

УДК 616.314-089.843-06:616.314.17-008.1:612.013.1

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА

¹Рева Г.В., ^{1,3}Ямамото Т., ^{1,3}Рева И.В., ¹Новиков А.С., ¹Красников Ю.А.,
^{1,2}Альбрандт К.Ф., ¹Можилевская Е.С., ¹Гульков А.Н., ¹Тясто В.А.,
¹Горобец Е.А., ¹Недобыльская Ю.П.

¹Дальневосточный Федеральный Университет, Владивосток;

²Краевая Клиническая Больница № 2, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

³Международный Медицинский Научно-образовательный Центр,
Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru

Несмотря на серьёзность проблем глазной врождённой и приобретённой патологии, на современном этапе практически отсутствуют данные о патогенетических механизмах развития многих заболеваний органа зрения, являющихся причиной слепоты и инвалидизации офтальмологических больных: возрастной макулярной дистрофии (ВМД) и диабетической ретинопатии. Ведущими в патогенезе этих заболеваний являются сосудистые нарушения. В решении проблем васкуляризации сосудистой оболочки лежит разработка патогенетически обоснованного лечения заболеваний, связанных с ангиодисгенезом. Это ставит на повестку дня главными проблемами, требующими немедленного решения, изучение механизмов васкуляризации структур сосудистой оболочки глаза человека. С помощью современных иммуногистохимических методов исследования установлена роль эффекторных клеток иммунофагоцитарного звена в развитии сосудистой оболочки. Изучены фенотипы CD – эффекторов, маркирующих на ранних этапах развития глаза человека в структурах сосудистой оболочки глаза человека. Знание механизмов меланогенеза в сосудистой оболочке глаза человека может пролить свет на проблему развития ВМД и опухолей не только в структурах глаза, но и решить проблему онкогенеза в целом. На основе полученных данных установлен алгоритм развития сосудистого бассейна в онтогенезе человека и установлена роль эффекторных иммуноцитов различной кластерной дифференцировки в ангиогенезе цилиарного тела, радужки и собственно сосудистой. Проведён мониторинг не только формирования сосудистого бассейна, но и меланизации структур хориоидеи.

Ключевые слова: возрастная макулодистрофия; диабетическая ретинопатия, меланогенез, ангиогенез, хориоидея

MECHANISMS OF DEVELOPMENT IN THE HUMAN'S EYE CHOROID

¹Reva G.V., ^{1,3}Yamamoto T., ^{1,3}Reva I.V., ¹Novikov A.S., ¹Krasnikov Y.A.,
^{1,2}Albrandt K.F., ¹Mojilevskaya E.S., ¹Gulkov A.N., ¹Tyasto V.A.,
¹Gorobets E.A., ¹Nedobylskaya Y.P.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok;

²Regional Clinical Hospital (RCH) № 2, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

³International Medical Research Center (IMERC), Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru

Despite the seriousness of the problems of congenital and acquired ocular pathology, at the present stage there is little data on the pathogenesis mechanisms of the development of many diseases that cause blindness and disability of ophthalmic patients: age-related macular degeneration (AMD) and diabetic retinopathy. Leading in the pathogenesis of these diseases are vascular disorders. In addressing the problems of development of choroid vascularization is pathogenetical based treatment for diseases associated with angiogenesis. This raises major problems requiring urgent solutions, study of mechanisms of vascularization of choroid. Using immunohistochemical study of role of effector cells immunofagocytes levels in the development of the choroid. Studied the phenotypes of CD-effectors, are marked in the early stages of development of the human eye. Knowledge of the mechanisms into melanogenesis in vascular clade eyes could shed light on the problem of development of tumors and AMD not only within the structures of the eye, but also solve the problem of oncogenesis. Based on the obtained data set development algorithm of vascular pool in human ontogenesis. Conducted monitoring of not only the formation of vascular pool and melanism choroidal structures.

Keywords: age-related macular degeneration; diabetic retinopathy, melanogenesis, angiogenesis, choroid

Актуальность. По данным ВОЗ в мире насчитывается 1,5 млн слепых детей и 314 млн взрослых людей, имеющих различные нарушения зрения из-за глазных заболеваний. Из них 45 млн человек являются практически слепыми. В России, как и во всем мире, сохраняется тенденция к росту количества офтальмологических заболеваний и инвалидности вследствие патологии органа зрения. При этом в России слепота и слабовидение отмечаются

у 19 из 10 тысяч человек. Самой распространенной причиной необратимой слепоты в нашей стране является ВМД [6]. Во всем мире она диагностируется у 150 млн человек, кроме того, около 50% европейцев в возрасте старше 65 лет имеют признаки этого заболевания [2]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной слепоты и слабовидения у лиц старшей воз-

