

## ПАТОЛОГИЯ РОГОВИЦЫ

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-2-36-41>  
УДК 617.713

## Патогенетические механизмы нарушения эпителизации и формирования персистирующих язв трансплантата у пациентов с деструктивными процессами роговицы после сквозной кератопластики

Н.А. Гаврилова<sup>1</sup>, А.В. Ревещин<sup>3</sup>, С.А. Борзенко<sup>1, 2</sup>, Ю.Ю. Калинин<sup>1</sup>, Е.В. Ковшун<sup>2</sup>,  
А.А. Верзин<sup>2</sup>, Н.С. Гаджиева<sup>1</sup>, О.Е. Тищенко<sup>1</sup>, Р.А. Верзин<sup>1</sup>, М.А. Курицына<sup>1</sup>, Г.В. Павлова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup> ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup> ФГБУ науки «Институт биологии гена РАН», Москва

### РЕФЕРАТ

Кератопластика у пациентов с рецидивирующими деструктивными процессами на сегодняшний день остается одной из наиболее серьезных проблем в офтальмохирургии.

**Цель.** Анализ результатов проведения сквозной кератопластики (СКП) у пациентов с деструктивными процессами роговицы или роговичного трансплантата в зависимости от исходного уровня содержания GDNF и активности MAP-киназного каскада сигнальных путей.

**Материал и методы.** Выполнен анализ результатов СКП у 23 пациентов (34 глаза) с острым деструктивным процессом роговицы или роговичного трансплантата различной этиологии. Срок наблюдения за пациентами составил от 6 мес. до 2 лет. Анализ результатов лечения проводился по состоянию роговичного трансплантата в различные сроки после СКП. Иммуногистохимическое исследование биологического материала (роговичные диски реципиента) проводилось с использованием антител к GDNF, фосфо-ERK1/2, фосфо-JNK1/2, Ki67, GAP43, Bcl2 и Вах.

**Результаты.** При деструктивных процессах роговицы сроки завершения эпителизации трансплантата после СКП в 79% случаев увеличены; при сроках завершения эпителизации трансплантата более 6 и 10 дней после СКП в послеоперационном периоде формируются персистирующая эрозия трансплантата (ПЭТР) с рецидивами (РПЭТР) с последующим изъязвлением в 22 и 89% случаев соответственно.

Офтальмохирургия. – 2018. – № 2. – С. 36–41.

Интенсивность иммуногистохимических реакции с антителами к GDNF, фосфо-ERK1/2, фосфо-JNK1/2 в роговичных дисках при сроках завершения эпителизации до 5, 10 дней и более 10 дней после СКП снижена от умеренно позитивной до слабopоложительной и отрицательной соответственно.

При сроках завершения эпителизации 6-10 дней и отсутствии в последующем ПЭТР интенсивность реакций с антителами к GDNF остается умеренно позитивной, к фосфо-ERK1/2, фосфо-JNK1/2 – слабо позитивной, при наличии в последующем ПЭТР интенсивность всех реакций слабо положительная.

**Заключение.** Выраженность деструктивного патологического процесса и формирование осложнений в послеоперационном периоде после СКП у пациентов с деструктивными процессами роговицы зависят от степени недостаточности GDNF, снижения активности MAP-киназного каскада сигнальных путей, плотности нервных сплетений в собственной ткани роговицы или трансплантате и активности процессов апоптоза.

**Ключевые слова:** сквозная кератопластика (СК), деструктивные процессы роговицы, эпителизация трансплантата, персистирующая эрозия трансплантата (ПЭТР). ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

### ABSTRACT

#### Pathogenetic mechanisms of epithelialization and formation of persistent ulcers of the graft in patients with destructive corneal processes after penetrating keratoplasty

N.A. Gavrilova<sup>1</sup>, A.V. Revishchin<sup>3</sup>, S.A. Borzenok<sup>1, 2</sup>, Y.Y. Kalinnikov<sup>1</sup>, E.V. Kovshun<sup>2</sup>, A.A. Verzin<sup>2</sup>, N.S. Gadzhieva<sup>1</sup>, O.E. Tishchenko<sup>1</sup>, R.A. Verzin<sup>1</sup>, M.A. Kuritsyna<sup>1</sup>, G.V. Pavlova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;

<sup>2</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

<sup>3</sup> The Institute of Gen Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Keratoplasty in patients with recurrent destructive processes in the cornea nowadays remains one of the most serious problems in ophthalmic surgery.

