

# Экспериментальное исследование динамики иммуноэкспрессии VEGF-фактора в тканях сетчатки на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки

Ю. А. Белый<sup>1</sup>А. В. Терещенко<sup>1</sup>А. В. Шацких<sup>2</sup>Д. С. Велибекова<sup>1</sup>, А. В. Ревещин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, ул. Святослава Федорова, 5, г. Калуга, 248007, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59а, 127486, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ Институт Биологии гена РАН, ул. Вавилова, 34/5, Москва, 119334, Россия

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 32–38

**Цель:** На модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки (ЦВС) определить динамику иммуноэкспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в тканях сетчатки и установить сроки появления неоваскуляризации.

**Материал и методы.** Моделирование тромбоза ветви ЦВС выполнено на 21 кролике (21 глаз) породы шиншилла весом 1,5-2 кг (парные глаза использованы для контроля). Животным внутривенно вводили фотосенсибилизатор «Фотодитазин» в дозе 2,5 мг/кг веса. Через 15 минут транспупиллярно осуществляли лазерное облучение ветви вены на выходе из диска зрительного нерва. Плотность энергии облучения составила 200 Дж/см<sup>2</sup>. Проводили гистологические и иммуногистохимические исследования сетчатки через 30 мин., на 1-ые, 2-ые, 3-ьи, 7-ые, 14-ые и 30-ые сутки после облучения.

**Результаты.** Максимальное накопление VEGF при фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС отмечено на 2-е сутки, с 3-го дня подтвержден факт непосредственного появления новообразованных сосудов. Стабильно высокое количество VEGF зафиксировано на всех сроках наблюдения до 30-ти суток включительно.

**Заключение.** Предприняты первые шаги по изучению иммуноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки на фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС после фотодинамического воздействия, что может явиться основой дальнейших исследований, направленных на определение оптимального анти-VEGF препарата, его дозировки и сроков назначения с целью коррекции данного патологического состояния.

**Ключевые слова:** фотоиндуцированный тромбоз ветви вены сетчатки, иммуноэкспрессия VEGF, неоваскуляризация.

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

## ENGLISH

### Experimental study of VEGF immune expression dynamics in the retina using photoinduced BRVO model

Yu. A. Belyy, A. V. Tereshchenko, A. V. Shatskikh, D. S. Velibekova, A. V. Revishchin

<sup>1</sup> Kaluga branch of Microsurgery institution; Svyatoslav Fedorov St., 5, Kaluga, 248007, Russia; <sup>2</sup> Microsurgery institution, Beskudnikovskiy Boulevard St., 59a, 127486, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Institute of gene Biology, Vavilov St., 34/5, Moscow, 119334, Russia

## SUMMARY

**Aim.** To describe the dynamics of vascular endothelial growth factor (VEGF) immune expression in the retina using the model of photoinduced branch retinal vein occlusion (BRVO) and to establish the terms of neovascularization appearance.

**Materials and methods.** BRVO was modelled on 21 chinchilla rabbits (21 eyes) weighing 1.5-2 kg (fellow eyes served as controls). Photosensitizer «Fotoditazin» (2.5 mg/kg) was injected intravenously. 15 min later, transpupillary laser irradiation of branch retinal vein near the optic nerve head was performed. Irradiation energy density was 200 J/cm<sup>2</sup>. Histological analysis and immunohistochemistry of the retina was performed following 30 min, at days 1, 2, 3, 7, 14 and 30.

**Results.** Maximum VEGF accumulation in photoinduced BRVO model was observed on day 2. From day 3, direct neovascularization was confirmed. VEGF levels were stably high throughout the follow-up to the day 30 inclusive.

**Conclusion.** VEGF immune expression in the retina using the model of BRVO induced by photodynamic exposure was explored for the first time. These data can serve as the basis for future studies in order to define optimal anti-VEGF agent, its dosage and terms to manage this condition.

**Keywords:** photoinduced branch retinal vein occlusion, VEGF immune expression, neovascularization.

**Financial disclosure:** Authors has no financial or property interests related to this article.

**Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 32–38**

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем офтальмологии являются патологические состояния сетчатки, приводящие к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности.