растной группы [1, 17]. Более 90% случаев слепоты от ВМД связано с развитием так называемой «влажной» или экссудативной формы заболевания [14]. Экссудативная форма ВМД характеризуется аномальным, патологическим ростом новообразованных сосудов, которые, беря начало из слоя хориокапилляров сосудистой оболочки, прорастают через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки и/или нейроэпителий [18]. Тем не менее, анализ доступной литературы по структуре органа зрения человека за 2010–2013 годы показал практическое отсутствие морфологических данных на фоне публикаций многочисленных результатов физиологических и молекулярно-генетических исследований глаза [1, 3]. Проблема неоваскуляризации при ВМД и диабетической ретинопатии могла бы быть решена с помощью изучения механизмов физиологической регенерации ключевых структур сосудистой оболочки, определения источников развития её структур, получения полного представления о механизмах васкуляризации и меланогенеза в сосудах и строме хориоидеи в онтогенезе человека, т.к. репаративные процессы в основе своих механизмов имеют те же ключевые звенья, что и при физиологической регенерации [4, 7]. Всё это определяет уровень актуальности выполненного исследования.

Целью нашего исследования является изучение закономерностей развития сосудистой оболочки глаза человека.

Задачами исследования послужили установление алгоритма процессов закладки, развития и функционального созревания сосудистой оболочки глаза человека, выявление механизмов её развития и мониторинг меланогенеза в структурах хориоидеи.

Материалы и методы исследования

Изучены 171 глаз эмбрионов и плодов человека. Использованы классические гистологические

методы исследования с окрашиванием г/э; Victoria blue и импрегнация серебром, а также иммуногистохимические методы на выявление NADPH-диафоразы, CD4, CD8, CD 68, CD163, CD 204, TUNEL-метод на выявление апоптозирующих клеток, Ki67 для выявления пролиферативной активности, Iron hematoxilin. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus – Bx51 и цифровой камеры CD25 с фирменным программным обеспечением.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что в эмбриональный период сосудистая оболочка представляет собой общий с наружной соединительно-тканной оболочкой мезенхимный зачаток как на переднем полюсе, так и на заднем (рис. 1, а–в). Сосудистая оболочка и фиброзная на переднем полюсе и на заднем представлены мезенхимной тканью из звёздчатых клеток, образующих сеть с ячейками, по которым диффузно осуществляется трофическое обеспечение структур глаза человека. В плодный период, начиная с 10 недели, реализуется обособление сосудистой оболочки и её структуризация, формирование особенностей на переднем, заднем полюсе и в зоне прилегания к хрусталику. К 11 неделе пренатального онтогенеза идентифицируются радужка, цилиарное тело в виде петель из пигментных клеток и собственно сосудистая оболочка заднего полюса глаза, в которой появляются многочисленные клетки с выраженной базофилией, придающие хориоидею более яркий цвет при окрашивании гематоксилин-эозином.

Начиная с 12 недели слабо развитая сосудистая оболочка плотно прилегает к склере, цилиарное тело (ЦТ) и радужка (Р) представляют собой листки пигментного эпителия, образующие полости, мышечных волокон практически нет, цилиарное тело формирует длинные и тонкие отростки (рис. 2).

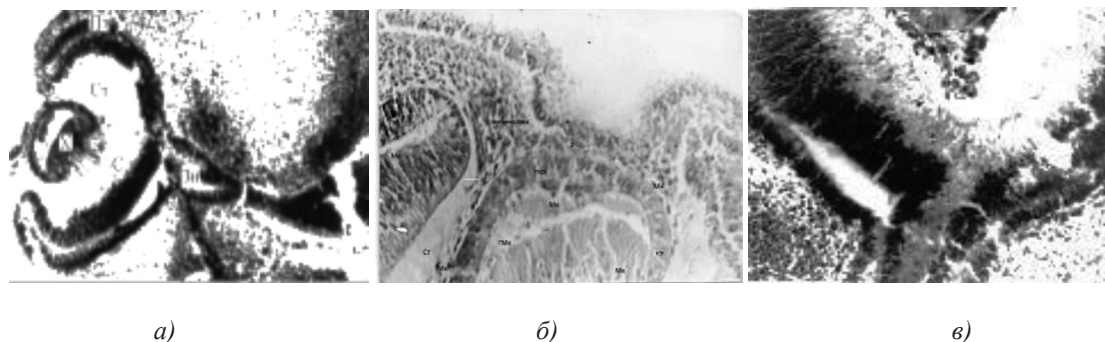


Рис. 1. Структуры средней оболочки глаза человека в до сосудистый период развития: а, б, в – эмбриональный период Окраска импрегнация серебром. Микрофото. Ув. x400