**Purpose.** The analysis of results of penetrating keratoplasty (PK) in patients with destructive processes of the cornea or the corneal

graft depending on the initial level of GDNF and the activity of the MAP kinase cascade of the signaling pathways.

**Material and methods.** The analysis of the results of PK was performed in 23 patients (34 eyes) with acute destructive processes of cornea or the corneal graft in different etiologies. The follow-up period

was from 6 months to 2 years. The analysis of the results of treatment was carried out depending on the condition of the corneal graft at various times after PK.

The immunohistochemical examination of the biological material (corneal disks of the recipient) was performed using antibodies to GDNF, phospho-ERK1 / 2, phospho-JNK1 / 2, Ki67, GAP43, Bcl2 and Bax.

**Results.** The time of epithelialization of the graft after PK in destructive processes of the cornea was increased in 79% of cases. When the epithelialization of the corneal graft was completed more than 6 and 10 days after PK in the postoperative period persistent erosions of the graft (PEG) with ulceration were formed in 22% and 89% of cases, respectively.

The intensity of immunohistochemical reactions with antibodies to GDNF, phospho-ERK1 / 2, phospho-JNK1 / 2 in corneal disks at the epithelialization time of up to 5, 10 days and more eythan 10 days after PK was reduced from moderately positive to weakly positive and negative, respectively.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.- 2018.- No. 2.- P. 36-41.

When the time of epithelialization was completed in 6-10 days and there was not PEGG, the intensity of reactions with antibodies to GDNF remains moderately positive, phospho-ERK1 / 2, phospho-JNK1 / 2 was lightly positive; when there was PEG the intensity of all reactions was weakly positive.

**Conclusion.** The severity of the destructive pathological process in the cornea and postoperative complications after PK in patients with destructive corneal processes depend on the degree of GDNF deficiency, the decrease in the activity of the MAP kinase cascade of signaling pathways; the density of nerve plexuses in the own corneal tissue or corneal graft, and the activity of apoptosis processes.

**Key words:** *penetrating keratoplasty (PK), destructive processes in the cornea, the epithelialization of the graft, persistent erosion of the graft (PEG).* ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.**

## АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным ВОЗ патология роговицы по распространенности занимает пятое место в мире среди причин слепоты и слабовидения [3]. К наиболее тяжелому контингенту относятся пациенты с рецидивирующими деструктивными процессами, обусловленными минимальным регенераторным потенциалом роговицы. Кератопластика у пациентов этой категории в связи с нарушением процесса эпителизации, формированием персистирующих эрозий, изъязвлений и гибелью трансплантата роговицы остается на сегодняшний день одной из наиболее серьезных проблем в офтальмохирургии [1, 2, 7, 10, 16, 18, 20].

С целью формирования комплексов профилактических мероприятий несостоятельности трансплантата и повышения эффективности сквозной кератопластики (СКП) у пациентов с деструктивными процессами роговицы необходимо иметь представление о патогенетических механизмах нарушения эпителизации и формирования персистирующих язв трансплантата.

На сегодняшний день известно достаточно большое количество факторов, участвующих в процессах реиннервации и регенерации роговицы – фактор роста нервов (Nerve growth factor, NGF), нейротрофины-3,-4 (Neurotrophins-3,-4, NT-3,-4), эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor, EGF), фак-

тор роста гепатоцитов (Hepatocyte growth factor, HGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1) и т.д. [4-6, 11-14, 17].

Глиальный нейротрофический фактор (Glial cell-derived neurotrophic factor – GDNF), также как и многие другие, участвует в процессе реиннервации роговицы [13, 15] и через многокомпонентную систему рецепторов стимулирует пролиферативную активность эпителиальных клеток и кератоцитов, которая включает рецептор семейства GDNF альфа-1 (GDNF family receptor alpha 1, GFRα-1), рецептор с тирозинкиназной активностью (receptor tyrosine kinase, RET) и MAP-киназный каскад сигнальных путей (mitogen-activated protein kinase, MAPK) – регулируемую внеклеточным сигналом ERK1/2 киназу (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) и Jun-N-концевую киназу (Jun N-terminal kinase 1/2, JNK1/2) [8, 19]. Для реализации основных эффектов GDNF, также как и других факторов, необходимо наличие достаточного уровня его содержания и определенной активности сигнальных путей.