Тромбозы ретинальных вен — вторые по частоте встречаемости среди сосудистой патологии глаза, распространенность которой составляет около 2,14 случаев на 1000 человек в возрасте старше 40 лет и 5,36 случаев на 1000 человек в группе старше 64 лет [1]. При этом частота встречаемости окклюзии ветвей ЦВС (4,42 на 1000 человек) значительно превышает распространенность окклюзии непосредственно центральной вены сетчатки (ЦВС) (0,8 на 1000 человек) [2]. Тромбозы сосудистых аркад опасны не только быстрой потерей зрения, но и развитием тяжелых осложнений, таких как кистозная макулярная дегенерация, ретинальная неоваскуляризация, вторичная неоваскулярная глаукома, что приводит к стойкому снижению зрительных функций и инвалидизации пациентов.

В настоящее время существуют три основных подхода в лечении тромбоза ветвей ретинальных вен: консервативный, лазерный и хирургический.

В патогенезе заболевания, как известно, ключевую роль играют процессы, связанные с нарушением ангиогенеза, которые развиваются в результате дисбаланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами [3].

Однако до сих пор не изучено изменение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при патологических состояниях, связанных с острым нарушением кровообращения в глазу. Поэтому мы сочли целесообразным начать собственные исследования по данному вопросу, воспользовавшись разработанной нами фотоиндуцированной моделью тромбоза ветви ЦВС. Данная модель является наиболее адекватной естественному течению заболевания (что было показано в наших предыдущих исследованиях) по сравнению с другими моделями тромбоза ветви ЦВС, полученными посредством высокоинтенсивной лазеркоагуляции [4, 5, 6].

Цель данного исследования состояла в определении динамики иммунноэкспрессии VEGF в тканях

сетчатки и сроков проявления неоваскуляризации на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС.

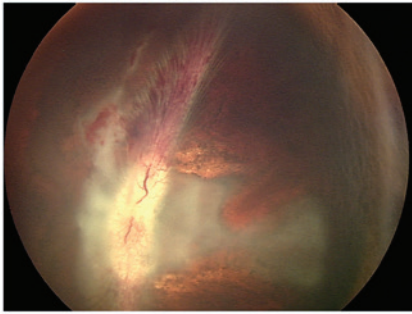
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное моделирование тромбоза ветви ЦВС выполнено на 21 кролике (21 глаз) породы шиншилла весом 1,5-2 кг (парные глаза использованы для контроля). Исследования осуществляли в соответствии с общепринятыми принципами гуманности и существующими международными правилами по работе с лабораторными животными.

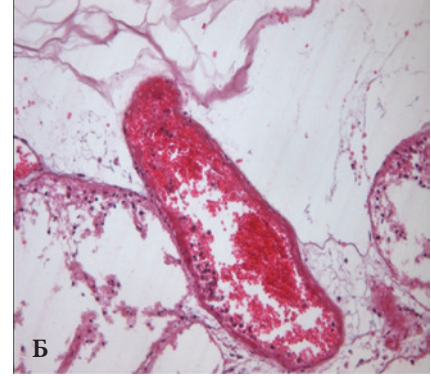
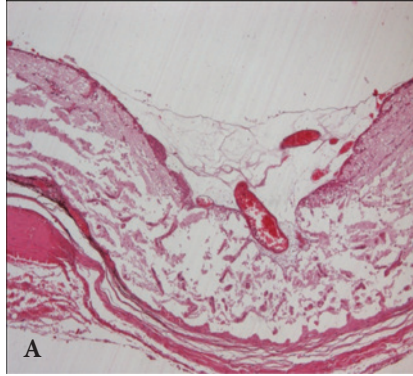
В эксперименте применяли фотосенсибилизатор (ФС) хлоринового ряда «Фотодитазин» (бис-N-метилглиокаминовая соль хлорина е6), а фотодинамическое воздействие осуществляли с помощью лазерного офтальмокоагулятора «АЛЮД-01» — «Алком-Медика» («Алком-Медика», Санкт-Петербург) с длиной волны 662 нм.