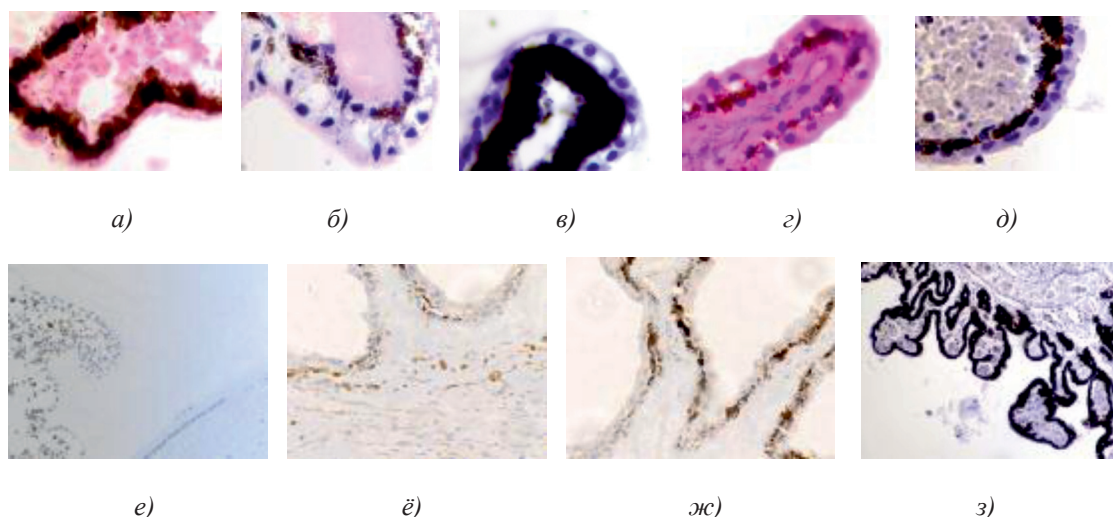


Рис. 2. Цилиарное тело глаза плода человека: а) глаз плода 12 недель пренатального периода развития; б) ЦТ плода 14 недель; в) плод 16 недель; г, д) – 18 недель; окраска гематоксилин-эозином. е-з) – окраска иммунная гистохимия на выявление CD68. Микрофото. Ув. е-ж x 400; з-200

Беспигментный эпителий отростков цилиарного тела в первую половину плодного периода не окрашивается гематоксилин-эозином, как и клетки Мюллеровской глии в сетчатке, стекловидном теле и собственном веществе роговицы (рис. 2, а, б, в). С 14-й недели плодного периода покрывающий отростки цилиарного тела беспигментный эпителий окрашивается гематоксилин-эозином (рис. 2, г, д). Это служит косвенным подтверждением происхождения беспигментного эпителия из радиальных глиоцитов в результате миграции астроцитарной нейроглии из нейральной сетчатки глазного бокала в дососудистый период, которая также проявляет хромофобные свойства при окрашивании красителями. Как только процесс дифференцировки заканчивается, беспигментный эпителий приобретает свойства клеток с другой специализацией, клетки становятся хромофильными. Дополнительное подтверждение происхождения пула беспигментных эпителиоцитов к нейроглии получено с помощью иммунной гистохимии при взаимодействии эпителия с маркерами на белок S100 (рис. 3). При этом нами отмечено, что сначала появляется пигментный эпителий, а затем беспигментный (рис. 3, а). В строме цилиарного тела идентифицируются иммунциты CD68, что свидетельствует, что в перестройке структуры и процессах васкуляризации стромы хориоидеи в целом принимают активное участие антигенпрезентирующие иммунциты (АПК).

На 14–15 неделе пренатального развития сначала в собственно хориоидею, а затем последовательно в цилиарном теле

и в радужке начинает формироваться хориоидальная сосудистая система. Ангиогенез протекает в классическом варианте:

1. Появление сосудистых лакун на месте кровяных островков (рис. 4, а, б);

2. Образование синусоидных капилляров (рис. 4, в, г);

3. Период наступления функциональной зрелости хориоидальных сосудов, которая проявляется появлением всех структурных элементов, типичных для стенки артерий и вен – плоского эндотелия, эластических волокон и перицитов (рис. 4, д, е, ё);

4) дифференцировка сосудистого бассейна с образованием артериол и венул;

5) окончательное формирование хориоидального сосудистого бассейна (рис. 4, з).

Формирование сосуда в строме развивающейся сосудистой оболочки сопровождается утратой внутренними клетками ангиогенного островка контактов на периферии островка. Происходит уплощение клеток с высоких призматических до плоских на периферии островка. Уплощение клеток соответствует началу гистогенеза мембраны на люминальной поверхности стенки формирующегося сосуда. Люминальная мембрана характеризуется прерывистостью, на светооптическом уровне идентифицируется, как однослойная. Часть внутренних клеток островка контактирует с люминальной мембраной. Также в этот период идентифицируются лейкоциты в просвете сосудов хориоидеи глаза плода человека 32 недели плодного периода пренатального онтогенеза. Появляются слабо пигментированные меланоциты в строме хориоидеи. Стенка сосуда в этот период лишена пигментоцитов.

На люминальной поверхности кровеносного сосуда хориоидеи методом Victoria Blue на выявление эластических волокон идентифицируется мощный каркас в стенке со-

суда. Это может быть связано с особыми физиологическими тканевыми запросами формирующихся структур и условиями функционирования.