## ЦЕЛЬ

Анализ результатов проведения СКП у пациентов с деструктивны-

ми процессами роговицы или роговичного трансплантата в зависимости от исходного уровня содержания GDNF и активности MAP-киназного каскада сигнальных путей реализации его действия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объем исследований и общая характеристика клинического материала. Проведен анализ результатов СКП, выполненной у 23 пациентов (34 глаза) с острым деструктивным процессом (язва, перфорация) роговицы или роговичного трансплантата различной этиологии. С деструктивным процессом после перенесенного кератита было 6 чел. (8 глаз), при первичных наследственных и вторичных эндотелиально-эпителиальных дистрофиях роговицы и на фоне аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, синдром Сьегрена) – 8 (12 глаз) и 9 чел. (14 глаз) соответственно.

Рекератопластика была выполнена в 12 (36%) случаях, из них повторно и в третий раз – в 8 (67%) и 4 (33%) случаях соответственно. В 4 (33%) случаях рекератопластика была выполнена в сроки до года после предыдущей пересадки в связи с угрозой или перфорацией трансплантата.

## Для корреспонденции:

Тищенко Ольга Евгеньевна, ассистент кафедры глазных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
E-mail: olga-tishchenko@yandex.ru

В качестве донорского материала использовали роговицы, полученные от доноров-трупов (возраст 22-55 лет), консервированные в среде Борзенка-Мороз (Раствор для хранения роговицы, ТУ № 9398-013-29039336-2008, производитель ООО «НЭП «Микрохирургия глаза») со средней плотностью эндотелиальных клеток  $2787,8 \pm 95,3$  кл/мм<sup>2</sup>.

До хирургического лечения всем пациентам в полном объеме проводилось этиотропное и патогенетически направленное лечение. После СКП проводилось стандартное медикаментозное лечение (антибактериальные, неспецифические противовоспалительные средства, кератопротекторы), при наличии признаков активации герпетической инфекции или риске таковой (офтальмогерпес или экстраокулярный герпес в анамнезе) – противовирусная терапия.

Проводилось стандартное офтальмологическое обследование пациентов. Анализ результатов лечения проводился по состоянию роговичного трансплантата в различные сроки после СКП.

Срок наблюдения за пациентами составлял от 6 мес. до 2 лет.

Иммуногистохимическое исследование биологического материала. Образцы трепанированных роговичных дисков реципиента собирались в 1,5 мл пробирки типа эппендорф с 500 мкл ТЕ-буфера, после чего материал погружали в раствор формальдегида в фосфатном буфере. После 60-минутной фиксации материал помещали в антифриз и хранили при -20° С. Для иммуногистохимического исследования материал пропитывали в 30% сахарозе и с помощью криостата изготавливали срезы толщиной 20 микрон. Свободно плавающие срезы обрабатывали в растворах первичных антител к GDNF фосфо-ERK1/2, фосфо-JNK1/2 (Santa Cruz Biotechnology, США), антиапоптозному фактору Bcl2 и его антагонисту Вах (Abscam, Великобритания), белковому маркеру пролиферации Ki67 (Novocastra Laboratories, Великобритания), маркеру периферических нервных волокон GAP43 (Acris Antibodies, США) на 24 часа при 4° С. Затем после промывки в фосфатно-солевом буфере срезы на 1 час погружали в рас-

твор вторичных антител против иммуноглобулина животного – хозяина первичных антител, конъюгированных с флуоресцентным красителем Техасским красным или Су2. После промывки в фосфатном буфере срезы подкрашивали ядерным флуоресцентным красителем бисбензидом (H 33342, Sigma, США), монтировали на предметных стеклах, заключали под покровное стекло с глицерином. Срезы анализировали и фотографировали с помощью инвертированного флуоресцентного микроскопа Olympus IX81 (Япония), снабженного цифровой камерой D-70 (ФРГ).

