

Тихонович М.В.¹, Иойлева Е.Э.²¹Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова²МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова

E-mail: info@fbm.msu.ru

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ В ФИЗИОЛОГИИ СЕТЧАТКИ

В данной обзорной статье мы разбираем роль эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в физиологии сетчатки в норме и при патологии на разных стадиях развития организма. Мы говорим о различных изоформах ростового фактора и о важности их присутствия для правильного развития сосудистого русла сетчатки. Обсуждаем присутствие VEGF и рецепторов к нему в норме и в различных клетках сетчатки. Большое внимание в обзоре отведено роли VEGF в ангиогенезе: его действию на эндотелиальные клетки, развитие сосудов глаза в норме и формированию ретинальных и субретинальных новообразованных сосудов при ишемии. Подробно рассмотрены факторы, запускающие процесс неоангиогенеза. Существуют взаимодействия между нервной и сосудистой системами, которые в том числе осуществляются через эндотелиальный фактор роста сосудов. Здесь рассмотрены эти влияния. Также упомянуто о нейропротекторных свойствах VEGF, изучению которых посвящено большое количество исследовательских работ последних лет в центральной нервной системе и глаза в частности, и о его действии на ганглионарные клетки, глиальные клетки сетчатки и фоторецепторы.

Ключевые слова: эндотелиальный фактор роста сосудов, сетчатка, ангиогенез, нейропротекция.

Введение

Актуальность проблемы изучения действия эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) на ткани глаза заключается в широком применении блокаторов данного белка в офтальмологической практике. Их применяют при лечении осложнений сахарного диабета, в лечении различных отеков сетчатки и опухолей глаза. Долгое время считалось, что VEGF появляется в тканях глаза только при их гипоксии и ведет к образованию новых несостоятельных сосудов в поврежденной области, способствует росту новообразований, мембран и развитию ретинопатии у недоношенных детей. Не так давно показали, что для нормального развития сосудистой и нервной системы глаза необходимо постоянное присутствие в различных концентрациях разных изоформ VEGF. Этот ростовой фактор важен не только на ранних стадиях развития глаза, но и во взрослом состоянии организма он поддерживает жизнеспособность сетчатки. При этом он обладает прямым антиапоптотическим действием на фоторецепторы, клетки Мюллера и ганглионарные клетки сетчатки.

Нужно хорошо понимать, что подавляя действие эндотелиального фактора роста сосудов, мы уменьшаем не только его ангиогенные свойства, но и нейропротекторные.

Изоформы VEGF и их функции в сетчатке

Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) в организме человека представлен несколькими изомерами, которые разделили на 5 подгрупп: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, и плацентарный фактор роста (PlGF). Последний вместе с VEGF-A являются основными регуляторами как физиологических, так и патологических процессов в кровеносных сосудах. Человеческий VEGF-A состоит из восьми экзонов, соединенных семью интронами. Вариативный сплайсинг 8 экзонов гена VEGF-A дает семь различных изоформ белка VEGF¹²¹, VEGF¹⁴⁵, VEGF¹⁶⁵, который подразделяется на два подтипа VEGF^{165a} и VEGF^{165b} [1], VEGF¹⁸³, VEGF¹⁸⁹, VEGF¹¹⁰ (синтезируется под действием плазмينا) и VEGF²⁰⁹ [2]. У мышей все изоформы VEGF короче на одну аминокислоту.

VEGF¹⁶⁵ является самой распространенной изоформой, представленной в глазу человека [3], (молекулярной массой 30 кДа) и наиболее важной для ангиогенеза. VEGF^{165a} повышает проницаемость сосудов и стимулирует ангиогенез после эпизодов ишемии, он также обладает анти-токсическим действием на нейроны. VEGF^{165b} обладает противоположным действием на сосуды [4]. Наличие других изоформ также необходимо для правильного развития ветвления сосудов. На

мышцах было показано, что градиент различных изоформ VEGF, экспрессируемые астроцитами сетчатки, управляет уменьшением или увеличением ветвления сосудов. На рисунке 1 (цветная вкладка) показаны фотографии глазного дна новорожденных мышей дикого типа (слева), с экспрессией только VEGF¹²⁰ (в середине) и VEGF¹⁸⁸ (справа). Правильное удлинение и разветвление сосудов определяется пространственным градиентом изоформ VEGF, VEGF¹⁸⁸ (красный) связывается с межклеточным веществом в непосредственной близости с клетками-продуцентами VEGF, растворимая форма VEGF¹²⁰ (зеленый) распространяется наиболее далеко от клеток, экспрессирующих VEGF, и VEGF¹⁶⁴ (черный) занимает промежуточное пространственное положение [5].