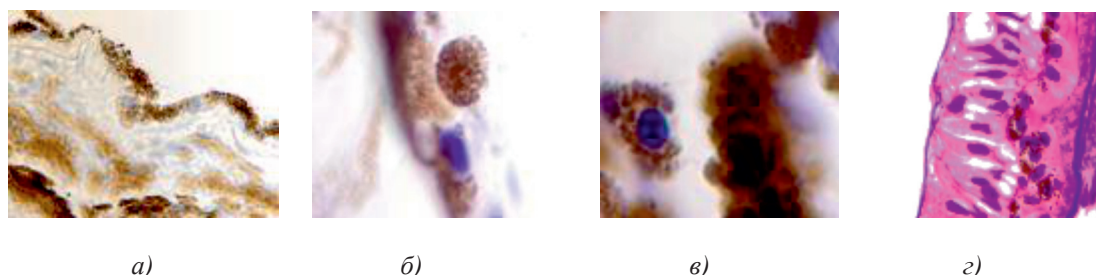


Рис. 3. а, б, в, г. Пигментный и беспигментный эпителий цилиарного тела глаза плода человека. Иммунная гистохимия на выявление белка S100. Микрофото. Ув.х800

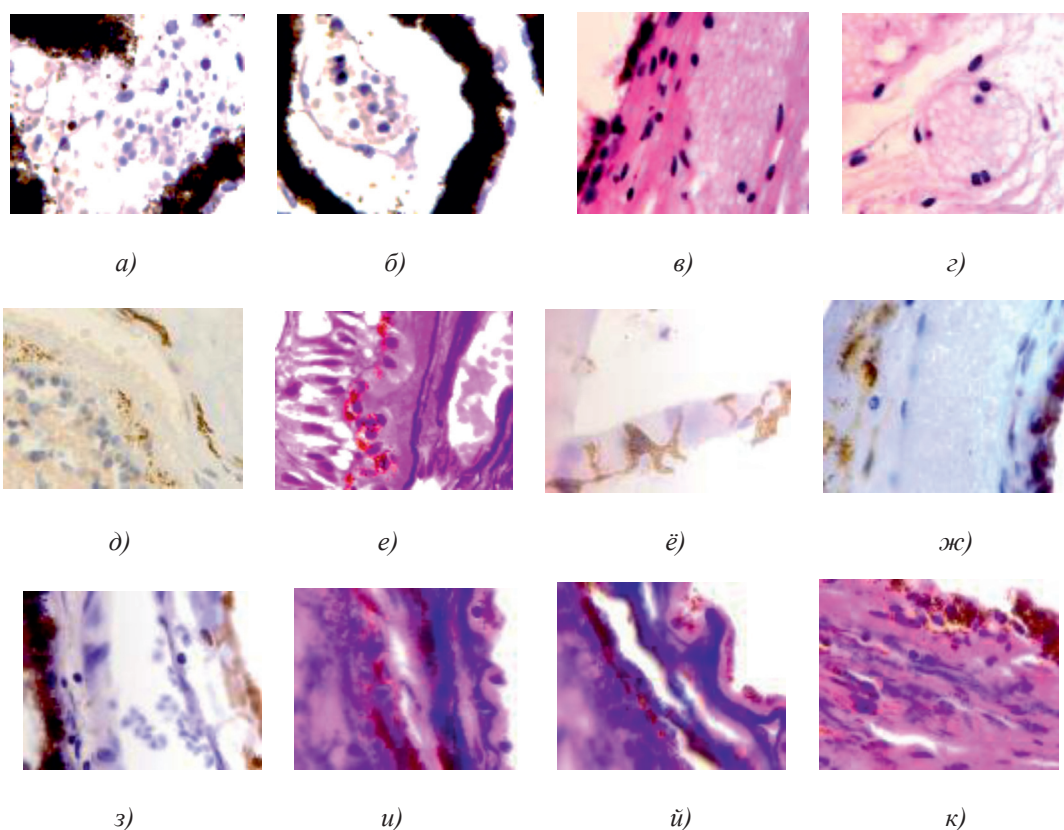


Рис. 4. Кровеносные сосуды сосудистой оболочки глаза человека второй половины плодного периода пренатального онтогенеза. Окраска а, б, в, г, д, е, ж, з – гематоксилин-эозином; е, и, й, к – Victoria blue. Микрофото. Ув.х400

Хориоидея глаза плода человека с 16 недели не только васкуляризуется, но и приобретает пигмент, сначала вокруг кровеносных сосудов, а затем в строме оболочки количество пигмента увеличивается (рис. 5, а–ё).

В наших исследованиях во всех растущих капиллярах почки роста имели макрофаги, которые также идентифицировались

и вокруг более крупных сосудов (рис. 5, з, и). Анализ исследуемого материала с помощью иммуногистохимических методов показал, что иммунофагоциты представлены фенотипами CD163 (рис. 5, й, к).

Наличие макрофагов CD163 в структурах сосудистой оболочки свидетельствует о том, что они принимают активное участие не только в васкуляризации, но и в мелано-

генезе сосудов и стромы хориоидальных структур, т.к. по имеющимся литературным данным, именно макрофаги стимулируют

ангиогенез, секретируя фактор роста эндотелия, а также выделяют цитокины, индуцирующие меланогенез.