«Неинформированный наблюдатель» проводил анализ одинаково экспонированных цифровых микрофотографий и оценивал уровень экспрессии исследованных антигенов в роговице по 5-балльной шкале (равномерная интенсивная положительная – 5 баллов, положительная – 4 балла, умеренно положительная – 3 балла, слабоположительная – 2 балла, фрагментарная слабоположительная – 1 балл, отрицательная – негативная – 0 баллов). Плотность распределения пролиферирующих клеток эпителия определяли посредством подсчета Ki67-иммунопозитивных клеток с последующим измерением площади эпителия на исследованном срезе. Иннервацию стромы роговицы оценивали с помощью подсчета пересечений Gap43 иммунопозитивных волокон с радиусами Мерца в рамке 50x25 микрон и вычисления длины волокон на единицу площади стромы (мм/мм<sup>2</sup>) на данном срезе [9]. Достоверность различий оценивали с помощью одностороннего критерия ANOVA с использованием программы GraphPad – Prism.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от сроков и стабильности эпителизации трансплантата пациенты были разделены на несколько групп: в 1-й группе (7 случаев) эпителизация роговичного трансплантата завершилась в течение 1-5 суток после операции, во 2 – группе (9 случаев – 26%) в течение 6-10 суток, в 3 – группе (18 случаев – 53%) эпителизация не была за-

вершена в течение более чем 10 дней (первично персистирующая эрозия трансплантата роговицы – ППЭТР), в 5 случаях – более 1 мес. (длительно первично персистирующая эрозия трансплантата роговицы – ДПЭТР), размер дефекта роговичного трансплантата составлял от 3,0 до 6 мм.

В результате проведения динамического наблюдения за пациентами было установлено, что у пациентов с ППЭТР после СКП в дальнейшем часто развивается персистирующая эрозия трансплантата (ПЭТР) с рецидивами (РПЭТР).

В 1 группе осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось, во 2 группе в 2 случаях (22%) была выявлена ПЭТР с последующим изъязвлением. В 3 группе в 17 случаях (89%) наблюдалась ПЭТР: в первые 6 мес. после СКП в 65% случаев (11 глаз) с рецидивами в 5 случаях; после 6 мес. – в 35% (6 глаз) с рецидивом в 1 случае.

У пациентов с завершением эпителизации трансплантата до 10 дней и отсутствием развития ПЭТР в дальнейшем (14 глаз) частота прозрачного и полупрозрачного прижизненного наблюдения наблюдалась в 67% случаев (10 глаз), у пациентов с развитием ПЭТР и РПЭТР (19 глаз) – в 31% случаев (6 глаз), причем преимущественно в случаях (4 глаза) с формированием ПЭТР в сроки до 6 мес. после операции.

При проведении сравнительного анализа результатов хирургического лечения пациентов и предварительно полученных данных иммуногистохимического исследования периферических отделов трепанированных роговичных дисков было установлено, что у всех пациентов 1 группы в эпителии удаленной роговицы наблюдалась умеренная позитивная реакция с антителами к GDNF (кластеры GDNF-позитивных клеток чередовались с GDNF-негативными базальными клетками) (рис. 3а) и к фосфо-ERK1/2, в строме – к фосфо-JNK1/2 (по 3 балла) (рис. 1), что свидетельствовало о наличии умеренно выраженной пролиферативной активности эпителиоцитов и кератоцитов за счет GDNF и MAP-киназного каскада сигнальных путей. Подтверждением этого являлось значительно более высо-

кое, чем у пациентов 2 и 3 групп, количество Ki67-иммунопозитивных клеток в периферических отделах трепанированных роговичных дисков – в эпителии –  $620 \pm 25$ , в стро-  
ме  $291 \pm 11$ . Плотность нервных волокон в периферических отделах трепанированных роговичных дисков составляла –  $32 \pm 4$  мм волокон на  $1 \text{ мм}^2$  поверхности среза (рис. 2). Иммуногистохимическая реакция с антителами к Bcl2 была умеренно-или слабоположительная, к Вах – положительная, что свидетельствовало об активации процессов апоптоза (рис. 4а, б).