Животным внутривенно вводили ФС в дозе 2,5 мг/кг веса. Через 15 минут (время, достаточное для максимального накопления ФС в сосудах сетчатки по данным флюоресцентной диагностики [7]) транспупиллярно осуществляли лазерное облучение вены на выходе из диска зрительного нерва с плотностью энергии 200 Дж/см<sup>2</sup>. Диаметр пятна лазерного излучения составил 3,0 мм, что соответствует двум диаметрам диска зрительного нерва (ДЗН) кролика. Используемые в работе параметры получены в результате ранее проведенного комплекса экспериментальных работ по определению порога фотодинамического воздействия на структуры глаза кроликов [8]. После облучения наблюдения проводили через 30 мин, на 1-е, 2-е, 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента.

Методы обследования включали: биомикроскопию переднего отрезка глаза с помощью щелевой лампы фирмы «Opton» (Германия); офтальмоскопию с использованием бинокулярного офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия); оптическую когерентную томографию (ОКТ) с помощью аппарата Stratus OST-3000 фирмы «Zeiss» (Германия); фоторегистрацию изображений глазного дна с применением диагностической ретинальной системы «Ret Cam-120» (США); элек-



**Рис. 1.** Глазное дно кролика 3-и сутки (офтальмоскопия). Фотоиндуцированная модель тромбоза ветви ЦВС (уменьшение геморрагий, нарастающий отек тканей, запустевание сосуда выше места поражения).



**Рис. 2.** Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (3 сутки). Отек ДЗН (А). В ЦВС на месте разрушенного эндотелия отложения фибрина, скопление лейкоцитов с формированием пристеночного «красного» тромба из-за обильного пропитывания эритроцитами (Б). Окраска гематоксилин-эозин, ув. А – x50, Б – x200.

троретинографию (ЭРГ) с помощью электродиагностической системы «Томеу» (Япония); флюоресцентную ангиографию (ФАГ) с использованием фундус-камеры «Canon CF-60UD» (фирмы Canon, Япония) и фоторегистрацией глазного дна. Морфологические методы включали гистологические и иммуногистохимические исследования (ИГХ). Для проведения морфологических исследований энуклеированные глазные яблоки фиксировали в растворе нейтрального формалина, подвергали макромикроскопическому препарированию, затем промывали проточной водой, обезжировали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин и выполняли серии меридиональных гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином. Препараты изучали под микроскопом фирмы Leica DM LB2 при увеличении x50, x200, x400 с последующей фоторегистрацией.

Все глаза с полученным фотоиндуцированным тромбозом ветви ЦВС, энуклеированные через 30 мин. после облучения, на 1-е, 2-е, 3-и, 7-е сутки эксперимента подвергали дополнительному ИГХ исследованию, основной задачей которого являлось выявление накопления васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) в тканях сетчатки. Иммуногистохимической окраске предшествовали стадии демаскировки антигена и деактивации эндогенной пероксидазы. Срезы покрывали раствором мышиных моноклональных первичных антител против VEGF (Abcam ab28775), разведенных 1:30-1:50 и вторичных — биотинилированных поликлональных ослиных антител против иммуноглобулина мыши (Jackson Immunoresearch Laboratories Inc, США) в 0,01M фосфатном буфере с добавлением 0,3% детергента — Triton X100. После промывки в фосфатном буфере срезы проводили по спиртам до ксилола и покрывали средой DPX (Fluka A.G., Buchs, Switzerland). Часть срезов перед проводкой по спиртам подкрашивали по методу Гимза.