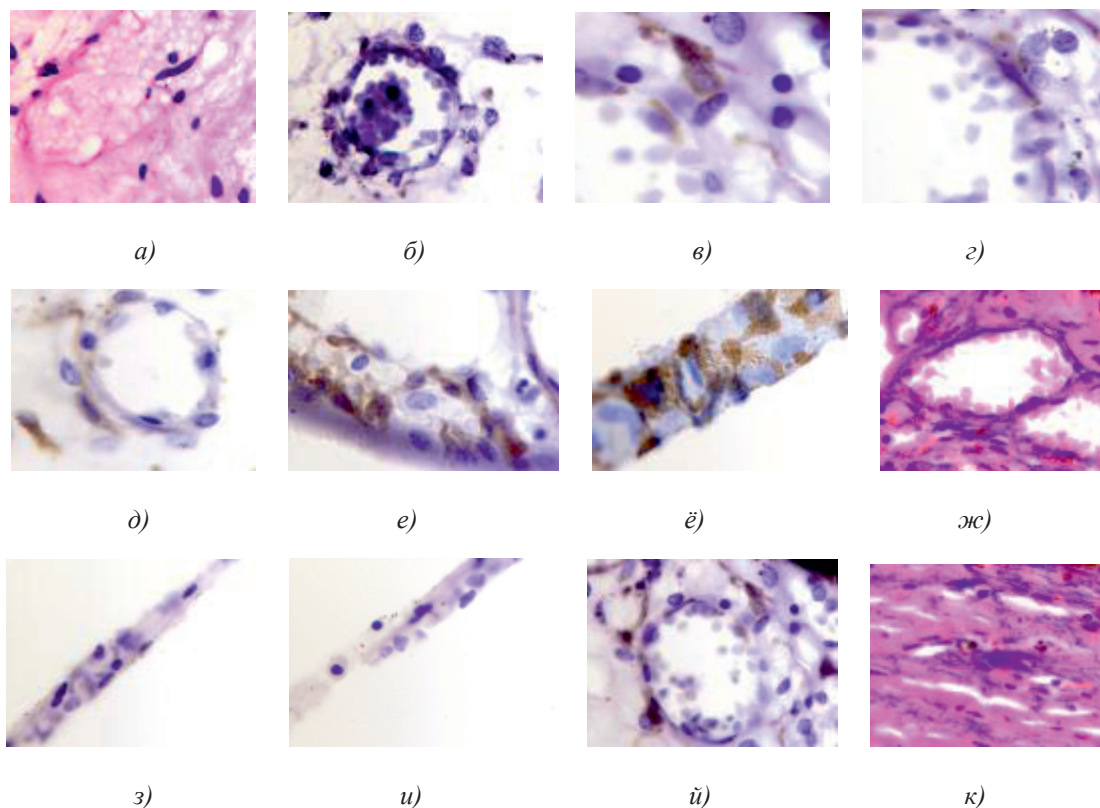


Рис. 5. Сосуды глаза человека в разные сроки пренатального периода. Окраска гематоксилин-эозином. А, е, ё, ж, к – иммунная гистохимия на выявление CD163 б, в, г, д. Микрофото. Ув.х 600

Следует отметить, что в наших исследованиях приоритет в развитии хориоидеи получают те структуры, которые в дальнейшем являются непреодолимым препятствием для разрастающихся сосудов. Мы считаем, что мембрана Бруха, пигментные эпителиоциты наружного листка глазного бокала являются мощными ингибиторами прорастания сосудов в фоторецепторный слой. Морфологическая характеристика структуры фибробластов даёт основание предполагать, что они имеют отношение по своему происхождению к нейроглиальным мигрантам из внутреннего листка глазного бокала (рис. 6, а, б). Это очень важный факт, который может способствовать разработке терапевтических методов лечения макулодистрофии, т.к. терапию ингибирования ангиогенеза при ВМД необходимо разрабатывать не с учётом мезенхимных фибробластов, а искать ключ к лечению на основе знания свойств клеток предшественников нейроглии. Калибр сосудов от мелких до крупных размеров, поэтому наши данные противоречат некоторым данным об отсутствии отличий диаметра сосудов в разных слоях сетчатки.

У плода 19–20 недель идентифицируются мышцы (рис. 6), расширяющие и суживающие зрачок (сфинктер и дилатор). При этом нами отмечено, что часть мышц морфологически идентична гладкомышечным клеткам, а часть, не смотря на форму гладкомышечных клеток, имеет ярко выраженную поперечную исчерченность и периферическое расположение ядра. Утолщается строма радужки и цилиарного тела. Появляется щелевидное пространство между склерой и сосудистой оболочкой (рис. 6, в, г, д, е, ё).

Также нами получены доказательства, что различные отделы сосудистой оболочки развиваются не одновременно на всём протяжении. В тот период, когда сосуды хориоидеи уже идентифицируются, в её участках, соответствующих височному и назальному секторам, кровеносные сосуды отсутствуют (рис. 7, а и б).