У мышей дикого типа наличие градиента различных изоформ VEGF контролирует ветвление крупных сосудов на более мелкие ветви. У VEGF¹²⁰ мышей нормальный градиент изоформ VEGF заменяется однородным полем VEGF¹²⁰ – экспрессирующих клеток, в результате чего происходит удлинение сосудов за счет уменьшения их разветвления. В отличие от них, у VEGF¹⁸⁸ мышей градиент VEGF заменяется локальными пятнами экспрессии VEGF¹⁸⁸, вызывая повышенное ветвление мелких сосудов. Исходя из частоты встречаемости различных изоформ фермента и их участия в патологических процессах, были разработаны блокаторы специфичные только для VEGF¹⁶⁵, пан-VEGFA блокаторы, и пан-VEGF блокаторы [6].

Транскрипцию VEGF стимулируют: IL-1 β , инсулин-подобный фактор роста, PDGF, TNF- α , TGF- α , TGF-1 β [8].

Распространение VEGF в глазу

В норме VEGF присутствует в конъюнктиве, сетчатке и хориоидеи [9]. В сетчатке человека и крысы VEGF обнаружен в одних и тех же слоях: в стенке сосудов, в слое ганглионарных клеток и по ходу их отростков, в клетках внутреннего ядерного слоя (особенно в дистальной его части), в синаптических терминалях фоторецепторов в наружном плексиформном слое и в дистальной части по отношению к наружной пограничной мембране фоторецепторов, в базальной части пигментного эпителия сетчатки [10].

Saint-Geniez M. и соавт. показали, что Мюллеровы клетки, чьи ядра располагаются во внутреннем ядерном слое, активно синтезируют VEGF и рецепторы к нему [11].

Gerhardinger C. и соавт. считают, что сами фоторецепторы не экспрессируют VEGF в норме, в них не обнаруживают мРНК фермента, но эти клетки способны связываться с VEGF, синтезированным клетками наружного ядерного слоя, и аккумулировать его [3]. Во внутренних сегментах фоторецепторов обнаружили мРНК рецепторов VEGF первого и второго типов [11].

Роль VEGF в неоваскуляризации сетчатки

Заживление ран на коже и в других тканях сопровождается неоваскуляризацией, новообразованные сосуды берут начало от уже существующих сосудов, растут к месту ишемии, где замещают поврежденные сосуды. В сетчатке новообразованные сосуды несостоятельны и вместо того, чтоб улучшить клиническую картину ишемии, они её только ухудшают. Новообразованные сосуды могут вначале разрастаться в слоях сетчатки, но потом они начинают расти в стекловидное тело. Из-за несостоятельности стенки новообразованных сосудов и повышенной их проницаемости, из них начинает просачиваться плазма в окружающие ткани, в том числе в стекловидное тело. Плазма вызывает дегенерацию последнего, фибрирование, образование тракций и отслойку сетчатки. Также прорастание новообразованных сосудов в стекловидное тело часто сопровождается гемофтальмом [12]. Мышиная модель кислород-индуцированной ишемической ретинопатии признана одной из самых используемых для изучения процессов неоваскуляризации сетчатки [13]. Именно на этой модели показали, что использование антагонистов VEGF подавляет образование новых сосудов в сетчатке. Так впервые продемонстрировали, что VEGF стимулирует рост новых сосудов в сетчатке [14]. Дальнейшие работы показали, что VEGF регулирует развитие сосудов сетчатки в норме. Вдыхание воздуха с большим содержанием кислорода во время развития сосудов приводит к уменьшению концентрации VEGF и останавливает васкуляризацию, что приводит к запустеванию недавно образованных сосудов и образованию неперфузируемых участков сетчатки

[15]. При возвращении в условия с нормальным содержанием кислорода ишемизированные области сетчатки начинают экспрессировать повышенное количество VEGF, что приводит к развитию новообразованных сосудов [16]. Этот процесс составляет основу патогенеза ретинопатии недоношенных.

VEGF стимулирует дифференцировку эндотелиальных клеток на tip и stalk клетки, их миграцию и пролиферацию. Под действием фактора роста у tip клеток образуется псевдоподии и они приобретают способность двигаться в сторону с наибольшей концентрацией VEGF, а stalk клетки начинают пролиферировать [17]. Тем самым создаются все условия для ангиогенеза.