Препараты изучали под микроскопом Olympus IX81 (Olympus Life Science Europa, Hamburg, Германия) с управляемым компьютером, моторизованным

препаратоводителем и цифровой фотокамерой Olympus DP72, с увеличением x50, x200, x400 с последующей фоторегистрацией.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 30 минут после фотодинамического воздействия офтальмоскопически отмечали сужение ветви центральной артерии сетчатки, расширение, извитость и напряжение пораженной вены; перипапиллярно — по ходу сосудистой аркады и в центральной зоне сетчатки — отек, а также множественные интратетинальные штрихообразные кровоизлияния. К первым суткам количество геморрагий увеличилось, отек тканей усилился. На 3-и сутки число геморрагий и экстравазатов уменьшалось, отек тканей нарастал и достиг пика (рис. 1). Тромбированная ветвь была полнокровной, имела патологическую извитость, четкообразность, темную окраску, имело место появление микроаневризм, расширение капиллярной сети. К 7-м суткам наблюдали дальнейшее уменьшение геморрагий и экстравазатов, вена сохраняла патологическую извитость, была сужена, отмечался симптом «серебряной проволоки», отек тканей уменьшился. К 14-му дню кровоизлияния частично рассасались, однако отек сетчатки над пораженной аркадой и центральной зоной сохранялся, что подтверждалось данными ОКТ.

По данным ФАГ к 3-м суткам эксперимента окклюзированный сосуд не заполнялся контрастом и выглядел темным, тогда как остальные ветви ЦВС были заполнены флюоресцеином. В бассейне пораженного сосуда отмечено отсутствие перфузии в капиллярах сетчатки, а на границах зон ишемии капилляры резко расширены. В этих же зонах выявлены капиллярные аневризмы и отмечен выход флюоресцеина за пределы сосуда. Таким образом, данные ФАГ подтвердили формирование сосудистой окклюзии на 3-и сутки после фотодинамического воздействия.

По данным ОКТ в 1-е сутки отмечены увеличение толщины сетчатки на 60-70 мкм (в среднем до 199 мкм) при толщине интактной сетчатки до 132 мкм, парапа-

пиллярно — участки серозной отслойки нейроэпителия (высотой до 357 мкм), а также множественные преретинальные и интраретинальные кровоизлияния. При исследовании на 3-ьи сутки не было выявлено зон экссудативной отслойки нейроэпителия, однако сохранялся диффузный отек сетчатки (высотой до 190 мкм). На 7-е сутки эксперимента происходила полная резорбция отека. Через 2 недели начинал формироваться неравномерно пигментированный хориоретинальный очаг.

Морфологические исследования проведены в 2 этапа. На первом этапе по результатам световой микроскопии определяли механизмы тромбообразования, на втором этапе — по результатам ИГХ исследований VEGF выявляли динамику его накопления в сетчатке и сроки появления новообразованных сосудов.

### Результаты гистологических исследований

В ходе световой микроскопии в 1-ые сутки наблюдения после облучения отмечали выраженный отек ДЗН и перипапиллярных участков сетчатки. Полнокровие всех сосудов этой зоны способствовало агрегации форменных элементов крови с явлениями сладж-синдрома, предшествовавшего отеку и диагностированному уже через 30 минут, т.е. практически сразу после фотодинамического воздействия. При этом, в поверхностных венулах определено значительное повышение проницаемости сосудистой стенки и множество диапедезных кровоизлияний без нарушения целостности сосудов. Свободные эритроциты оседали с формированием мелких кровоизлияний в кортикальных слоях стекловидного тела, но основная их масса пропитывала сетчатку, что приводило к усугублению ее структурных нарушений.

На 2-е сутки наблюдения эксперимента отмечено увеличение отека, уменьшение кровоизлияний, усиление сладж-синдрома.

На 3-е сутки сохранялись явления отека, особенно выраженного в начальном отрезке зрительного нерва. Кровоизлияния носили очаговый поверхностный ха-

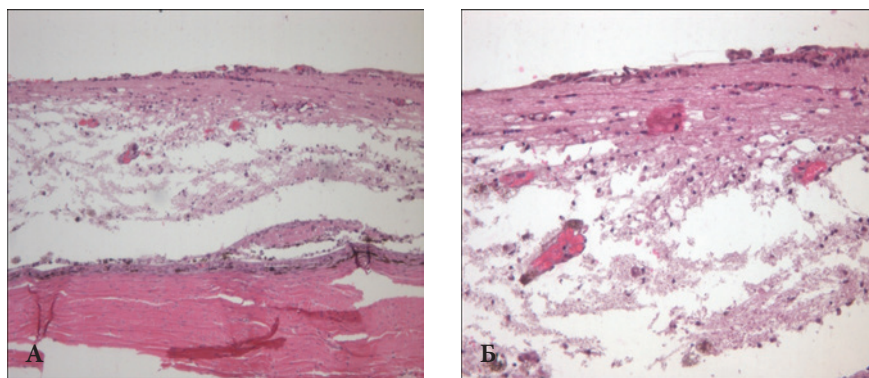


Рис. 3. Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (7 сутки). Неоваскуляризация в отечных слоях перипапиллярной сетчатки. Окраска гематоксилин-эозин, ув. А — x100, Б — x200.

