ang1, дестабилизация сосудов, только при отсутствии Ang1 и VEGF
Ангиостатин		Угнетение пролиферации EC, увеличение апоптоза EC
Хемокиновые лиганды (C-C линия)	CCL21	Угнетение миграции EC
Хемокиновые лиганды (C-X-C линия)	CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13	Угнетение миграции EC, угнетение FGF
	CXCL4	Ингибирует VEGF и связывает FGF
Эндостатин		Угнетение миграции, пролиферации и выживания EC, MMP
Фактор, выделенный из пигментного эпителия	PEDF	Угнетение миграции и пролиферации EC
Ингибитор активатора плазминогена	PAI-1, PAI-2	Ингибитор ремоделирования ECM
Растворимый рецептор нейропилина	sNRP1	Ложный рецептор VEGF
Растворимый рецептор VEGF	sVEGFR-1	Ложный рецептор VEGF
Тромбоспондины	TSP1, TSP2	Угнетение миграции и пролиферации EC
Тканевой ингибитор металлопротеиназ	TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4	Угнетение миграции EC, ремоделирования ECM
Трансформирующие факторы роста	TGF- β	Угнетение миграции и пролиферации EC
Ингибитор роста эндотелия сосудов	VEGI	Угнетение пролиферации EC
Васкулостатин		Угнетение миграции EC
Вазостатин		Угнетение пролиферации EC

Перед тем как ЕС смогут расти из существующих сосудов, базальная мембрана ЕС должна разрушиться, а экстрацеллюлярный матрикс должен пройти ремоделирование [1, 9, 10]. Это достигается в результате сложного взаимодействия ангиогенных факторов, париетальных клеток и ЕС. За ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса отвечают: коллагеназы и ферменты (разрушают пептидные мостики в коллагеновых волокнах), активаторы плазминогена (конвертируют плазминоген в плазмин, что приводит к фибринолизу), а так же MMP (разрушают белки экстрацеллюлярного матрикса). Кроме того, низкие дозы TGF- β стимулируют выработку протеаз самими ЕС [15]. В то же время FGF и VEGF снижают выработку эндогенных ингибиторов протеолиза, таких как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) [25].

Отбор верхушечной клетки из популяции покоящихся ЕС строго контролируется, так как чрезмерное образование верхушечных клеток приведет к формированию малодифференцированной и очень плотной сети сосудов, которые будут слабо функциональны.

Верхушечные и стебельковые клетки контролируются VEGF, и имеют рецепторы VEGFR-2 [1, 14, 20]. Данные исследований показывают, что влияние разных классов VEGF регулирует ангиогенную активность эндотелиальных клеток путем ограничения числа вновь образованных верхушечных клеток [16, 17, 21, 26].

Стимулирующее воздействие VEGF на пролиферацию ЕС было хорошо изучено в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Замечено, что в процессе ангиогенеза соседние ЕС имеют различные модели поведения, хотя подвергаются воздействию одинакового количества VEGF-A, что говорит о влиянии других ключевых молекул, которые и определяют путь трансформации ЕС в верхушечные, стебельковые или фаланговые клетки [14]. Экспрессия NRP и VEGFR-2 является типичной для верхушечных эндотелиальных клеток. VEGF-A присоединяется к VEGFR-2, что необходимо для миграции клеток. В стебельковых клетках, где нет экспрессии NRP, VEGF-A присоединяется к VEGFR-2 и запускает их пролиферацию, а не миграцию [9, 14, 20].

В малых дозах TGF- β содействует ангиогенезу, через ангиогенные факторы в ЕС, но в больших дозах, наоборот, ингибирует его [15].

Ангиопоэтин-2 (Ang-2) может выступать в роли ангиогенного фактора в зависимости от присутствия других стимулирующих молекул. К примеру, в присутствии VEGF Ang-2 индуцирует миграцию и пролиферацию ЕС, а при отсутствии первого – вызывает апоптоз эндотелиальных клеток и регресс сосудов. Такие молекулы как FGF, EGF, C-X-C хемокины и IGF-1 также

участвуют в стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток [10, 14].