VEGF стимулирует развитие субретинальной неоваскуляризации как из сосудов сетчатки, приводя к их прорастанию из внутренних слоев в субретинальное пространство [18], так и из сосудов хориоидеи, которые прорастают мембрану Бруха и пигментированный эпителий сетчатки [19]. Это в свою очередь ведет к развитию экссудативной отслойки сетчатки и образованию субретинальных мембран.

Четкой связи между гипоксией и развитием субретинального неангиогенеза не обнаружено, в отличие от неангиогенеза сетчатки. Однако было обнаружено, что повреждение мембраны Бруха, например, лазером [20], и внутриглазное воспаление, приводящее к поражению клеток ПЭС, вызывают субретинальную неоваскуляризацию [21].

Считается, что хориоидальные сосуды развиваются по действием пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и их непрерывное ремоделирование в течение всей жизни тоже происходит под действием клеток пигментного эпителия сетчатки [22]. При этом фенестрация сосудов хориоидеи наиболее выражена на стороне, обращенной к ПЭС. VEGF отводится ведущая роль в этих эффектах действия ПЭС на сосуды хориоидеи. Эта гипотеза базируется на нескольких наблюдениях. Во-первых, клетки ПЭС стимулируют формирование трубки из хориоидальных эндотелиальных клеток в культуре. Этот процесс останавливается при добавлении в культуру клеток ингибиторов VEGF [23]. Во-вторых, ПЭС активно экспрессирует VEGF в момент формирования хориоидальных сосудов (показано на людях), и экспрессия сохраня-

ется в течение всей жизни (показано на людях и мышях) [24], [25]. В-третьих, исследования культуры клеток ПЭС показывают наличие VEGF именно в базальной части клеток [10]. Это поляризованная локализация соответствует секреции VEGF на базальной стороне ПЭС. В-четвертых, VEGF индуцирует фенестрацию эндотелиальных клеток в других тканях организма [26].

Marneros A.G. и соавт. в своих экспериментах на мышях показали необходимость VEGF в развитии сосудов хориоидеи как таковых. Они использовали трансгенных мышей, у которых отсутствует синтез VEGF в клетках пигментного эпителия сетчатки. У этих мышей не происходит развития сосудов хориоидеи. При этом отсутствие какого-либо другого ангиогенного фактора, например, фактора роста фибробластов, не приводит к таким критическим последствиям для развития хориоидеи [27].

Влияние VEGF на нервные клетки в сетчатке

Кровеносные сосуды также взаимодействуют с нервными клетками в течение васкуляризации центральной нервной системы. Например, в развивающейся сетчатке, астроциты растут центробежно от центра сетчатки к её внешним слоям и тем самым обеспечивают трек для прорастания сосудов. Действительно, на начальном этапе сетчатка аваскулярна и гипоксична, что повышает экспрессию VEGF в астроцитах. Увеличение концентрации VEGF сопровождается ростом кровеносных сосудов [28] и снабжением тканей кислородом, что в свою очередь, подавляет экспрессию VEGF в астроцитах и стимулирует их дифференцировку [29]. Вдобавок к регуляции процессов васкуляризации VEGF отвечает за миграцию нервных клеток в ЦНС [30].

Нейроны и глиальные клетки возникают из нейрональных стволовых клеток. Эндотелиальные клетки влияют на этот процесс. Они через астроциты стимулируют размножение нейрональных стволовых клеток путем экспрессии различных факторов роста [31].

VEGF участвует в этом взаимодействии между эндотелиальными клетками и клетками-предшественниками нейронов. VEGF способствует пролиферации нейронов, стимулируя эндотелиальные клетки. Последние в свою

очередь выделяют мозговой нейротрофический фактор (BDNF), который поддерживает выживание и интеграцию новообразованных нейронов [32].

VEGF обладает нейропротективным эффектом на ганглионарные клетки сетчатки, помимо этого он уменьшает дегенерацию ганглионарных клеток, вызванную гипоксией [33]. В модели ишемии-реперфузии, VEGF индуцирует дозозависимое снижение апоптоза нейронов в сетчатке. VEGF повышает приток крови к сетчатке, что частично способствует нейропротекции. *Ex vivo* Nishijima K. и соавт. на культуре клеток сетчатки показали, что VEGF обладает прямым нейропротекторным действием на ганглионарные клетки [34]. Ишемическое прекодиционирование за один день до ишемии-реперфузии также увеличивает уровень VEGF в ганглионарных клетках. Защитный эффект прекодиционирования теряется при ингибировании VEGF [34]. В целом эти данные указывают на то, что незначительное повышение экспрессии VEGF оказывает нейропротекторное действие при ишемии, не влияя на функцию сосудов. Более высокие уровни VEGF, однако, скорее способствуют развитию диабетическоподобных нарушений сетчатки [35].