Во 2 группе пациентов в 5 случаях (группа 2а) была умеренно позитивная реакция с антителами к GDNF (рис. 3б) и слабоположительная реакция с антителами к фосфо-ERK1/2 и фосфо-JNK1/2 (рис. 1), что свидетельствовало о более низкой активности MAP-киназного каскада сигнальных путей. В 4 случаях (группа 2б) (1 глаз ПЭТР в последующем, 2 глаза – рекератопластика, 1 глаз – рекератопластика и ПЭТР в последующем) реакция была слабоположительная уже со всеми антителами (рис. 1, рис. 3в). Количество Ki67-иммунопозитивных клеток у пациентов 2 группы в эпителии было достоверно меньше (рис. 5б), чем у пациентов 1 группы ( $315,8 \pm 15$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает более длительные сроки эпителизации; в стро-  
ме в подгруппе 2а достоверно не отличалось ( $301,7 \pm 10$ ,  $p > 0,05$ ), в группе 2б было достоверно меньше ( $245,7 \pm 14$ ,  $p < 0,05$ ). Плотность нервных волокон в периферических отделах трепанированных роговичных дисков в группах 2а (рис. 5а) и 2б составляла  $16,4 \pm 2,1$  и  $8,1 \pm 1,3$  волокон на  $1 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Bcl2 наблюдалась в отдельных фрагментах и была слабоположительная, к Вах – положительная, как и в 1 группе пациентов (рис. 1).

В 3 группе пациентов в 10 случаях (рекератопластика во второй раз – 3 глаза, в третий раз – 1 глаз) иммуногистохимическая реакция со всеми антителами была слабоположительная в отдельных фрагментах, в 8 случаях реакция практически отсутствовала, это были 4 глаза со сроком завершения эпителизации трансплантата более месяца, 4 и 2 глаза с реке-

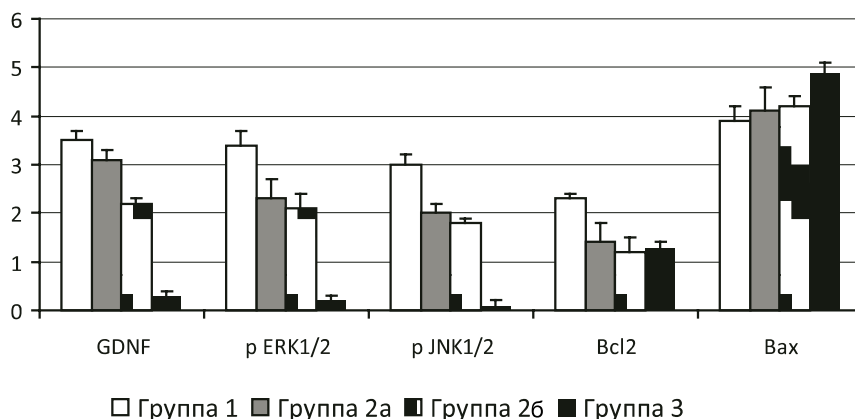


Рис. 1. Средняя балльная (по 5-балльной шкале) оценка результатов иммуногистохимического окрашивания эпителия и стромы роговицы с применением антител к GDNF, pERK1/2, Bcl2 и Вах

Fig. 1. Average score (a 5-point scale) evaluation of the results of immunohistochemical staining of the epithelium and stroma of the cornea using antibodies to GDNF, pERK1 / 2, GAP43, Bcl2 and Вах