Соединения ЕС состоят из сложной сети протеинов, сцепленных с интрацеллюлярным цитоскелетом и сигнальными молекулами. VE-кадерин локализован в соединениях между эндотелиальными клетками и отвечает за поддержание целостности эндотелиального барьера. Этот протеин является важным фактором в правильном развитии сосудов: мыши, у которых отсутствует VE-кадерин, погибают на ранних стадиях эмбрионального развития из-за сосудистых нарушений [31].

Направление роста ЕС определяется привлекающими или отталкивающими сигналами из окружающей тканевой среды. Верхушечные клетки используют их в динамическом процессе адгезии и деадгезии, что приводит к миграции. В ходе этого процесса верхушечные клетки формируют ламеллиподии (короткие отростки цитоскелета) и филоподии (длинные отростки плазматической мембраны) [9]. Ламеллиподии расположены на свободном конце клетки, они соединяют цитоскелет с экстрацеллюлярным матриксом (ECM), что позволяет волокнам актина и миозина сокращаться и перемещать клетку. Филоподии растут из актиновой сети ламеллиподий и функционируют как антенны, с помощью которых верхушечные клетки зондируют окружающую среду. Главными регуляторами формирования филоподий и ламеллиподий является семейство VEGF [22].

Изомеры VEGF-A 165 и 189 выступают в роли хемосигналов, которые вызывают образование филоподий в верхушечных клетках, тогда как VEGF-A 121 поддерживает пролиферацию ЕС, а не направляет рост верхушечных клеток [5, 14].

Кровеносные сосуды и нервные волокна растут в организме в период эмбриогенеза параллельно друг другу, и направление их роста регулируется одними и теми же сигналами [1, 5, 19].

Несколько заболеваний органа зрения характеризуются процессом ангиогенеза, среди которых диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация и ретинопатия недоношенных [5, 11, 12, 33]. При всех этих состояниях ангиогенез стимулируется локальной ишемией, гипоксией и ацидозом нервной ткани, что сопровождается провоспалительными изменениями и оксидантным стрессом. В неоваскуляризации сетчатки VEGF играет центральную роль [4, 11, 33]. На сегодняшний день обнаружено пять типов клеток сетчатки, способных продуцировать VEGF, среди которых клетки пигментного эпителия сетчатки, астроциты, клетки Мюллера, эндотелиальные и ганглионарные клетки. Однако, все эти клетки отличаются друг от друга в ответе на гипоксию. В исследованиях *in vitro* было показано, что клетки Мюллера и астроциты продуцируют значительно

большее количество VEGF в условиях гипоксии и ацидоза [14, 18, 24].

ВЫВОДЫ.