В периоде формирования сосудистого бассейна в хориоидеи в просвете кровеносных сосудов выявляются эритроциты, часть из которых имеет ядра. С 14 недели в крови, кроме безъядерных эритроцитов обнаруживаются веретеновидные, овальные и кру-

глые лейкоциты, причём в некоторых можно наблюдать пролиферативную активность. Иммуногистохимический анализ показал, что в крови сосудистой системы плода преобладают лейкоциты с фенотипом CD163. Этот факт позволяет сделать предположение о том, что на данном этапе перестройка ткани сосудистой оболочки нуждается в большей степени в антиген презентующих клетках (CD68) и макрофагах (CD163), участвующих в физиологической регенера-

ции системы кровоснабжения сосудистой оболочки глаза плода человека. По нашему мнению, роль макрофагов должна заключаться не только в секреции факторов роста эндотелия, но и в утилизации клеток, вступивших в апоптоз. Ещё одной потенциальной функцией может быть создание микроокружения для прогениторных стволовых нейроглиальных клеток, стимулирующее их дифференцировку и специализацию в нужном направлении.

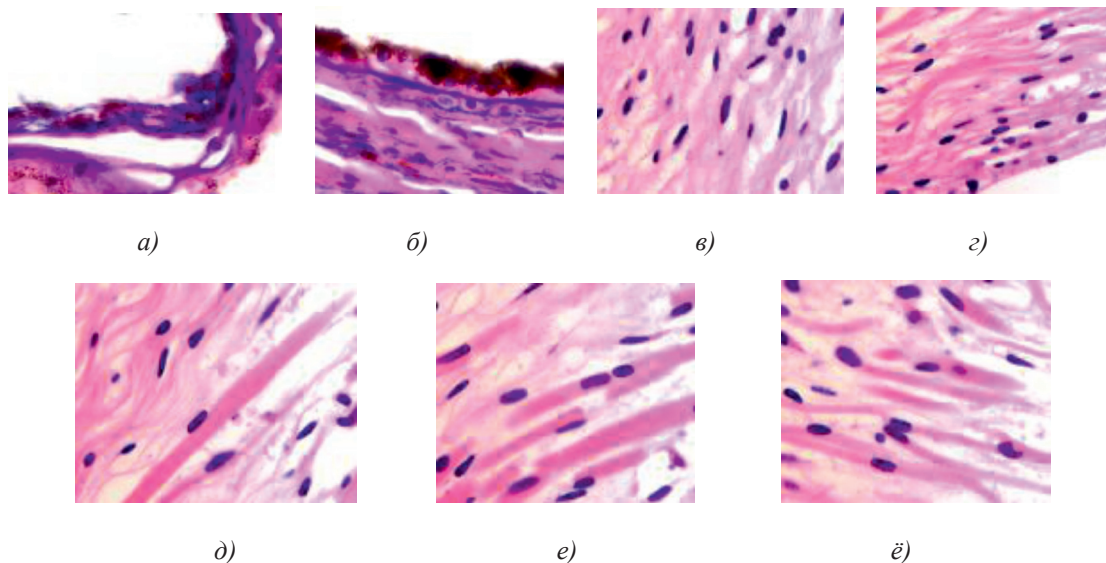


Рис. 6. Мышцы сосудистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото. Ув. x 400

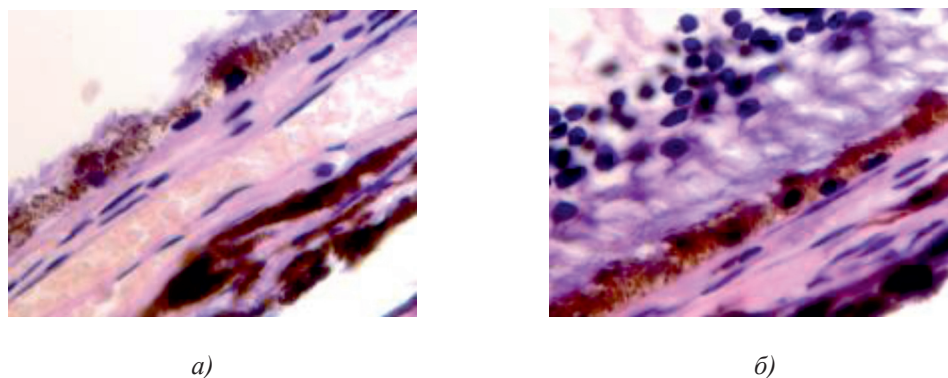


Рис. 7. Хориоидея глаза плода человека 16 недель. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото. Ув. x 400

Заключение

Таким образом, источником развития сосудистой оболочки глаза служит не только нейромезенхима, окружающая глазной бокал, по нашим данным с 6 недели в зачаток сосудистой оболочки происходит миграция нейроглиальных клеток, являющихся стволовыми прекурсорными клетками для структур хориоидеи. В наших результатах новым