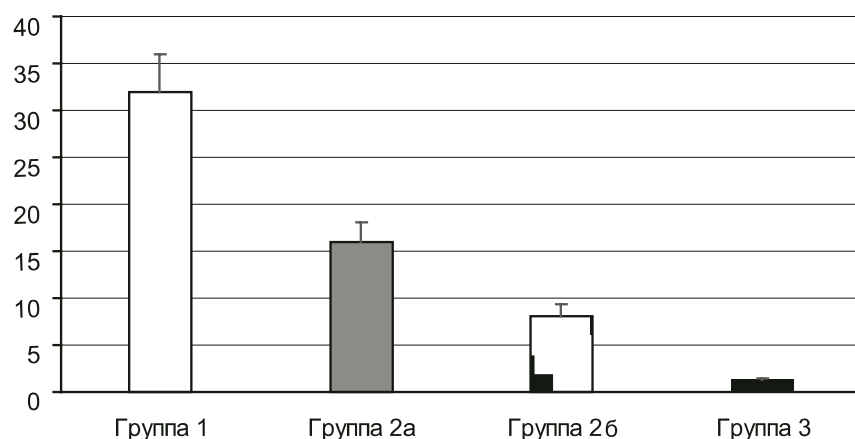


Рис. 2. Средние значения плотности волокон (GAP43) в стро-  
ме роговицы (миллиметры на квадратный миллиметр среза)

Fig. 2. Average values of fiber density (GAP43) in the corneal stroma (millimeters per square millimeter of section)

ратопластикой во второй и третий раз соответственно (рис. 1, рис. 3г).

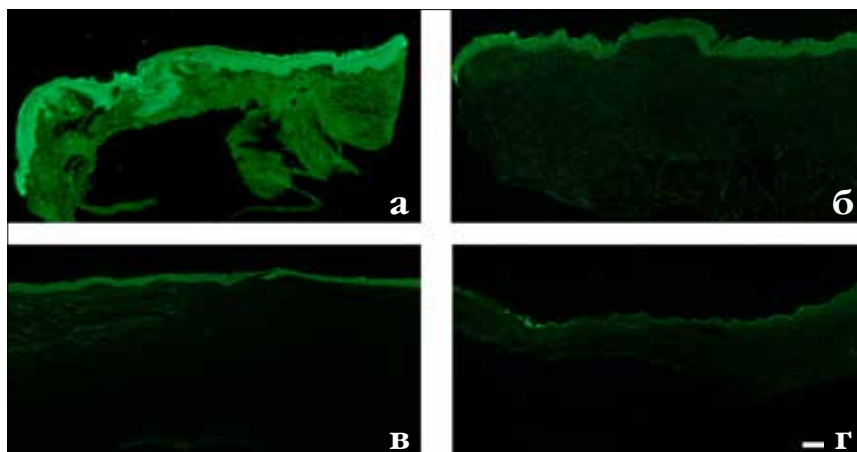
Количество Ki67-иммунопозитивных клеток в эпителии периферических отделов трепанированных роговичных дисков было  $65,5 \pm 5,1$ , в стро-  
ме –  $98 \pm 6,5$ . Плотность нервных волокон в периферических отделах трепанированных роговичных дисков составляла  $1,3 \pm 0,2$  волокон на  $1 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,05$ ), наиболее низкие значения наблюдались у пациентов при рекератопластике (рис. 2).

Иммуногистохимическая реакция с антителами к Bcl2 была практически отрицательная, к Вах – положительная интенсивная и равномерная (рис. 1).

Между суммарным показателем реакций с антителами к GDNF, фос-

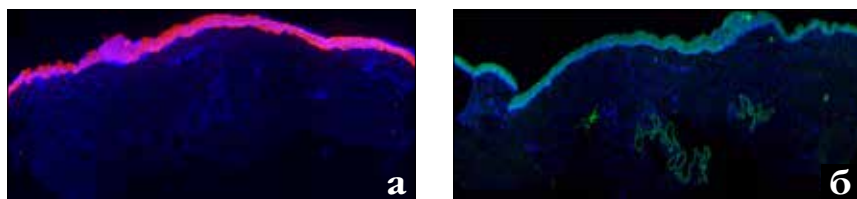
фо-ERK1/2 и фосфо-JNK1/2 и показателем количества GAP43 иммунопозитивных нервных волокон выявлено наличие положительной корреляционной зависимости ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,05$ ), т.е. чем больше снижен уровень GDNF и больше выражена недостаточность MAP-киназного каскада сигнальных путей, тем меньше плотность нервных сплетений в собственной ткани роговицы или трансплантате.

Наличие корреляционной зависимости выявлено также между показателем реакции с антителами к GDNF и показателями реакций с антителами к Bcl2 ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ) и Вах ( $r = -0,85$ ;  $p < 0,05$ ), т.е. при снижении уровня GDNF снижается уровень антиапоптозных факторов и запускаются процессы апоптоза.