Ингибирование VEGF у взрослых мышей на месяц не привело к изменениям в сосудах сетчатки и хориоидеи, никак не повлияло на их проницаемость и строение [11]. Однако ко второй неделе эксперимента это вызвало резкое увеличение количества клеток, вступивших в апоптоз, во внутреннем ядерном слое (в основном это были Мюллеровы и амокриновые клетки) и наружном ядерном слое (фоторецепторы). Через месяц наблюдали выраженное истончение данных слоев. *Ex vivo* Saint-Geniez M. и соавт. показали прямое антиапоптотическое действие VEGF на культурах клеток Мюллера и фоторецепторов [11].

Foxton R.H. и соавт. в своих исследованиях показали, что ганглионарные клетки сетчатки на своей поверхности содержат оба типа рецепторов к VEGF: VEGFR-1 и VEGFR-2. При этом количество второго типа рецепторов на много выше, чем первого [36]. Эти же авторы в своём исследовании доказали, что VEGF-A, действуя на свой рецептор второго типа, увеличивает

жизнеспособность ганглионарных клеток как при искусственно вызванной их смерти, так и в условиях глаукомы.

Было показано, что VEGF^{165a} обладает нейропротекторным действием на нейроны сетчатки, но его проангиогенные свойства, повышение проницаемости сосудов и дилатационный эффект на них снижает вероятность использования этой изоформы VEGF в терапевтических целях. VEGF^{165b}, напротив, очень перспективен в терапии дегенеративных заболеваний сетчатки. Beazley-Long N. и соавт. в своих работах показали, что VEGF^{165b} обладает выраженными нейропротекторными свойствами на периферические и центральные нейроны как в опытах *in vivo*, так и *in vitro* [37]. Он увеличивает выживаемость ганглионарных клеток сетчатки у крыс в модели ишемии-реперфузии. При этом данная изоформа не обладает проангиогенным действием на сосуды, которое присуще VEGF^{165a}.

Из данных литературы можно сделать вывод, что блокирование всех подгрупп VEGF или изоформ VEGF-A может способствовать не только запустеванию новообразованных несостоятельных сосудов, но и вызывать повреждения нейронов сетчатки. В своём исследовании Kurihara T. и соавт. показали, что отсутствие белков, кодируемых геном *Vegfa*, у мышей сопровождается полной потерей зрения [38]. Использование Бевацизумаба, который является VEGF-A блокатором, нейтрализует нейропротекторное действие VEGF на ганглионарные клетки сетчатки [39].

Заключение

Таким образом, эндотелиальный фактор роста сосудов участвует в сложном взаимодействии между различными клетками и тканями глаза. Он важен для нормального развития сосудистой системы сетчатки и хориоидеи в эмбриональном периоде и у новорожденных. Также VEGF участвует в развитии зрительного нерва и нервных клеток сетчатки. Во взрослом организме ростовой фактор проявляет свои нейропротекторные свойства как в норме, так и при ишемических состояниях. В условиях ишемии VEGF способствует росту новообразованных сосудов, что должно увеличивать жизнеспособность поврежденных тканей.

10.09.2015

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

Список литературы:

1. Harper S.J., Bates D.O. VEGF-A splicing: the key to anti-angiogenic therapeutics? // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. Vol. 8, № 11. P. 880–887.
2. Ferrara N., Gerber H.-P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9, № 6. P. 669–676.
3. Gerhardinger C. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in the human retina and in nonproliferative diabetic retinopathy. // *Am. J. Pathol.* 1998. Vol. 152, № 6. P. 1453–1462.
4. Qiu Y. et al. Overexpression of VEGF165b in podocytes reduces glomerular permeability. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21, № 9. P. 1498–1509.
5. Stalmans I. et al. Arteriolar and venular patterning in retinas of mice selectively expressing VEGF isoforms // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109, № 3. P. 327–336.
6. Stewart M.W. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology // *Mayo Clin. Proc. Elsevier Inc.*, 2012. Vol. 87, № 1. P. 77–88.
7. Carmeliet P., Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. // *Nature*. 2005. Vol. 436, № 7048. P. 193–200.
8. Pagès G., Pouyssegur J. Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene – A concert of activating factors // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 65, № 3. P. 564–573.
9. Kim I. et al. Constitutive Expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in Normal Eyes // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999. Vol. 40. P. 2115–2121.
10. Blaauwgeers H.G. 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. Vol. 155, № 2. P. 421–428.
11. Saint-Geniez M. 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.
12. Campochiaro P. a. Ocular neovascularization // *Angiogenesis. An Integr. Approach From Sci. to Med.* 2008. Vol. 91, № 3. P. 517–531.
13. Smith L.E.H. et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994. Vol. 35, № 1. P. 101–111.
14. Aiello L.P. 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. U. S. A.* 1995. Vol. 92, № 23. P. 10457–10461.
15. Alon T. 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.
16. Pierce E.A. 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.
17. Blanco R., Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013. Vol. 3, № 1. P. 1–19.
18. Tobe T. et al. Evolution of neovascularization in mice with overexpression of vascular endothelial growth factor in photoreceptors // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998. Vol. 39, № 1. P. 180–188.
19. Kwak N. et al. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. Vol. 41, № 10. P. 3158–3164.
20. Lassota N. et al. Natural history of choroidal neovascularization after surgical induction in an animal model // *Acta Ophthalmol.* 2008. Vol. 86, № 5. P. 495–503.
21. Oshima Y. et al. Increased expression of VEGF in retinal pigmented epithelial cells is not sufficient to cause choroidal neovascularization // *J. Cell. Physiol.* 2004. Vol. 201, № 3. P. 393–400.
22. Leonard D.S. et al. Clinicopathologic correlation of localized retinal pigment epithelium debridement // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. Vol. 38, № 6. P. 1094–1109.
23. Sakamoto T. et al. Vessel formation by choroidal endothelial cells in vitro is modulated by retinal pigment epithelial cells // *Arch Ophthalmol.* 1995. Vol. 113, № 4. P. 512–520.
24. Gogat K. et al. VEGF and KDR gene expression during human embryonic and fetal eye development. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. Vol. 45, № 1. P. 7–14.
25. Yi X. et al. Time-course expression of vascular endothelial growth factor as related to the development of the retinochoroidal vasculature in rats. // *Exp. Brain Res.* 1998. Vol. 118, № 2. P. 155–160.
26. Roberts W.G., Palade G.E. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. // *J. Cell Sci.* 1995. Vol. 108. P. 2369–2379.
27. Marneros A.G. et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function // *Am J Pathol.* 2005. Vol. 167, № 5. P. 1451–1459.
28. Provis J.M. et al. Development of the human retinal vasculature: cellular relations and VEGF expression. // *Exp. Eye Res.* 1997. Vol. 65, № 4. P. 555–568.
29. West H., Richardson W.D., Fruttiger M. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes. // *Development.* 2005. Vol. 132, № 8. P. 1855–1862.
30. Schwarz Q. et al. Vascular endothelial growth factor controls neuronal migration and cooperates with Sema3A to pattern distinct compartments of the facial nerve // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. P. 2822–2834.
31. Mi H., Haerberle H., Barres B. a. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21, № 5. P. 1538–1547.
32. Louissaint A. et al. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain // *Neuron.* 2002. Vol. 34, № 6. P. 945–960.
33. Böcker-Meffert S. et al. Erythropoietin and VEGF promote neural outgrowth from retinal explants in postnatal rats // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002. Vol. 43, № 6. P. 2021–2026.
34. Nishijima K. et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 171, № 1. P. 53–67.
35. Ruiz de Almodovar C. et al. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. // *Physiol. Rev.* 2009. Vol. 89, № 2. P. 607–648.
36. Foxton R.H. et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma // *Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology*, 2013. Vol. 182, № 4. P. 1379–1390.

Тихонович М.В., Иойлева Е.Э. Роль эндотелиального фактора роста сосудов в физиологии ...

37. Beazley-Long N. et al. VEGF-A165b is an endogenous neuroprotective splice isoform of vascular endothelial growth factor a in vivo and in vitro // Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology, 2013. Vol. 183, № 3. P. 918–929.
38. Kurihara T. et al. Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122, № 11. P. 4213–4217.
39. Brar V.S. et al. Bevacizumab neutralizes the protective effect of vascular endothelial growth factor on retinal ganglion cells. // Mol. Vis. 2010. Vol. 16, № May. P. 1848–1853.

Сведения об авторах:

Тихонович Марина Валерьевна, аспирант кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова
e-mail: marina.tikhonovich@gmail.com
119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т., 31, корп. 5, e-mail: info@fbm.msu.ru

Иойлева Елена Эдуардовна, ученый секретарь МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова,
доктор медицинских наук, e-mail: elioileva@yahoo.com
127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а, e-mail: info@mntk.ru