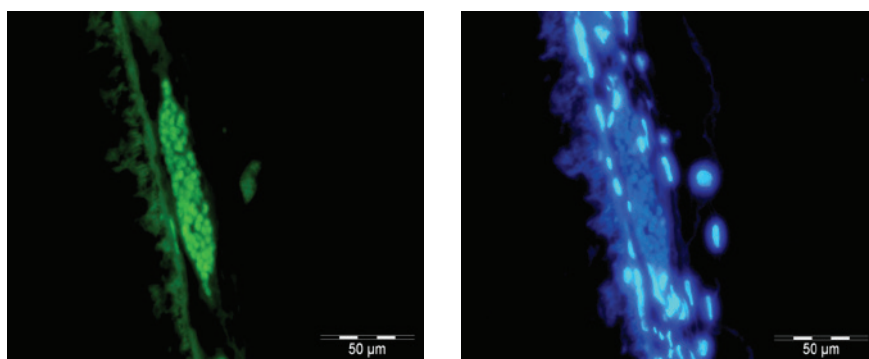
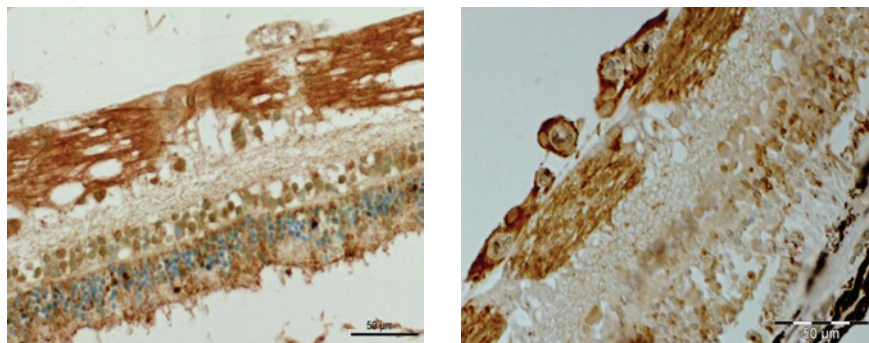
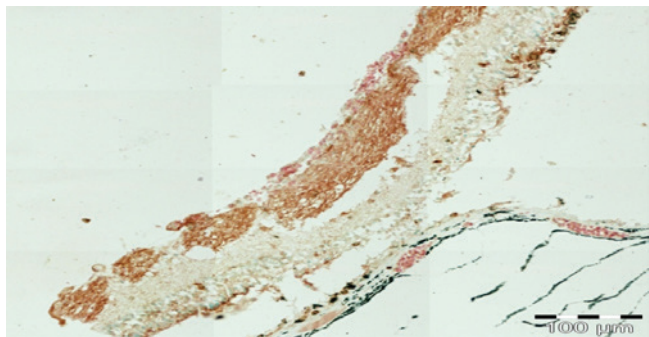


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование VEGF. Сетчатка глаза кролика. Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (2-е сутки). (Световая и люминисцентная микроскопия). Интенсивная окраска стенок сосудов на внутренней поверхности сетчатки (стрелки). Ув. x400.

актер, главным образом, в слое нервных волокон перипапиллярной сетчатки. Сладж-синдром привел к тромбированию сосудов. В ЦВС на месте разрушенного эндотелия отмечено отложение фибрина, скопление лейкоцитов с формированием, вследствие обильного пропитывания эритроцитами, пристеночного «красного» тромба (рис. 2 А, Б).