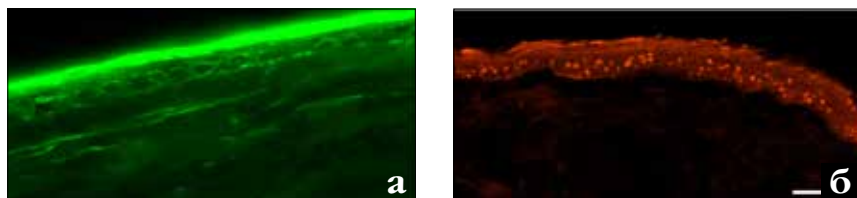
**Рис. 3.** Иммуногистохимическая окраска антителами против GDNF (зеленая флуоресценция) трепанированных роговичных дисков больных группы 1 (а), 2а (б), 2б (в) и 3 (г). Масштаб на г – 100 микрометров

**Fig. 3.** Immunohistochemical staining with anti-GDNF antibodies (green fluorescence) of trephined corneal discs in group 1 (a), 2a (b), 2b (c) and 3 (d) patients. The scale on d is 100 micrometers



**Рис. 4.** Иммуногистохимическая окраска трепанированного роговичного диска больного из группы 1 антителами против Bcl2 (а – красная флуоресценция) и Bax (б – зеленая флуоресценция). Ядра клеток подкрашены бисбензимином (голубая флуоресценция). Масштаб на б – 100 микрометров

**Fig. 4.** Immunohistochemical staining of the trephined corneal disc of a patient from the group 1 with antibodies against Bcl2 (a – red fluorescence) and Bax (b – green fluorescence). The scale at b is 100 micrometers



**Рис. 5.** Иммуногистохимическая окраска трепанированного роговичного диска больного из группы 2а с помощью антител против GAP43 (а – зеленая флуоресценция) и больного группы 2б с помощью антител против Ki67 (б – красная флуоресценция). На а видны GAP43-иммунопозитивные нервные волокна возле эпителиального слоя. На б видны многочисленные Ki67-иммунопозитивные ядра пролиферирующих клеток эпителия. Масштаб на б – 100 микрометров

**Fig. 5.** Immunohistochemical staining of the trephined corneal disc of the patient from the group 2a with antibodies against GAP43 (a – green fluorescence) and patient group 2b with antibodies against Ki67 (b – red fluorescence). On a numerous GAP43-immunopositive nerve fibers are visible near the epithelial layer. Numerous Ki67-immunopositive proliferating epithelial cells are visible on b. The scale at b is 100 micrometers

## ВЫВОДЫ

1. При деструктивных процессах роговицы сроки завершения эпителизации трансплантата после СКП в 79%

случаев увеличены; при сроках завершения эпителизации трансплантата более 6 и 10 дней после СКП в послеоперационном периоде формируются ПЭТР, РПЭТР с последующим изъязвлением в 22 и 89% случаев соответственно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гурко В.В., Фабрикантов О.Л. Сквозная кератопластика при перфорациях роговицы различного генеза // Практическая медицина. – 2012. – № 4-1 (59). – С. 91-94.