является установление дополнительного источника развития сосудистой оболочки, в отличие от данных других авторов [12]. Ангиогенез характеризуется подобной для других структур морфологической картиной развития сосудов [5]. Закономерности васкулогенеза укладываются в рамках классической концепции развития сосудистого бассейна Куприянова В.В. (1998). Последовательно

происходит образование кровяных островков из мезенхимных клеток, уплотнение и дифференцировка нейромезенхимоцитов в эндотелиоциты капилляров [5]. Роль антигенпрезентирующих и фагоцитирующих иммунных клеток в апоптозе структур, являющихся временными в развитии хориоидеи глаза человека, выполняют иммунные клетки CD68 и CD163, что отмечали и другие авторы [4, 15]. Установлено, что в развитии сосудистой системы участвуют митотически делящиеся эндотелиальные клетки, являющиеся местными камбиальными, расположенные непосредственно в стенке растущих капилляров, а формирование стромы радужки, хориоидеи и цилиарного тела происходит за счёт клеток – мигрантов из внутренней стенки глазного бокала. Вопросы механизмов индукции и ингибирования хориокапилляров во многом противоречивы, на современном этапе они являются предметом многочисленных исследований [9–11]. Эмбриональные механизмы ангиогенеза могут проявиться при патологических процессах, развивающихся в глазу, поэтому требуют дальнейшего глубокого изучения [2, 17]. Клинические доказательства о потенциальной перспективности применения современных препаратов в лечении глазной патологии требуют дальнейших исследований. Открытие Рева Г.В. (2011) участия прогениторных нейроглиальных клеток – мигрантов из внутренней стенки глазного бокала в развитии структур прозрачных сред глаза человека, привело к изменению концепций структуры не только хрусталика, стекловидного тела, роговицы, но и концепции развития мембраны Бруха, которую многие авторы считают более ранней, по сравнению с сосудистой, развивающейся структурой [12]. В наших исследованиях, мембрана Бруха формируется раньше других структур хориоидеи, имеет ярко выраженное клеточное строение. Уплотняясь, клетки приобретают веретеновидную форму, длинные отростки, контактирующие между собой. Как и прозрачные среды глаза, мембрана Бруха обладает свойствами барьера для неоваскуляризации и служит препятствием для прорастания сосудов из хориоидеи в фоторецепторный слой сетчатки.

Механизмы ангиогенеза рассматривались многими авторами [8, 13, 16], но так и не был решён вопрос о распределении индукторов и ингибиторов ангиогенеза в хориоидеи. Часть авторов имеет данные о том, что пигментный эпителий имеет специфическое распределение ингибиторов на базальной поверхности и на основании этого был сделан вывод о том, что именно пигментные эпителиоциты вырабатывают вещества, подавляющие ангиогенез. Учитывая роль мем-

браны Бруха, можно сделать вывод о том, что клетки пигментного эпителия получают путём диффузии его от структур, прилежащих к пигментным клеткам. Наличие в почках роста капилляров макрофагов, фенотипированных как CD68, сделан вывод о том, что главным поставщиком фактора роста эндотелия в хориоидеи являются макрофаги, что не противоречит имеющимся данным о том, что при неоваскуляризации хориоидеи при патологии, макрофаги и пигментный эпителий экспрессируют ангиогенные цитокины [7].

Меланизирующиеся клетки в строме и стенке сосудов имеют контакты с макрофагами фенотипов CD68 и CD163, что позволяет сделать вывод о роли макрофагов АПК и моноцитарных в хориоидальном меланогенезе. Меланогенез стромальных пигментных клеток предшествует этим процессам у меланоцитов сосудистой стенки, что подтверждает раннее заселение меланобластами стромы сосудистой оболочки, дифференцировку и специализацию.

Выводы

1. Хориоидея человека развивается на 8 неделе эмбриогенеза. В её развитии принимают участие 2 источника: нейромезенхимный и нейроглиальный. Стволовые прекурсорные клетки нейроглиальной природы занимают положение в передней части сосудистой оболочки и служат источником мембраны Бруха. Из нейромезенхимы формируется строма сосудистой оболочки.

2. Васкуляризация происходит с 10 по 14 неделю. Усложнение структур сосудистой стенки идентифицируется с 18 недели, появляются перicytes и эластический каркас.

3. Мембрана Бруха и беспигментный эпителий имеют морфологические и фенотипические признаки нейроглиальных мигрантов из внутреннего листка глазного бокала.

4. Мембрана Бруха формируется раньше кровеносных сосудов хориоидеи, т.к. функционально определяет вектор роста сосудов и препятствует прорастанию капилляров в фоторецепторный слой сетчатки глаза человека.

5. Мышцы радужки и цилиарного тела идентифицируются с 20 недель плодного периода пренатального онтогенеза. Миоциты представлены 2-мя типами клеток, гладкими и с поперечной исчерченностью.

6. Макрофаги, идентифицируемые в почках роста сосудов в ранний период формирования сосудистого бассейна хориоидеи, являются индукторами для пролиферации эндотелия и имеют фенотип CD68, что говорит об их антигенпрезентирующих свойствах.