На 7-е сутки эксперимента количество новообразованных сосудов увеличилось, они сохранялись в ее толще, особенно в отечной части слоя нервных волокон оптикоганглионаров «зрительной лучистости» вблизи ДЗН, на фоне неравномерного тромбирования



**Рис. 5.** Иммуногистохимическое исследование VEGF. Сетчатка глаза кролика. Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (7-е сутки). Появление «сосудистых почек», как подтвержденного факта появления роста новообразованных сосудов (стрелки). Ув. x200.

и частичной облитерации мелких сосудов на внутренней поверхности сетчатки. Недостаточное формирование стенки новообразованных сосудов привело к появлению мелких диапетезных экстравазатов (рис. 3 А, Б).

#### Результаты ИГХ исследований

В контрольной группе обнаружено неспецифическое связывание антител к VEGF с тканью сетчатки, что выражалось в слабой окраске слоя нервных волокон на внутренней поверхности, а также элементов крови на внутренней поверхности сосудов.

Уже через 30 минут после фотодинамического моделирования тромбоза обнаружено интенсивное выкрашивание VEGF во внутренних слоях сетчатки, особенно выраженное в слое нервных волокон, и слабое и редкое окрашивание оптикоганглионаров и клеток внутреннего ядерного слоя. Однако стенки сосудов на внутренней поверхности сетчатки не были окрашены. В наружном ядерном слое окрашенные элементы отсутствовали.

В течение первых суток наблюдения происходило накопление VEGF в экспериментальной группе. Сосуды на внутренней поверхности сетчатки были интенсивно окрашены, однако наличие экстравазатов несколько затрудняло исследование, маскируя истинное накопление VEGF в стенке сосудов. На фоне неспецифического выкрашивания VEGF, описанного выше, появились редкие окрашенные элементы, уходящие вглубь сетчатки.

На вторые сутки выявлена наиболее интенсивная окраска стенок сосудов на внутренней поверхности сетчатки. Также многочисленные окрашенные элементы VEGF отмечены во всех слоях сетчатки (рис. 4 А-Г).

К третьим суткам наблюдения изменений в отношении интенсивности выкрашивания VEGF не наблюдали, имело место его перераспределение вдоль «сосудистых почек», что подтверждало факт появления роста новообразованных сосудов. Через неделю интенсивная окраска стенок сосудов свидетельствовала

о продолжении пролиферативных процессов и увеличении площади неоваскуляризации с захватом периферии сетчатки (рис. 5).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Разнообразие клинической картины тромбоза ветви ЦВС, опасность развития осложнений и рост числа инвалидов по зрению указывают на то, что применяемые в настоящее время медикаментозные, лазерные и хирургические способы лечения заболевания не всегда достаточно эффективны.

Сегодня все большее распространение получает интравитреальное введение анти-VEGF препаратов, блокирующих действие эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), что существенно уменьшает риск развития неоваскуляризации, являющейся осложнением окклюзионного поражения вен сетчатки [3]. Однако, несмотря на перспективность использования таких препаратов, до сих пор не изучено их влияние на состояние хориоретинального кровотока интактных участков сетчатки и хориоидеи, не исследованы морфологические изменения, происходящие под их воздействием, а также не определены оптимальные сроки их введения. В связи с актуальностью перечисленных проблем мы сочли целесообразным начать собственные исследования по изучению динамики иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки и определению сроков появления неоваскуляризации с помощью разработанной нами фотоиндуцированной модели тромбоза вен ЦВС.

Для изучения патогенеза и ангиогенеза, а также для разработки некоторых методов лечения данной патологии при помощи высокоинтенсивной лазеркоагуляции имеются модели тромбозов ветвей ЦВС [9], но процесс создания таких моделей сопровождается высоким риском интравитреальных кровоизлияний, а получить тромбоз ветви вены удастся лишь в 50% случаев, при том, что он носит преходящий характер.

Процесс образования тромба в естественных условиях связан с повреждением эндотелиальных клеток без нарушения целостности сосудистой стенки. В связи с этим можно считать, что формирование тромба с помощью фотодинамического воздействия, основой которого выступает индуцированное фотохимическое повреждение клеток эндотелия сосудов, приводящее к стазу и агрегации клеток с последующей окклюзией, является патогенетически обоснованным, в отличие от остальных существующих методик моделирования данного состояния [4, 5, 6].