На современном этапе развития офтальмологии активно изучаются вопросы неоваскулярной патологии сетчатки, однако многие процессы остаются не изученными. Таким образом, знания о регуляции развития сосудистой системы позволят расширить не только понимание эмбриологии органа зрения, но также станет ключевым моментом в разработке новых инновационных терапевтических технологий.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis // *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007. – 8. – P. 464-478.
2. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth-factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins // *Proc Natl Acad Sci USA* 1995. – 92. – P. 10457-10461.
3. Andreoli CM, Miller JW. Antivascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease // *Curr Opin Ophthalmol* 2007. – 18. – P. 502-508.
4. Blaauwgeers HGT, Hotkamp BW, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris – evidence for a trophic paracrine relation // *Am J Pathol* 1999. – 155. – P. 421-428.
5. Campochiaro PA, Hackett SF. Ocular neovascularization: a valuable model system // *Oncogene* 2003. – 22. – P. 6537-6548.
6. Carmeliet P. Blood vessels and nerves: common signals, pathways and diseases // *Nat Rev Genet* 2003. – 4. – P. 710-720.
7. Carmeliet, P., Ferriere, V., Breier, G., Pollefeyt, S., Kieckens, L., Gertsenstein, M., Fahrig, M., Vandenhoeck, A., Harpal, K., Eberhardt, C., Declercq, C., Pawling, J., Moons, L., Collen, D., Risau, W. and Nagy, A. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele // *Nature* 1996. – 380. – P. 435-439.
8. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood* 1998. – 91. – P. 3527-3561.
9. De Smet F, Segura I, De Bock K, Hohensinner PJ, Carmeliet P. Mechanisms of vessel branching filopodia on endothelial tip cells lead the way // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009. – 29. – P. 639-649.
10. Distler JHW, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis // *Q J Nucl Med* 2003. – 47. – P. 149-161.
11. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease // *Nature* 2005. – 438. – P. 960-966.
12. Gariano RF. Cellular mechanisms in retinal vascular development // *Prog Retin Eye Res* 2003. – 22. – P. 295-306.
13. Gogat K, Le Gat L, Van den Berghe L, Marchant D, Kobetz A, Gadin S, et al. VEGF and KDR gene expression during human embryonic and fetal eye development // *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004. – 45. – P. 7-14.
14. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia // *J Cell Biol* 2003. – 161. – P. 1163-1177.
15. Goumans MJ, Liu Z, ten Dijke P. TGF- β signaling in vascular biology and dysfunction // *Cell Res* 2009. – 19. – P. 116-127.
16. Hainaud P, Contreres JO, Villemain A, Liu LX, Plouet J, Tobelem G, et al. The role of the vascular endothelial growth factor-delta-like 4 ligand/Notch4-ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions // *Cancer Res* 2006. – 66. – P. 8501-8510.
17. Harrington LS, Sainson RCA, Williams CK, Taylor JM, Shi W, Li JL, et al. Regulation of multiple angiogenic pathways by D114 and Notch in human umbilical vein endothelial cells // *Microvasc Res* 2008. – 75. – P. 144-154.
18. Holmes DIR, Zachary I. The vascular endothelial growth factor family: angiogenic factors in health and disease // *Genome Biol* 2005. – 6. – P. 1-10.
19. Larrivee B, Freitas C, Suchting S, Brunet I, Eichmann A. Guidance of vascular development lessons from the nervous system // *Circ Res* 2009. – 104. – P. 428-441.
20. Le Noble F, Klein C, Tintu A, Pries A, Buschmann I. Neural guidance molecules, tip cells, and mechanical factors in vascular development // *Cardiovasc Res* 2008. – 78. – P. 232-241.
21. Leslie JD, Ariza-McNaughton L, Bermange AL, McAdow R, Johnson SL, Lewis J. Endothelial signaling by the Notch ligand delta-like 4 restricts angiogenesis // *Development* 2007. – 134. – P. 839-844.
22. Mattila PK, Lappalainen P. Filopodia: molecular architecture and cellular functions // *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008. – 9. – P. 446-454.
23. Otrock ZK, Mahfouz RAR, Makarm JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: review of the most important molecular mechanisms // *Blood Cells Mol Dis* 2007. – 39. – P. 212-220.
24. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis as mechanisms of vascular network formation, growth and remodeling // *J Neurooncol* 2000. – 50. – P. 1-15.
25. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis // *Cytokine Growth Factor Rev* 2005. – 16. – P. 159-178.
26. Roca C, Adams RH. Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling // *Genes Dev* 2007. – 21. – P. 2511-2524.
27. Saint-Geniez M, D'Amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature // *Int J Dev Biol* 2004. – 48. – P. 1045-1058.
28. Schlingemann RO, Witmer AN. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists // *Prog Brain Res* 2009. – 175. – P. 253-267.
29. Tabruyn SP, Griffioen AW. Molecular pathways of angiogenesis inhibition // *Biochem Biophys Res Commun* 2007. – 355. – P. 1-5.
30. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors // *Cardiovasc Res* 2005. – 65. – P. 550-563.
31. Wallez Y, Vilgrain I, Huber P. Angiogenesis: the VE-cadherin switch // *Trends Cardiovasc Med* 2006. – 16. – P. 55-59.

32. Witmer AN, van Blijswijk BC, Dai J, Hofman P, Partanen TA, Vrensen GFJM, et al. VEGFR-3 in adult angiogenesis // J Pathol 2001. – 195. – P. 490-497.