7. Эластический каркас сосудов хориоидального бассейна глаза человека хорошо

выражен с 18 недели. Это может обуславливать защитную функцию сосудистой стенки при обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций при изменении кровяного давления в сосудах мозга и сохранности зрительных функций в неблагоприятных условиях повышенного давления.

8. ВМД – это проблема не ангиогенеза, в основе этой патологии, по нашему мнению, лежит системное нарушение физиологической регенерации нейроглии, а также её производных – каковой и является мембрана Бруха, в норме тормозящая прораствание сосудов в ФРК.

Работа выполнена при поддержке Научного Фонда ДВФУ и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м_а от «6» ноября 2013 г.

Список литературы

1. Amissah-Arthur K.N., Panneerselvam S., Narendran N., Yang Y.C. Optical coherence tomography changes before the development of choroidal neovascularization in second eyes of patients with bilateral wet macular degeneration // Eye (Lond). – 2012. – № 26(3). – P. 394–9.
2. Arora K.S., Jefferys J.L., Maul E.A., Quigley H.A. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012. – № 27;53(12). – P. 7813–8.
3. Baba T., McLeod D.S., Edwards M.M., Merges C., Sen T., Sinha D., Luty G.A. VEGF 165 b in the developing vasculatures of the fetal human eye // Dev Dyn. – 2012. – № 241(3). – P. 595–607.
4. Birke K., Lütjen-Drecoll E., Kerjaschki D., Birke M.T. Expression of podoplanin and other lymphatic markers in the human anterior eye segment // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2010. – № 51(1). – P. 344–54.
5. Chan-Ling T., Dahlstrom J.E., Koina M.E., McColm J.R., Sterling R.A., Bean E.G., Adamson S., Hughes S., Baxter L.C. Evidence of hematopoietic differentiation, vasculogenesis and angiogenesis in the formation of human choroidal blood vessels // Eye Res. – 2011. – № 92(5). – P. 361–76.
6. Gendron S.P., Bastien N., Mallet J.D., Rochette P.J. The 3895-bp mitochondrial DNA deletion in the human eye: a potential involvement in corneal ageing and macular degeneration // Mutagenesis. – 2013. – № 28(2). – P. 197–204.
7. Grossniklaus H.E., Ling J.X., Wallace T.M., Dithmar S., Lawson D.H., Cohen C., Elner V.M., Elner S.G., Sternberg P. Jr. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization // Mol Vis. – 2002. – № 21(8). – P. 119–26.
8. Jhanji V., Liu H., Law K., Lee V.Y., Huang S.F., Pang C.P., Yam G.H. Isoliquiritigenin from licorice root suppressed neovascularisation in experimental ocular angiogenesis models // Br J Ophthalmol. – 2011. – № 95(9). – P. 1309–15.
9. Hernandez-Pastor L.J., Ortega A., Garcia-Layana A., Giraldez J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // Am J Health Syst Pharm. – 2008. – № 1;65(19). – P. 1805–14.
10. Figurska M., Robaszkiewicz J., Wierzbowska J. Safety of ranibizumab therapy in wet AMD and the role of vascular endothelial growth factors in physiological angiogenesis // Klin Oczna. – 2010. – № 112(4–6). – P. 147–50.
11. Lubiński W., Mozolewska-Piotrowska K., Krasodomska K., Penkala K., Kazmierczak B., Karczewicz D. Evaluation of treatment efficacy of intravitreal ranibizumab injections in patients with wet type of AMD // Klin Oczna. – 2012. – № 114(3). – P. 187–93.
12. Luty G.A., Hasegawa T., Baba T., Grebe R., Bhutto I., McLeod D.S. Development of the human choriocapillaris // Eye (Lond). – 2010. – № 24(3). – P. 408–15.
13. Machalińska A., Safranow K., Mozolewska-Piotrowska K., Dziedzicko V., Karczewicz D. PEDF and VEGF plasma level alterations in patients with dry form of age-related degeneration—a possible link to the development of the disease // Klin Oczna. – 2012. – № 114(2). – P. 115–20.
14. Motiejūnaite R., Kazlauskas A. Pericytes and ocular diseases // Exp Eye Res. – 2008. – № 86(2). – P. 171.
15. Oh H., Takagi H., Takagi C., Suzuma K., Otani A., Ishida K., Matsumura M., Ogura Y., Honda Y. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1999. – № 40(9). – P. 1891–8.
16. Reva G.V., Reva I.V., Yamamoto T. et al. Role of the neuroglia of human ocular transparent structures in the visual perception concepts // Bull Exp Biol. – Med. – 2013. – № 154(4). – P. 515–520.
17. Sayanagi K., Sharma S., Kaiser P.K. Photoreceptor status after antivascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration // Br J Ophthalmol. – 2009. – № 93(5). – P. 622–6.
18. Wilkinson-Berka J.L., Rana I., Armani R., Agrotis A. Reactive oxygen species, Nox and angiotensin II in angiogenesis: implications for retinopathy // Clin Sci (Lond). – 2013. – № 124(10). – P. 597–615.