2. Дрожжина ГИ, Тройченко ЛФ, Драгомирецкая ЕИ. Нарушение регенерации роговицы после оперативных вмешательств на глазном яблоке и внутричерепных операций // Офтальмологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 8-14.
3. Информационный бюллетень ВОЗ. Электронный ресурс. – 2009. – Май. – № 282. – Режим доступа: <http://whodc.mednet.ru/rii/bulletin>.
4. Aloe L, Tirassa P, Lambiase A. The topical application of nerve growth factor as a pharmacological tool for human corneal and skin ulcers // Pharmacol Res. – 2008. – Vol. 57 (4). – P. 253-258.
5. Brown S.M., Lamberts D.W., Reid T.W., Nishida T. et al. Neurotrophic and anhidrotic keratopathy treated with substance P and insulinlike growth factor 1 // Arch Ophthalmol. – 1997. – Vol. 115. – P. 926-927.
6. Chaudhary S, Namavari A, Yeo L, Chang J.H. et al. Neurotrophins and nerve regeneration-associated genes are expressed in the cornea after lamellar flap surgery // Cornea. – 2012. – Vol. 31 (12). – P. 1460-1467.
7. Foerster C.G., Langenbucher A, Cursiefen C. et al. Delayed epithelial healing after keratoplasty for lattice dystrophy // Cornea. – 2007. – Vol. 26. – P. 1182-1183.
8. Hanke M, Kruse F, Paulista M. et al. Use of GDNF for treating corneal defects. US patent 20030166537A1. – 2003. – Sept. 4.
9. Howard C.V., Reed M.G. Unbiased Stereology: Three-dimensional Measurement in Microscopy. – Oxford: Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2005. – 277 p.
10. Kawamoto K, Morishige N, Yamada N. et al. Delayed corneal epithelial wound healing after penetrating keratoplasty in individuals with lattice corneal dystrophy // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 142. – P. 173-174.
11. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G. et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers // N Engl J Med. – 1998. Vol. 338. – Vol. 1174-1180.
12. Lee H.K., Ryu I.H., Seo K.Y., Hong S. et al. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113 (2). – P. 198-205.
13. Madduri S, Papalozos M., Gander B. Synergistic effect of GDNF and NGF on axonal branching and elongation in vitro // Neurosci Res. – 2009. – Vol. 65 (1). – P. 88-97.
14. Müller L.J., Marfurt C.F., Kruse F. Corneal nerves: structure, contents and function // Exp eye Research. – 2003. – Vol. 76. – P. 521-542.
15. Namavari A., Chaudhary S., Sarkar J. et al. In vivo serial imaging of regenerating corneal nerves after surgical transection in transgenic thy1-YFP mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52. – P. 8025-8032.
16. Reidy J.J., Paulus M.P., Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment // Cornea. – 2000. – Vol. 19, № 6. – P. 767-771.
17. Shaheen B.S., Bakir M., Jain S. Corneal nerves in health and disease // Surv. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 59, № 3. – P. 263-285.
18. Wagoner D., Ba-Abbad R, Al-Mohaimed M. et al. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival // Cornea. – 2009. – Vol. 28. – P. 385-394.
19. You L, Ebner S., Kruse F.E. Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) – induced migration and signal transduction in corneal epithelial cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42, № 11. – P. 2496-2504.
20. You L, Kruse F.E., Volcker H.E. Neurotrophic factors in the human cornea // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41, № 3. – P. 692-702.

Поступила 26.03.2018

## КНИГИ



Под ред. проф. В.Г. Копяевой

## ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

Глазные болезни. Учебник / Под ред. проф. В.Г. Копяевой. – М.: Издательство «Офтальмология», 2018. – 495 с.: ил. (Учеб. лит. для студентов мед. вузов).

Учебник «Глазные болезни» под редакцией профессора В.Г. Копяевой составлен в соответствии с программой медицинских вузов по офтальмологии. Содержание учебника удовлетворяет требованиям федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования. Издается с 2002 г. по инициативе Департамента образовательных медицинских учреждений и кадровой политики МЗ РФ, рекомендован Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию в вузах России, был удостоен диплома и медали Всероссийского выставочного центра. Выпущено 3 издания: 2002, 2008, 2012 г.

В настоящем, четвертом дополненном издании учтены рекомендации ведущих ученых России, отражены новые организационные формы и новые принципы консервативного и хирургического лечения глазных болезней с использованием современных лазерных, биологических и физических факторов воздействия, приведены данные о зрительном компьютерном синдроме. Систематизированы современные данные по основным разделам. Для удобства изучения глазных болезней в каждой главе дано краткое описание тонкой структуры отдельных частей глаза, предваряя клинические симптомы частной патологии. Наряду с этим представлена общая анатомия всего глазного яблока, орбиты и придаточного аппарата с описанием кровоснабжения, иннервации, звеньев зрительного пути и зрачкового рефлекса. Приведены специальные методы исследования органа зрения и современные методы лечения заболеваний глаз.

Четвертое издание учебника – это углубленная версия для студентов медицинских вузов и базовое пособие для ординаторов и практикующих врачей.

Адрес издательства «Офтальмология»:  
127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.  
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.  
E-mail: [publish\\_mntk@mail.ru](mailto:publish_mntk@mail.ru)