33. Witmer AN, Vrensen GFJM, van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease // Prog Retin Eye Res 2003. – 22. – P. 1-29.

Ю. А. Дьомін¹, П. В. Білецька²

¹Харьковская медицинская академия послыдипломной освіти

²Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Патогенетичні аспекти неоваскулярної патології сітківки

Резюме. Протягом ембріогенезу розвиток та диференціювання тканин ока потребує відповідного формування гліальних елементів та щільної судинної сітки. Сітківка дорослої людини отримує кровопостачання з двох судинних систем: власних судин сітківки та судин хоріоїдеї. Ці два джерела відрізняються не тільки за своїм ембріональним диференціюванням, але й функціями в дорослому організмі. Сітка судин сітківки має бар'єрні властивості, а судини хоріоїдеї фенестровані. Висока залежність тканини сітківки від кровопостачання робить її нестійкою до мінімальних судинних змін, що призводить до патології органу зору – проліферативній ретинопатії, віковій макулярній дегенерації. Численні фактори задіяні в процесі ембріонального та патологічного формування судин, включаючи фактор росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту ендотелію, фактор росту ендотелію судин тощо.

Знання про молекулярні та клітинні взаємодії, що задіяні у формуванні, стабілізації та регресії новоутворених судин, дозволять ідентифікувати потенційні точки застосування нових методів лікування.

Ключові слова: ангиогенез, васкуляризація, проліферативна ретинопатія

Y. A. Dyomin¹, P. V. Biletska²

¹Kharkiv medical academy of post-graduate education

²Institute for problems of cryobiology and cryomedicine of the NAS of Ukraine

Pathogenetic aspects of neovascular retinal pathology

Summary. During embryogenesis, the development and differentiation of the eye requires the corresponding formation of the glial elements and a dense vascular network. The adult neural retina is supported by two distinct vascular systems, the proper retinal vessels and the choroidal vessels. These two sources are different not only in their pattern of embryonic differentiation, but also in their function in the adult organism. The retinal vasculature has barrier properties, and the choroidal vessels are fenestrated. The dependence of the retina on its blood supply makes it highly vulnerable to any vascular changes and it leads to ocular diseases, such as proliferative retinopathy, age-related macular degeneration. A number of factors have been implicated in developmental and pathologic changes in vessel formation, including fibroblast growth factors, platelet-derived endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor and others.

The characterization of the molecules and cell-cell interactions involved in the formation, stabilization and regression of new vessels will allow to identify of potential control points for therapeutic intervention.

Keywords: angiogenesis, vascularization, proliferative retinopathy



УДК 617.7-007.681-089-036.8-036.8-036.22-039.3

Р. В. Авдеев¹, А. С. Александров², А. С. Басинский³, Е. А. Блюм⁴, А. Ю. Брежнев⁵, Е. Н. Волков⁶, О. В. Гапонько⁷, В. В. Городничий², Д. А. Дорофеев⁸, П. Ч. Завадский⁹, О. Г. Зверева¹⁰, У. Р. Каримов¹¹, А. В. Кулик¹², А. В. Куроедов^{2, 13}, С. Н. Ланин¹⁴, Дж. Н. Ловпаче¹⁵, И. А. Лоскутов¹⁶, Е. В. Молчанова¹⁶, В. Ю. Огородникова^{2, 13}, О. Н. Онуфрийчук¹⁷, С. Ю. Петров¹⁸, Ю. И. Рожко¹⁹, Т. А. Сиденко²⁰, Т. Дж. Тажибаев²¹, А. В. Шепелева²²

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
СИНУСОТРАБЕКУЛЭКТОМИИ**

¹МБУЗ ГО ГКБ № 17, Воронеж, Российская Федерация; ²ФКГУ МУНКЦ им. П.В. Мандрыка МО РФ, Москва, Российская Федерация; ³ООО Офтальмологический центр проф. Басинского С.Н., Орел, Российская Федерация; ⁴КДП Областной офтальмологической больницы, Шымкент, Республика Казахстан; ⁵ГОУ ВПО КГМУ, Курск, Российская Федерация; ⁶ГОБУЗ