Так, при исследовании с помощью нашей фотоиндуцированной модели уже на первые сутки отмечено появление таких предрасполагающих факторов, как повреждение эндотелия, сладж-синдром, повышенная проницаемость сосудистой стенки, отек, которые способствуют агглютинации тромбоцитов и ко-

агуляции фибриногена. Далее отмечено пристеночное внутрисосудистое прикрепление тромба, появление дополнительных фиброзных структур, оседание на них форменных элементов крови, все больше перекрывающих просвет сосуда. Эти процессы сопровождались отеком и ишемическими изменениями в близлежащих оболочках с компенсаторным развитием неоваскуляризации. Полученная морфологическая картина полностью подтверждала наличие тромба, формирование и строение которого отражало один из патогенетических механизмов образования тромба в естественных условиях.

Для определения динамики иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки и сроков появления неоваскуляризации служили иммуногистохимические исследования.

Восстановление кровоснабжения ишемизированных тканей с помощью VEGF подтверждено экспериментальными работами [10]. Как показали результаты проведенных нами исследований, запуск процессов неоваскуляризации, как механизма компенсации нарушения кровоснабжения сетчатки при тромбозе, начинается сразу после проведения фотодинамического воздействия. Иницилирующим моментом является гипоксия тканей в результате острой ишемии сетчат-

ки. При этом результаты световой микроскопии убедительно свидетельствуют о сохранении целостности сосудистой стенки. В это время поврежден лишь эндотелий, вследствие чего имеет место повышенная проницаемость для белков плазмы и форменных элементов крови. Помимо ангиогенного действия, VEGF сам по себе значительно усиливает проницаемость сосудов. Следовательно, на фотоиндуцированной модели процесс неоваскуляризации может протекать ускоренно.

Кроме того, в контрольной группе обнаружено наличие неспецифического связывания антител к VEGF с тканью сетчатки, особенно выраженное в слое нервных волокон при слабом и редком окрашивании оптикоганглионаров и клеток внутреннего ядерного слоя. Данный факт не является ошибочным, так как впервые VEGF был получен N. Ferrara в 1989 г. из нервной ткани крупного рогатого скота, хотя и обладал свойствами ростового фактора эндотелиальных клеток [11]. Это лишний раз свидетельствует о готовности сетчатки при любых ишемических состояниях запустить в кратчайшие сроки процесс неоангиогенеза, а не «ждать» реиндуции VEGF и должного его накопления в сосудистой стенке.

Выявленное нами в результате исследований стабильно высокое сохранение количества VEGF во всех

*Забота  
о раздраженных  
глазах*



## **ХИЛОПАРИН-КОМОД®** раствор увлажняющий офтальмологический

ХИЛОПАРИН-КОМОД® — комбинация натрия гиалуроната и гепарина при раздражении, покраснении, жжении и зуде

- Комбинация 0,1% раствора натрия гиалуроната и гепарина в системе «КОМОД»
- Гепарин усиливает увлажняющие свойства гиалуроната натрия
- Не содержит консервантов и фосфатов
- Применим при ношении контактных линз

**УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмБХ**

107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43

E-mail: [ursapharm@ursapharm.ru](mailto:ursapharm@ursapharm.ru) [www.ursapharm.ru](http://www.ursapharm.ru)

 **URSAPHARM**

слоях сетчатки с вовлечением ее периферических отделов не всегда положительно отражается на сетчатой оболочке, так как компенсаторный механизм ишемии может привести к деструктуризации сетчатки и стойким нарушениям ее функций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС определена динамика иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки и установлены сроки появления неоваскуляризации.

Максимальное накопление VEGF на фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС имело место на 2-е сутки. С 3-их суток отмечено появление ново-

образованных сосудов. Стабильно высокое количество VEGF во всех слоях сетчатки с вовлечением ее периферических отделов зафиксировано на всех сроках наблюдения до 30-ти суток, что способствовало появлению новых участков неоваскуляризации.

Предприняты первые шаги по изучению иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки на фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС после фотодинамического воздействия, что может явиться основой для дальнейших исследований, направленных на определение оптимального анти-VEGF препарата, его дозировки и сроков назначения с целью коррекции данного патологического состояния.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. David R.P., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1988; 197 (2): 69-74.
2. Sophie Rogers; Rachel L McIntosh; Ning Cheung; Lyndell Lim; Jie Jin Wang; Paul Mitchell; Jonathan W Kowalski; Hiep Nguyen; Tien Y Wong The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 9: 617-622.
3. Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19 (3): 234-8.
4. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Велибекова Д.С., Шацких А.В. Фотоиндуцированная модель тромбоза ветви центральной вены сетчатки. *Офтальмология*. 2011; 2: 22-26.
5. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Велибекова Д.С., Шацких А.В. Экспериментальное обоснование фотоиндуцированной модели тромбоза ветви центральной вены сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2011; 4: 54-58.
6. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шацких А.В., Велибекова Д.С., Шаулов В.В., Соловьев Д.К., Ерохина Е.В. Комплексный анализ фотоиндуцированной модели тромбоза ветви вены сетчатки в сравнении с моделью, получаемой посредством высокоинтенсивной лазеркоагуляции. *Офтальмохирургия*. 2012; 4: 33-38.
7. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А., Пономарев Г.В. Сравнительное изучение фотодинамических эффектов фотосенсибилизаторов хлоринового ряда на интактной сетчатке экспериментальных животных. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2006; 2: 55-59.
8. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Федоров А.А., Каплан М.А. Экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием препаратов хлоринового ряда. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2007; 1: 27-34.
9. Kohner E.M., Laatikainen L., Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983; 90 (5): 484-487.
10. Nancy Smyth Templeton, Danilo D. Lasic Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies. 3rd edition, 2009.
11. Ferrara N., Leung D.W. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989; 246 (8): 1306-9.

## REFERENCES

1. David R.P., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1988; 197 (2): 69-74.
2. Sophie Rogers; Rachel L McIntosh; Ning Cheung; Lyndell Lim; Jie Jin Wang; Paul Mitchell; Jonathan W Kowalski; Hiep Nguyen; Tien Y Wong The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 9: 617-622.
3. Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19 (3):234-8.
4. Belyu Yu.A., Tereshchenko A.V., Velibekova D.S., Shatskikh A.V. [The photoinduced model of thrombosis of a branch of the central vein of a retina]. *Oftal'mologija* [Ophthalmology], 2011; 2: 22-26 (in Russ.).
5. Belyu Yu.A., Tereshchenko A.V., Velibekova D.S., Shatskikh A.V. [Experimental justification of the photoinduced model of thrombosis of a branch of the central vein of a retina]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery], 2011; 4: 54-58 (in Russ.).
6. Belyu Ju.A., Tereshhenko A.V., Shatskikh A.V., Velibekova D.S., Shaulov V.V., Solov'ev D. K., Erokhina E.V. [The complex analysis of the photoinduced model of thrombosis of a branch of a retina's vein in comparison with the model received by means of a high-intensity lasercoagulation]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery], 2012; 4: 33-38 (in Russ.).
7. Belyu Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A., Ponomarev G.V. [Comparative studying of photodynamic effects of photosensitizers of a chlorine row on an intact retina of experimental animals]. *Refrakcionnaja hirurgija i oftal'mologija* [Refraction surgery and ophthalmology], 2006; 2: 55-59 (in Russ.).
8. Belyu Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L., Fedorov A.A., Kaplan M.A. [Experimental results of photodynamic therapy in ophthalmology with use of preparations of a chlorine row] *Refrakcionnaja hirurgija i oftal'mologija* [Refraction surgery and ophthalmology], 2007; 1: 27-34 (in Russ.).
9. Kohner E.M., Laatikainen L., Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983; 90 (5): 484-487.
10. Nancy Smyth Templeton, Danilo D. Lasic Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies. 3rd edition, 2009.
11. Ferrara N., Leung D.W. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989; 246 (8): 1306-9.